

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Somatostatina NORMON 0,25 mg polvo y disolvente para solución para perfusión EFG.

Somatostatina NORMON 3 mg polvo y disolvente para solución para perfusión EFG.

Somatostatina NORMON 6 mg polvo y disolvente para solución para perfusión EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Somatostatina NORMON 0,25 mg polvo y disolvente para solución para perfusión EFG.

Cada vial de polvo liofilizado contiene 0,25 mg de Somatostatina (DOE) base, en forma de acetato hidratado.

Cada ampolla de disolvente contiene 1 ml de solución de cloruro de sodio 0,9%.

Excipientes con efecto conocido: 3,54 mg de sodio.

Somatostatina NORMON 3 mg polvo y disolvente para solución para perfusión EFG.

Cada vial de polvo liofilizado contiene 3 mg de Somatostatina (DOE) base, en forma de acetato hidratado.

Cada ampolla de disolvente contiene 1 ml de solución de cloruro de sodio 0,9%.

Excipientes con efecto conocido: 3,54 mg de sodio.

Somatostatina NORMON 6 mg polvo y disolvente para solución para perfusión EFG.

Cada vial de polvo liofilizado contiene 6 mg de Somatostatina (DOE) base, en forma de acetato hidratado.

Cada ampolla de disolvente contiene 1 ml de solución de cloruro de sodio 0,9%.

Excipientes con efecto conocido: 3,54 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución para perfusión. El vial contiene un liofilizado de color blanco o casi blanco, de aspecto poroso.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Somatostatina está indicada en adultos para:

- Tratamiento de hemorragias digestivas por ruptura de varices esofágicas. Deberá aplicarse en todo caso en conjunción con las demás medidas (escleroterapia, cirugía...) a las que completa 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

Posología

Adultos:

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

Pacientes de edad avanzada:

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 NORMON en niños y adolescentes. Por tanto no se recomienda su uso en esta población de pacientes.

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

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

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes después de la interrupción del tratamiento.

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 microgramos mediante inyección intravenosa lenta, en un tiempo de unos 3 minutos, para evitar la aparición de náuseas y sensación de calor. DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DE LA DOSIS DE CARGA DEBE MONITORIZARSE ESTRECHAMENTE LA PRESIÓN 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 pacientes 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 estroma, 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. Así mismo no sustituye 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 microgramos/kg/h) durante las 48 horas siguientes.

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

El tratamiento con Somatostatina se administrará preferentemente en la unidad de cuidados intensivos.

Forma de administración

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Dada su vida media corta, 1 a 2 minutos, se administrará por perfusión intravenosa continua y uniforme para mantener los niveles plasmáticos.

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

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

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 NORMON 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 NORMON deben mantenerse bajo observación médica estricta. La perfusión 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 glucagón. 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).

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

Por consiguiente, se debe 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 cardíaca, quienes pueden 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 NORMON 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 debe 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.

Información importante sobre alguno de los excipientes:

Este medicamento contiene menos de 23 mg (menos de 1 mmol) de sodio por dosis; por lo que se considera, esencialmente “exento de sodio”.

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 plasmático 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 de pentetazol por lo que no debe administrarse somatostatina junto con dichos fármacos, sino que deben suspenderse los tratamientos ya iniciados.

4.6. Fertilidad, 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 máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han notificado espontáneamente. La frecuencia se define como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); (muy raras $< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Transtornos cardíacos:

Poco frecuentes: bradicardia.

Desconocida: bloqueo auriculoventricular, arritmia, extrasístole ventricular.

Transtornos gastrointestinales:

Frecuentes: dolor abdominal, náuseas.

Poco frecuentes: diarrea.

Desconocido: vómito

Transtornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: hiperglucemia.

Poco frecuentes: hipoglucemia.

Transtornos vasculares:

Frecuentes: 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

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la hormona de crecimiento, Código ATC: H01CB01

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 es un 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 microgramos/hora), estos niveles varían entre 300 y 3.000 picogramos/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 (DL 50) 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 microgramos que se administra en humanos, correspondiente a la dosis de 3,5 microgramos/kg, es unas 10.000 veces inferiores a la DL 50 en el ratón.
- La dosis letal 50 (DL 50) por vía intravenosa en ratas es de 22 mg/kg (22mg /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 microgramos/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 euglobinas, incremento de la actividad antiplasmina y de los niveles de plasminógeno. Estas alteraciones son típicas de los estados de hipercoagulabilidad.
- Estos datos son 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 microgramos/kg en las ratas y a 150 microgramos/kg en los perros.
- La administración intratecal de 20 microgramos 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

Vial de polvo liofilizado: Contiene como excipiente manitol.

Ampolla de disolvente: Contiene como excipientes: - cloruro de sodio
- agua para inyectables

6.2. Incompatibilidades

Somatostatina es inestable a pH alcalinos, por lo cual, se evitará su disolución en soluciones con pH superior a 7,5.

6.3. Periodo de validez

Somatostatina NORMON 0,25 mg 1 año.

Somatostatina NORMON 3 mg: 2 años.

Somatostatina NORMON 6 mg: 1 año.

La solución reconstituida debe utilizarse en las 24 horas siguientes a su preparación.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Una vez reconstituida la solución debe protegerse de la luz y mantenerse a temperatura no superior a los 25 °C, durante no más de 24 horas.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Somatostatina NORMON 0,25 mg se presenta en vial de vidrio tipo I cerrado con un tapón y sellado con una cápsula de aluminio y ampolla de vidrio tipo I. El envase normal contiene 1 vial y 1 ampolla y el envase clínico 25 viales y 25 ampollas.

Somatostatina NORMON 3 mg se presenta en vial de vidrio tipo I cerrado con un tapón y sellado con una cápsula de aluminio y ampolla de vidrio tipo I. El envase normal contiene 1 vial y 1 ampolla y el envase clínico 25 viales y 25 ampollas.

Somatostatina NORMON 6 mg se presenta en vial de vidrio tipo I cerrado con un tapón y sellado con una cápsula de aluminio y ampolla de vidrio tipo I. El envase normal contiene 1 vial y 1 ampolla.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

1. El polvo liofilizado debe reconstituirse con 1 ml de suero fisiológico inmediatamente antes de su uso. No se precisan instrucciones especiales de manipulación, más que las propias de cualquier forma inyectable.
2. Esta solución se debe inyectar en la botella de perfusión.
3. Ajustar la velocidad de infusión al ritmo prescrito.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos- Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Somatostatina NORMON 0,25 mg Polvo y disolvente para solución para perfusión EFG: 69.158.

Somatostatina NORMON 3 mg Polvo y disolvente para solución para perfusión EFG: 69.159.

Somatostatina NORMON 6 mg Polvo y disolvente para solución para perfusión EFG: 69.157.

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

Fecha de la primera autorización: julio de 2007.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio de 2007.