

RESUMEN DE CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Octreotida Hospira 50 microgramos/1 ml solución inyectable EFG

Cada ml de Octreotida Hospira solución inyectable contiene 50 microgramos de octreotida en forma de acetato de octreotida

Octreotida Hospira 100 microgramos/1 ml solución inyectable EFG

Cada ml de Octreotida Hospira solución inyectable contiene 100 microgramos de octreotida en forma de acetato de octreotida

Octreotida Hospira 200 microgramos/1 ml solución inyectable EFG

Cada ml de Octreotida Hospira solución inyectable contiene 200 microgramos de octreotida en forma de acetato de octreotida

Octreotida Hospira 500 microgramos/1 ml solución inyectable EFG

Cada ml de Octreotida Hospira solución inyectable contiene 500 microgramos de octreotida en forma de acetato de octreotida

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.
Transparente, incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

a) Tumores gastroenteropancreáticos (tumores GEP):

Para la mejoría de los síntomas asociados a tumores gastroenteropancreáticos, por ejemplo, tumores carcinoides y VIPomas en el sistema endocrino celular del estómago, intestino y páncreas.

Octreotida Hospira no es un tratamiento antitumoral, por lo que no cura a estos pacientes.

b) Acromegalia:

Para controlar los síntomas y reducir la hormona de crecimiento (GH) y los niveles plasmáticos del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1-somatomedina-C) en pacientes con acromegalia que no están adecuadamente controlados o que no pueden ser tratados con cirugía o radioterapia.

Octreotida también está indicado para pacientes acromegálicos que no pueden ser controlados con el tratamiento convencional (cirugía de la pituitaria, radioterapia, tratamiento agonista de dopamina), o durante el intervalo de tiempo hasta que la radioterapia resulte plenamente eficaz.

Octreotida está indicado para pacientes acromegálicos que no son candidatos a la cirugía (por ejemplo, a causa de su pobre condición física).

c) Prevención de complicaciones tras una operación del páncreas: Para la prevención de las complicaciones surgidas tras la cirugía pancreática.

d) Varices gastro-esofágicas sangrantes: En el tratamiento de urgencia para detener la hemorragia y proteger de una hemorragia recurrente debido a varices gastro-esofágicas y protección de la recurrencia de sangrado en pacientes con cirrosis hepática.

Octreotida debe ser utilizado en asociación con un tratamiento específico, como es, la escleroterapia endoscópica.

4.2 Posología y forma de administración

Los viales deben ser abiertos inmediatamente antes de su uso y cualquier solución no utilizada debe ser eliminada.

A fin de evitar la contaminación, se recomienda no pinchar más de 10 veces los tapones de los viales de dosis múltiples de Octreotida Hospira 200 microgramos/ml solución inyectable.

Para reducir las molestias, se dejará que Octreotida Hospira solución inyectable alcance la temperatura ambiente antes de su administración. Se evitarán inyecciones múltiples a intervalos breves en el mismo sitio de administración.

Antes de su administración, se examinará Octreotida Hospira solución inyectable y sólo se utilizarán las soluciones transparentes, sin partículas.

Tumores endocrinos gastroenteropancreáticos (GEP):

Para empezar, se recomienda una dosis de 50 microgramos cada 24 ó 12 horas por inyección subcutánea. Dependiendo de la respuesta clínica, del efecto sobre los niveles hormonales producidos por los tumores (y, en el caso de tumores carcinoides, dependiendo también de la excreción urinaria de ácido 5-hidroxiindolacético) y en la tolerabilidad, la dosis se puede aumentar poco a poco a 100 – 200 microgramos cada 8 horas. En circunstancias excepcionales, se precisarán dosis más altas. Las dosis de mantenimiento son variables. La dosis máxima diaria recomendada es de 600 microgramos.

En tumores carcinoides, si no se ha obtenido una respuesta beneficiosa en una semana, no se recomienda continuar el tratamiento.

Acromegalia:

Para empezar se recomiendan dosis de 50-100 microgramos por inyección subcutánea cada 8 ó 12 horas. Los ajustes de dosis se basarán en una evaluación mensual de los niveles de hormonas del crecimiento circulantes (GH ó IGF-1), cambio de los síntomas clínicos y posibles efectos adversos (tolerabilidad). Para la

mayoría de los pacientes, la dosis óptima diaria es de 200-300 microgramos diarios. No se excederá la dosis de 1500 microgramos diarios. Para pacientes que reciban una dosis estable de octreotida, la evaluación de su GH se hará cada seis meses.

Si no se ha logrado una reducción significativa de los niveles de la hormona del crecimiento (GH) ni hay mejoría de los síntomas clínicos a los tres meses de iniciar el tratamiento con octreotida, dicho tratamiento se suspenderá.

Prevención de complicaciones tras una intervención quirúrgica del páncreas:

Se recomienda una dosis de 100 microgramos cada 8 horas por inyección subcutánea durante siete días seguidos, empezando el día de la operación por lo menos una hora antes de la laparotomía.

Sangrado de las varices gastro-esofágicas:

Se recomienda una dosis de 25 microgramos por hora mediante infusión continua intravenosa durante 48 horas. Octreotida puede diluirse en solución salina fisiológica para su administración. A los pacientes cirróticos con varices esofágicas, se les administró Octreotida en perfusión i.v. continua a dosis de hasta 50 microgramos por hora.

Administración por vía intravenosa: ver sección 6.6.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con cirrosis hepática, la semivida de octreotida puede incrementarse, lo que requiere un ajuste de la dosis de mantenimiento.

Uso en ancianos:

En pacientes ancianos tratados con octreotida, no se observó tolerabilidad reducida ni hubo necesidad de alterar la dosis.

Uso en niños:

La seguridad y la eficacia de Octreotida no ha sido establecida en pacientes más jóvenes de 18 años..

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a octreotida o a cualquiera de los excipientes de Octreotida Hospira (ver la sección 6.1, Lista completa de excipientes).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las soluciones inyectables de Octreotida Hospira contienen menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ml de solución (esto es, están esencialmente libres de sodio).

Octreotida debe ser usada solamente en un hospital bajo la supervisión de un especialista con los recursos adecuados para el diagnóstico y evaluación de la respuesta.

Como a veces pueden extenderse los tumores de la pituitaria que secretan hormona del crecimiento, provocando graves complicaciones (p. ej. defecto del campo visual), es esencial vigilar atentamente a todos los pacientes. Si aparece evidencia de expansión tumoral, se pensará en otros 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 de la concentración del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) pueden potencialmente restaurar la fertilidad. Se deberá advertir a las mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas que tomen las medidas anticonceptivas necesarias durante el tratamiento con octreotida (ver también la sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia).

En los pacientes que reciben un tratamiento prolongado con octreotida, se deberá controlar la función tiroidea (TSH y niveles de hormona tiroidea)..

Tumores endocrinos gastroenterohepáticos (GEP)

En los tumores endocrinos gastroenterohepáticos tratados con octreotida puede producirse de forma excepcional un fenómeno de escape del control sintomático con una rápida recurrencia de los síntomas graves.

Efectos cardiovasculares relacionados

Se ha comunicado frecuentemente bradicardia. Puede ser necesario ajustar la dosis de medicamentos como betabloqueantes, bloqueantes de canales de calcio, o gents para controlar el equilibrio de líquidos y electrolitos.

Metabolismo de la glucosa

Debido a su acción inhibitoria sobre la hormona del crecimiento, el glucagón y la liberación de insulina, la octreotida puede afectar a la regulación de la glucosa. La tolerancia a la glucosa post-prandial puede alterarse, y, en algunos casos, puede inducirse un estado de hiperglucemia persistente como resultado de la administración crónica.

Octreotida puede potenciar la profundidad y prolongar la duración de la hipoglucemia en pacientes con insulinoma. Esto es porque octreotida es relativamente más potente para inhibir la hormona del crecimiento y la secreción de glucagón que para inhibir la insulina y porque su duración como inhibición de insulina es menor.

Estos pacientes con insulinomas se deben vigilar estrechamente durante el inicio de la terapia con octreotida y en cada cambio de dosis. Las fluctuaciones grandes de concentración de glucosa sanguínea podrían evitarse dividiendo la dosis en concentraciones más bajas pero más frecuentes de Octreotida Hospira.

Octreotida puede reducir las necesidades de insulina o de hipoglucémicos orales en pacientes que reciben tratamiento para diabetes mellitus tipo I. En los no diabéticos y diabéticos de tipo II con reservas de insulina parcialmente intactas, la administración de octreotida puede provocar un aumento de la glucosa pandrial.

Como los episodios de sangrado de varices esofágicas pueden producir un mayor riesgo de aparición de diabetes insulinodependiente o de cambio de las necesidades de insulina en pacientes con diabetes preexistente, es crucial vigilar los niveles de glucosa en sangre.

Vesícula biliar y efectos relacionados

En pacientes con cirrosis, puede ser necesario un ajuste de la dosis (ver 4.2, Posología y forma de administración).

Se ha comunicado formación de cálculos biliares (estimada entre un 15% y 30%) en asociación con el tratamiento de octreotida debido a que octreotida ejerce un efecto inhibitorio en la movilidad de la vesícula biliar, secreción de ácido biliar y flujo biliar,. Se recomiendan ecografías de la vesícula biliar antes de un tratamiento prolongado con octreotida y a intervalos de 6 a 12 meses. Por lo general, la presencia de cálculos biliares en pacientes tratados con octreotida es asintomática; los cálculos sintomáticos deben tratarse de la forma habitual, con la debida atención a la interrupción brusca del medicamento.

La función hepática debe monitorizarse durante el tratamiento con octreotida.

Reacciones locales

En un estudio de toxicidad de 52 semanas llevado a cabo con ratas, predominantemente en machos, se observaron sarcomas en el lugar de la inyección subcutánea únicamente con las dosis más altas (alrededor de 40 veces la dosis máxima utilizada en humanos). En un estudio de toxicidad de 52 semanas llevado a cabo con perros, no se observaron lesiones hiperplásticas o neoplásticas en el lugar de la inyección subcutánea. No se han notificado casos de formación de tumor en el lugar de la inyección en pacientes tratados con octreotida durante periodos de hasta 15 años. Toda la información disponible hasta la fecha indica que los resultados obtenidos en ratas son específicos de la especie y no son relevantes para el uso del fármaco en humanos.

Nutrición

Octreotida puede alterar la absorción de grasa de los alimentos en algunos pacientes.

En algunos pacientes tratados con octreotida se ha observado descenso en los niveles de vitamina B12 y test de Schilling alterados. En pacientes que hayan experimentado previamente deficiencia de vitamina B12, se recomienda la monitorización de los niveles de ésta durante el tratamiento con octreotida.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ciclosporina: Octreotida reduce la absorción intestinal de ciclosporina. Los niveles de ciclosporina deben controlarse y la dosis debería ser incrementada en caso necesario.

Cimetidina: Octreotida retrasa la absorción de cimetidina y hay que ajustar la dosis de cimetidina.

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

Datos publicados limitados indican que los análogos de somatostatina podrían reducir la eliminación metabólica de las sustancias que se sabe que son

metabolizadas por las enzimas del citocromo P450, lo que podría deberse a la supresión de la hormona del crecimiento. Como no puede excluirse la posibilidad de que octreotida pueda causar dicho efecto, podrían emplearse con cautela otros fármacos metabolizados por CYP3A4 que tienen un índice terapéutico bajo (p. ej. quinina, terfenadina, carbamazepina, digoxina, warfarina).

Octreotida ha mostrado un descenso del flujo sanguíneo hepático de aproximadamente un 30%. Por este motivo, se debe considerar el riesgo de interacción con medicamentos para los cuáles su metabolismo dependa del flujo sanguíneo hepático.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se han establecido los efectos sobre la fertilidad en humanos. Estudios reproductivos en ratas no revelaron efectos adversos sobre la capacidad reproductora (ver Sección 5.3).

Embarazo

Sólo se debe prescribir octreotida en mujeres embarazadas bajo situaciones comprometidas (ver también sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

No hay datos suficientes sobre el uso de octreotida en las embarazadas. En los estudios post-comercialización hay datos sobre un número limitado de exposición en embarazos en mujeres con acromegalia, durante el primer trimestre del embarazo a dosis comprendidas en un rango entre 100-300 microgramos al día. En aproximadamente dos tercios de los casos con resultados conocidos, las mujeres eligieron continuar la terapia con octreotida durante sus embarazos. En la mayoría de los casos con resultados conocidos, se notificaron datos de neonatos normales, pero también tuvieron lugar varios abortos espontáneos durante el primer trimestre, y algunos abortos inducidos.

No se observaron casos de anomalías congénitas o malformaciones debidas al uso de octreotida en los casos de embarazos con resultados notificados.

Este medicamento sólo se administrará en estos pacientes si las circunstancias lo hacen claramente necesario.

No hay datos suficientes sobre el uso de octreotida en las embarazadas. Por su efecto inhibitor de la hormona del crecimiento, se puede asumir que octreotida es un riesgo para el feto.

Estudios en animales mostraron un retraso pasajero del crecimiento de las crías antes del destete (ver sección 5.3), posiblemente debido al perfil endocrino específico de las especies que participaron en el ensayo, pero no hubo evidencias directas e indirectas de efectos dañinos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario / fetal, parto y desarrollo postnatal.

Lactancia

Se desconoce si octreotida pasa a la leche materna. Las mujeres en tratamiento con octreotida sólo deberían seguir con la lactancia si es claramente necesario. Los estudios en animales han mostrado excreción de octreotida en la leche materna.

4.7 Efectos sobre capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de octreotida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas durante el tratamiento con octreotida incluyen trastornos del metabolismo y de la nutrición, trastornos del sistema nervioso, trastornos gastrointestinales, trastornos hepatobiliares, y trastornos generales y en el lugar de la administración.

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

Para reducir las reacciones adversas gastrointestinales, se debe evitar la administración de octreotida en las horas de las comidas, es decir inyectándola entre o antes de irse a la cama.

Las reacciones en el lugar de la administración/inyección incluyen dolor, sensación de picor, escozor o ardor en el lugar de la inyección con enrojecimiento e inflamación. En raras ocasiones la duración de estos síntomas es superior a 15 minutos. Las molestias locales se pueden reducir permitiendo que la solución alcance la temperatura ambiente antes de su inyección.

Aunque la medida de la excreción de grasa fecal puede aumentar, no hay evidencia hasta la fecha de que el tratamiento a largo plazo con octreotida haya dado lugar a deficiencias nutricionales debidas a malabsorción.

En raras ocasiones, se han notificado casos de pancreatitis aguda durante las primeras horas o días del tratamiento con octreotida y revierte tras la retirada del fármaco. Además, pacientes sometidos a un tratamiento a largo plazo con octreotida subcutánea pueden desarrollar pancreatitis secundaria a coledolitiasis.

Se han notificado casos aislados de cólicos biliares después de una interrupción brusca de octreotida en pacientes con acromegalia los cuales habían desarrollado residuos biliares o cálculos biliares.

En pacientes acromegálicos y 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, cambios no específicos de la onda ST-T. No se ha establecido la relación de estos acontecimientos con la octreótida acetato, debido a que muchos de estos pacientes tienen enfermedades cardíacas subyacentes.

La frecuencia de las reacciones adversas que se indican abajo se define conforme a la convención siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco

frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10,000$), no conocidos (no pueden ser estimados de los datos disponibles).

Las reacciones adversas recogidas en la tabla 1 y la frecuencia en la que han sido notificadas, es una combinación tanto de los ensayos clínicos (información de la ficha técnica del innovador) y de las reacciones espontáneas.

Reacciones adversas de octreotida.

Clasificación del Sistema de Organos MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros	Desconocidos
<u>Trastornos del sistema inmune</u>				Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica	
<u>Trastornos endocrinos</u>		Hipotiroidismo, disfunción tiroidea ¹		Pancreatitis aguda ²		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiper glucemia	Disminución del apetito, tolerancia a la glucosa alterada ³ , hipoglucemia	Deshidratación			
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareo				
Trastornos cardíacos		Bradicardia	Taquicardia			
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>		Disnea				
<u>Trastornos gastrointestinales</u> ⁴	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia y náuseas	Distensión abdominal, decoloración de las heces, esteatorrea y vómitos	Dolor epigástrico	Rigidez abdominal, resistencia abdominal y obstrucción intestinal		
Trastornos hepatobiliares	Colelitiasis	Colecistitis, niveles elevados de transaminasas, hiperbilirrubinemia ⁶	Función hepática alterada		Hepatitis aguda ⁵ y cólicos biliares	Hepatitis colestásica, colestasis, ictericia colestásica e ictericia
Trastornos de la piel y del tejido		Prurito, urticaria, alopecia				Urticaria

subcutáneo						
Trastornos generales y en el lugar de la administración ⁶	Dolor en el sitio de la administración, dolor en el sitio de la inyección					
Exploraciones complementarias						Incremento de la fosfatasa alcalina sanguínea, incremento de la gamma glutamil transferasa

- 1.- Se han notificado frecuentemente trastornos tiroideos, tales como disminución de TSH, disminución de T4 total y disminución de T4 libre,
- 2.- Se han notificado casos raros de pancreatitis secundaria a coledoclitiasis. Este efecto se observa, generalmente durante las primeras horas o días del tratamiento con octreotida y revierte tras la retirada del fármaco.
- 3.- Se ha observado que la tolerancia a la glucosa post-prandial puede alterarse, y, en algunos casos, puede inducirse un estado de hiperglucemia persistente.
- 4.- Para reducir las reacciones adversas gastrointestinales, octreotida debe administrarse entre las comidas o antes de irse a la cama.
- 5.- Se ha notificado muy raramente hepatitis reversible. También se ha comunicado frecuentemente un lento desarrollo de hiperbilirrubinemia en asociación con la elevación de la fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa y un menor aumento de las transaminasas.
- 6.- Los efectos secundarios en la administración son generalmente moderados y de corta duración. Para reducir las molestias locales, se recomienda que la solución alcance la temperatura ambiente antes de su inyección o que se inyecte un volumen inferior de una solución más concentrada.

4.9 Sobredosis

Síntomas

La dosis máxima administrada en adultos estuvieron comprendidas entre 2,4 -6 mg/día administrados mediante perfusión continua en bolo (100-250 microgramos/hora). Los signos reversibles y los síntomas de la sobredosis notificadas fueron bradicardia media, rubor facial, dolores abdominales, diarrea, sensación de estómago vacío y náuseas, que se resolvieron dentro de las 24 horas siguientes de la administración del fármaco.

No se han comunicado reacciones potencialmente mortales tras una sobredosis aguda ni en niños ni en adultos.

No se han notificado efectos adversos no esperados en pacientes con cáncer que reciben octreotida a dosis de 3 -30 mg/día en dosis divididas por vía subcutánea.

Tratamiento

El tratamiento de la sobredosificación deberá ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la hormona del crecimiento
Código ATC: H01CB02

Octreotida es un análogo de octapéptido sintético de una somatostatina natural con efectos farmacológicos parecidos, pero con una duración de acción más larga. Inhibe la secreción patológicamente aumentada de la hormona del crecimiento (GH) y de los péptidos así como de la serotonina producida en el sistema endocrino gastroenteropancreático (GEP), el estómago, el intestino y el páncreas (por ejemplo, gastrina, insulina y glucagón).

Octreotida proporciona alivio sintomático de los síntomas causados por **tumores funcionales del sistema endocrino gastroenteropancreático (GEP)** (estómago, intestino y páncreas) en pacientes cuyos síntomas no se han visto aliviados por otras formas de tratamiento como cirugía, embolización de la arteria hepática o quimioterapia.

El efecto de octreotida en el tamaño del tumor, la tasa de crecimiento o la formación de metástasis no ha quedado aun claramente documentado.

En **voluntarios sanos** se ha visto que octreotida inhibe la liberación de GH estimulada por arginina, ejercicio e hipoglucemia inducida por la insulina, y la liberación estimulada por la hormona liberadora de tirotrina (TRH) de la hormona estimuladora de tiroides (TSH).

Al contrario de somatostatina, octreotida inhibe la hormona del crecimiento (GH) y glucagón de preferencia sobre la insulina.

A la suspensión del tratamiento no le sigue un efecto de rebote con hipersecreción hormonal.

En pacientes con **tumores carcinoides**, octreotida puede aliviar los síntomas, sobre todo de enrojecimiento y diarrea. En muchos casos, esto se ve acompañado de un descenso de serotonina en plasma y una reducción de la excreción urinaria del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA).

En pacientes con **VIPomas**, la característica bioquímica es la superproducción de péptido intestinal vasoactivo (VIP). En la mayoría de los casos, octreotida alivia la diarrea secretoria grave típica de la condición, con la consiguiente mejoría de la calidad de vida. A esto acompaña una mejoría de las anomalías electrolíticas asociadas como la hipopotasemia. La necesidad de administrar fluidos y electrolitos

se reduce. En algunos pacientes, la exploración por tomografía computerizada revela que el avance del tumor se frena o se detiene, o incluso que el tumor se reduce, sobre todo las metástasis hepáticas. A la mejoría clínica acompaña normalmente una reducción de los niveles VIP en plasma, que puede caer dentro del rango de referencia normal.

En pacientes con **acromegalia**, octreotida reduce los niveles plasmáticos de GH e IGF-1. Una reducción de GH del 50% o más se da en más del 90% de los pacientes, y se puede conseguir una reducción de GH en plasma a < 5 ng/ml en aproximadamente la mitad de los casos. En la mayoría de los pacientes, octreotida reduce significativamente los síntomas clínicos como dolor de cabeza, hinchazón de la piel o los tejidos blandos, hiperhidrosis, artralgia y parestesia. En pacientes con un volumen grande de adenomas en la pituitaria, octreotida puede reducir la masa tumoral.

Para pacientes sometidos a **cirugía pancreática**, la administración de octreotida peri y postoperatoria generalmente reduce la incidencia de complicaciones normales postoperatorias (p. ej. fistula pancreática, absceso y septicemia posterior, pancreatitis aguda postoperatoria).

En pacientes con **sangrado de varices gastroesofágicas** debidas a la cirrosis hepática, la administración de octreotida en combinación con otro tratamiento específico como escleroterapia, se asocia a un mejor control del sangrado y la recidiva precoz. La necesidad de transfusiones de sangre se reduce y el índice de supervivencia a los cinco días mejora. Aunque no se entiende del todo el mecanismo de acción, octreotida parece reducir el flujo hemático esplénico por inhibición de las hormonas vasoactivas como VIP y glucagón.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de una administración subcutánea, octreotida se absorbe rápida y completamente. La concentración plasmática pico se alcanza transcurridos 30 minutos.

Distribución

El volumen de distribución es de alrededor de 0,27 l/kg y la eliminación total del cuerpo es de 160 ml/min. La fijación a la proteína plasmática es de aproximadamente un 65%. La cantidad de octreotida que se fija a los eritrocitos es desdeñable.

Eliminación

La semivida de la eliminación después de una administración subcutánea es de 100 minutos.

Después de la administración intravenosa, la eliminación es bifásica con semividas de 10 y 90 minutos. La mayoría de la dosis administrada se elimina en las heces y aproximadamente un 32% se excreta en forma sin modificar en la orina.

La capacidad de eliminación puede estar reducida en pacientes con cirrosis hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

Estudios de toxicidad aguda con octreotida en cobayas revelaron valores de DL50 de 72 mg/kg por vía intravenosa y de 470 mg/kg por vía subcutánea. En el ratón, el valor de DL50 fue 18 mg/kg (IV). Acetato de octreotida fue bien tolerado en perros que recibieron hasta 1 mg/kg de peso corporal mediante inyección intravenosa por bolo.

Toxicidad de dosis repetidas

En un estudio de toxicidad por administración intravenosa en perros durante 26 semanas realizado con dosis de hasta 0,5 mg/kg dos veces al día revelaron cambios progresivos de las células hipofisarias acidófilas que contienen prolactina. Nuevos estudios demostraron que estos valores se encontraban dentro del rango fisiológico, aparentemente sin relación con la administración de octreotida. No hubo alteraciones significativas en los niveles de hormonas en plasma. Monos Rhesus hembra que recibían dosis de 0,5 mg/kg dos veces al día durante 3 semanas no mostraron cambios hipofisarios ni cambios en los niveles plasmáticos de la hormona de crecimiento, prolactina ni de glucosa.

Tolerancia local

Mientras que el vehículo ácido produjo inflamación y fibroplasia en ratas después de inyecciones repetidas, no hubo evidencia de que acetato de octreotida causara reacciones de hipersensibilidad al inyectarlo intradérmicamente en cobayas.

En un estudio de toxicología realizado en ratas macho predominantemente, se observaron sarcomas en el lugar de la inyección subcutánea después de 52 semanas, pero solo con las dosis más altas (alrededor de 40 veces la dosis máxima utilizada en humanos). En un estudio de toxicología de 52 semanas en perros, no se observaron lesiones hiperplásticas o neoplásticas en el lugar de la inyección subcutánea. No se han notificado casos de formación de tumor en el lugar de la inyección en pacientes tratados con octreotida durante periodos de hasta 15 años. Toda la información disponible hasta la fecha indica que los resultados obtenidos en ratas son específicos de la especie y no son relevantes para el uso del fármaco en humanos.

Mutagenicidad

Octreotida y/o sus metabolitos no mostraron potencial mutagénico en ensayos estándar in vitro. Se observó un aumento en la frecuencia de cambios cromosómicos en células hámster chinos V79 in vitro, aunque solo a concentraciones altas y citotóxicas. Los cambios cromosómicos no aumentaron en los linfocitos humanos incubados con acetato de octreotida in vitro. In vivo no se observó actividad blastogénica (ensayo del micronúcleo en cobayas).

Carcinogenicidad

En estudios realizados en ratones que recibieron octreotida vía subcutánea en dosis diarias de hasta 1,25 mg/kg de peso corporal, se observaron fibrosarcomas en algunos animales, principalmente machos, después de 52, 104 y 113/116 semanas. También aparecieron tumores locales en los ratones control, sin embargo, el desarrollo de estos tumores fue atribuido a la fibroplasia desordenada, producida por los efectos irritantes del vehículo ácido. En cobayas que recibieron diariamente inyecciones subcutáneas de octreotida en dosis de hasta 2 mg/kg durante 98 semanas, no se observaron lesiones neoplásticas. El estudio de carcinogenicidad en ratón también reveló carcinomas de endometrio, estadísticamente significativa a la dosis subcutánea más alta de 1,25 mg/kg/día. Esta observación fue asociada con una mayor incidencia de endometritis, un menor número de cuerpos lúteos, una reducción de los adenomas mamarios y la presencia de dilatación luminal y glandular uterina, sugiriendo un estado de desequilibrio hormonal. La información

disponible indica que los tumores de tipo endocrino hallados en ratones son específicos de la especie y, por tanto, no son relevantes para humanos.

Toxicidad sobre la reproducción

El estudio de fertilidad así como estudios pre-, peri- y postnatales realizados en ratas hembras no revelaron efectos adversos sobre la capacidad de reproducción o el desarrollo fetal con dosis subcutáneas de hasta 1 mg/kg/día. Se observó cierto retraso en el crecimiento fisiológico de los cachorros que fue pasajero, posiblemente por la inhibición de la GH debido a la actividad farmacodinámica excesiva.

Los datos preclínicos no muestran efectos dañinos específicos en humanos en base a los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Los estudios en animales mostraron retraso pasajero del crecimiento de las crías, posiblemente debido a la acción farmacodinámica de octreotida, pero no hubo evidencia de fetotoxicidad, teratogenicidad, u otros efectos reproductivos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido acético glacial (ajuste de pH),
Acetato sódico trihidratado (ajuste de pH),
Cloruro sódico,
Agua para inyección

Octreotida Hospira 200 microgramos/ml solución inyectable EFG también contiene fenol como conservante.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Período de validez

Octreotida Hospira 50 microgramos/1 ml solución inyectable EFG
Octreotida Hospira 100 microgramos/1 ml solución inyectable EFG
Octreotida Hospira 500 microgramos/1 ml solución inyectable EFG

Producto envasado para su venta: 2 años

Después de la apertura del envase: El producto debe emplearse inmediatamente y cualquier resto no usado debe ser desechado.

Octreotida Hospira 200 microgramos/ml solución inyectable EFG

Producto envasado para su venta: 2 años

Una vez abiertos los viales pueden conservarse durante 2 semanas a temperatura inferior a 25°C para usarlos de un día para otro. Para prevenir la contaminación, se recomienda que la cápsula del vial no sea pinchada más de 10 veces.

Condiciones de conservación después de la dilución:

La estabilidad física y química de la solución de Octreotida Hospira diluida en solución inyectable de cloruro sódico 0,9% y almacenada en bolsas de PVC o en jeringas de polipropileno es de 7 días cuando se conserva a temperatura inferior a

25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe emplearse inmediatamente. Si no se usa de inmediato, los tiempos y las condiciones de conservación en uso serán responsabilidad del usuario y no deberían normalmente exceder de 24 h de 2 a 8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Octreotida Hospira 50 microgramos /1 ml solución inyectable EFG
Octreotida Hospira 100 microgramos/1 ml solución inyectable EFG
Octreotida Hospira 500 microgramos /1 ml solución inyectable EFG

Producto envasado para su venta: Conservar en nevera (2°C- 8°C).

No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Octreotida Hospira 200 microgramos/ml solución inyectable EFG

Producto envasado para su venta: Conservar en nevera (2°C- 8°C).

No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Condiciones de conservación después de la dilución: para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Octreotida Hospira 50 microgramos /1 ml solución inyectable EFG
Octreotida Hospira 100 microgramos/1 ml solución inyectable EFG
Octreotida Hospira 500 microgramos /1 ml solución inyectable EFG

Viales para inyección de 2 ml de vidrio color ámbar Tipo I, con un tapón de caucho revestido de teflón, precinto de aluminio y cápsula de plástico de abrir-tirar, que contienen 1 ml de Octreotida Hospira solución inyectable.

Envase de 5 viales que contienen 1 ml de solución inyectable.

Octreotida Hospira 200 microgramos/ml solución inyectable EFG

Viales para inyección de 5 ml de vidrio color ámbar Tipo I, con un tapón de caucho revestido de teflón, precinto de aluminio y cápsula de plástico de abrir-tirar, que contienen 5 ml de Octreotida Hospira solución inyectable.

Envases de 1 vial que contiene 5 ml de solución inyectable.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los viales deben ser abiertos inmediatamente antes de su uso y cualquier solución no utilizada debe ser eliminada.

Los viales de dosis única (50 microgramos/1 ml, 100 microgramos/1 ml, 500 microgramos/1 m) son para una sola dosis.

Para prevenir la contaminación, se recomienda que la cápsula del vial multidosis (200 microgramos/ml) no sea pinchada más de 10 veces.

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

Antes de la administración la solución debe ser inspeccionada visualmente para comprobar cambios en el color o partículas sólidas.
Cada vial contiene una solución transparente, sin partículas extrañas.

No se recomienda mezclar o diluir las soluciones inyectables de octreotida excepto con solución de cloruro sódico al 0,9%.

Administración por vía subcutánea:

Octreotida Hospira debería ser administrada por vía subcutánea sin dilución.

Administración por vía intravenosa:

Sangrado de las varices esofágicas: Cuando el producto se administre por perfusión IV, el contenido del vial de 500 microgramos debe diluirse en 60 ml de solución de cloruro sódico, y la solución debe administrarse a través de una bomba de perfusión. Este procedimiento debe repetirse tantas veces como sea necesario hasta que finalice la duración del tratamiento prescrito. Octreotida puede ser administrado por perfusión a concentraciones inferiores.

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

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
CV31 3RW Warwickshire
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Octreotida Hospira 50 microgramos /1 ml solución inyectable EFG: 70.238
Octreotida Hospira 100 microgramos/1 ml solución inyectable EFG: 70.240
Octreotida Hospira 500 microgramos /1 ml solución inyectable EFG: 70.239
Octreotida Hospira 200 microgramos/ml solución inyectable EFG: 70.237

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

Noviembre 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2012