FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Octreotida SUN 50 microgramos/ml solución inyectable EFG
Octreotida SUN 100 microgramos/ml solución inyectable EFG
Octreotida SUN 200 microgramos/ml solución inyectable EFG
Octreotida SUN 500 microgramos/ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Octreotida SUN 50 microgramos/ml solución inyectable EFG
Cada ampolla de 1 ml de solución inyectable contiene 50 microgramos de octreotida en forma de acetato de octreotida.

Octreotida SUN 100 microgramos/ml solución inyectable EFG
Cada ampolla de 1 ml de solución inyectable contiene 100 microgramos de octreotida en forma de acetato de octreotida.

Octreotida SUN 500 microgramos/ml solución inyectable EFG
Cada ampolla de 1 ml de solución inyectable contiene 500 microgramos de octreotida en forma de acetato de octreotida.

Octreotida SUN 200 microgramos/ml solución inyectable EFG
Un vial multidosis de 5 ml de solución inyectable contiene 1000 microgramos de octreotida en forma de acetato de octreotida y 1 ml de solución inyectable contiene 200 microgramos de octreotida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable
Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Control sintomático y reducción de los niveles plasmáticos de la hormona de crecimiento (GH) y de IGF-1 en pacientes con acromegalia que no están controlados de forma adecuada con la cirugía o la radioterapia. La octreotida también está indicada en pacientes con agromegalia que no son candidatos adecuados o no están predispuestos a la cirugía, o en el periodo intermedio hasta que la radioterapia sea completamente eficaz.

Alivio de los síntomas asociados con tumores endocrinos gastroenteropancreáticos (GEP) funcionales, por ej. tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide (ver sección 5.1).

La octreotida no es un tratamiento antitumoral y no resulta curativo para estos pacientes.

Prevención de complicaciones tras la cirugía pancreática.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tratamiento de urgencia para detener la hemorragia y proteger de una hemorragia recurrente debido a varices gastro-esofágicas en pacientes con cirrosis. La octreotida se deberá utilizar asociada con un tratamiento específicos como escleroterapia endoscópica.

Tratamiento de adenomas pituitarios secretores de hormona estimulante del tiroides (TSH):
- cuando la secreción no se ha normalizado después de la cirugía y/o la radioterapia
- en pacientes para los que la cirugía no es adecuada.
- en pacientes irradiados, hasta que la radioterapia sea eficaz

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Acromegalia
Inicialmente, 50 - 100 microgramos mediante inyección subcutánea (s.c.) cada 8 o 12 horas. El ajuste de dosis se debe realizar en base a una valoración mensual de los niveles de GH e IGF-1 (objetivo: GH<2,5 ng/ml; IGF-1 dentro del intervalo normal) y de los síntomas clínicos, y de la tolerabilidad. En la mayoría de pacientes, la dosis óptima diaria es de 300 microgramos. No se debe sobrepasar una dosis máxima de 1500 microgramos por día. Para pacientes que reciben una dosis estable de octreotida, se deberá realizar una valoración de GH cada 6 meses.

Si no se consigue una reducción relevante de los niveles de GH ni una mejoría de los síntomas clínicos a los 3 meses del iniciao del tratamiento con octreotida se deberá interrumpir el tratamiento.

Tumores endocrinos gastroenteropancreáticos
Inicialmente 50 microgramos 1 o 2 veces al día mediante inyección subcutánea. La dosis se puede aumentar gradualmente a 100 o a 200 microgramos 3 veces al día, dependiendo de la respuesta clínica, efecto sobre los niveles de las hormonas producidas por tumores (en caso de tumores carcinoides, de la excreción urinaria del ácido 5-hidroxiindol acético) y de la tolerabilidad. En circunstancias excepcionales, pueden ser necesarias dosis más elevadas. Las dosis de mantenimiento se deben ajustar de forma individual.

En los tumores carcinoides, si no hay respuesta beneficiosa en 1 semana de tratamiento con octreotida a la dosis máxima tolerada, no se deberá continuar el tratamiento.

Complicaciones tras la cirugía pancreática
100 microgramos 3 veces al día mediante inyección subcutánea durante 7 días consecutivos, empezando en el día de la cirugía al menos 1 hora antes de la laparotomía.

Varices gastro-esofágicas sangrantes
25 microgramos/ hora durante 5 días mediante perfusión intravenosa continua. La octreotida se puede utilizar en dilución con suero salino fisiológico.

En pacientes cirróticos con varices gastro-esofágicas sangrantes octreotida ha sido bien tolerada a dosis de hasta 50 microgramos/ hora intravenosas continuas durante 5 días.

Tratamiento de adenomas pituitarios secretores de hormona estimulante del tiroides (TSH)
La dosis generalmente más efectiva es de 100 microgramos 3 veces al día mediante inyección subcutánea. La dosis se puede ajustar según la respuesta de las hormonas THS y tiroidea. Al menos se necesitan 5 días de tratamiento para valorar la eficacia.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Uso en pacientes de edad avanzada
En pacientes de edad avanzada tratados con octreotida no existe evidencia de tolerabilidad reducida o de necesidad de cambiar la dosis.

Población pediátrica
La experiencia del uso de octreotida en niños es limitada.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática
En pacientes con cirrosis hepática, puede aumentar la semivida del medicamento, requiriendo un ajuste de la dosis de mantenimiento.

Uso en pacientes con insuficiencia renal
La insuficiencia renal no afectó la exposición total (AUC) de octreotida administrada como inyección subcutánea, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de octreotida.

Forma de administración

Vía subcutánea o intravenosa.

Octreotida SUN 50 microgramos/ml solución inyectable EFG
Octreotida SUN 100 microgramos/ml solución inyectable EFG
Octreotida SUN 500 microgramos/ml solución inyectable EFG
Ampollas: para las instrucciones sobre la administración intravenosa, ver sección 6.6.

Octreotida SUN 100 microgramos/ml solución inyectable EFG (viales multidosis): este producto no debe utilizarse para administración intravenosa. Solo debe administrarse por vía subcutánea.
Para las instrucciones sobre la administración subcutánea, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General
Debido a que los tumores pituitarios secretores de GH pueden, en algunas ocasiones, expandirse produciendo graves complicaciones (p.ej. defectos del campo visual), es esencial que todos los pacientes sean controlados cuidadosamente. Si aparece evidencia de expansión del tumor, son aconsejables procedimientos alternativos.

En mujeres con acromegalia, los beneficios terapéuticos de una reducción en los niveles de la hormona del crecimiento (GH) y de la normalización del factor de crecimiento I tipo insulina (IGF-1) pueden potencialmente restaurarla fertilidad. Se debe advertir a las pacientes con posibilidad de quedarse embarazadas que tomen las medidas anticonceptivas necesarias durante el tratamiento con octreotida (ver sección 4.6).

En pacientes que reciben un tratamiento prolongado con octreotida se debe controlar la función tiroidea.

Durante el tratamiento con octreotida se debe controlar la función hepática.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Efectos cardiovasculares relacionados
Se han notificado casos frecuentes de bradicardia. Puede ser necesario ajustar la dosis de medicamentos como beta-bloqueantes, bloqueantes de canales de calcio, o agentes para controlar el equilibrio de líquidos y electrolitos (ver sección 4.5).

Vesícula biliar y efectos relacionados
La octreotida inhibe la secreción de colecistocinina, lo que supone una contractibilidad reducida de la vesícula biliar y un aumento del riesgo de sedimento y de formación de cálculos. La incidencia de formación de cálculos biliares con el tratamiento con octreotida se estima que está entre el 15 y el 30%. La incidencia en la población general es del 5 al 20%. Por lo tanto, se recomienda un examen ecográfico de la vesícula biliar antes y a intervalos de 6 a 12 meses durante el tratamiento con octreotida. La presencia de cálculos biliares en pacientes tratados con octreotida es mayoritariamente asintomático; los cálculos sintomáticos se deben tratar o bien con terapia de disolución con ácidos biliares o con cirugía.

Tumores endocrinos gastroenteropancreáticos (GEP)
Durante el tratamiento de tumores endocrinos GEP, puede haber algunos casos raros de pérdida repentina del control sintomático con octreotida, con una rápida recurrencia de los síntomas graves. Si se interrumpe el tratamiento, los síntomas pueden empeorar o recurrir.

Metabolismo de la glucosa
Debido a su acción inhibidora sobre la liberación de la hormona del crecimiento, glucagón e insulina, octreotida puede afectar la regulación de la glucosa. Se puede alterar la tolerancia a la glucosa postprandial y en algunos casos, como consecuencia de la administración crónica se puede inducir un estado de hiperglucemia persistente. También se han notificado casos de hipoglucemia.

En pacientes con insulinomas, octreotida puede aumentar la intensidad y prolongar la duración de la hipoglucemia, debido a su potencia superior relativa para inhibir la secreción de GH y glucagón respecto a insulina, y debido a la duración de acción más corta de su acción inhibitoria sobre insulina. Se debe controlar estrechamente a estos pacientes durante el inicio del tratamiento con octreotida y en cada cambio de dosis. Las fluctuaciones pronunciadas en la de concentración de glucosa en sangre se pueden reducir posiblemente administrando dosis inferiores y más frecuentes.

En pacientes en tratamiento para diabetes mellitus de tipo I los requisitos de insulina se pueden reducir con la administración de octreotida. En pacientes no diabéticos y en pacientes diabéticos tipo II con reservas de insulina parcialmente intactas, la administración de octreotida puede suponer aumentos en la glucemia postprandial. Por lo tanto, se recomienda controlar la tolerancia a la glucosa y el tratamiento antidiabético.

Varices esofágicas
Puesto que, tras los episodios dehemorragia de varices esofágicas, existe un aumento del riesgo de desarrollo de diabetes dependiente de insulina o de cambios en los requisitos de insulina en pacientes con diabetes pre-existente, es obligatorio un control adecuado de los niveles de glucosa en sangre.

Reacciones locales
En un estudio de toxicidad de 52 semanas en ratas, principalmente en machos, se observaron sarcomas en el lugar de la inyección subcutánea sólo a la dosis más alta (aproximadamente 8 veces la dosis máxima en humanos basada en el área de superficie corporal). En un estudio de toxicidad de 52 semanas en perros, no se aparecieron lesiones hiperplásicas o neoplásicas en el lugar de la inyección subcutánea. No se han notificado casos de de formación de tumores en los lugares de inyección en pacientes tratados con

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

octreotida durante 15 años. Toda la información disponible en la actualidad indica que los hallazgos en ratas son específicos de la especie y no tienen ninguna significación para el uso del medicamento en humanos (ver sección 5.3).

Nutrición
Octreotida puede alterar la absorción de grasas de la dieta en algunos pacientes.

En algunos pacientes que reciben tratamiento con octreotida se ha observado una reducción del nivel de vitamina B_{12} y resultados anormales en el test de Schilling. Se recomienda controlar los niveles de vitamina B_{12} durante el tratamiento con octreotida en pacientes con antecedentes de déficit de vitamina B_{12}.

La solución inyectable de octreotida contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ml de solución, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Pueden ser necesarios ajustes de dosis de medicamentos como betabloqueantes, antagonistas de canales de calcio, o agentes que controlan el equilibrio de líquidos y electrolitos, cuando se administran de forma concomitante con octreotida (ver sección 4.4).

Pueden ser necesarios ajustes de dosis de insulina y medicamentos antidiabéticos cuando se administra octreotida de forma concomitante (ver sección 4.4).

Se ha obcervado que octreotida reduce la absorción intestinal de ciclosporina y retrasa la de cimetidina.

La administración concomitante de octreotida y bromocriptina aumenta la biodisponibilidad de bromocriptina.

Datos publicados limitados indican que los análogos de somatostatina podrían disminuir el aclaramiento metabólico de las sustancias que se sabe que se metabolizan mediante los enzimas del citocromo P450, que puede ser debido a la supresión de la hormona del crecimiento. Dado que no se puede excluir que octreotida pueda tener este efecto, se deben utilizar con precaución otros fármacos metabolizados principalmente por CYP3A4 y que tienen un bajo índice terapéutico (p.ej. quinidina, terfenadina).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de octreotida en mujeres embarazadas y, en aproximadamente un tercio de los casos, se desconoce el desenlace del embarazo. La mayoría de las notificaciones se recibieron después del uso post-comercialización de octreotida y más de un 50% de embarazos expuestos se notificaron en pacientes con acromegalia. La mayoría de mujeres se expusieron a octreotida durante el primer trimestre del embarazo a dosis que oscilaban entre 100 – 1.200 microgramos / día de octreotida por vía subcutánea o 10- 40mg/ mes de octreotida de liberación prolongada. Se notificaron anomalías congénitas en aproximadamente un 4% de casos de embarazo, de los cuales se conoce el desenlace. No se sospecha una relación causal con octreotida para estos casos.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de octreotida durante el embarazo (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Lactancia

Se desconoce si octreotida se excreta en la leche materna. Los estudios en animales muestran que octreotida se excreta en la leche materna. Las pacientes no deben amamantar durante el tratamiento con octreotida.

Fertilidad

Se desconoce si octreotida tiene algún efecto sobre la fertilidad humana. Se observó un retraso en el descenso de los testículos para las crías macho de ratas tratadas durante la gestación y la lactancia. Sin embargo, octreotida no alteró la fertilidad en ratas machos y hembras a dosis de hasta 1 mg/kg de peso corporal por día (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de octreotida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe advertir a los pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar máquinas si presentan mareo, astenia/fatiga o cefalea durante el tratamiento con octreotida.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas durante el tratamiento con octreotida incluyen alteraciones gastrointestinales, alteraciones del sistema nervioso, alteraciones hepatobiliares y alteraciones del metabolismo y la nutrición.

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente en los ensayos clínicos con administración de octreotida fueron diarrea, dolor abdominal, náuseas, flatulencia, cefalea, colelitiasis, hiperglucemia y estreñimiento. Otras reacciones adversas notificadas de forma frecuente fueron mareo, dolor localizado, sedimento biliar, alteración tiroidea (p.ej. disminución de la hormona estimulante del tiroides [TSH], disminución de T4 total y disminución de T4 libre), heces líquidas, tolerancia a la glucosa alterada, vómitos, astenia e hipoglucemia.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas, listadas en la Tabla 1, se han recogido de los ensayos clínicos con octreotida:

Las reacciones adversas (Tabla 1) se presentan agrupadas por frecuencias, la más frecuenteprimero, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a < 1/100); raras (≥1/10.000a < 1/1.000) muy raras (< 1/10.000), incluyendo casos aislados. Dentro de cada frecuencia, se ordenan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Hipotiroidismo, disfunción tiroidea (p.ej. disminución de TSH, disminución de T4 Total, y disminución de T4 libre)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Hiperglucemia
Frecuentes:	Hipoglucemia, tolerancia a la glucosa alterada, anorexia
Poco frecuentes:	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Muy frecuentes:	Cefalea
Frecuentes:	Mareos
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	Bradicardia
Poco frecuentes:	Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea, dolor abdominal, náuseas estreñimiento, flatulencia
Frecuentes:	Dispepsia, vómitos, hinchazón abdominal, esteatorrea, deposiciones líquidas, coloración en las heces
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes:	Colelitiasis
Frecuentes:	Colecistitis, depósitos biliares, hiperbilirubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Prurito, urticaria, alopecia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Dolor localizado en el lugar de inyección
Frecuentes:	Astenia
Exploraciones complementarias	
Frecuentes:	Niveles elevados de transaminasas

Experiencia postcomercialización

Las reacciones adversas registradas de forma espontánea, presentandas en la Tabla 2, se notifican voluntariamente y no siempre es posible establecer de forma fiable la frecuencia o la relación causal con la exposición al fármaco.

Tabla 2 Reacciones adversas derivadas de notificaciones espontáneas

Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxis, alergia/reacciones de hipersensibilidad.
Trastornos cardiacos	Arritmias
Trastornos hepatobiliares	Pancreatitis aguda, hepatitis aguda sin colestasis, hepatitis colestásica, colestasis, ictericia, ictericia colestásica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria
Exploraciones complementarias	Aumento del nivel de fosfatasa alcalina, aumento del nivel de gamma glutamil transferasa

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos gastrointestinales

En raras ocasiones, las reacciones adversas gastrointestinales pueden parecer una obstrucción intestinal aguda con distensión abdominal progresiva, dolor epigástrico intenso, sensibilidad abdominal y resistencia.

Se sabe que la frecuencia de las reacciones adversas gastrointestinales disminuyen a lo largo del tiempo con un tratamiento continuado.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La aparición de reacciones adversas gastrointestinales se puede reducir evitando las comidas creca de la hora de la administración subcutánea de octreotida, es decir, administrando la inyección entre las comidas o antes de acostarse.

Reacciones en el lugar de inyección
Entre las reacciones locales tras la administración subcutánea se incluyen dolor, sensación de picor, escozor o quemazón en el lugar de la inyección, con enrojecimiento e inflamación, que raramente dura más de 15 minutos. Las molestias locales se pueden reducir permitiendo que la solución alcance la temperatura ambiente antes de su inyección o inyectando un volumen menor utilizando una solución más concentrada.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Aunque la medición de la excreción grasa fecal puede aumentar, no existe evidencia hasta la fecha de que un tratamiento a largo plazo con octreotida produzca una deficiencia nutricional debida a una malabsorción.

Enzimas pancreáticas
En casos raros, se ha notificado pancreatitis aguda durante las primeras horas o días del tratamiento con octreotida por vía subcutánea y revirtieron con la retirada del fármaco. Además, se ha descrito pancreatitis inducida por colelitiasis en pacientes en tratamiento prolongado con octreotida por vía subcutánea.

Trastornos cardiacos
En pacientes acromegálicos y en pacientes con síndrome carcinoide se han observado cambios en el ECG como prolongación del intervalo QT, desviaciones de los ejes, repolarización precoz, voltaje bajo, transición R/S, progresión precoz de la onda R y cambios no específicos de la onda ST-T. No se ha establecido la relación de estos acontecimientos con acetato de octreotida, debido a que muchos de estos pacientes tienen enfermedades cardiacas subyacentes (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Se han notificado un número limitado de casos de sobredosis accidentales con octreotida en adultos y niños. En adultos, las dosis fueron de 2.400 - 6.000 microgramos/ día administrados mediante perfusión continua (100 - 250 microgramos/ hora) o por vía subcutánea (1.500 microgramos tres veces al día). Las reacciones adversas notificadas fueron arritmia, hipotensión, paro cardiaco, hipoxia cerebral, pancreatitis, hepatitis, esteatosis, diarrea, debilidad, letargia, pérdida de peso, hepatomegalia y acidosis láctica.

En niños, las dosis fueron de 50 - 3.000 microgramos/ día administrados mediante perfusión continua (2,1 - 500 microgramos/ hora) o por vía subcutánea (50 - 100 microgramos). El único efecto adverso notificado fue hiperglucemia leve.

No se han notificado efectos adversos no esperados en pacientes con cáncer que reciben octreotida a dosis de 3.000 - 30.000 microgramos/ día en dosis divididas, por vía subcutánea.

El tratamiento de la sobredosificación es sintomático.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: somatostatina y análogos, código ATC: H01CB02

Octreotida es un octapéptido sintético derivado de la somatostatina de origen natural, con efectos farmacológicos similares, pero con una duración de acción considerablemente superior. Inhibe la secreción aumentada patológicamente de la hormona del crecimiento (GH) y de los péptidos y la serotonina producidos en el sistema endocrino gastroenteropancreático (GEP).

En animales, octreotida es un inhibidor más potente de la liberación de hormona del crecimiento (GH), glucagón e insulina que la somatostatina, con una mayor selectividad para la supresión de GH y glucagón.

En individuos sanos, octreotida ha mostrado la inhibición de:
- liberación de la GH estimulada por arginina, ejercicio e hipoglucemia inducida por insulina
- liberación postprandial de insulina, glucagón, gastrina, otros péptidos del sistema GEP, y liberación de insulina y glucagón estimulada por arginina
- respuesta de la hormona estimulante del tiroides (TSH) inducida por la hormona liberadora de la tirotropina (TRH).

A diferencia de la somatostatina, octreotida inhibe la secreción de GH preferentemente sobre la insulina y su administración no está seguida de una hipersecreción de hormonas de rebote (p.ej. GH en pacientes con acromegalia).
En pacientes con acromegalia, octreotida reduce los niveles plasmáticos de GH y IGF-1. Una reducción de GH de un 50% o superior ocurre en hasta un 90% de pacientes, y en aproximadamente la mitad de los casos se puede alcanzar una reducción del nivel de GH plasmática de <5 ng/ml. En la mayoría de los pacientes, octreotida reduce de forma notable los síntomas clínicos de la enfermedad, como cefalea, hinchazón de la piel y el tejido blando, hiperhidrosis, artralgia y parestesia. En pacientes con un adenoma hipofisiario grande, el tratamiento con octreotida puede producir alguna reducción de la masa tumoral.

En pacientes con tumores funcionales del sistema endocrino GEP, octreotida modifica varias características clínica, debido a sus diversos efectos endocrinos. Se observa mejoría clínica y beneficio sintomático en pacientes que todavía tienen síntomas relacionados con su tumor a pesar de varios tratamientos previos, que pueden incluir cirugía, embolización arterial hepática y varias quimioterapias, p.ej. estreptozoticina y 5-fluorouracilo.

Se muestran a continuación los efectos de octreotida en diferentes tumores

Tumores carcinoides
La administración de octreotida puede producir una mejoría de los síntomas, especialmente de los sofocos y ladiarrea. En muchos casos, esto está acompañado por una disminución de la serotonina plasmática y una reducción de la excreción urinaria de ácido 5-hidroxiindol acético.

VIPomas
La característica bioquímica de estos tumores es la sobreproducción de péptido intestinal vasoactivo (VIP). En la mayoría de casos, la administración de octreotida produce un alivio de la diarrea secretora grave, típica de esta situación, con la consiguiente mejoría en la calidad de vida. Esto va acompañado por una mejoría de las alteraciones electrolíticas asociadas, p.ej. hipocalemia, permitiendo la retirada de líquidos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

enterales y parenterales y suplementos de electrolíticos. En algunos pacientes la tomografía computarizada sujiere un retraso o una parada en la progresión del tumor o incluso una reducción del tumor, particularmente de las metástasis hepáticas. La mejoría clínica normalmente está acompañada por una reducción en los niveles plasmáticos de VIP, que pueden descender hasta los valores de referencia normales.

Glucagonomas

La administración de octreotida produce en la mayoría de los casos una mejoría relevante de la urticaria migratoria necrolítica, que es característica de esta situación. El efecto de octreotida sobre el estado de la diabetes mellitus moderada que frecuentemente aparece, no es muy marcada y, en general, no supone una una reducción de los requisitos de insulina o de agentes antidiabéticos orales. Octreotida produce una mejoría de la diarrea y por tanto un aumento de peso, en los pacientes afectados. Aunque la administración de octreotida produce frecuentemente una reducción inmediata de los niveles de glucagón plasmático, esta disminución no se mantiene generalmente durante un período prolongado de administración, a pesar de la mejoría sintomática continuada.

Gastrinomas/síndrome de Zollinger-Ellison

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o con agentes bloqueantes del receptor H2 generalmente controla la hipersecreción ácida gástrica. Sin embargo, la diarrea, que es un síntoma importante, puede que no se alivie adecuadamente con inhibidores de la bomba de protones o agentes que bloquean receptores H2.. Octreotida puede ayudar en la reducción mayor de la hipersecreción ácida gástrica y mejorar los síntomas, incluyendo diarrea, ya que supone una supresión de niveles de gastrina elevados, en algunos pacientes.

Insulinomas

La administración de octreotida produce una disminución de la insulina inmunorreactiva circulante, que puede, sin embargo, ser de corta duración (unas 2 horas). En pacientes con tumores operables, octreotida puede ayudar a restaurar y mantener la normoglucemia pre-cirugía. En pacientes con tumores benignos o malignos no operables, se puede mejorar el control glucémico sin una reducción concomitante sostenida en los niveles de insulina circulante.

Complicaciones tras la cirugía pancreática

Para pacientes que sufren cirugía pancreática, la administración de octreotida peri y post quirúrgicareduce la incidencia de complicaciones postquirúrgicas típicas (p.ej. fístula pancreática, absceso y septicemia posterior, pancreatitis aguda postquirúrgica).

Varices gastroesofágicas sangrantes

En pacientes que presentan varices gastroesofágicas sangrantes debidas a una cirrosis subyacente, la administración de octreotida en combinación con tratamiento específico (p.ej. escleroterapia) se asocia con un mejor control de la hemorragia y una recurrencia temprana de la hemorragia, reducción de los requisitos transfusionales, y mejoría de la supervivencia a los5 días. Aunque no se conoce completamente el mecanismo de acción de octreotida, se cree que octreotida reduce el flujo sanguíneo esplénico a través de la inhibición de hormonas vasoactivas (p.ej. VIP, glucagón).

Tratamiento de adenomas pituitarios secretores de hormona estimulante del tiroides (TSH)

Los efectos del tratamiento con octreotida se observaron prospectivamente en 21 pacientes y se agruparon con series de 37 casos publicados. Entre 42 pacientes con datos bioquímicos evaluables, un 81% de los pacientes (n=34) con resultados satisfactorios (al menos un 50% de reducción de TSH y reducción importante de hormonas tiroideas) , mientras un 67% (n=28) presentaron normalizaciones de TSH y

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

hormonas tiroideas. En estos pacientes la respuesta se mantuvo a lo largo de la duración del tratamiento (hasta 61 meses, media, 15,7 meses).

Respecto a los síntomas clínicos, se notificó una clara mejoría en 19 de 32 pacientes con hipertiroidismo clínico. Se observó una reducción del volumen del tumor superior al 20% en 11 casos (41%) con una disminución superior al 50% en 4 casos (15%). La reducción más temprana se notificó después de 14 días de tratamiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la inyección subcutánea, octreotida se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 30 minutos.

Distribución

El volumen de distribución es de 0,27 l/kg, y el aclaramiento corporal total es de 160 ml/min. La unión a las proteínas plasmáticas alcanza el 65%. La cantidad de octreotida unida a las células sanguíneas no es significativa.

Eliminación

La vida media de eliminación tras la administración subcutánea es de 100 minutos. Tras la administración intravenosa, la eliminación es bifásica con semividas de 10 y 90 minutos. La mayoría del péptido se elimina por las heces, mientras que aproximadamente el 32% se excreta inalterado en la orina.

Poblaciones especiales de pacientes
La insuficiencia renal no afectó a la exposición total (AUC) de octreotida administrada mediante inyección subcutánea.

La capacidad de eliminación puede estar reducida en pacientes con cirrosis hepática, pero no en pacientes con enfermedad grasa del hígado.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios en animales de toxicología aguda y de dosis repetidas, de genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicología de la reproducción revelaron que no existe ningún temade seguridad específico para humanos.

Los estudios de reproducción en animales no revelaron ninguna evidencia de efectos teratogénicos, embriofetales u otros efectos sobre la reproducción debidos a octreotida a dosis en los progenitores de hasta 1mg/kg/ día. Se observó algún retraso en el crecimiento fisiológico de las crías de las ratas que fue transitorio y atribuible a la inhibición de GH originada por un exceso de actividad farmacodinámica (ver sección 4.6).

No se llevaron a cabo estudios específicos en ratas jóvenes. En los estudios de desarrollo pre y post natal, se observó una reducción en el crecimiento y la maduración en las crías F1 de las que se administró octreotida durante el embarazo completo y el periodo de lactancia. Se observó un retraso en el descenso de los testículos para las crías F1 macho, pero se mantuvo normal la fertilidad de las crías F1 macho afectadas. Por lo tanto, las observaciones mencionadas anteriormente fueron transitorias y se se consideraron consecuencia de una inhibición de la GH.

Carcinogenicidad/toxicidad crónica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En ratas que recibieron acetato de octreotida a dosis diarias de hasta 1250 microgramos/kg de peso corporal, se observaron fibrosarcomas, principalmente en un número de animales machos, en el lugar de inyección subcutánea después de 52, 104 y 113/116 semanas. También aparecieron tumores locales rn las ratas control, sin embargo, el desarrollo de estos tumores se atribuyó a fibroplastia desordenada producida por efectos irritativos mantenidos en el lugar de inyección, aumentada por el vehículo de ácido láctico acídico/manitol. Esta reacción del tejido no específica pareció ser particular de las ratas. No se observaron lesiones neoplásicas ni en ratones que recibían inyecciones subcutáneas diarias de octreotida a dosis de hasta 2000 microgramos/kg durante 98 semanas, o en perros tratados con dosis diarias subcutáneas del fármaco durante 52 semanas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Acetato de sodio trihidrato
Ácido acético glacial
Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables
Fenol (solo para el vial multidosis)

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Ampollas y viales multidosis 2 años.

Ampollas:
Utilizar el producto inmediatamente después de abrir la ampolla.

Viales multidosis:
Periodo de validez tras la primera apertura del vial: los viales abiertos se deben utilizar en dos semanas y se deben conservar en nevera (entre 2 y 8ºC). Para prevenir la contaminación, se recomienda no perforar la cápsula del vial más de 10 veces.

Ampollas y viales multidosisSe ha demostrado la estabilidad física y química en uso de la solución diluida durante 8 horas a 25ºC. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente tras la dilución. Si no se usa de inmediato, los tiempos y las condiciones de conservación en uso serán responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Las ampollas sin abrir:
Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC). No congelar. Conservar las ampollas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.
Las ampollas sin abrir pueden conservarse a 25ºC durante dos semanas.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los viales multidosis sin abrir:
Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC). No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
Los viales sin abrir pueden conservarse a 25ºC durante dos semanas.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampollas: 1 ml de solución en una ampolla de vidrio incoloro.
Cajas con 5, 10 ó 30 ampollas.

Viales multidosis: 5 ml de solución en un vial de vidrio incoloro.
Cajas con 1, 10 ó 30 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ampollas:
Las ampollas se deben abrir inmediatamente antes del uso y cualquier resto sin utilizar debe eliminarse.

Para reducir las molestias locales, dejar que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la inyección. Evitar múltiples inyecciones en cortos intervalos de tiempo en el mismo lugar.

Administración por vía subcutánea
Octreotida SUN debe ser administrada por vía subcutánea sin dilución.

Administración por vía intravenosa
Para la administración intravenosa, octreotida debe diluirse con suero salino normal a una proporción no inferior de 1 vol: 1 vol y no superior de 1 vol : 9 vol. Dado que octreotida puede afectar la homeostasis de la glucosa, es preferible el uso de soluciones salinas fisiológicas al de soluciones de dextrosa.

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.

Viales multidosis:
Octreotida SUN 200 microgramos/ml solo debe administrarse por vía subcutánea.

Administración por vía subcutánea:
Octreotida SUN debe ser administrada por vía subcutánea sin dilución.

Para prevenir la contaminación, se recomienda no perforar la cápsula del vial más de 10 veces.
Para reducir las molestias locales, dejar que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la inyección. Evitar múltiples inyecciones en cortos intervalos de tiempo en el mismo lugar.

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2018

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios