



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SOMATOSTATINA EUMEDICA 250 mcg
SOMATOSTATINA EUMEDICA 3 mg
SOMATOSTATINA EUMEDICA 6 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

SOMATOSTATINA EUMEDICA 250 mcg:

Un vial de polvo liofilizado de acetato hidratado de somatostatina, correspondiente a 250 mcg de sustancia activa, y una ampolla de 1 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9 % en agua para inyección.

SOMATOSTATINA EUMEDICA 3 mg:

Un vial de polvo liofilizado de acetato hidratado de somatostatina, correspondiente a 3 mg de sustancia activa, y una ampolla de 1 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9 % en agua para inyección.

SOMATOSTATINA EUMEDICA 6 mg:

Un vial de polvo liofilizado de acetato hidratado de somatostatina, correspondiente a 6 mg de sustancia activa, y una ampolla de 1 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9 % en agua para inyección.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

SOMATOSTATINA EUMEDICA se presenta en un vial con polvo liofilizado de acetato hidratado de somatostatina para uso intravenoso y una ampolla de 1 ml de suero fisiológico, para reconstituir la solución inyectable en el momento de su utilización.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Somatostatina está indicada en adultos para:

- El tratamiento de hemorragias digestivas por ruptura de varices esofágicas. Deberá aplicarse en todo caso en conjunción con las demás medidas (escleroterapia, cirugía, etc) a las que complementa pero no reemplaza.
- Como adyuvante en el tratamiento de las fístulas pancreáticas secretoras de al menos 500 ml al día.

4.2. Posología y forma de administración

Dada su vida media corta, 1 a 2 minutos, SOMATOSTATINA EUMEDICA debe administrarse mediante infusión intravenosa continua y uniforme para mantener los niveles plasmáticos.



SOMATOSTATINA EUMEDICA debe reconstituirse con suero fisiológico inmediatamente antes de su utilización, y adicionar la solución resultante al líquido de perfusión.

Adultos:

La dosis recomendada es 3,5 mcg/kg/hora, o normalmente 6 mg/24 horas para un paciente de 75 kg de peso, administrada como una infusión continua de 250 mcg/hora. Se debe ajustar el ritmo a 12 horas o 24 horas (para 3 mg y 6 mg respectivamente).

Ancianos:

Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes ancianos con insuficiencia renal grave (ver más adelante, pacientes con insuficiencia renal).

Niños y adolescentes:

No se han realizado estudios clínicos adecuados que establezcan la seguridad y eficacia de la SOMATOSTATINA EUMEDICA en niños y adolescentes. Por tanto no se recomienda el uso en esta población de pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina \leq 30 ml/min):

La dosis se debe reducir a 1,75 mcg/kg/hora en una infusión continua y 1,75 mcg/kg para un bolo inicial.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes solamente con insuficiencia hepática.

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes después de la interrupción del tratamiento.

En el tratamiento de las hemorragias gastrointestinales y por ruptura de varices esofágicas, inmediatamente después del inicio de la infusión continua, se administrará una dosis de carga de 250 mcg, mediante inyección intravenosa lenta, en un tiempo de unos 3 minutos, para evitar la aparición de náuseas y sensación de calor. DURANTE LA ADMINISTRACION DE LA DOSIS DE CARGA DEBE MONITORIZARSE ESTRECHAMENTE LA PRESION ARTERIAL. Para esta indicación, la duración mínima del tratamiento es de 48 horas y la duración máxima de 120 horas (5 días).

Las fístulas pancreáticas requieren un tratamiento más prolongado y no es necesaria la administración de un bolo inicial. El cierre de las fístulas suele obtenerse en la mayoría de los paciente entre los 7 y 14 días de tratamiento, aunque son posibles períodos más cortos o más largos. Hay que tener en cuenta que, si bien la somatostatina reduce el débito de la fístula y puede facilitar el cuidado de la piel del estoma, no incrementa el número de cierres de las fístulas y, por lo tanto, no reduce la proporción de pacientes que finalmente precisan el cierre quirúrgico de las mismas. Asimismo no sustituye a las medidas habituales de tratamiento. Con objeto de evitar posibles efectos de rebote después de la curación, debe infundirse la mitad de dosis (1,75 mcg/kg/hora) durante las 48 horas siguientes.

En todos los casos, debería monitorizarse el paciente después de la retirada del tratamiento.

El tratamiento con somatostatina se administra preferentemente en la unidad de cuidados intensivos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la somatostatina o análogos de la somatostatina.

Embarazo, parto y lactancia (ver sección 4.6)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

SOMATOSTATINA EUMEDICA es de uso hospitalario.

Se debe administrar la mitad de la dosis recomendada a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min).

Los pacientes bajo tratamiento con SOMATOSTATINA EUMEDICA deben mantenerse bajo observación médica estricta. La infusión debe administrarse de manera lenta, durante al menos 1 minuto. La infusión se debe administrar continuamente. Al comienzo de la infusión, puede producirse hipoglucemia, posiblemente seguida 2 ó 3 horas después de un aumento de la glucemia, debido a la alteración en el balance de las hormonas contrarreguladoras, insulina y glucagon. Por esta razón, los niveles de glucosa sanguínea se deben controlar cada 4 a 6 horas.

Se recomienda precaución en el caso de la administración simultánea de cualquier forma de azúcar (ver sección 4.5 Interacciones y otras formas de interacción).

La somatostatina puede inducir los siguientes efectos cardiovasculares de tipo farmacodinámicos: hipertensión sistémica transitoria, reducción transitoria del gasto cardiaco, aumento de la presión arterial pulmonar, aumento de la presión venosa central, hipotensión sistémica, bradicardia, bloqueo auriculoventricular.

Por consiguiente, se deben monitorizar los signos vitales del paciente durante la fase inicial de la administración de somatostatina, especialmente después de una inyección de un bolo. Debe prestarse atención en pacientes con un estatus cardiovascular comprometido o historia de arritmia cardiaca, quienes pueden no ser capaces de compensar estos efectos.

Se recomienda la realización de chequeos regulares de la función renal y de los electrolitos plasmáticos ya que durante el tratamiento con somatostatina disminuyen el porcentaje de filtración glomerular, el flujo de orina y los niveles plasmáticos de sodio.

La somatostatina produce la inhibición de la absorción intestinal de ciertos nutrientes. SOMATOSTATINA EUMEDICA también inhibe la secreción de otras hormonas gastrointestinales. La interrupción brusca de la infusión puede provocar un efecto rebote, especialmente en pacientes tratados por fístulas. Por tanto, después de la curación de la fístula, solo se debe administrar la mitad de la dosis en infusión en las 48 horas siguientes, con el objeto de prevenir un posible efecto rebote.

Se deben tener en cuenta, durante el seguimiento de los pacientes después de la interrupción del tratamiento los efectos de la somatostatina sobre los signos vitales, glucemia, y función renal.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Teniendo en cuenta el amplio rango de efectos farmacodinámicos de la somatostatina sobre varios sistemas de regulación, hay posibilidad de muchas interacciones farmacodinámicas.

Las interacciones farmacodinámicas con posible relevancia clínica que se han observado con los fármacos que también influyen en la regulación de la glucosa plasmática, el nivel de renina plasmática y la presión arterial, demostrando que la somatostatina puede modificar los efectos de estos fármacos sobre estos parámetros.

La administración simultánea de cualquier forma de azúcar (incluyendo solución de glucosa, solución de fructosa o nutrición parenteral total) favorece las alteraciones glucémicas y requieren una más estrecha monitorización de la glucosa sanguínea. Se puede requerir la administración de insulina.

Se han descrito algunos casos de sinergia con cimetidina.

Prolonga el efecto hipnótico de los barbitúricos y potencia la acción del pentetrazol por lo que no debe administrarse somatostatina junto con dichos fármacos, sino que deben suspenderse los tratamientos ya iniciados.

4.6. Embarazo y lactancia

La somatostatina por su acción inhibitoria sobre la secreción de la hormona de crecimiento está contraindicada en el embarazo, durante el parto y la lactancia. En el caso de que sea necesario administrarla a una madre lactante, se suspenderá la lactancia natural.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No procede.

4.8. Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han notificado espontáneamente. La frecuencia se define como sigue: muy frecuente $\geq 1/10$; frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuente $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; rara $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$; a $\geq 1/10000$; muy rara $< 1/10000$; desconocida, no se puede determinar con los datos disponibles. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos cardíacos:

Poco frecuente: bradicardia

Desconocida: bloqueo auriculoventricular, arritmia, extrasístole ventricular

Trastornos gastrointestinales:

Frecuente: dolor abdominal, náusea

Poco frecuente: diarrea

Desconocido: vómito

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuente: hiperglucemia

Poco frecuente: hipoglucemia

Trastornos vasculares:

Frecuente: sofocos

Poco frecuentes: hipertensión, hipotensión

La interrupción brusca de la infusión continua, puede causar un efecto rebote de la enfermedad tratada, especialmente en pacientes tratados por fístula.

4.9. Sobredosis

a) Síntomas

Los casos notificados de sobredosis con somatostatina no revelaron otros riesgos de seguridad que los efectos adversos observados a las dosis recomendadas.

b) Tratamiento de la sobredosis

Se recomienda en caso de sobredosis de somatostatina, la monitorización estrecha del nivel de glucosa en sangre, de los parámetros cardiovasculares, de la función renal y de los electrolitos plasmáticos.

Después de la interrupción de la infusión intravenosa de somatostatina administrada a dosis terapéutica, la semivida de la somatostatina en sangre es de 2 minutos.

El tratamiento de la sobredosis es sintomático, no se conoce un antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

La somatostatina es un polipéptido de 14 aminoácidos que se aisló originalmente del hipotálamo de animales y que después se ha encontrado en las células epiteliales y fibras nerviosas de todo el sistema digestivo. La somatostatina de síntesis UCB es el polipéptido idéntico a la hormona natural.

La somatostatina interviene en la regulación de las secreciones de los sistemas endocrino y exocrino y de la motilidad gastrointestinal. Administrada a dosis farmacológicas inhibe la función, motilidad y secreciones gastrointestinales y reduce el flujo sanguíneo esplácnico sin incremento paralelo de la presión sistémica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En voluntarios sanos, la vida media sanguínea de la somatostatina es de unos 2 minutos (1,1 a 3,0 minutos). Los niveles se estabilizan no más allá de los 15 minutos y las concentraciones medias obtenidas dependen de la velocidad de la infusión. Cuando se administra a las dosis usuales recomendadas (250 mcg/hora), estos niveles varían entre 300 y 3.000 pg/ml. Bajo estas circunstancias, el aclaramiento metabólico es de unos 2.000 ml/minuto.

La insuficiencia hepática no parece influenciar sustancialmente el aclaramiento metabólico de la somatostatina, mientras que la insuficiencia renal si lo hace.



La cinética es similar en pacientes diabéticos no obesos y no insulino dependientes y en voluntarios sanos.

La administración subcutánea proporciona niveles sanguíneos muy bajos de somatostatina.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

- La dosis letal 50 (DL50) obtenida por vía intravenosa en el ratón es de unos 31,7 mg/kg en los machos y de 26,5 mg/kg en las hembras. En relación a estas cifras, la dosis de carga de 250 mcg que se administra en humanos, correspondiente a la dosis de 3,5 mcg/kg, es unas 10.000 veces inferior a la DL50 en el ratón.
- La dosis letal 50 (DL50) por vía intravenosa en ratas es de 22 mg/kg (22 mg/kg en los machos y 23 mg/kg en las hembras).
- La somatostatina inyectada localmente junto al centro respiratorio de los gatos les deprime intensamente la respiración.

Toxicidad crónica

- De siete mandriles a los que se administró somatostatina de una manera crónica para investigaciones posteriores, seis murieron de trombocitopenia pero las plaquetas y los factores de coagulación fueron normales en el superviviente. En animales no tratados previamente, la infusión de somatostatina (0,8 mcg/kg/minuto durante 2 horas) produjo una disminución plaquetar transitoria sin disminución del tiempo de sangría.
- La administración intravenosa de somatostatina en el perro acortó el tiempo de coagulación sanguínea, disminuyó el número de plaquetas y aumentó el fibrinógeno plasmático. También se observó disminución de la actividad fibrinolítica de las euglobulinas, incremento de la actividad antiplasmina y de los niveles de plasminógeno. Estas alteraciones son típicas de los estados de hipercoagulabilidad.
- Estos datos parcialmente contradictorios, obtenidos en mandriles y perros, sugieren que la administración de somatostatina podría afectar a la coagulación, lo que no se ha podido confirmar en humanos.

Administración intratecal y epidural

- Cuando se administra intratecalmente aparecen efectos tóxicos a las dosis de 100 mcg/kg en las ratas y a 150 mcg/kg en los perros.
- La administración intratecal de 20 mcg de somatostatina causó la muerte, por fallo respiratorio, a 4 de 6 ratas.
- A 10 perros se les administró por vía epidural 6 mg de somatostatina por día durante 28 días. Se observó fibrosis epidural en 6 casos (también en 2 de los 3 perros control con suero fisiológico). También se observaron tres inflamaciones epidurales ligeras (versus 1) y una severa (versus 0). Se presentaron 3 veces (versus 1) cambios discretos no inflamatorios.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Para la liofilización se utiliza agua para inyección como solvente, pero ésta no está presente en el vial del producto terminado.

La ampolla de suero fisiológico contiene cloruro de sodio y agua para inyección.

6.2 Incompatibilidades

La somatostatina es inestable a pH alcalino, por lo que se evitará su dilución en soluciones de pH superior a 7,5.

6.3. Período de validez

SOMATOSTATINA EUMEDICA inyectable: 3 años.

Solución reconstituida con 1 ml de suero fisiológico: 24 horas.

Dilución del vial reconstituido en 1.000 ml de suero fisiológico (infusión): 48 horas

6.4. Precauciones especiales de conservación

La especialidad debe almacenarse a temperaturas que no superen los 25°C.

La solución reconstituida debe protegerse de la luz y mantenerse a una temperatura no superior a 25°C.

Para las condiciones especiales de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Envase primario

El polvo liofilizado está contenido en un vial de vidrio incoloro (tipo II de la F. Eur. 2ª Ed.), con tapón para liofilizados (F. Eur. 2ªEd.) y sellado con una cápsula de aluminio.

La ampolla es de vidrio incoloro (tipo I F. Eur. 2ª Ed.).

Tapón para liofilizados

Tipo de material: goma de bromobutilo.

Construcción: elaborado por moldeo.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

- Tomar el vial de SOMATOSTATINA EUMEDICA.
- Disolver con 1 ml de suero fisiológico.
- Inyectar la preparación en la botella de perfusión.



- Ajustar la velocidad de infusión al ritmo prescrito.

7. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN, DE LA COMERCIALIZACIÓN Y DEL FABRICANTE DE LA ESPECIALIDAD

EUMEDICA N.V.
Avenue Winston Churchill 67
1180 Bruselas - Bélgica

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

| | |
|---------------------------------|--------|
| SOMATOSTATINA EUMEDICA 250 mcg: | 60.163 |
| SOMATOSTATINA EUMEDICA 3 mg: | 60.107 |
| SOMATOSTATINA EUMEDICA 6 mg: | 61.301 |

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN /RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

| | |
|---------------------------------|---------------------------|
| SOMATOSTATINA EUMEDICA 250 mcg: | 10.12.1993/Diciembre 2005 |
| SOMATOSTATINA EUMEDICA 3 mg: | 04.10.1994/Diciembre 2005 |
| SOMATOSTATINA EUMEDICA 6 mg: | 27.12.1996/Diciembre 2005 |

10. FECHA DE LA APROBACIÓN / ÚLTIMA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2009