

Sandostatin®
(octreotida)

Novartis Biociências SA

Solução para Injeção ou Concentrado de
Solução para Infusão

0,05 mg/ml

0,1 mg/ml

0,5 mg/ml

Bula Profissional da Saúde

SANDOSTATIN®**octreotida****APRESENTAÇÕES**

Solução para injeção (subcutânea) ou concentrado de solução para infusão (infusão intravenosa). Embalagem com 5ampolas de 0,05 mg/mL; 0,1 mg/mL ou 0,5 mg/mL.

VIA SUBCUTÂNEA/INTRAVENOSA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada ampola contém 0,05 mg, 0,1 mg ou 0,5 mg de octreotida (como peptídeo livre).

Excipientes: ácido lático, manitol, bicarbonato de sódio, dióxido de carbono e água para injetáveis (sc e iv).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Controle sintomático e redução dos níveis plasmáticos do hormônio de crescimento e da IGF-1 em pacientes com acromegalia, inadequadamente controlados por cirurgia ou radioterapia. O tratamento com Sandostatin® é também indicado para pacientes acromegálicos inaptos a, ou que não desejem, submeter-se à cirurgia, ou ainda no período de intervalo até que a radioterapia se torne completamente eficaz.

Alívio dos sintomas associados com tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais:

- Tumores carcinoides com características da síndrome carcinoide.
- VIPomas.
- Glucagonomas.
- Gastrinomas/síndrome de *Zollinger-Ellison*, geralmente em associação com terapia inibidores da bomba de prótons ou com antagonista-H2, com ou sem antiácidos.
- Insulinomas, para controle pré-operatório de hipoglicemia e terapia de manutenção.
- GHRHomas.

Sandostatin® não constitui terapia antitumoral e não tem efeito curativo em tais pacientes.

Controle de diarreia refratária associada com AIDS.

Prevenção de complicações após cirurgia pancreática.

Controle emergencial para cessar o sangramento e proteger contra o ressangramento causado por varizes gastroesofágicas em pacientes com cirrose. Sandostatin® deve ser usado em associação com tratamento específico, como a escleroterapia endoscópica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em animais, a octreotida é um inibidor mais potente que a somatostatina da liberação de hormônio do crescimento, glucagon e insulina, com maior seletividade para a supressão de GH e glucagon.

Em indivíduos saudáveis Sandostatin® inibe:

- a liberação de hormônio do crescimento (GH) estimulada por arginina e hipoglicemia induzida por exercício e insulina.
- a liberação pós-prandial de insulina, glucagon, gastrina e outros peptídeos do sistema GEP e a liberação de insulina e glucagon estimulada pela arginina.
- a liberação do hormônio de estimulação da tireoide (TSH), estimulada pelo hormônio de liberação da tirotrofina (TRH).

Ao contrário da somatostatina, a octreotida inibe a secreção de GH preferencialmente à insulina e a administração de octreotida não é seguida por uma reação de hipersecreção de hormônios (isto é, GH em pacientes acromegálicos).

Em pacientes acromegálicos, Sandostatin® reduz os níveis plasmáticos do hormônio de crescimento (GH) e IGF-1. A redução em mais de 50% do valor do GH sérico ocorre em até 90% dos pacientes, e a redução do GH sérico para < 5 ng/mL pode ser atingida em cerca da metade dos casos. Este atinge índice de redução < 5 ng/mL na metade dos casos.

Na maioria dos pacientes, Sandostatin® reduz acentuadamente os sintomas clínicos da doença, tais como cefaleia, edema da pele e tecidos moles, hiper-hidrose, artralgia e parestesia. Em pacientes com grande adenoma hipofisário, o tratamento com Sandostatin® pode resultar em alguma diminuição da massa tumoral.

Em pacientes com tumores funcionais do sistema endócrino gastroenteropancreático, Sandostatin®, por seus diferentes efeitos endócrinos, modifica diversas características clínicas. Ocorre melhora clínica e benefício sintomático em pacientes que ainda apresentam sintomas relacionados aos seus tumores, apesar das terapias anteriores, que podem incluir cirurgia, embolização da artéria hepática e vários quimioterápicos, por exemplo, estreptozotocina e 5-fluorouracil.

Referências Bibliográficas

1. McGregor AM, 1992. Sandostatin (octreotide). Expert Report on Clinical Documentation. Sandostatin in the long-term treatment of patients with acromegaly. Doc No 701-321. [21] (dados em arquivo).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: anti-hormônio do crescimento, código ATC H01CB02.

Mecanismo de ação:

A octreotida é um octapeptídio sintético, derivado da somatostatina natural, com efeitos farmacológicos similares, mas com duração de ação consideravelmente prolongada. Inibe a secreção patologicamente aumentada do hormônio de crescimento (GH), de peptídeos e da serotonina produzidos dentro do sistema endócrino gastroenteropancreático (GEP).

Os efeitos de Sandostatin® nos diferentes tipos de tumores são os seguintes:

Tumores carcinoides - A administração de Sandostatin® pode causar melhora dos sintomas, particularmente rubor e diarreia. Em muitos casos isto se acompanha de queda na serotonina plasmática e excreção urinária reduzida do ácido 5-hidroxiindol acético.

VIPomas - A característica bioquímica desses tumores é a superprodução de peptídeo intestinal vasoativo (VIP). Na maioria dos casos, a administração de Sandostatin® causa alívio da diarreia secretória grave típica da afecção, com consequente melhora na qualidade de vida. Isto se acompanha de uma melhora nas anormalidades eletrolíticas associadas, p. ex., hipocalêmia, permitindo que a suplementação enteral e parenteral de fluidos e eletrólitos seja retirada. Em alguns pacientes, o mapeamento por tomografia computadorizada sugere retardamento ou interrupção da progressão do tumor, ou mesmo sua diminuição, particularmente nas metástases hepáticas. A melhora clínica é em geral acompanhada por redução nos níveis plasmáticos de VIP, que podem reduzir-se a níveis dentro da faixa normal de referência.

Glucagonomas - A administração de Sandostatin®, na maioria dos casos, resulta em melhora substancial do exantema migratório necrolítico, característico da afecção. O efeito de Sandostatin® sobre *diabetes mellitus* leve, que frequentemente ocorre, não é acentuado e, em geral, não reduz as necessidades de insulina ou de agentes hipoglicemiantes orais. Sandostatin® melhora a diarreia e, portanto, o ganho de peso nos pacientes afetados. Embora a administração de Sandostatin®, com frequência, cause redução imediata nos níveis plasmáticos de glucagon, esse decréscimo geralmente não se mantém durante períodos prolongados de administração, apesar da melhora sintomática mantida.

Gastrinomas/síndrome de Zollinger-Ellison - Embora inibidores da bomba de prótons ou a terapia com agentes bloqueadores do receptor-H2 controlem a ulceração péptica recorrente resultante da hipersecreção de ácido gástrico estimulada pela gastrina, tal controle pode ser incompleto. A diarreia pode também constituir sintoma proeminentemente não aliviado por esta terapia. Sandostatin® isolado ou em associação com inibidores da bomba de prótons ou com antagonistas do receptor-H2 pode reduzir a hipersecreção de ácido gástrico e melhorar os sintomas, inclusive a diarreia. Outros sintomas, possivelmente causados pela produção de peptídeo pelo tumor, p. ex., rubor, podem também ser aliviados. Os níveis plasmáticos de gastrina diminuem em alguns pacientes.

Insulinomas - A administração de Sandostatin® produz queda na insulina imunorreativa circulante, que pode, entretanto, ser de curta duração (cerca de 2 horas). Em pacientes com tumores operáveis, Sandostatin® pode ajudar a restaurar e manter a normoglicemia no pré-operatório. Em pacientes com tumores malignos ou benignos

inoperáveis, o controle glicêmico pode ser melhorado, sem a redução concomitante dos níveis circulantes de insulina.

GHRHomas - Estes raros tumores são caracterizados pela produção do fator de liberação do hormônio de crescimento (GHRH) isolada ou juntamente com outros peptídios ativos. Sandostatin® melhora as características e sintomas da acromegalia resultante. Isso provavelmente é causado pela inibição da secreção do GHRH e do hormônio de crescimento e pode ser seguido por uma redução no aumento hipofisário.

Em pacientes com diarreia refratária relacionada à síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), Sandostatin® controla parcial ou completamente o débito de fezes em cerca de um terço dos pacientes com diarreia que não respondem aos agentes antidiarreicos e/ou anti-infecciosos convencionais.

Em pacientes submetidos à cirurgia pancreática, a administração peri e pós-operatória de Sandostatin® reduz a incidência das complicações típicas pós-operatórias (por exemplo, fístula pancreática, abscesso e sepsis subsequente e pancreatite aguda pós-operatória).

Em pacientes que apresentam varizes gastroesofágicas sangrantes decorrentes de cirrose subjacente, a administração de Sandostatin®, em combinação com tratamento específico (como por exemplo, escleroterapia), está associada com melhor controle do sangramento e ressangramento precoce, redução da necessidade de transfusão e melhor sobrevida no 5º dia. Enquanto o modo preciso de ação de Sandostatin® não estiver totalmente elucidado, considera-se que Sandostatin® reduza o fluxo sanguíneo esplâncnico por meio da inibição dos hormônios vasoativos (como por exemplo, VIP e glucagon).

Farmacocinética

Absorção

Após injeção subcutânea, Sandostatin® é rápido e completamente absorvido. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas dentro de 30 minutos.

Distribuição

O volume de distribuição é de 0,27 L/kg e o *clearance* (depuração) orgânico total de 160 mL/min. A ligação proteica no plasma totaliza 65%. A quantidade de Sandostatin® ligada às células sanguíneas é insignificante.

Eliminação

A meia-vida de eliminação após administração subcutânea é de 100 min. Após injeção i.v. a eliminação é bifásica, com meias-vidas de 10 e 90 minutos, respectivamente. A maior parte do peptídeo é eliminado pelas fezes enquanto aproximadamente 32% é excretado inalterado na urina.

População de pacientes especiais

Alterações da função renal não afetam a exposição total (AUC) da octreotida administrada por injeção subcutânea. A capacidade de eliminação pode estar reduzida em pacientes com cirrose hepática, mas não em pacientes com degeneração gordurosa do fígado.

Dados de segurança não-clínicos

Toxicidade com doses repetidas

Um estudo inicial com duração de 26 semanas realizados em cães que receberam doses acima de 0,5 mg/kg duas vezes ao dia, revelaram mudanças proliferativas/degenerativas nas células hipofisárias acidófilas contendo prolactina. Maiores investigações mostraram que isto está dentro do âmbito fisiológico das espécies utilizadas. Fêmeas Rhesus que receberam 0,5 mg/kg duas vezes ao dia por três semanas não revelaram mudanças na hipófise e não houve alterações nos níveis plasmáticos basais do hormônio do crescimento, prolactina ou glicose.

Enquanto o veículo ácido produziu inflamação e fibroplasia em repetidas injeções subcutâneas em ratos, não houve evidências de que acetato de octreotida causasse reações de hipersensibilidade tipo tardia quando injetado intradermicamente em *guinea pigs* (porquinho da Índia) diluído a 0,1% em soluções salinas estéreis a 0,9%.

Genotoxicidade

A octreotida e/ou seus metabólitos foram isentos de potencial mutagênico quando investigados *in vitro* em sistemas celulares e bacterianos de testes validados. Em um estudo um aumento na frequência das aberrações em cromossomos de células foi observado em *hamster chinês V79* *in vitro* apenas em altas concentrações citotóxicas. Não houve aumento

de aberrações cromossômicas em linfócitos humanos incubados com acetato de octreotida. *In vivo* não foi observada atividade clastogênica na medula óssea de camundongos tratados com octreotida intravenosa (teste de micronúcleos) e não foram obtidas evidências de genotoxicidade em camundongos machos usando um ensaio de reparação de DNA da cabeça de espermatozoide.

Carcinogenicidade/ toxicidade crônica:

Em ratos que receberam acetato de octreotida em doses diárias superiores a 1,25 mg/kg de peso corpóreo, foram observados fibrosarcomas, predominantemente em animais machos, no local da injeção subcutânea após 52, 104 e 113/116 semanas. Tumores locais também ocorreram em ratos controles, entretanto o desenvolvimento destes tumores foi atribuído a desordens de fibroplasia produzida pelos efeitos irritantes contínuos nos locais das injeções, agravado pelo vésculo ácido láctico/manitol. Esta reação não-específica do tecido pareceu ser particular aos ratos. Não foram observadas lesões neoplásicas em camundongos que receberam diariamente injeções subcutâneas de octreotida em doses superiores de 2 mg/kg por até 99 semanas, nem em cachorros tratados diariamente por 52 semanas com doses subcutâneas da droga.

O estudo de carcinogênese em ratos tratados por 116 semanas com injeções subcutâneas de octreotida também revelaram adenocarcinomas uterinos endometriais. Sua incidência só alcança significado estatístico em doses subcutâneas altas de 1,25 mg/kg por dia. Este achado foi associado ao aumento da incidência de endometrite, diminuição no número de corpos lúteos ovarianos, redução de adenomas mamários e a presença de dilatação glandular e luminal do útero, sugerindo um estado de desbalanço hormonal. As informações disponíveis indicam claramente que a descoberta de tumores mediados pelo sistema endócrino em ratos são espécie específicos e não são relevantes para o uso de drogas em humanos.

Reprodução

Estudos de reprodução foram realizados em ratos e coelhos em doses parenterais acima de 1 mg/kg do peso corpóreo por dia. O retardo do crescimento fisiológico foi observado em filhotes de ratas foi transitório e provavelmente atribuível a inibição de GH decorrente da excessiva atividade farmacodinâmica. Não houve evidência de teratogenicidade embrio/fetal ou outros efeitos devido a octreotida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à octreotida ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Tendo em vista que tumores hipofisários secretores de GH podem por vezes se expandir, causando complicações sérias (por ex., defeitos do campo visual), é essencial que todos os pacientes sejam cuidadosamente controlados. Se surgir evidência de expansão de tumor, procedimentos alternativos podem ser necessários.

Os benefícios terapêuticos da redução nos níveis do hormônio de crescimento (GH) e da normalização da concentração do Fator de Crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) em mulheres com acromegalia podem potencialmente restaurar a fertilidade. Pacientes com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo adequado, se necessário, durante o tratamento com octreotida (vide “Gravidez, amamentação e fertilidade”).

A função da tireoide deve ser monitorizada em pacientes recebendo tratamento prolongado com octreotida.

Eventos cardiovasculares relatados

Tem sido relatado casos comuns, de bradicardia. Pode ser necessário ajustes de doses de drogas como betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, ou agentes que controlam balanço hídrico e eletrolítico.

Vesícula biliar e eventos relacionados

A incidência da formação de cálculos biliares com o tratamento com Sandostatin® é estimada em 15% a 30%. A incidência na população em geral é de 5% a 20%. Portanto, recomenda-se exame ultrassonográfico da vesícula biliar antes, e a intervalos de 6 a 12 meses, durante a terapia com Sandostatin®. Os cálculos biliares em pacientes tratados com Sandostatin® são geralmente assintomáticos. Cálculos sintomáticos devem ser tratados ou por terapia de dissolução com ácidos biliares ou por cirurgia.

Tumores endócrinos gastroenteropancreáticos

Durante o tratamento de tumores endócrinos gastroenteropancreáticos, podem ocorrer raros episódios de escapes repentinos do controle sintomático por Sandostatin®, com rápida recorrência de sintomas graves.

Metabolismo da glicose

Em função da ação inibitória sobre o hormônio do crescimento, o glucagon e a insulina, Sandostatin® pode afetar a regulação da glicose. A tolerância pós-prandial à glicose pode ser prejudicada e, em alguns casos, a administração crônica pode induzir a um estado de hiperglicemia persistente. Também foi relatado estado de hipoglicemias.

Em pacientes com insulinomas, por sua potência relativa maior na inibição da secreção do hormônio de crescimento e glucagon, em comparação com da insulina, e pela duração mais curta de sua ação inibitória sobre a insulina, a octreotida pode aumentar a intensidade e prolongar a duração da hipoglicemias. Esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante o início da terapia com Sandostatin® e a cada alteração na posologia. Flutuações acentuadas na concentração de glicose podem possivelmente ser reduzidas por doses menores e mais frequentes.

As necessidades de insulina na terapia de pacientes com diabetes mellitus tipo I, podem ser reduzidas pela administração de Sandostatin®. Em pacientes não diabéticos e com diabetes tipo II, com reservas de insulina parcialmente intactas, a administração de Sandostatin® pode resultar em aumento prandial da glicemia. Portanto, recomenda-se a monitorização da tolerância à glicose e do tratamento antidiabético.

Varizes esofágicas

Há maior risco do desenvolvimento de diabetes insulino-dependente ou de alterações da necessidade de insulina em pacientes com diabetes preexistente após episódios de sangramento das varizes esofágicas. É obrigatória a monitoração apropriada dos níveis de glicemia.

Reações no local de aplicação

Em um estudo de toxicidade de 52 semanas em ratos, predominantemente em machos, foram observados sarcomas no local da injeção subcutânea apenas na dose mais alta (cerca de 40 vezes a dose máxima para os seres humanos). Não ocorreram lesões hiperplásicas ou neoplásicas no local da injeção subcutânea em um estudo de toxicidade de 52 semanas em cães. Não houve relato de formação de tumor nos locais de injeção em pacientes tratados com Sandostatin® por até quinze anos. Toda a informação disponível no momento indica que os achados em ratos são específicos da espécie e não apresentam relevância para o uso da droga em seres humanos.

Nutrição

A octreotida pode alterar a absorção de lipídeos da dieta em alguns pacientes.

Foram observados em alguns pacientes recebendo terapia com octreotida, diminuição dos níveis de vitamina B₁₂ e testes anormais de Schilling. É recomendada a monitorização dos níveis de vitamina B₁₂ durante terapia com Sandostatin® em pacientes com histórico de privação de vitamina B₁₂.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Na experiência pós-comercialização, dados de exposição de um número limitado de casos de gravidez foram reportados em pacientes com acromegalia, no entanto em metade dos casos, o acompanhamento foi desconhecido.

A maioria das mulheres foi exposta à octreotida em doses que variaram entre 100 a 300 mcg/dia de Sandostatin® s.c. ou 20 a 30 mg/mês de Sandostatin LAR® durante o primeiro trimestre de gestação. Em aproximadamente dois terços dos casos com acompanhamento conhecido, as mulheres escolheram continuar a terapia com octreotida durante a gravidez. Na maioria dos casos com acompanhamento conhecido, foram reportados neonatos normais, mas também muitos abortos espontâneos durante o primeiro trimestre e poucos abortos induzidos.

Não há casos de anomalias congênitas ou malformações atribuídos ao uso de octreotida nos casos reportados de acompanhamento de gravidez.

Estudos em animais não revelaram toxicidade reprodutiva. Um retardamento transitório de crescimento da prole foi observado em ratos, possivelmente pelo perfil endócrino específico das espécies testadas.
(vide "Dados de segurança não-clínicos").

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

Não se sabe se a octreotida é excretada no leite materno em humanos. Estudos em animais demonstraram excreção de octreotida em leite materno. Pacientes não devem amamentar durante o tratamento com Sandostatin®.

Fertilidade

Não se sabe se a octreotida tem efeito na fertilidade humana. A octreotida não comprometeu a fertilidade em ratos machos e fêmeas, em doses de até 1 mg/kg de peso corporal por dia. (vide “Dados de segurança não-clínicos”).

Crianças e adolescentes

A experiência com Sandostatin® em crianças é limitada.

Idosos (65 anos ou mais)

Não existem evidências de redução da tolerabilidade ou da necessidade de alteração das doses em idosos tratados com Sandostatin®.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Ajuste da dose de medicamentos como beta-bloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio ou agentes de controle de fluido e equilíbrio de eletrólitos, pode ser necessário quando administrados concomitantemente com Sandostatin®. (vide “Advertências e Precauções”).

Ajustes de dose de insulina e medicamentos antidiabéticos podem ser necessários quando Sandostatin® é administrado concomitantemente. (vide “Advertências e Precauções”).

Observou-se que Sandostatin® reduz a absorção intestinal de ciclosporina e retarda a de cimetidina.

A biodisponibilidade de bromocriptina é aumentada com a administração concomitante de octreotida.

Dados limitados indicam que análogos da somatostatina podem diminuir o *clearance* (depuração) metabólico dos componentes conhecidamente metabolizados pelas enzimas do citocromo P450, o que pode ser devido à supressão do hormônio do crescimento. Uma vez que não se pode excluir que a octreotida tenha este efeito, deve-se usar com precaução outras drogas metabolizadas principalmente pelo citocromo CYP3A4 e que tenham índices terapêuticos baixos (por exemplo: quinidina, terfenadina).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Para armazenamento prolongado, as ampolas de Sandostatin® devem ser mantidas à temperatura de 2 a 8°C. Proteger da luz. Não congelar. Para uso diário podem ser armazenadas à temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) por até 2 semanas. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

A solução para injeção é límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Incompatibilidades

O acetato de octreotida não é estável em Soluções para Nutrição Parenteral.

Acromegalia

Inicialmente 0,05 a 0,1 mg por injeção subcutânea a cada 8 ou 12 horas. O ajuste posológico deve ser baseado na avaliação mensal dos níveis de GH e IGF-1 (meta: GH < 2,5 ng/mL e IGF-1 dentro dos limites normais) e dos sintomas clínicos, e na tolerabilidade. Na maioria dos pacientes, a dose diária ideal será de 0,3 mg. A dose máxima de 1,5 mg ao dia não deve ser excedida. Em pacientes com doses estáveis de Sandostatin®, deve-se fazer avaliação de GH a cada 6 meses.

Se não for obtida redução relevante dos níveis de GH e melhora dos sintomas clínicos dentro de 3 meses do início do tratamento com Sandostatin®, a terapia deve ser descontinuada.

Tumores endócrinos gastroenteropancreáticos

Inicialmente, 0,05 mg uma ou duas vezes ao dia por injeção subcutânea. Dependendo da resposta clínica, do efeito sobre os níveis dos hormônios produzidos pelo tumor (em casos de tumores carcinoides, da excreção urinária de ácido

5-hidroxiindol acético) e da tolerabilidade, a posologia pode ser gradualmente aumentada para 0,1 a 0,2 mg, 3 vezes ao dia. Sob circunstâncias excepcionais, doses mais altas podem ser requeridas. As doses de manutenção devem ser ajustadas individualmente.

Em tumores carcinoides, a terapia deve ser descontinuada se não houver uma boa resposta dentro de 1 semana de tratamento com Sandostatin® com doses máximas toleradas.

Diarreia refratária relacionada à AIDS

Os dados sugerem que 0,1 mg três vezes ao dia por injeção subcutânea constitui a dose inicial ideal. Se a diarreia não for controlada após uma semana de tratamento, a dose deve ser titulada em base individual em até 0,25 mg três vezes ao dia. O ajuste posológico deve basear-se na avaliação do débito fecal e na tolerabilidade.

Se não se alcançar melhora dentro de uma semana de tratamento com Sandostatin® na dose de 0,25 mg três vezes ao dia, a terapia deve ser descontinuada.

Complicações após cirurgia pancreática

A dose deve ser de 0,1 mg, três vezes ao dia, por injeção subcutânea, durante 7 dias consecutivos, a começar no dia da cirurgia/operação, pelo menos 1 hora antes da laparotomia.

Varizes gastroesofágicas sangrantes

A dose deve ser de 25 mcg/hora, durante cinco dias, por infusão intravenosa contínua. Sandostatin® pode ser usado em diluição com solução salina fisiológica.

Em pacientes cirróticos com varizes gastroesofágicas sangrantes, Sandostatin® tem sido bem tolerado em doses intravenosas contínuas de até 50 mcg/hora durante cinco dias.

Administração subcutânea

Os pacientes que irão auto-administrar a droga por injeção subcutânea devem receber orientações precisas do médico ou do enfermeiro.

Para reduzir o desconforto local, recomenda-se que a solução esteja à temperatura ambiente antes da aplicação. Devem ser evitadas aplicações múltiplas a intervalos curtos no mesmo local.

As ampolas só devem ser abertas na hora da administração e qualquer sobra deve ser descartada.

Infusão intravenosa

Antes da administração verificar visualmente se o produto parenteral está límpido e livre de partículas.

Sandostatin® (octreotida) é física e quimicamente estável por 24 horas em soluções salinas fisiológicas estéreis e soluções de glicose a 5% em água. Todavia, uma vez que Sandostatin® pode afetar a homeostase da glicose, é recomendável que sejam utilizadas no lugar de soluções de dextrose (glicose) as soluções fisiológicas salinas.

Soluções diluídas são física e quimicamente estáveis por no mínimo 24 horas abaixo de 25°C. Do ponto de vista microbiológico é preferível utilizar a solução imediatamente. Se a solução não for utilizada imediatamente, ela deve ser armazenada entre 2 – 8°C. Entretanto, antes da administração a solução deve estar a temperatura ambiente.

O tempo acumulado entre a reconstituição, diluição, armazenamento na geladeira e o final da administração não deve ultrapassar 24 horas.

Em casos que Sandostatin® estiver sendo administrado por infusão intravenosa, o conteúdo de uma ampola de 0,5 mg deve ser dissolvido em 60 mL de solução fisiológica salina e deve ser infundido por meio de bomba de infusão. Isto deve ser repetido conforme a necessidade até que a duração prescrita do tratamento seja alcançada. Sandostatin® também tem sido infundido em concentrações mais baixas.

Insuficiência Hepática

Em pacientes com cirrose hepática a meia-vida da droga pode estar aumentada, necessitando de ajuste da dose de manutenção.

Insuficiência Renal

O prejuízo da função renal não afeta a exposição total da octreotida administrada por infusão subcutânea, consequentemente não é necessário o ajuste de dose.

Precauções especiais para o descarte

Qualquer produto inutilizado ou resíduo deve ser descartado adequadamente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais frequentes reportadas durante a terapia com octreotida incluem distúrbios gastrointestinais, distúrbios do sistema nervoso, distúrbios hepatobiliares e distúrbios de metabolismo e nutrição.

As reações adversas mais comumente relatadas em estudos clínicos com octreotida foram diarreia, dor abdominal, náusea, flatulência, dor de cabeça, colelitíase, hiperglicemias e constipação. Outras reações adversas comumente reportadas foram tontura, dor localizada, barro biliar, disfunção da tireoide (por exemplo diminuição do hormônio estimulante da tireoide [TSH], diminuição de T4 total e diminuição de T4 livre), fezes amolecidas, tolerância prejudicada à glicose, vômitos, astenia e hipoglicemias.

Em raros casos, efeitos colaterais gastrointestinais podem assemelhar-se à obstrução intestinal aguda, com distensão abdominal progressiva, dor epigástrica intensa, sensibilidade abdominal e contratura involuntária.

Dor ou sensação de picada, formigamento ou queimação no local da injeção subcutânea, com vermelhidão e edema, raramente durando mais do que quinze minutos. O desconforto local pode ser reduzido permitindo-se que a solução atinja a temperatura ambiente antes da aplicação da injeção ou injetando-se um volume menor, com o uso de solução mais concentrada.

As seguintes reações adversas, foram descritas em estudos clínicos com octreotida e estão listadas na Tabela 1 por ordem de frequência, da mais frequente primeiro, usando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100, < 1/10$); incomum ($\geq 1/1000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10000, < 1/1000$); muito raro ($< 1/10000$); incluindo casos isolados. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão listadas em ordem descrecente de gravidade.

Tabela 1. Reações adversas ao medicamento reportadas em estudos clínicos

Distúrbios endócrinos	
Comuns	Hipotireoidismo, disfunção da tireoide (por ex.: diminuição de TSH, T4 total e T4 livre)
Distúrbios de metabolismo e nutrição	
Muito Comum	Hiperglicemias
Comuns	Hipoglicemias, tolerância prejudicada à glicose, diminuição do apetite.
Incomum	Desidratação
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum	Dor de cabeça
Comum	Tontura
Distúrbios cardíacos	
Comum	Bradicardia
Incomum	Taquicardia.
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos	
Comum	Dispneia.
Distúrbios gastrintestinais	
Muito Comuns	Diarreia, dor abdominal, náusea, constipação, flatulência.
Comuns	Dispepsia, vômito, distensão abdominal, esteatorreia, fezes amolecidas, descoloração das fezes.
Distúrbios hepatobiliares	
Muito comum	Colelitíase
Comuns	Colecistite, barro biliar, hiperbilirrubinemia.
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Comuns	Prurido, rash, alopecia.

Distúrbios Gerais e no local de aplicação	
Muito comum	Reação no local da injeção.
Comum	Astenia
Investigações	
Comum	Transaminases aumentadas

Embora a excreção fecal de gordura possa aumentar, não há evidências de que o tratamento a longo prazo com octreotida tenha conduzido à deficiência nutricional devido à malabsorção.

A ocorrência de efeitos colaterais gastrintestinais pode ser reduzida evitando-se ingerir alimentos perto dos horários de administração de Sandostatin® s.c., ou seja, injetando-o entre as refeições ou ao deitar. Em casos muito raros, relatou-se pancreatite aguda dentro das primeiras horas ou dias de tratamento com Sandostatin® s.c. e desaparece com a retirada do medicamento. Além disso, foi relatada pancreatite induzida por colelitíase em pacientes em tratamento prolongado com Sandostatin® s.c.

Em pacientes com acromegalia ou síndrome carcinoide, foram observadas, alterações no ECG tais como prolongamento do QT, desvio de eixo, repolarização precoce, baixa voltagem, transição R/S, progressão precoce da onda R e mudanças não-específicas da onda ST-T. Porém, a relação desses eventos com acetato de octreotida não é estabelecida, pois muitos destes pacientes possuíam histórico de doenças cardíacas (vide “Advertências e Precauções”).

Reações adversas ao medicamento espontaneamente reportadas e casos de literatura (frequencia não conhecida)

As reações adversas presentes na Tabela 2 foram derivadas da experiência pós-comercialização com Sandostatin® LAR via relatos de casos espontâneos e casos de literatura. Como estas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança a sua frequência que é, portanto, classificada como não conhecida e estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2. Reações adversas ao medicamento espontaneamente reportadas e casos de literatura (frequência não conhecida)

Distúrbios do sistema imune
Reações anafiláticas, reações de hipersensibilidade/alergia
Distúrbios cardíacos
Arritmias
Distúrbios hepatobiliares
Pancreatite aguda, hepatite aguda sem colestase, hepatite colestática, colestase, icterícia, icterícia colestática.
Distúrbios do tecido cutâneo e pele
Urticária
Investigações
Aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento de gama-glutamil transferase

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Um número limitado de superdoses acidentais de Sandostatin® em adultos e crianças foi reportado. Em adultos, as doses variaram entre 2400 – 6000 mcg/dia, administrados por infusão contínua (100 – 250 mcg/h) ou subcutaneamente (1500 mcg duas vezes ao dia). Os efeitos adversos reportados foram arritmia, hipotensão, parada cardíaca, hipóxia cerebral, pancreatite, esteatose hepática, diarreia, fraqueza, letargia, perda de peso, hepatomegalia e acidose láctica.

Em crianças, as doses variaram entre 50 – 3000 mcg/dia, administrados por infusão contínua (2,1 – 500 mcg/h) ou subcutaneamente (50 -100 mcg). O único evento adverso reportado foi hiperglycemia moderada.

Nenhum efeito adverso não esperado foi reportado em pacientes com câncer recebendo Sandostatin® em doses de 3000 – 30000 mcg/dia subcutaneamente, em doses múltiplas.

O controle da superdose é sintomático.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Orientações da Novartis para o controle de pacientes durante tratamento com Sandostatin® com relação ao desenvolvimento de cálculos biliares.

1. Os pacientes devem submeter-se a exame ultrassonográfico da vesícula biliar no período basal antes de iniciar Sandostatin®.
2. Deve-se realizar exame ultrassonográfico periódico repetido da vesícula biliar, preferencialmente a intervalos de 6 a 12 meses, durante todo o tratamento com Sandostatin®.
3. Se os cálculos já estiverem presentes antes do início da terapia, o benefício potencial de Sandostatin® deve ser pesado contra os riscos potenciais associados aos cálculos biliares. Não há qualquer evidência, no momento, de que Sandostatin® afete adversamente o curso ou o prognóstico de cálculos biliares preexistentes.

Controle de pacientes que desenvolvem cálculos biliares em associação com Sandostatin®:**1. Cálculos biliares assintomáticos**

Sandostatin® pode ser interrompido ou continuado, dependendo da reavaliação da relação risco/benefício. De qualquer modo, nenhuma ação é necessária, exceto continuar o controle, com frequência aumentada, se isso for considerado necessário.

2. Cálculos biliares sintomáticos

Sandostatin® pode ser interrompido ou continuado, dependendo da reavaliação da relação risco/benefício. De qualquer forma, os cálculos biliares devem ser tratados como quaisquer outros cálculos biliares sintomáticos. Do ponto de vista clínico, isso inclui terapia combinada com ácidos biliares (por ex., ácido quenodeoxicólico 7,5 mg/kg por dia, juntamente com ácido ursodeoxicólico 7,5 mg/kg por dia), associada com controle ultrassonográfico até que os cálculos tenham desaparecido completamente.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.0068.0009

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer - CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90.
São Paulo – SP.
CNPJ:56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça.

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 07/10/2014



CDS 08.09.14
2014 PSB/GLC-0699-s
VPS4

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/04/2013	0280194/13-9	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	VP2	- 0,05 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD INC x 1 ML
							NA	VPS2	- 0,1 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD INC x 1 ML - 0,5 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD INC x 1 ML
17/03/2014	0192112/14-6	MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/03/2014	0192112/14-6	MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/03/2014	- Dizeres Legais	VP3	- 0,05 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD INC x 1 ML
							- Dizeres Legais	VPS3	- 0,1 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD INC x 1 ML - 0,5 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD INC x 1 ML
07/10/2014	NA	MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Composição - O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP4	- 0,05 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD INC x 1 ML
							- Composição - Carcterísticas Farmacológicas - Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas - Reações Adversas	VPS4	- 0,1 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD INC x 1 ML - 0,5 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD INC x 1 ML

Sandostatin® (octreotida) / Solução para Injeção ou Concentrado de Solução para Infusão / 0,05 mg / 0,1 mg / 0,5 mg

Sandostatin LAR®
(acetato de octreotida)

Novartis Biociências SA
Pó para Suspensão Injetável

10 mg

20 mg

30 mg

Sistema de aplicação: Contém 2 agulhas

Bula Profissional da Saúde

SANDOSTATIN LAR®

acetato de octreotida

APRESENTAÇÕES

Sandostatin LAR® Pó para Suspensão Injetável

Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 10, 20 ou 30 mg + 1 seringa preenchida com 2,5 mL de diluente + um sistema de aplicação com 2 agulhas.

VIA INTRAMUSCULAR**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de Sandostatin LAR® contém 10, 20 ou 30 mg de acetato de octreotida (como peptídeo livre).

Excipientes: poli (DL-lactídeo-co-glicolídio), manitol estéril.

Diluente: Cada seringa preenchida contém carmelose sódica, manitol e água para injetáveis.

Sistema de aplicação: Contém 2 agulhas.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Tratamento de pacientes com acromegalia:

- que são adequadamente controlados através do tratamento com Sandostatin por via subcutânea;
- para os quais a cirurgia ou radioterapia forem inadequadas, ineficazes ou indisponíveis, ou no período interino até a cirurgia poder ser realizada, ou, durante o intervalo de tempo até que a radioterapia se torne completamente efetiva;
- para os pacientes que não estão dispostos a se submeter à cirurgia.

Tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos funcionais, nos quais os sintomas são controlados adequadamente através do tratamento com Sandostatin por via subcutânea:

- Tumores carcinoides com características da síndrome carcinoide;
- VIPomas;
- Glucagonomas;
- Gastrinomas/síndrome de Zollinger-Ellison;
- Insulinomas, para controle pré-operatório de hipoglicemia e para terapia de manutenção;
- GHRHomas.

O tratamento com Sandostatin LAR® resulta na melhora dos sintomas relacionados aos tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos funcionais.

Tratamento de pacientes com tumores neuroendócrinos avançados de midgut ou cuja localização primária do tumor seja desconhecida.

Sandostatin LAR® estabiliza o crescimento tumoral e aumenta o tempo livre de progressão tumoral em pacientes com tumores carcinoides de midgut ou cuja localização primária do tumor seja desconhecida.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em animais, a octreotida é um inibidor mais potente do que a somatostatina na liberação do hormônio de crescimento, do glucagon e da insulina, com maior seletividade para a supressão de GH e glucagon.

Em indivíduos saudáveis, a octreotida^{1,2}, assim como a somatostatina, inibe:

- a liberação do hormônio de crescimento (GH) estimulada pela arginina, exercício e hipoglicemia induzida pela insulina;
- a liberação pós-prandial de insulina, glucagon, gastrina, outros peptídeos do sistema GEP e a liberação de insulina e glucagon estimulada pela arginina;
- a liberação do hormônio de estimulação da tireoide (TSH) estimulada pelo hormônio de liberação da tirotrófina (TRH).

Ao contrário da somatostatina, a octreotida inibe preferencialmente o GH à insulina e a administração de octreotida não é seguida por uma hipersecreção hormonal de rebote (isto é, GH em pacientes com acromegalia)^{1,2}.

Em pacientes acromegálicos, Sandostatin LAR®, uma formulação galênica de octreotida para administração repetida em intervalos de 4 semanas, fornece concentrações séricas significativas e terapêuticas de octreotida, reduzindo consistentemente o GH e normalizando o Fator de Crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) na maioria dos pacientes. Na maioria dos pacientes, Sandostatin LAR® reduz acentuadamente os sintomas clínicos da doença tais como cefaleia, transpiração, fadiga, osteoartralgia, parestesia e síndrome do túnel do carpo^{1,5,7}. Em pacientes com adenomas secretores de GH sem nenhum tratamento prévio, o uso de Sandostatin LAR® resultou em redução maior que 20% da massa tumoral em uma proporção significante de pacientes (50%)⁸.

Referências bibliográficas

1 - Sandostatin LAR . Expert Report on clinical documentation. Acromegaly. Sandoz Pharma Ltd. Basle, Switzerland. 01 Jun 94. [1] (dados em arquivo).

2 - Sandostatin in the long-term treatment of patients with acromegaly. Expert Report on the Clinical Documentation. Sandoz Pharma Ltd. Basle, Switzerland. 26 Oct 92. [9] (dados em arquivo).

3 - A double-blind, dose-finding, dose-proportionality study assessing the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of single doses (20 mg or 30 mg) of microencapsulated Sandostatin (Sandostatin LAR) given intramuscularly (i.m.) to acromegalic patients. Sandoz Pharma Ltd. Basle, Switzerland. 07 Jun 94. [2] (dados em arquivo).

4 - An open extension study assessing the efficacy, safety and tolerability of repeated doses of microencapsulated Sandostatin® (Sandostatin® LAR®) given intramuscularly (i.m.) to acromegalic patients. Sandoz Pharma Ltd. Basle, Switzerland. 07 Jun 94. [3] (dados em arquivo).

5 - A double-blind, dose-finding, dose-proportionality study assessing the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of microencapsulated Sandostatin® (Sandostatin® LAR®) 10, 20 and 30 mg given intramuscularly to acromegalic patients. An open extension study assessing the efficacy, safety and tolerability of repeated doses of microencapsulated Sandostatin® (Sandostatin® LAR®) given intramuscularly (i.m.) to acromegalic patients. Sandoz Pharma Ltd. Basle, Switzerland. 07 Jun 94. [4] (dados em arquivo).

6 - An open, 6-months extension study assessing the long-term efficacy, tolerability and safety of single doses (20, 30 and 40 mg) of microencapsulated Sandostatin® (Sandostatin® LAR®) given intramuscularly (i.m.) to acromegalic patients. Sandoz Pharma Ltd. Basle, Switzerland. 07 Jun 94. [5] (dados em arquivo).

7 - Supplement to the expert report on clinical documentation for Sandostatin LAR. Novartis Pharma AG. Basle, Switzerland. 04 Jul 97. [46] (dados em arquivo).

8 - Sandostatin LAR / octreotide acetate (powder and solvent for suspension for injection). Clinical Overview for Acromegaly Tumor Shrinkage. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 21 Nov 07. [80] (dados em arquivo).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: anti-hormônio do crescimento, código ATC H01CB02.

Propriedades farmacodinâmicas

A octreotida é um derivado sintético octapeptídeo da somatostatina de ocorrência natural com efeitos farmacológicos similares, mas com duração de ação consideravelmente prolongada. Inibe a secreção patologicamente aumentada do hormônio de crescimento (GH) e dos peptídeos e serotonina produzidos pelo sistema endócrino gastroenteropancreático (GEP).

Em animais, a octreotida é um inibidor mais potente do que a somatostatina na liberação do hormônio de crescimento, do glucagon e da insulina, com maior seletividade para a supressão de GH e glucagon.

Em indivíduos saudáveis, a octreotida, assim como a somatostatina, inibe:

- a liberação do hormônio de crescimento (GH) estimulada pela arginina, exercício e hipoglicemia induzida pela insulina.

- a liberação pós-prandial de insulina, glucagon, gastrina, outros peptídeos do sistema GEP e a liberação de insulina e glucagon estimulada pela arginina.
- a liberação do hormônio de estimulação da tireoide (TSH) estimulada pelo hormônio de liberação da tirotrofina (TRH).

Ao contrário da somatostatina, a octreotida inibe preferencialmente o GH à insulina e a administração de octreotida não é seguida por uma reação de hipersecreção rebote de hormônios (isto é, GH em pacientes com acromegalia).

Em pacientes acromegálicos, Sandostatin LAR®, uma formulação galênica adequada de octreotida para administração repetida em intervalos de 4 semanas, permite a liberação de concentrações séricas significativas e terapêuticas de octreotida., assim, ocorre redução clinicamente relevante do GH e pode ser alcançada normalização da concentração sérica do Fator de Crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) na maioria dos pacientes. Na maioria dos pacientes, Sandostatin LAR® reduz acentuadamente os sintomas clínicos da doença tais como cefaleia, transpiração, parestesia, fadiga, osteoartralgia, parestesia e síndrome do túnel do carpo. Em pacientes com adenomas secretores de GH sem nenhum tratamento prévio, o uso de Sandostatin LAR® resultou em redução maior que 20% da massa tumoral em uma proporção significante de pacientes (50%).

Em pacientes com tumores funcionais do sistema endócrino gastroenteropancreático, Sandostatin LAR® permite um controle contínuo dos sintomas relacionados à doença subjacente. Os efeitos da octreotida nos diferentes tipos de tumores gastroenteropancreáticos são os seguintes:

- Tumores carcinoides - A administração de octreotida pode resultar em melhora dos sintomas, particularmente rubor e diarreia. Em muitos casos, isto se acompanha de uma queda na serotonina plasmática e excreção urinária reduzida do ácido 5-hidroxi-indol acético.

- VIPomas - A característica bioquímica desses tumores é a superprodução de peptídeo intestinal vasoativo (VIP). Na maioria dos casos, a administração de octreotida resulta em alívio da diarreia secretória grave típica da afecção, com consequente melhora na qualidade de vida. Isto é acompanhado de uma melhora nas anormalidades eletrolíticas associadas, p.ex.: hipocalêmia, permitindo que os líquidos parenteral e enteral e a suplementação eletrolítica sejam retirados. Em alguns pacientes, o mapeamento por tomografia computadorizada sugere um retardamento ou contenção da progressão do tumor ou mesmo sua diminuição, particularmente nas metástases hepáticas. A melhora clínica é, em geral, acompanhada por redução nos níveis plasmáticos de VIP, que podem reduzir-se a níveis dentro da faixa normal de referência.

- Glucagonomas - A administração de octreotida resulta, na maioria dos casos, em melhora substancial do exantema migratório necrolítico, característico da afecção. O efeito de octreotida sobre o estado de diabetes mellitus leve, que frequentemente ocorre, não é acentuado e, em geral, não resulta em redução das necessidades de insulina ou agentes hipoglicemiantes orais. A octreotida produz melhora da diarreia e, portanto, ganho de peso nos pacientes afetados. Embora a administração de octreotida, com frequência, leve a uma redução imediata nos níveis plasmáticos de glucagon, este decréscimo geralmente não é mantido durante período prolongado de administração, apesar da melhora sintomática continuada.

- Gastrinomas/síndrome de Zollinger-Ellison- Embora a terapia com inibidores da bomba de prótons ou agentes bloqueadores do receptor-H₂ controle a ulceração péptica recorrente que resulta da hipersecreção de ácido gástrico estimulada pela gastrina, tal controle pode ser incompleto. A diarreia pode também constituir sintoma proeminente não aliviado por esta terapia. A octreotida isolada ou em associação a inibidores da bomba de prótons ou antagonistas do receptor-H₂ pode reduzir a hipersecreção de ácido gástrico e melhorar os sintomas, inclusive diarreia. Outros sintomas possivelmente causados por produção de peptídeo pelo tumor, p.ex.: rubor, podem também ser aliviados. Os níveis plasmáticos de gastrina diminuem em alguns pacientes.

- Insulinomas - A administração de octreotida produz queda na insulina imunorreativa circulante. Em pacientes com tumores operáveis, a octreotida pode ajudar a restaurar e manter a normoglicemia no pré-operatório. Em pacientes com tumores malignos ou benignos inoperáveis, o controle glicêmico pode ser melhorado mesmo sem uma redução mantida concomitante nos níveis circulantes de insulina.

- GHRHomas - Estes raros tumores são caracterizados pela produção de fator de liberação do hormônio de crescimento (GHRH), isoladamente ou juntamente com outros peptídeos ativos. A octreotida produz melhora nas características e

nos sintomas da acromegalia resultante. Isto provavelmente se deve à inibição da secreção do hormônio de crescimento e do GHRH, podendo ser seguido por uma redução no aumento hipofisário.

- Tumores neuroendócrinos avançados de midgut ou cuja localização primária seja desconhecida

- Um estudo de Fase III, placebo-controlado, duplo-cego, randomizado (PROMID) demonstrou que Sandostatin LAR® inibe o crescimento do tumor em pacientes com tumores neuroendócrinos avançados de midgut.

Oitenta e cinco pacientes foram randomizados para receber Sandostatin LAR® 30 mg a cada 4 semanas ($n = 42$) ou placebo ($n = 43$) por 18 meses, ou até progressão tumoral ou morte.

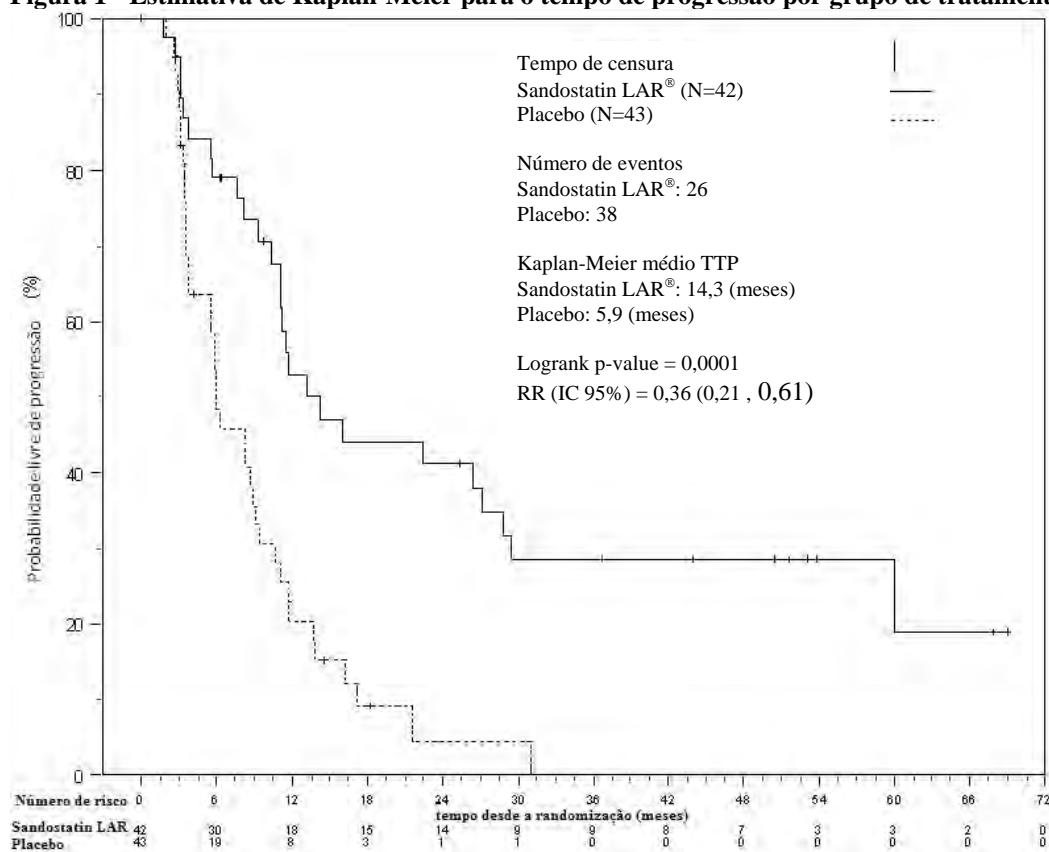
Os principais critérios de inclusão foram: pacientes virgens de tratamento; diagnóstico confirmado histologicamente de tumor/carcinoma neuroendócrino; funcionalmente ativo ou inativo; localmente inoperável ou metastático bem-diferenciado; com tumor primário localizado no midgut ou origem desconhecida, mas suspeito de ser de origem no midgut se um tumor primário no pâncreas, tórax ou de qualquer outro local foi excluído.

O objetivo principal foi o tempo para progressão do tumor ou morte relacionada ao tumor (TTP), com base na revisão radiológica central, utilizando os critérios da OMS.

Sandostatin LAR® foi superior ao placebo em tempo para a progressão tumoral (TTP) com 26 progressões no grupo de Sandostatin LAR® e 38 progressões ou mortes relacionadas ao tumor no grupo de placebo (RR = 0,36; IC de 95%, 0,21 a 0,61; valor de $p = 0,0001$) (vide Figura 1).

O tempo médio para progressão tumoral foi de 14,3 meses (IC 95%, 11,0 a 28,8 meses) no grupo de Sandostatin LAR® e 5,9 meses (IC 95%, 3,7 a 9,2 meses) no grupo placebo.

Figura 1 - Estimativa de Kaplan-Meier para o tempo de progressão por grupo de tratamento (análise completa)



O valor-p é duplo lado e é significativo ao nível de 0,0122.

Log-rank e Cox são estratificados na randomização por tumor funcional, conforme documentado no CRF.

O efeito do tratamento foi similar em pacientes com tumores funcionais (RR = 0,41; IC 95%, 0,18 a 0,92) e tumores não-funcionais (RR = 0,32; IC 95%, 0,15 a 0,66).

Baseado no benefício clínico significativo de Sandostatin LAR® observado na análise interina pré-planejada, o recrutamento foi interrompido.

Após mais 4,5 anos de acompanhamento, a taxa de risco de Sandostatin LAR® versus placebo para a sobrevida global foi de 0,86 (IC 95%: 0,46, 1,60) favorecendo Sandostatin LAR®. Os resultados de sobrevida global devem ser interpretados com cautela, devido ao baixo número de eventos e ao grande número de pacientes no grupo placebo que receberam a terapia de acompanhamento com análogos da somatostatina.

A segurança de Sandostatin LAR® neste estudo foi consistente com seu perfil de segurança já estabelecido.

Propriedades farmacocinéticas

Após a administração de uma única dose por injeção intramuscular de Sandostatin LAR®, a concentração sérica de octreotida atinge um pico rápido e transitório dentro de 1 hora após a administração, seguido por decréscimo progressivo até um nível indetectável de octreotida dentro de 24 horas. Após o pico no primeiro dia, a octreotida permanece em níveis subterapêuticos por um período de 7 dias, na maioria dos pacientes. Em seguida, as concentrações de octreotida aumentam novamente, atingem um platô, ao redor do 14º dia e permanecem relativamente constantes durante 3 a 4 semanas seguintes. O nível máximo durante o 1º dia é menor que os níveis alcançados durante a fase de platô e não mais que 0,5% do total do fármaco é liberado durante o 1º dia. Após 42 dias, aproximadamente, a concentração de octreotida diminui lentamente, concomitantemente à fase terminal de degradação da matriz polimérica da formulação.

Em pacientes com acromegalia, as concentrações médias de octreotida no platô após a administração de doses únicas de 10 mg, 20 mg e 30 mg de Sandostatin LAR® correspondem a 358 ng/L, 926 ng/L e 1.710 ng/L, respectivamente. As concentrações séricas de octreotida no estado de equilíbrio, obtidas após 3 injeções em intervalos de 4 semanas, são maiores por um fator de aproximadamente 1,6 a 1,8 e corresponde a 1.557 ng/L e a 2.384 ng/L após injeções múltiplas de 20 mg e 30 mg de Sandostatin LAR®, respectivamente.

Em pacientes com tumores carcinoides, as concentrações séricas médias (e medianas) de octreotida no steady-state (estado de equilíbrio) após injeções múltiplas de 10 mg, 20 mg e 30 mg administradas em intervalos de 4 semanas também aumentaram linearmente com a dose e foram de 1.231 (894) ng/L, 2.620 (2.270) ng/L e 3.928 (3.010) ng/L, respectivamente.

Não há acúmulo de octreotida além daquele esperado a partir dos perfis sobrepostos de liberação ocorridos após um período superior a 28 injeções mensais de Sandostatin LAR®.

O perfil farmacocinético da octreotida após injeção de Sandostatin LAR®, reflete o perfil de liberação da matriz polimérica e a sua biodegradação. Após a liberação no sistema circulatório, a octreotida é distribuída de acordo com suas propriedades farmacocinéticas, conforme a descrição para a administração subcutânea. O volume de distribuição no steady-state (estado de equilíbrio) é 0,27 L/kg e o clearance (depuração) total é 160 mL/min. A ligação proteica no plasma totaliza 65% e a quantidade de medicamento ligado às células sanguíneas é insignificante.

Dados de segurança não-clínicos

- Toxicidade em doses repetidas

Em dois estudos de doses repetidas realizado em ratos através de injeção intramuscular de 2,5 mg de Sandostatin LAR® referentes a 50 mg de microesferas, administrada em intervalos de 4 semanas por um período de 21/24 semanas, não foram obtidos achados de necrópsia relacionados ao medicamento. Os únicos achados histopatológicos considerados significativos localizaram-se no próprio sítio da injeção em animais-controle e em animais que receberam o medicamento, nos quais as microesferas provocaram uma miosite granulomatosa reversível.

- Genotoxicidade

A octreotida e/ou seus metabólitos não demonstraram potencial mutagênico em estudos realizados in vitro em sistemas validados para testes com células bacterianas e de mamíferos. Em um estudo foi observado crescimento da frequência de alterações cromossômicas em células de hamsters chineses V79, apenas em altas concentrações citotóxicas. Entretanto, não houve aumento das alterações cromossômicas em linfócitos humanos incubados com acetato de octreotida. In vivo, não se observou atividade clastogênica na medula óssea de camundongos tratados com octreotida por via intravenosa (teste de micronúcleo) e não foi evidenciado sinal de genotoxicidade em camundongos machos através do ensaio de reparo de DNA nas cabeças de espermatozoides. As microesferas estiveram isentas de potencial mutagênico quando as mesmas foram submetidas a um teste padrão de genotoxicidade.

- Carcinogenicidade/toxicidade crônica

Em estudos em ratos onde Sandostatin® foi administrado por via subcutânea em doses diárias de até 1,25 mg/kg de peso corpóreo, observou-se fibrosarcomas, predominantemente em certo número de animais machos, no local da injeção

subcutânea após 52, 104 e 113/116 semanas. Os tumores localizados ocorreram também nos ratos-controle, entretanto, seu desenvolvimento foi atribuído à fibroplasia desordenada produzida por estímulos irritantes constantes nos sítios de injeção, incrementada ainda pelos veículos, manitol e ácido láctico. Essa reação tecidual não-específica parece ser atribuída apenas aos ratos. As lesões neoplásicas não foram observadas nem em camundongos que recebiam injeções diárias de Sandostatin® por via subcutânea em doses acima de 2 mg/kg por até 99 semanas, nem em cães tratados com doses diárias subcutâneas do medicamento por 52 semanas.

O estudo de carcinogenicidade de 116 semanas em ratos que receberam Sandostatin® por via subcutânea também demonstrou que a incidência de adenocarcinomas endometriais uterinos, somente alcança níveis estatísticos significantes em doses subcutâneas maiores que a dose diária de 1,25 mg/kg. O resultado foi associado a uma maior incidência de endometrite, a um decréscimo do número de corpos lúteos ovarianos, a uma redução nos adenomas mamários e a presença de uma dilatação luminal e glandular do útero, sugerindo um estado de desequilíbrio hormonal. As informações disponíveis indicam claramente que os resultados dos tumores mediados por hormônios endócrinos em ratos são específicos da espécie e, portanto, não são relevantes para o uso do medicamento em seres humanos.

- Toxicidade na reprodução

Estudos de reprodução foram realizados com Sandostatin® em ratos e coelhos com doses parenterais de até 1 mg/kg de peso corpóreo por dia. Um certo retardamento no crescimento fisiológico em filhotes de ratos foi transitório e, provavelmente, atribuído à inibição de GH ocorrida por uma excessiva atividade farmacodinâmica. Não há evidências de efeitos teratogênicos, embrio/fetal ou outros efeitos na reprodução relacionados à octreotida, As microesferas foram desprovidas de efeitos toxicológicos reprodutivos quando testadas em estudos convencionais de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida à octreotida ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Tendo em vista que tumores hipofisários secretores de GH podem por vezes crescer, causando complicações sérias (por ex.: defeitos do campo visual), é essencial que todos os pacientes sejam cuidadosamente monitorados. Se surgir evidência de expansão do tumor, procedimentos alternativos são aconselháveis.

Os benefícios terapêuticos da redução nos níveis do hormônio de crescimento (GH) e da normalização da concentração do Fator de Crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) em mulheres com acromegalia podem potencialmente restaurar a fertilidade. Pacientes com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo adequado, se necessário, durante o tratamento com octreotida (vide “Gravidez , amamentação e fertilidade”).

A função da tireoide deve ser monitorada em pacientes recebendo tratamento prolongado com octreotida.

Eventos cardiovasculares relatados

Casos de bradicardia foram relatados (frequência: comum). Pode ser necessário ajustes de doses de medicamentos como betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, ou agentes que controlam balanço hídrico e eletrolítico.

Vesícula biliar e eventos relacionados

O desenvolvimento de cálculos biliares foi relatado em 15% a 30% dos pacientes tratados a longo prazo com Sandostatin® por via subcutânea. A prevalência na população em geral (com idade entre 40 e 60 anos) é de cerca de 5% a 20%. A exposição a longo prazo de Sandostatin LAR® em pacientes com acromegalia ou tumores endócrinos gastroenteropancreáticos sugere que o tratamento com Sandostatin LAR® não aumenta a incidência de formação de cálculos biliares, comparado ao tratamento por via subcutânea. Entretanto, recomenda-se exame ultrassonográfico da vesícula biliar antes e a intervalos de 6 meses durante a terapia com Sandostatin LAR®. Se de fato ocorrerem cálculos biliares, eles são geralmente assintomáticos. Cálculos sintomáticos devem ser tratados ou por terapia de dissolução com ácidos biliares ou cirurgicamente (vide mais adiante “Diretrizes para o controle dos pacientes que podem desenvolver cálculo biliar durante o tratamento com Sandostatin LAR®”).

Metabolismo da glicose

Devido à ação inibitória da secreção do hormônio de crescimento, glucagon e insulina, Sandostatin LAR® pode afetar a regulação da glicose. A tolerância à glicose pós-prandial pode ser prejudicada. Conforme relatado por pacientes tratados com Sandostatin® por via subcutânea, em alguns casos, um estado de hiperglicemia persistente pode ser induzido como resultado de uma administração crônica. Casos de hipoglicemia têm sido relatados.

Em pacientes com diabetes mellitus tipo I, Sandostatin LAR® potencialmente pode afetar a regulação da glicose e as doses necessárias de insulina podem ser reduzidas. Em pacientes não diabéticos ou com diabetes do tipo II com as reservas de insulina parcialmente intactas, a administração subcutânea de Sandostatin® pode resultar em aumento da glicemia pós-prandial. Portanto, recomenda-se a monitoração da tolerância à glicose e o tratamento antidiabético.

Em pacientes com insulinomas, a octreotida, por sua potência relativa maior na inibição da secreção do hormônio de crescimento e glucagon em comparação com a insulina e pela duração mais curta de sua ação inibitória sobre a insulina, pode aumentar a intensidade e prolongar a duração da hipoglicemias. Esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados.

Nutrição

A octreotida pode alterar a absorção de lipídeos de uma dieta em alguns pacientes.

Foram observados em alguns pacientes recebendo terapia com octreotida, diminuição dos níveis de vitamina B₁₂ e testes anormais de Schilling. É recomendada a monitoração dos níveis de vitamina B₁₂ durante terapia com Sandostatin LAR® em pacientes com histórico de deficiência de vitamina B₁₂.

Gravidez, amamentação e fertilidade

- Gravidez

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Na experiência pós-comercialização, dados de exposição de um número limitado de casos de gravidez foram reportados em pacientes com acromegalia, no entanto em metade dos casos, o acompanhamento foi desconhecido. A maioria das mulheres foi exposta à octreotida em doses que variaram entre 100 a 300 mcg/dia de Sandostatin® s.c. ou entre 20 a 30 mg/mês de Sandostatin LAR® durante o primeiro trimestre de gestação. Em aproximadamente dois terços dos casos com acompanhamento conhecido, as mulheres escolheram continuar a terapia com octreotida durante a gravidez. Na maioria dos casos com acompanhamento conhecido, foram reportados neonatos normais, mas também muitos abortos espontâneos durante o primeiro trimestre e poucos abortos induzidos.

Não há casos de anomalias congênitas ou mal-formações atribuídos ao uso de octreotida nos casos reportados de acompanhamento de gravidez.

Estudos em animais não revelaram toxicidade reprodutiva. Um retardamento de crescimento da prole foi observado em ratos, possivelmente pelo perfil endócrino específico das espécies testadas. (vide “Dados de segurança não-clínicos”).

Sandostatin® deve ser prescrito para mulheres grávidas somente sob circunstâncias estritamente necessárias.

Este medicamento pertence a categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Amamentação

Não se sabe se a octreotida é excretada no leite materno em humanos. Estudos em animais demonstraram excreção de octreotida em leite materno. Pacientes não devem amamentar durante o tratamento com Sandostatin®.

- Fertilidade

Não se sabe se a octreotida tem efeito na fertilidade humana. A octreotida não comprometeu a fertilidade em ratos machos e fêmeas, em doses de até 1 mg/kg de peso corporal por dia. (vide “Dados de segurança não-clínicos”).

Diretrizes para o controle dos pacientes que podem desenvolver cálculo biliar durante o tratamento com Sandostatin LAR®

1. Os pacientes devem ser submetidos à ultrassonografia da vesícula biliar antes de iniciar o tratamento com a octreotida;
2. Devem ser realizadas repetições periódicas do exame ultrassonográfico da vesícula biliar, preferencialmente em intervalos semestrais, durante o tratamento com Sandostatin LAR®;
3. Se houver presença de cálculos biliares antes do início da terapia, deve ser avaliado o benefício potencial de Sandostatin LAR® em relação aos riscos potenciais associados a estes cálculos. Não há evidências, até o presente

momento, de que Sandostatin LAR® afete contrariamente o andamento ou o prognóstico dos cálculos biliares já existentes;

4. Controle dos pacientes que desenvolverem cálculos biliares em associação com Sandostatin LAR®:

4.1. Cálculos biliares assintomáticos

O tratamento com Sandostatin LAR® deve ser continuado, dependendo da reavaliação da relação risco/benefício. De qualquer forma, não é requerida nenhuma ação, exceto a monitoração contínua de forma mais frequente, caso seja necessária;

4.2. Cálculos biliares sintomáticos

O tratamento com Sandostatin LAR® pode ser tanto interrompido ou continuado, dependendo da reavaliação da relação risco/benefício. Em ambos os casos, os cálculos biliares devem ser tratados como qualquer outro cálculo biliar sintomático. Clinicamente, isto inclui a combinação de terapia ácida biliar (por exemplo, ácido quenodeoxicólico (CDCA) com ácido ursodeoxicólico (UDCA) ou monoterapia com ácido ursodeoxicólico (UDCA) com a monitoração por ultrassonografia até o desaparecimento completo dos cálculos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pode ser necessário ajuste da dose de medicamentos como betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio ou agentes de controle de fluído e equilíbrio de eletrólitos, quando administrados concomitantemente com Sandostatin LAR®. (vide “Advertências e Precauções”).

Podem ser necessários ajustes de dose de insulina e medicamentos antidiabéticos, quando Sandostatin LAR® é administrado concomitantemente. (vide “Advertências e Precauções”).

Observou-se que a octreotida reduz a absorção intestinal da ciclosporina e retarda a de cimetidina.

A administração simultânea de octreotida e bromocriptina aumenta a biodisponibilidade da bromocriptina.

Dados restritos publicados indicam que análogos da somatostatina podem diminuir clearance (depuração) metabólica de compostos conhecidos por serem metabolizados pelas enzimas do citocromo P450, o que pode ser devido à supressão do hormônio de crescimento. Como não se pode excluir que a octreotida tenha este efeito, outros fármacos metabolizados principalmente pela CYP3A4 e que tenham um índice terapêutico baixo (por exemplo: quinidina e terfenadina) devem ser usados com cautela.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser protegido da luz e conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Sandostatin LAR® deve ser conservado abaixo de 25°C apenas no dia da injeção. A suspensão deverá ser preparada imediatamente antes da injeção intramuscular.

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico: frasco-ampola contendo pó de coloração branca a esbranquiçada e seringa preenchida contendo solução límpida e incolor, como diluente. Após a reconstituição a suspensão apresenta aspecto uniforme.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções de uso

Sandostatin LAR® somente poderá ser administrado através de injeção intramuscular profunda na região glútea. O local das injeções deve ser alternado entre o músculo direito e o esquerdo da região glútea (vide “Instruções de uso” no final da bula).

Posologia

População alvo geral

- Acromegalía

Para pacientes que são adequadamente controlados com Sandostatin® por via subcutânea, recomenda-se iniciar o tratamento com a administração de 20 mg de Sandostatin LAR® com intervalos de 4 semanas durante 3 meses.

Pacientes em tratamento com Sandostatin® subcutâneo podem iniciar o tratamento com Sandostatin LAR® no dia seguinte à ultima dose de Sandostatin® por via subcutânea. O ajuste posológico subsequente deve basear-se nas concentrações séricas do hormônio de crescimento (GH) e no fator de crescimento semelhante à insulina 1/somatomedina C (IGF-1) e nos sintomas clínicos.

Para pacientes nos quais, após 3 meses de tratamento, sintomas clínicos e parâmetros bioquímicos (GH, IGF-1) não estejam completamente controlados (concentrações de GH acima de 2,5 mcg/L), a dose poderá ser aumentada para 30 mg a cada 4 semanas.

Para pacientes nos quais as concentrações de GH estejam consistentemente abaixo de 1 mcg/L, que apresentem normalização das concentrações séricas de IGF-1 e demonstrem desaparecimento da maioria dos sinais e sintomas de acromegalia após 3 meses de tratamento com 20 mg, pode-se passar a administrar 10 mg de Sandostatin LAR® a cada 4 semanas. Entretanto, particularmente nesse grupo de pacientes, recomenda-se um controle adequado das concentrações séricas de GH e de IGF-1 e dos sinais e sintomas clínicos nessa dose menor de Sandostatin LAR® a que o paciente foi submetido.

Para pacientes que estão sob uma dose estável de Sandostatin LAR®, a avaliação de GH e IGF-1 deve ser feita a cada 6 meses.

Para pacientes aos quais a cirurgia ou radioterapia são inadequadas ou ineficazes ou, durante o intervalo de tempo até que a radioterapia se torne completamente efetiva, recomenda-se um curto período de tempo para adequação de dose de Sandostatin®, administrada por via subcutânea para a determinação da resposta e da tolerabilidade sistêmica da octreotida antes de se iniciar o tratamento com Sandostatin LAR® como descrito acima.

- Tumores endócrinos gastroenteropancreáticos

Tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores funcionais neuroendócrinos gastroenteropancreáticos

Para pacientes com sintomas adequadamente controlados com Sandostatin® por via subcutânea, recomenda-se iniciar o tratamento com a administração de 20 mg de Sandostatin LAR® em intervalos de 4 semanas. Pacientes em tratamento com Sandostatin® por via subcutânea devem continuar a dose efetiva previamente utilizada, por um período de 2 semanas após a primeira injeção de Sandostatin LAR®.

Para pacientes que não são tratados previamente com Sandostatin® por via subcutânea, recomenda-se iniciar o tratamento com a administração de Sandostatin® por via subcutânea na dosagem de 0,1 mg, três vezes ao dia, por um curto período de tempo (aproximadamente 2 semanas), para determinar a resposta e a tolerabilidade sistêmica da octreotida antes de iniciar o tratamento com Sandostatin LAR®, conforme descrito anteriormente.

Para pacientes que possuam sintomas e marcadores biológicos bem controlados, após 3 meses de tratamento, a dose pode ser reduzida para 10 mg de Sandostatin LAR® a cada 4 semanas.

Para pacientes em que os sintomas estiverem parcialmente controlados após 3 meses de tratamento, a dose pode ser aumentada para 30 mg de Sandostatin LAR® a cada 4 semanas.

Quando os sintomas associados aos tumores endócrinos gastroenteropancreáticos aumentarem durante o tratamento com Sandostatin LAR®, recomenda-se uma administração adicional de Sandostatin® por via subcutânea na dose utilizada antes do tratamento com Sandostatin LAR®. Isto pode ocorrer principalmente nos primeiros 2 meses de tratamento até que as concentrações terapêuticas de octreotida sejam alcançadas.

O efeito antiproliferativo em pacientes com tumores carcinoides de midgut é observado com doses de 30 mg de Sandostatin LAR® administrado a cada 28 dias (vide “Propriedades farmacodinâmicas - Tumores carcinoides”).

Tratamento de pacientes com tumores neuroendócrinos avançados de midgut ou cuja localização primária do tumor seja desconhecida

A dose recomendada de Sandostatin LAR® é de 30 mg administrada a cada 4 semanas (vide “Propriedades farmacodinâmicas”). O tratamento com Sandostatin LAR® para controle tumoral deve ser continuado na ausência da progressão do tumor.

População especial**Insuficiência renal**

A insuficiência renal não afeta a exposição total (na área sob a curva: AUC) para a octreotida quando a mesma é administrada subcutaneamente como Sandostatin®. Portanto, não é necessário o ajuste de dose para Sandostatin LAR®.

Insuficiência hepática

Em um estudo com Sandostatin® administrado pelas vias subcutânea e intravenosa, observou-se que a capacidade de eliminação pode ser reduzida em pacientes com cirrose hepática, mas não em pacientes com esteatose hepática. Pelo amplo espectro terapêutico da octreotida, não é necessário ajuste de dose para Sandostatin LAR® em pacientes com cirrose hepática.

Pacientes idosos

De acordo com um estudo realizado com Sandostatin® por via subcutânea, não foi necessário ajuste de dose em pacientes com idade ≥ 65 anos. Portanto, não é necessário ajuste de dose de Sandostatin LAR® para esse grupo de pacientes.

Uso em crianças

A experiência com Sandostatin LAR® em crianças é muito limitada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais frequentes reportadas durante a terapia com octreotida incluem distúrbios gastrintestinais, distúrbios do sistema nervoso, distúrbios hepatobiliares e distúrbios do metabolismo e nutricionais.

As reações adversas mais comumente relatadas em estudos clínicos com a administração de octreotida foram diarreia, dor abdominal, náusea, flatulência, dor de cabeça, colelitíase, hiperglicemias e constipação. Outras reações adversas comumente reportadas foram tontura, dor localizada, barro biliar, disfunção da tireoide (por exemplo, diminuição do hormônio estimulante da tireoide [TSH], diminuição de T4 total e diminuição de T4 livre), fezes amolecidas, tolerância prejudicada à glicose, vômitos, astenia e hipoglicemias.

Em raros casos, efeitos colaterais gastrintestinais podem assemelhar-se à obstrução intestinal aguda, com distensão abdominal progressiva, dor epigástrica intensa, sensibilidade abdominal e contratura involuntária.

Embora a excreção fecal de gordura possa aumentar, não há evidências de que o tratamento prolongado com octreotida tenha conduzido a uma deficiência nutricional devido à mal-absorção.

Em casos muito raros, relatou-se pancreatite aguda dentro das primeiras horas ou dias de tratamento com Sandostatin® s.c. e desapareceu com a retirada do medicamento. Além disso, foi relatada pancreatite colelitíase induzida em pacientes em tratamento prolongado com Sandostatin® s.c.

Em pacientes com acromegalia ou síndrome carcinóide, foram observadas alterações no ECG tais como prolongamento do QT, desvio de eixo, repolarização precoce, baixa voltagem, transição R/S, progressão precoce da onda R e mudanças não-específicas da onda ST-T. Porém, a relação desses eventos com acetato de octreotida não é estabelecida, pois muitos destes pacientes possuíam histórico de doenças cardíacas (vide “Advertências e precauções”).

As seguintes reações adversas ao medicamento foram descritas em estudos clínicos com octreotida e estão listadas na Tabela 1 por ordem de frequência, a mais frequente primeiro, usando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100, < 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$); incluindo casos isolados. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão listadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1. Reações adversas ao medicamento reportadas em estudos clínicos

Distúrbios endócrinos	
Comuns	Hipotireoidismo, disfunção da tireoide (por ex.: diminuição de TSH, T4 total e T4 livre).
Distúrbios de metabolismo e nutrição	
Muito Comum	Hiperglicemias.
Comuns	Hipoglicemias, tolerância prejudicada à glicose, diminuição do apetite.
Incomum	Desidratação.
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum	Dor de cabeça.
Comum	Tontura.

Distúrbios cardíacos	
Comum	Bradicardia.
Incomum	Taquicardia.
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos	
Comum	Dispneia.
Distúrbios gastrintestinais	
Muito Comuns	Diarreia, dor abdominal, náusea, constipação, flatulência.
Comuns	Dispepsia, vômito, distensão abdominal, esteatorreia, fezes amolecidas, descoloração das fezes.
Distúrbios hepatobiliares	
Muito comum	Colelitíase.
Comuns	Colecistite, barro biliar, hiperbilirrubinemia.
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Comuns	Prurido, rash, alopecia.
Distúrbios Gerais e no local de aplicação	
Muito comum	Reação no local da injeção.
Comum	Astenia
Laboratoriais	
Comum	Transaminases aumentadas.

Reações adversas ao medicamento espontaneamente reportadas e casos de literatura (frequência não conhecida)
As reações adversas presentes na Tabela 2 foram derivadas da experiência pós-comercialização com Sandostatin LAR® via relatos de casos espontâneos e casos de literatura. Como estas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança a sua frequência que é, portanto, classificada como não conhecida e estão em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2. Reações adversas ao medicamento espontaneamente reportadas e casos de literatura (frequência não conhecida)

Distúrbios do sistema imunológico
Reações anafiláticas, reações de hipersensibilidade/alergia
Distúrbios cardíacos
Arritmias
Distúrbios hepatobiliares
Pancreatite aguda, hepatite aguda sem colestase, hepatite colestática, colestase, icterícia, icterícia colestática
Distúrbios do tecido subcutâneo e pele
Urticária
Laboratoriais
Aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento de gama-glutamil transferase

Atenção: este produto é medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Um número limitado de superdoses acidentais de Sandostatin LAR® foi reportado. As doses variaram de 100 mg a 163 mg/mês de Sandostatin LAR®. O único efeito adverso reportado foi rubor.

Foram reportadas administrações de doses de Sandostatin LAR® de até 60 mg/mês e até 90 mg a cada duas semanas em pacientes com câncer. Essas doses foram geralmente bem toleradas, no entanto os seguintes eventos adversos foram reportados: urina frequente, fadiga, depressão, ansiedade e falta de concentração.

O controle da superdose é sintomático.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Instruções de uso

Instruções para injeção intramuscular de Sandostatin LAR®

SOMENTE PARA INJEÇÃO NA REGIÃO INTRAGLUTEAL PROFUNDA

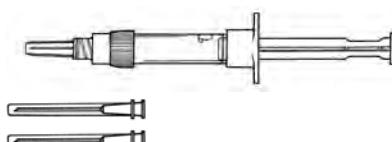
Siga as instruções abaixo cuidadosamente para se assegurar da saturação completa do sal e sua suspensão uniforme antes da injeção i.m.

A suspensão de Sandostatin LAR® deve ser preparada apenas **imediatamente** antes da administração.

Sandostatin LAR® deve ser administrado apenas por profissionais da saúde treinados.

Conteúdo:

Sistema de aplicação contendo 1 frasco-ampola + 1 seringa preenchida com 2,5 mL de diluente + 2 agulhas

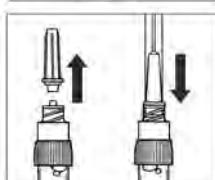


Frasco-ampola contendo Sandostatin LAR®

Sistema de aplicação composto por seringa preenchida com diluente e duas agulhas



- 1) Deixe o frasco com Sandostatin LAR® e a seringa preenchida com o diluente atingirem a temperatura ambiente. Remova a tampa do frasco-ampola que contém Sandostatin LAR®. Certifique-se que todo o pó esteja no fundo do frasco. Para isso, deve-se realizar pequenas batidas no frasco.



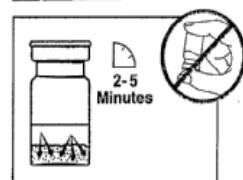
- 2) Remova a tampa da seringa preenchida com diluente e prenda a ela uma das agulhas.



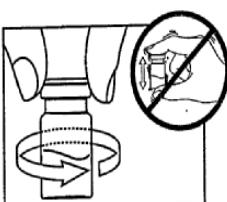
- 3) Desinfete a tampa de borracha do frasco-ampola com pedaço de algodão embebido em álcool. Insira a agulha no centro da tampa de borracha do frasco de Sandostatin LAR®.



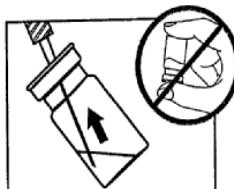
- 4) Injete delicadamente o veículo no frasco, fazendo-o escorrer pela parede do frasco, sem agitar o pó de Sandostatin LAR®. Não injete o veículo diretamente no pó. Retire a agulha do frasco.



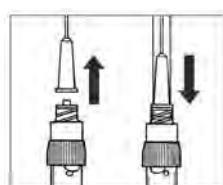
- 5) Não agite o frasco até que o veículo umedeça totalmente o pó de Sandostatin LAR® (aproximadamente de 2 a 5 minutos). **Sem inverter o frasco**, verifique o pó nas paredes e no fundo do frasco. Se ainda existirem regiões secas, permita que continue o processo de umedecimento do pó sem agitar o frasco. Nesta fase, prepare o paciente para a injeção.



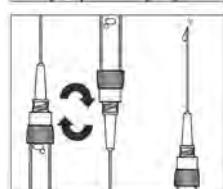
- 6) Quando se completar o umedecimento, o frasco deve ser moderadamente agitado por aproximadamente 30 a 60 segundos até que haja formação de uma suspensão leitosa uniforme. **Não agite vigorosamente o frasco**, já que isso pode levar à floculação da suspensão, tornando-a inutilizável.



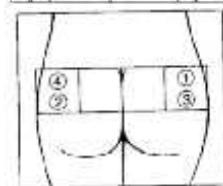
- 7) Coloque imediatamente novamente a agulha na tampa de borracha e depois, com o bisel para baixo e com o frasco inclinado a aproximadamente 45°, retire lentamente o conteúdo do frasco através da seringa. **Não inverta o frasco** quando estiver enchendo a seringa, pois isso pode afetar a quantidade retirada. É normal que uma pequena quantidade da suspensão permaneça nas paredes e no fundo do frasco. Esta quantidade é um excesso calculado.



- 8) Troque a agulha (reserva) imediatamente.



- 9) A administração deve ocorrer imediatamente após a suspensão ter sido preparada. Cuidadosamente, inverta a seringa para manter uma suspensão uniforme. Elimine o ar da seringa.



- 10) Faça a desinfecção do local da injeção com um pedaço de algodão embebido em álcool. Coloque a agulha no lado esquerdo ou direito do glúteo e aspire para verificar se algum vaso sanguíneo foi atingido. Aplique lentamente a injeção intramuscular na região glútea com pressão constante. Se a agulha ficar obstruída, insira uma nova agulha de mesmo diâmetro (1,1 mm, calibre 19).

Sandostatin LAR® deve ser administrado somente por injeção intramuscular na região glútea. Nunca administre Sandostatin LAR® por via intravenosa. Se um vaso sanguíneo for atingido, insira uma nova agulha e selecione um outro local de injeção.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.0009

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por: Sandoz GmbH, Langkampfen, Áustria

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 07/10/2014



CDS 08.09.14

2014 PSB/GLC-0700-s
VPS2

VPS2 = Sandostatin LAR_Bula_Profissional

Sandostatin LAR®
(acetato de octreotida)

Novartis Biociências SA
Pó para Suspensão Injetável

10 mg

20 mg

30 mg

Sistema de aplicação: Contém 1 agulha estéril
com protetor de segurança e um adaptador de
frasco

Bula Profissional da Saúde

SANDOSTATIN LAR®

acetato de octreotida

APRESENTAÇÕES

Sandostatin LAR® Pó para Suspensão Injetável

Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 10, 20 ou 30 mg + 1 seringa preenchida com 2,0 mL de diluente + um sistema de aplicação contendo 1 agulha estéril com protetor de segurança e um adaptador de frasco.

VIA INTRAMUSCULAR**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de Sandostatin LAR® contém 10, 20 ou 30 mg de acetato de octreotida (como peptídeo livre).

Excipientes: poli (DL-lactídeo-co-glicolídio), manitol estéril.

Diluente: Cada seringa preenchida contém carmelose sódica, manitol, poloxâmer e água para injetáveis.

Sistema de aplicação: Contém 1 agulha estéril com protetor de segurança e um adaptador de frasco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Tratamento de pacientes com acromegalia:

- que são adequadamente controlados através do tratamento com Sandostatin por via subcutânea;
- para os quais a cirurgia ou radioterapia forem inadequadas, ineficazes ou indisponíveis, ou no período interino até a cirurgia poder ser realizada, ou, durante o intervalo de tempo até que a radioterapia se torne completamente efetiva;
- para os pacientes que não estão dispostos a se submeter à cirurgia.

Tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos funcionais, nos quais os sintomas são controlados adequadamente através do tratamento com Sandostatin por via subcutânea:

- Tumores carcinoides com características da síndrome carcinoide;
- VIPomas;
- Glucagonomas;
- Gastrinomas/síndrome de Zollinger-Ellison;
- Insulinomas, para controle pré-operatório de hipoglicemia e para terapia de manutenção;
- GHRHomas.

O tratamento com Sandostatin LAR® resulta na melhora dos sintomas relacionados aos tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos funcionais.

Tratamento de pacientes com tumores neuroendócrinos avançados de midgut ou cuja localização primária do tumor seja desconhecida.

Sandostatin LAR® estabiliza o crescimento tumoral e aumenta o tempo livre de progressão tumoral em pacientes com tumores carcinoides de midgut ou cuja localização primária do tumor seja desconhecida.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em animais, a octreotida é um inibidor mais potente do que a somatostatina na liberação do hormônio de crescimento, do glucagon e da insulina, com maior seletividade para a supressão de GH e glucagon.

Em indivíduos saudáveis, a octreotida^{1,2}, assim como a somatostatina, inibe:

- a liberação do hormônio de crescimento (GH) estimulada pela arginina, exercício e hipoglicemia induzida pela insulina;
- a liberação pós-prandial de insulina, glucagon, gastrina, outros peptídeos do sistema GEP e a liberação de insulina e glucagon estimulada pela arginina;
- a liberação do hormônio de estimulação da tireoide (TSH) estimulada pelo hormônio de liberação da tirotrófina (TRH).

Ao contrário da somatostatina, a octreotida inibe preferencialmente o GH à insulina e a administração de octreotida não é seguida por uma hipersecreção hormonal de rebote (isto é, GH em pacientes com acromegalia)^{1,2}.

Em pacientes acromegálicos, Sandostatin LAR®, uma formulação galênica de octreotida para administração repetida em intervalos de 4 semanas, fornece concentrações séricas significativas e terapêuticas de octreotida, reduzindo consistentemente o GH e normalizando o Fator de Crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) na maioria dos pacientes. Na maioria dos pacientes, Sandostatin LAR® reduz acentuadamente os sintomas clínicos da doença tais como cefaleia, transpiração, fadiga, osteoartralgia, parestesia e síndrome do túnel do carpo^{1,5,7}. Em pacientes com adenomas secretores de GH sem nenhum tratamento prévio, o uso de Sandostatin LAR® resultou em redução maior que 20% da massa tumoral em uma proporção significante de pacientes (50%)⁸.

Referências bibliográficas

1 - Sandostatin LAR . Expert Report on clinical documentation. Acromegaly. Sandoz Pharma Ltd. Basle, Switzerland. 01 Jun 94. [1] (dados em arquivo).

2 - Sandostatin in the long-term treatment of patients with acromegaly. Expert Report on the Clinical Documentation. Sandoz Pharma Ltd. Basle, Switzerland. 26 Oct 92. [9] (dados em arquivo).

3 - A double-blind, dose-finding, dose-proportionality study assessing the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of single doses (20 mg or 30 mg) of microencapsulated Sandostatin (Sandostatin LAR) given intramuscularly (i.m.) to acromegalic patients. Sandoz Pharma Ltd. Basle, Switzerland. 07 Jun 94. [2] (dados em arquivo).

4 - An open extension study assessing the efficacy, safety and tolerability of repeated doses of microencapsulated Sandostatin® (Sandostatin® LAR®) given intramuscularly (i.m.) to acromegalic patients. Sandoz Pharma Ltd. Basle, Switzerland. 07 Jun 94. [3] (dados em arquivo).

5 - A double-blind, dose-finding, dose-proportionality study assessing the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of microencapsulated Sandostatin® (Sandostatin® LAR®) 10, 20 and 30 mg given intramuscularly to acromegalic patients. An open extension study assessing the efficacy, safety and tolerability of repeated doses of microencapsulated Sandostatin® (Sandostatin® LAR®) given intramuscularly (i.m.) to acromegalic patients. Sandoz Pharma Ltd. Basle, Switzerland. 07 Jun 94. [4] (dados em arquivo).

6 - An open, 6-months extension study assessing the long-term efficacy, tolerability and safety of single doses (20, 30 and 40 mg) of microencapsulated Sandostatin® (Sandostatin® LAR®) given intramuscularly (i.m.) to acromegalic patients. Sandoz Pharma Ltd. Basle, Switzerland. 07 Jun 94. [5] (dados em arquivo).

7 - Supplement to the expert report on clinical documentation for Sandostatin LAR. Novartis Pharma AG. Basle, Switzerland. 04 Jul 97. [46] (dados em arquivo).

8 - Sandostatin LAR / octreotide acetate (powder and solvent for suspension for injection). Clinical Overview for Acromegaly Tumor Shrinkage. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 21 Nov 07. [80] (dados em arquivo).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: anti-hormônio do crescimento, código ATC H01CB02.

Propriedades farmacodinâmicas

A octreotida é um derivado sintético octapeptídeo da somatostatina de ocorrência natural com efeitos farmacológicos similares, mas com duração de ação consideravelmente prolongada. Inibe a secreção patologicamente aumentada do hormônio de crescimento (GH) e dos peptídeos e serotonina produzidos pelo sistema endócrino gastroenteropancreático (GEP).

Em animais, a octreotida é um inibidor mais potente do que a somatostatina na liberação do hormônio de crescimento, do glucagon e da insulina, com maior seletividade para a supressão de GH e glucagon.

Em indivíduos saudáveis, a octreotida, assim como a somatostatina, inibe:

- a liberação do hormônio de crescimento (GH) estimulada pela arginina, exercício e hipoglicemia induzida pela insulina.

- a liberação pós-prandial de insulina, glucagon, gastrina, outros peptídeos do sistema GEP e a liberação de insulina e glucagon estimulada pela arginina.
- a liberação do hormônio de estimulação da tireoide (TSH) estimulada pelo hormônio de liberação da tirotrofina (TRH).

Ao contrário da somatostatina, a octreotida inibe preferencialmente o GH à insulina e a administração de octreotida não é seguida por uma reação de hipersecreção rebote de hormônios (isto é, GH em pacientes com acromegalia).

Em pacientes acromegálicos, Sandostatin LAR®, uma formulação galênica adequada de octreotida para administração repetida em intervalos de 4 semanas, permite a liberação de concentrações séricas significativas e terapêuticas de octreotida., assim, ocorre redução clinicamente relevante do GH e pode ser alcançada normalização da concentração sérica do Fator de Crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) na maioria dos pacientes. Na maioria dos pacientes, Sandostatin LAR® reduz acentuadamente os sintomas clínicos da doença tais como cefaleia, transpiração, parestesia, fadiga, osteoartralgia, parestesia e síndrome do túnel do carpo. Em pacientes com adenomas secretores de GH sem nenhum tratamento prévio, o uso de Sandostatin LAR® resultou em redução maior que 20% da massa tumoral em uma proporção significante de pacientes (50%).

Em pacientes com tumores funcionais do sistema endócrino gastroenteropancreático, Sandostatin LAR® permite um controle contínuo dos sintomas relacionados à doença subjacente. Os efeitos da octreotida nos diferentes tipos de tumores gastroenteropancreáticos são os seguintes:

- Tumores carcinoides - A administração de octreotida pode resultar em melhora dos sintomas, particularmente rubor e diarreia. Em muitos casos, isto se acompanha de uma queda na serotonina plasmática e excreção urinária reduzida do ácido 5-hidroxi-indol acético.

- VIPomas - A característica bioquímica desses tumores é a superprodução de peptídeo intestinal vasoativo (VIP). Na maioria dos casos, a administração de octreotida resulta em alívio da diarreia secretória grave típica da afecção, com consequente melhora na qualidade de vida. Isto é acompanhado de uma melhora nas anormalidades eletrolíticas associadas, p.ex.: hipocalêmia, permitindo que os líquidos parenteral e enteral e a suplementação eletrolítica sejam retirados. Em alguns pacientes, o mapeamento por tomografia computadorizada sugere um retardamento ou contenção da progressão do tumor ou mesmo sua diminuição, particularmente nas metástases hepáticas. A melhora clínica é, em geral, acompanhada por redução nos níveis plasmáticos de VIP, que podem reduzir-se a níveis dentro da faixa normal de referência.

- Glucagonomas - A administração de octreotida resulta, na maioria dos casos, em melhora substancial do exantema migratório necrolítico, característico da afecção. O efeito de octreotida sobre o estado de diabetes mellitus leve, que frequentemente ocorre, não é acentuado e, em geral, não resulta em redução das necessidades de insulina ou agentes hipoglicemiantes orais. A octreotida produz melhora da diarreia e, portanto, ganho de peso nos pacientes afetados. Embora a administração de octreotida, com frequência, leve a uma redução imediata nos níveis plasmáticos de glucagon, este decréscimo geralmente não é mantido durante período prolongado de administração, apesar da melhora sintomática continuada.

- Gastrinomas/síndrome de Zollinger-Ellison- Embora a terapia com inibidores da bomba de prótons ou agentes bloqueadores do receptor-H₂ controle a ulceração péptica recorrente que resulta da hipersecreção de ácido gástrico estimulada pela gastrina, tal controle pode ser incompleto. A diarreia pode também constituir sintoma proeminente não aliviado por esta terapia. A octreotida isolada ou em associação a inibidores da bomba de prótons ou antagonistas do receptor-H₂ pode reduzir a hipersecreção de ácido gástrico e melhorar os sintomas, inclusive diarreia. Outros sintomas possivelmente causados por produção de peptídeo pelo tumor, p.ex.: rubor, podem também ser aliviados. Os níveis plasmáticos de gastrina diminuem em alguns pacientes.

- Insulinomas - A administração de octreotida produz queda na insulina imunorreativa circulante. Em pacientes com tumores operáveis, a octreotida pode ajudar a restaurar e manter a normoglicemia no pré-operatório. Em pacientes com tumores malignos ou benignos inoperáveis, o controle glicêmico pode ser melhorado mesmo sem uma redução mantida concomitante nos níveis circulantes de insulina.

- GHRHomas - Estes raros tumores são caracterizados pela produção de fator de liberação do hormônio de crescimento (GHRH), isoladamente ou juntamente com outros peptídeos ativos. A octreotida produz melhora nas características e

nos sintomas da acromegalia resultante. Isto provavelmente se deve à inibição da secreção do hormônio de crescimento e do GHRH, podendo ser seguido por uma redução no aumento hipofisário.

- Tumores neuroendócrinos avançados de midgut ou cuja localização primária seja desconhecida

- Um estudo de Fase III, placebo-controlado, duplo-cego, randomizado (PROMID) demonstrou que Sandostatin LAR® inibe o crescimento do tumor em pacientes com tumores neuroendócrinos avançados de midgut.

Oitenta e cinco pacientes foram randomizados para receber Sandostatin LAR® 30 mg a cada 4 semanas ($n = 42$) ou placebo ($n = 43$) por 18 meses, ou até progressão tumoral ou morte.

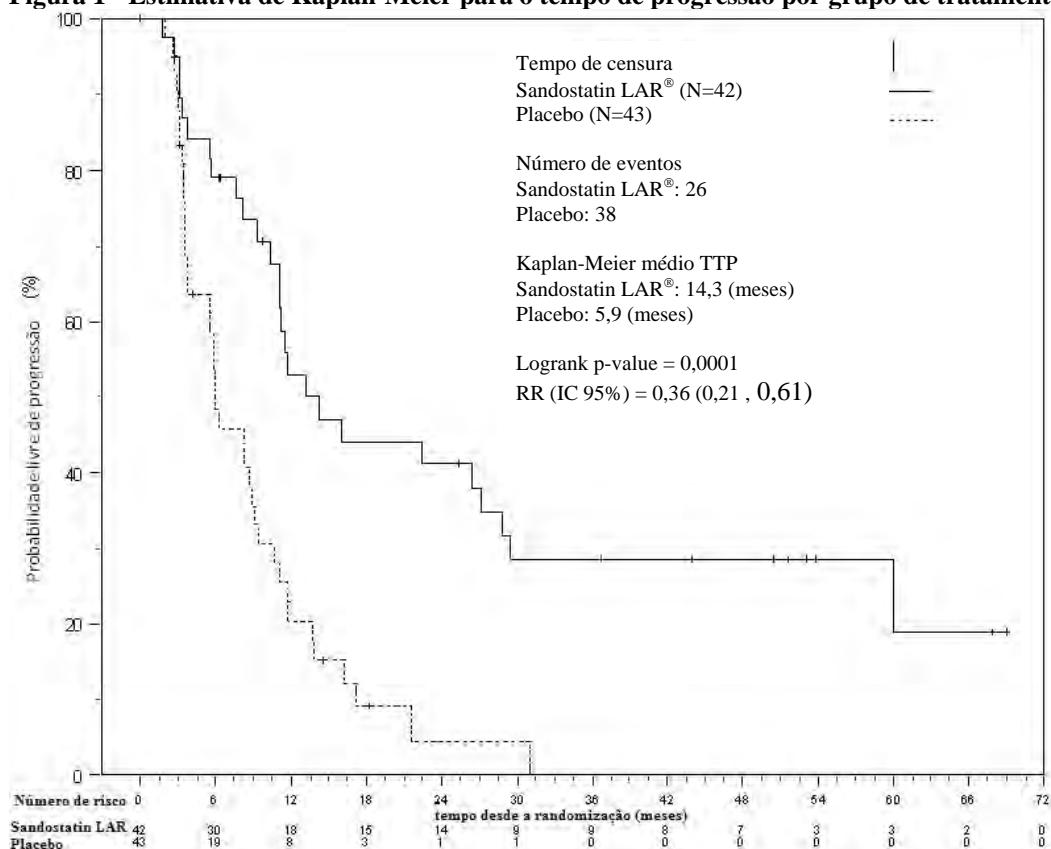
Os principais critérios de inclusão foram: pacientes virgens de tratamento; diagnóstico confirmado histologicamente de tumor/carcinoma neuroendócrino; funcionalmente ativo ou inativo; localmente inoperável ou metastático bem-diferenciado; com tumor primário localizado no midgut ou origem desconhecida, mas suspeito de ser de origem no midgut se um tumor primário no pâncreas, tórax ou de qualquer outro local foi excluído.

O objetivo principal foi o tempo para progressão do tumor ou morte relacionada ao tumor (TTP), com base na revisão radiológica central, utilizando os critérios da OMS.

Sandostatin LAR® foi superior ao placebo em tempo para a progressão tumoral (TTP) com 26 progressões no grupo de Sandostatin LAR® e 38 progressões ou mortes relacionadas ao tumor no grupo de placebo (RR = 0,36; IC de 95%, 0,21 a 0,61; valor de $p = 0,0001$) (vide Figura 1).

O tempo médio para progressão tumoral foi de 14,3 meses (IC 95%, 11,0 a 28,8 meses) no grupo de Sandostatin LAR® e 5,9 meses (IC 95%, 3,7 a 9,2 meses) no grupo placebo.

Figura 1 - Estimativa de Kaplan-Meier para o tempo de progressão por grupo de tratamento (análise completa)



O valor-p é duplo lado e é significativo ao nível de 0,0122.

Log-rank e Cox são estratificados na randomização por tumor funcional, conforme documentado no CRF.

O efeito do tratamento foi similar em pacientes com tumores funcionais (RR = 0,41; IC 95%, 0,18 a 0,92) e tumores não-funcionais (RR = 0,32; IC 95%, 0,15 a 0,66).

Baseado no benefício clínico significativo de Sandostatin LAR® observado na análise interina pré-planejada, o recrutamento foi interrompido.

Após mais 4,5 anos de acompanhamento, a taxa de risco de Sandostatin LAR® versus placebo para a sobrevida global foi de 0,86 (IC 95%: 0,46, 1,60) favorecendo Sandostatin LAR®. Os resultados de sobrevida global devem ser interpretados com cautela, devido ao baixo número de eventos e ao grande número de pacientes no grupo placebo que receberam a terapia de acompanhamento com análogos da somatostatina.

A segurança de Sandostatin LAR® neste estudo foi consistente com seu perfil de segurança já estabelecido.

Propriedades farmacocinéticas

Após a administração de uma única dose por injeção intramuscular de Sandostatin LAR®, a concentração sérica de octreotida atinge um pico rápido e transitório dentro de 1 hora após a administração, seguido por decréscimo progressivo até um nível indetectável de octreotida dentro de 24 horas. Após o pico no primeiro dia, a octreotida permanece em níveis subterapêuticos por um período de 7 dias, na maioria dos pacientes. Em seguida, as concentrações de octreotida aumentam novamente, atingem um platô, ao redor do 14º dia e permanecem relativamente constantes durante 3 a 4 semanas seguintes. O nível máximo durante o 1º dia é menor que os níveis alcançados durante a fase de platô e não mais que 0,5% do total do fármaco é liberado durante o 1º dia. Após 42 dias, aproximadamente, a concentração de octreotida diminui lentamente, concomitantemente à fase terminal de degradação da matriz polimérica da formulação.

Em pacientes com acromegalia, as concentrações médias de octreotida no platô após a administração de doses únicas de 10 mg, 20 mg e 30 mg de Sandostatin LAR® correspondem a 358 ng/L, 926 ng/L e 1.710 ng/L, respectivamente. As concentrações séricas de octreotida no estado de equilíbrio, obtidas após 3 injeções em intervalos de 4 semanas, são maiores por um fator de aproximadamente 1,6 a 1,8 e corresponde a 1.557 ng/L e a 2.384 ng/L após injeções múltiplas de 20 mg e 30 mg de Sandostatin LAR®, respectivamente.

Em pacientes com tumores carcinoides, as concentrações séricas médias (e medianas) de octreotida no steady-state (estado de equilíbrio) após injeções múltiplas de 10 mg, 20 mg e 30 mg administradas em intervalos de 4 semanas também aumentaram linearmente com a dose e foram de 1.231 (894) ng/L, 2.620 (2.270) ng/L e 3.928 (3.010) ng/L, respectivamente.

Não há acúmulo de octreotida além daquele esperado a partir dos perfis sobrepostos de liberação ocorridos após um período superior a 28 injeções mensais de Sandostatin LAR®.

O perfil farmacocinético da octreotida após injeção de Sandostatin LAR®, reflete o perfil de liberação da matriz polimérica e a sua biodegradação. Após a liberação no sistema circulatório, a octreotida é distribuída de acordo com suas propriedades farmacocinéticas, conforme a descrição para a administração subcutânea. O volume de distribuição no steady-state (estado de equilíbrio) é 0,27 L/kg e o clearance (depuração) total é 160 mL/min. A ligação proteica no plasma totaliza 65% e a quantidade de medicamento ligado às células sanguíneas é insignificante.

Dados de segurança não-clínicos

- Toxicidade em doses repetidas

Em dois estudos de doses repetidas realizado em ratos através de injeção intramuscular de 2,5 mg de Sandostatin LAR® referentes a 50 mg de microesferas, administrada em intervalos de 4 semanas por um período de 21/24 semanas, não foram obtidos achados de necrópsia relacionados ao medicamento. Os únicos achados histopatológicos considerados significativos localizaram-se no próprio sítio da injeção em animais-controle e em animais que receberam o medicamento, nos quais as microesferas provocaram uma miosite granulomatosa reversível.

- Genotoxicidade

A octreotida e/ou seus metabólitos não demonstraram potencial mutagênico em estudos realizados in vitro em sistemas validados para testes com células bacterianas e de mamíferos. Em um estudo foi observado crescimento da frequência de alterações cromossômicas em células de hamsters chineses V79, apenas em altas concentrações citotóxicas. Entretanto, não houve aumento das alterações cromossômicas em linfócitos humanos incubados com acetato de octreotida. In vivo, não se observou atividade clastogênica na medula óssea de camundongos tratados com octreotida por via intravenosa (teste de micronúcleo) e não foi evidenciado sinal de genotoxicidade em camundongos machos através do ensaio de reparo de DNA nas cabeças de espermatozoides. As microesferas estiveram isentas de potencial mutagênico quando as mesmas foram submetidas a um teste padrão de genotoxicidade.

- Carcinogenicidade/toxicidade crônica

Em estudos em ratos onde Sandostatin® foi administrado por via subcutânea em doses diárias de até 1,25 mg/kg de peso corpóreo, observou-se fibrosarcomas, predominantemente em certo número de animais machos, no local da injeção

subcutânea após 52, 104 e 113/116 semanas. Os tumores localizados ocorreram também nos ratos-controle, entretanto, seu desenvolvimento foi atribuído à fibroplasia desordenada produzida por estímulos irritantes constantes nos sítios de injeção, incrementada ainda pelos veículos, manitol e ácido láctico. Essa reação tecidual não-específica parece ser atribuída apenas aos ratos. As lesões neoplásicas não foram observadas nem em camundongos que recebiam injeções diárias de Sandostatin® por via subcutânea em doses acima de 2 mg/kg por até 99 semanas, nem em cães tratados com doses diárias subcutâneas do medicamento por 52 semanas.

O estudo de carcinogenicidade de 116 semanas em ratos que receberam Sandostatin® por via subcutânea também demonstrou que a incidência de adenocarcinomas endometriais uterinos, somente alcança níveis estatísticos significantes em doses subcutâneas maiores que a dose diária de 1,25 mg/kg. O resultado foi associado a uma maior incidência de endometrite, a um decréscimo do número de corpos lúteos ovarianos, a uma redução nos adenomas mamários e a presença de uma dilatação luminal e glandular do útero, sugerindo um estado de desequilíbrio hormonal. As informações disponíveis indicam claramente que os resultados dos tumores mediados por hormônios endócrinos em ratos são específicos da espécie e, portanto, não são relevantes para o uso do medicamento em seres humanos.

- Toxicidade na reprodução

Estudos de reprodução foram realizados com Sandostatin® em ratos e coelhos com doses parenterais de até 1 mg/kg de peso corpóreo por dia. Um certo retardamento no crescimento fisiológico em filhotes de ratos foi transitório e, provavelmente, atribuído à inibição de GH ocorrida por uma excessiva atividade farmacodinâmica. Não há evidências de efeitos teratogênicos, embriofetal ou outros efeitos na reprodução relacionados à octreotida, As microesferas foram desprovidas de efeitos toxicológicos reprodutivos quando testadas em estudos convencionais de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida à octreotida ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Tendo em vista que tumores hipofisários secretores de GH podem por vezes crescer, causando complicações sérias (por ex.: defeitos do campo visual), é essencial que todos os pacientes sejam cuidadosamente monitorados. Se surgir evidência de expansão do tumor, procedimentos alternativos são aconselháveis.

Os benefícios terapêuticos da redução nos níveis do hormônio de crescimento (GH) e da normalização da concentração do Fator de Crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) em mulheres com acromegalia podem potencialmente restaurar a fertilidade. Pacientes com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo adequado, se necessário, durante o tratamento com octreotida (vide “Gravidez, amamentação e fertilidade”).

A função da tireoide deve ser monitorada em pacientes recebendo tratamento prolongado com octreotida.

Eventos cardiovasculares relatados

Casos de bradicardia foram relatados (frequência: comum). Pode ser necessário ajustes de doses de medicamentos como betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, ou agentes que controlam balanço hídrico e eletrolítico.

Vesícula biliar e eventos relacionados

O desenvolvimento de cálculos biliares foi relatado em 15% a 30% dos pacientes tratados a longo prazo com Sandostatin® por via subcutânea. A prevalência na população em geral (com idade entre 40 e 60 anos) é de cerca de 5% a 20%. A exposição a longo prazo de Sandostatin LAR® em pacientes com acromegalia ou tumores endócrinos gastroenteropancreáticos sugere que o tratamento com Sandostatin LAR® não aumenta a incidência de formação de cálculos biliares, comparado ao tratamento por via subcutânea. Entretanto, recomenda-se exame ultrassonográfico da vesícula biliar antes e a intervalos de 6 meses durante a terapia com Sandostatin LAR®. Se de fato ocorrerem cálculos biliares, eles são geralmente assintomáticos. Cálculos sintomáticos devem ser tratados ou por terapia de dissolução com ácidos biliares ou cirurgicamente (vide mais adiante “Diretrizes para o controle dos pacientes que podem desenvolver cálculo biliar durante o tratamento com Sandostatin LAR®”).

Metabolismo da glicose

Devido à ação inibitória da secreção do hormônio de crescimento, glucagon e insulina, Sandostatin LAR® pode afetar a regulação da glicose. A tolerância à glicose pós-prandial pode ser prejudicada. Conforme relatado por pacientes tratados com Sandostatin® por via subcutânea, em alguns casos, um estado de hiperglicemia persistente pode ser induzido como resultado de uma administração crônica. Casos de hipoglicemia têm sido relatados.

Em pacientes com diabetes mellitus tipo I, Sandostatin LAR® potencialmente pode afetar a regulação da glicose e as doses necessárias de insulina podem ser reduzidas. Em pacientes não diabéticos ou com diabetes do tipo II com as reservas de insulina parcialmente intactas, a administração subcutânea de Sandostatin® pode resultar em aumento da glicemia pós-prandial. Portanto, recomenda-se a monitoração da tolerância à glicose e o tratamento antidiabético.

Em pacientes com insulinomas, a octreotida, por sua potência relativa maior na inibição da secreção do hormônio de crescimento e glucagon em comparação com a insulina e pela duração mais curta de sua ação inibitória sobre a insulina, pode aumentar a intensidade e prolongar a duração da hipoglicemias. Esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados.

Nutrição

A octreotida pode alterar a absorção de lipídeos de uma dieta em alguns pacientes.

Foram observados em alguns pacientes recebendo terapia com octreotida, diminuição dos níveis de vitamina B₁₂ e testes anormais de Schilling. É recomendada a monitoração dos níveis de vitamina B₁₂ durante terapia com Sandostatin LAR® em pacientes com histórico de deficiência de vitamina B₁₂.

Gravidez, amamentação e fertilidade

- Gravidez

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Na experiência pós-comercialização, dados de exposição de um número limitado de casos de gravidez foram reportados em pacientes com acromegalia, no entanto em metade dos casos, o acompanhamento foi desconhecido. A maioria das mulheres foi exposta à octreotida em doses que variaram entre 100 a 300 mcg/dia de Sandostatin® s.c. ou entre 20 a 30 mg/mês de Sandostatin LAR® durante o primeiro trimestre de gestação. Em aproximadamente dois terços dos casos com acompanhamento conhecido, as mulheres escolheram continuar a terapia com octreotida durante a gravidez. Na maioria dos casos com acompanhamento conhecido, foram reportados neonatos normais, mas também muitos abortos espontâneos durante o primeiro trimestre e poucos abortos induzidos.

Não há casos de anomalias congênitas ou mal-formações atribuídos ao uso de octreotida nos casos reportados de acompanhamento de gravidez.

Estudos em animais não revelaram toxicidade reprodutiva. Um retardamento de crescimento da prole foi observado em ratos, possivelmente pelo perfil endócrino específico das espécies testadas. (vide “Dados de segurança não-clínicos”).

Sandostatin® deve ser prescrito para mulheres grávidas somente sob circunstâncias estritamente necessárias.

Este medicamento pertence a categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Amamentação

Não se sabe se a octreotida é excretada no leite materno em humanos. Estudos em animais demonstraram excreção de octreotida em leite materno. Pacientes não devem amamentar durante o tratamento com Sandostatin®.

- Fertilidade

Não se sabe se a octreotida tem efeito na fertilidade humana. A octreotida não comprometeu a fertilidade em ratos machos e fêmeas, em doses de até 1 mg/kg de peso corporal por dia. (vide “Dados de segurança não-clínicos”).

Diretrizes para o controle dos pacientes que podem desenvolver cálculo biliar durante o tratamento com Sandostatin LAR®

1. Os pacientes devem ser submetidos à ultrassonografia da vesícula biliar antes de iniciar o tratamento com a octreotida;
2. Devem ser realizadas repetições periódicas do exame ultrassonográfico da vesícula biliar, preferencialmente em intervalos semestrais, durante o tratamento com Sandostatin LAR®;
3. Se houver presença de cálculos biliares antes do início da terapia, deve ser avaliado o benefício potencial de Sandostatin LAR® em relação aos riscos potenciais associados a estes cálculos. Não há evidências, até o presente

momento, de que Sandostatin LAR® afete contrariamente o andamento ou o prognóstico dos cálculos biliares já existentes;

4. Controle dos pacientes que desenvolverem cálculos biliares em associação com Sandostatin LAR®:

4.1. Cálculos biliares assintomáticos

O tratamento com Sandostatin LAR® deve ser continuado, dependendo da reavaliação da relação risco/benefício. De qualquer forma, não é requerida nenhuma ação, exceto a monitoração contínua de forma mais frequente, caso seja necessária;

4.2. Cálculos biliares sintomáticos

O tratamento com Sandostatin LAR® pode ser tanto interrompido ou continuado, dependendo da reavaliação da relação risco/benefício. Em ambos os casos, os cálculos biliares devem ser tratados como qualquer outro cálculo biliar sintomático. Clinicamente, isto inclui a combinação de terapia ácida biliar (por exemplo, ácido quenodeoxicólico (CDCA) com ácido ursodeoxicólico (UDCA) ou monoterapia com ácido ursodeoxicólico (UDCA) com a monitoração por ultrassonografia até o desaparecimento completo dos cálculos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pode ser necessário ajuste da dose de medicamentos como betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio ou agentes de controle de fluído e equilíbrio de eletrólitos, quando administrados concomitantemente com Sandostatin LAR®. (vide “Advertências e Precauções”).

Podem ser necessários ajustes de dose de insulina e medicamentos antidiabéticos, quando Sandostatin LAR® é administrado concomitantemente. (vide “Advertências e Precauções”).

Observou-se que a octreotida reduz a absorção intestinal da ciclosporina e retarda a de cimetidina.

A administração simultânea de octreotida e bromocriptina aumenta a biodisponibilidade da bromocriptina.

Dados restritos publicados indicam que análogos da somatostatina podem diminuir clearance (depuração) metabólica de compostos conhecidos por serem metabolizados pelas enzimas do citocromo P450, o que pode ser devido à supressão do hormônio de crescimento. Como não se pode excluir que a octreotida tenha este efeito, outros fármacos metabolizados principalmente pela CYP3A4 e que tenham um índice terapêutico baixo (por exemplo: quinidina e terfenadina) devem ser usados com cautela.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser protegido da luz e conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Sandostatin LAR® deve ser conservado abaixo de 25°C apenas no dia da injeção. A suspensão deverá ser preparada imediatamente antes da injeção intramuscular.

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico: frasco-ampola contendo pó de coloração branca a esbranquiçada e seringa preenchida contendo solução límpida e incolor, como diluente. Após a reconstituição a suspensão apresenta aspecto uniforme.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções de uso

Sandostatin LAR® somente poderá ser administrado através de injeção intramuscular profunda na região glútea. O local das injeções deve ser alternado entre o músculo direito e o esquerdo da região glútea (vide “Instruções de uso” no final da bula).

Posologia

População alvo geral

- Acromegalia

Para pacientes que são adequadamente controlados com Sandostatin® por via subcutânea, recomenda-se iniciar o tratamento com a administração de 20 mg de Sandostatin LAR® com intervalos de 4 semanas durante 3 meses. Pacientes em tratamento com Sandostatin® subcutâneo podem iniciar o tratamento com Sandostatin LAR® no dia seguinte à ultima dose de Sandostatin® por via subcutânea. O ajuste posológico subsequente deve basear-se nas concentrações séricas do hormônio de crescimento (GH) e no fator de crescimento semelhante à insulina 1/somatomedina C (IGF-1) e nos sintomas clínicos.

Para pacientes nos quais, após 3 meses de tratamento, sintomas clínicos e parâmetros bioquímicos (GH, IGF-1) não estejam completamente controlados (concentrações de GH acima de 2,5 mcg/L), a dose poderá ser aumentada para 30 mg a cada 4 semanas.

Para pacientes nos quais as concentrações de GH estejam consistentemente abaixo de 1 mcg/L, que apresentem normalização das concentrações séricas de IGF-1 e demonstrem desaparecimento da maioria dos sinais e sintomas de acromegalia após 3 meses de tratamento com 20 mg, pode-se passar a administrar 10 mg de Sandostatin LAR® a cada 4 semanas. Entretanto, particularmente nesse grupo de pacientes, recomenda-se um controle adequado das concentrações séricas de GH e de IGF-1 e dos sinais e sintomas clínicos nessa dose menor de Sandostatin LAR® a que o paciente foi submetido.

Para pacientes que estão sob uma dose estável de Sandostatin LAR®, a avaliação de GH e IGF-1 deve ser feita a cada 6 meses.

Para pacientes aos quais a cirurgia ou radioterapia são inadequadas ou ineficazes ou, durante o intervalo de tempo até que a radioterapia se torne completamente efetiva, recomenda-se um curto período de tempo para adequação de dose de Sandostatin®, administrada por via subcutânea para a determinação da resposta e da tolerabilidade sistêmica da octreotida antes de se iniciar o tratamento com Sandostatin LAR® como descrito acima.

- Tumores endócrinos gastroenteropancreáticos

Tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores funcionais neuroendócrinos gastroenteropancreáticos

Para pacientes com sintomas adequadamente controlados com Sandostatin® por via subcutânea, recomenda-se iniciar o tratamento com a administração de 20 mg de Sandostatin LAR® em intervalos de 4 semanas. Pacientes em tratamento com Sandostatin® por via subcutânea devem continuar a dose efetiva previamente utilizada, por um período de 2 semanas após a primeira injeção de Sandostatin LAR®.

Para pacientes que não são tratados previamente com Sandostatin® por via subcutânea, recomenda-se iniciar o tratamento com a administração de Sandostatin® por via subcutânea na dosagem de 0,1 mg, três vezes ao dia, por um curto período de tempo (aproximadamente 2 semanas), para determinar a resposta e a tolerabilidade sistêmica da octreotida antes de iniciar o tratamento com Sandostatin LAR®, conforme descrito anteriormente.

Para pacientes que possuam sintomas e marcadores biológicos bem controlados, após 3 meses de tratamento, a dose pode ser reduzida para 10 mg de Sandostatin LAR® a cada 4 semanas.

Para pacientes em que os sintomas estiverem parcialmente controlados após 3 meses de tratamento, a dose pode ser aumentada para 30 mg de Sandostatin LAR® a cada 4 semanas.

Quando os sintomas associados aos tumores endócrinos gastroenteropancreáticos aumentarem durante o tratamento com Sandostatin LAR®, recomenda-se uma administração adicional de Sandostatin® por via subcutânea na dose utilizada antes do tratamento com Sandostatin LAR®. Isto pode ocorrer principalmente nos primeiros 2 meses de tratamento até que as concentrações terapêuticas de octreotida sejam alcançadas.

O efeito antiproliferativo em pacientes com tumores carcinoides de midgut é observado com doses de 30 mg de Sandostatin LAR® administrado a cada 28 dias (vide “Propriedades farmacodinâmicas - Tumores carcinoides”).

Tratamento de pacientes com tumores neuroendócrinos avançados de midgut ou cuja localização primária do tumor seja desconhecida

A dose recomendada de Sandostatin LAR® é de 30 mg administrada a cada 4 semanas (vide “Propriedades farmacodinâmicas”). O tratamento com Sandostatin LAR® para controle tumoral deve ser continuado na ausência da progressão do tumor.

População especial**Insuficiência renal**

A insuficiência renal não afeta a exposição total (na área sob a curva: AUC) para a octreotida quando a mesma é administrada subcutaneamente como Sandostatin®. Portanto, não é necessário o ajuste de dose para Sandostatin LAR®.

Insuficiência hepática

Em um estudo com Sandostatin® administrado pelas vias subcutânea e intravenosa, observou-se que a capacidade de eliminação pode ser reduzida em pacientes com cirrose hepática, mas não em pacientes com esteatose hepática. Pelo amplo espectro terapêutico da octreotida, não é necessário ajuste de dose para Sandostatin LAR® em pacientes com cirrose hepática.

Pacientes idosos

De acordo com um estudo realizado com Sandostatin® por via subcutânea, não foi necessário ajuste de dose em pacientes com idade ≥ 65 anos. Portanto, não é necessário ajuste de dose de Sandostatin LAR® para esse grupo de pacientes.

Uso em crianças

A experiência com Sandostatin LAR® em crianças é muito limitada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais frequentes reportadas durante a terapia com octreotida incluem distúrbios gastrintestinais, distúrbios do sistema nervoso, distúrbios hepatobiliares e distúrbios do metabolismo e nutricionais.

As reações adversas mais comumente relatadas em estudos clínicos com a administração de octreotida foram diarreia, dor abdominal, náusea, flatulência, dor de cabeça, colelitíase, hiperglicemias e constipação. Outras reações adversas comumente reportadas foram tontura, dor localizada, barro biliar, disfunção da tireoide (por exemplo, diminuição do hormônio estimulante da tireoide [TSH], diminuição de T4 total e diminuição de T4 livre), fezes amolecidas, tolerância prejudicada à glicose, vômitos, astenia e hipoglicemias.

Em raros casos, efeitos colaterais gastrintestinais podem assemelhar-se à obstrução intestinal aguda, com distensão abdominal progressiva, dor epigástrica intensa, sensibilidade abdominal e contratura involuntária.

Embora a excreção fecal de gordura possa aumentar, não há evidências de que o tratamento prolongado com octreotida tenha conduzido a uma deficiência nutricional devido à mal-absorção.

Em casos muito raros, relatou-se pancreatite aguda dentro das primeiras horas ou dias de tratamento com Sandostatin® s.c. e desapareceu com a retirada do medicamento. Além disso, foi relatada pancreatite colelitíase induzida em pacientes em tratamento prolongado com Sandostatin® s.c.

Em pacientes com acromegalia ou síndrome carcinoide, foram observadas alterações no ECG tais como prolongamento do QT, desvio de eixo, repolarização precoce, baixa voltagem, transição R/S, progressão precoce da onda R e mudanças não-específicas da onda ST-T. Porém, a relação desses eventos com acetato de octreotida não é estabelecida, pois muitos destes pacientes possuíam histórico de doenças cardíacas (vide “Advertências e precauções”).

As seguintes reações adversas ao medicamento foram descritas em estudos clínicos com octreotida e estão listadas na Tabela 1 por ordem de frequência, a mais frequente primeiro, usando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100, < 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$); incluindo casos isolados. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão listadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1. Reações adversas ao medicamento reportadas em estudos clínicos

Distúrbios endócrinos	
Comuns	Hipotireoidismo, disfunção da tireoide (por ex.: diminuição de TSH, T4 total e T4 livre).
Distúrbios de metabolismo e nutrição	
Muito Comum	Hiperglicemias.
Comuns	Hipoglicemias, tolerância prejudicada à glicose, diminuição do apetite.
Incomum	Desidratação.
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum	Dor de cabeça.

Comum	Tontura.
Distúrbios cardíacos	
Comum	Bradicardia.
Incomum	Taquicardia.
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos	
Comum	Dispneia.
Distúrbios gastrintestinais	
Muito Comuns	Diarreia, dor abdominal, náusea, constipação, flatulência.
Comuns	Dispepsia, vômito, distensão abdominal, esteatorreia, fezes amolecidas, descoloração das fezes.
Distúrbios hepatobiliares	
Muito comum	Colelitíase.
Comuns	Colecistite, barro biliar, hiperbilirrubinemia.
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Comuns	Prurido, rash, alopecia.
Distúrbios Gerais e no local de aplicação	
Muito comum	Reação no local da injeção.
Comum	Astenia
Laboratoriais	
Comum	Transaminases aumentadas.

Reações adversas ao medicamento espontaneamente reportadas e casos de literatura (frequência não conhecida)
As reações adversas presentes na Tabela 2 foram derivadas da experiência pós-comercialização com Sandostatin LAR® via relatos de casos espontâneos e casos de literatura. Como estas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança a sua frequência que é, portanto, classificada como não conhecida e estão em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2. Reações adversas ao medicamento espontaneamente reportadas e casos de literatura (frequência não conhecida)

Distúrbios do sistema imunológico
Reações anafiláticas, reações de hipersensibilidade/alergia
Distúrbios cardíacos
Arritmias
Distúrbios hepatobiliares
Pancreatite aguda, hepatite aguda sem colestase, hepatite colestática, colestase, icterícia, icterícia colestática
Distúrbios do tecido subcutâneo e pele
Urticária
Laboratoriais
Aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento de gama-glutamil transferase

Atenção: este produto é medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Um número limitado de superdoses acidentais de Sandostatin LAR® foi reportado. As doses variaram de 100 mg a 163 mg/mês de Sandostatin LAR®. O único efeito adverso reportado foi rubor.

Foram reportadas administrações de doses de Sandostatin LAR® de até 60 mg/mês e até 90 mg a cada duas semanas em pacientes com câncer. Essas doses foram geralmente bem toleradas, no entanto os seguintes eventos adversos foram reportados: urina frequente, fadiga, depressão, ansiedade e falta de concentração.

O controle da superdose é sintomático.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Instruções de uso

Instruções para injeção intramuscular de Sandostatin LAR®

SOMENTE PARA INJEÇÃO NA REGIÃO INTRAGLUTEAL PROFUNDA

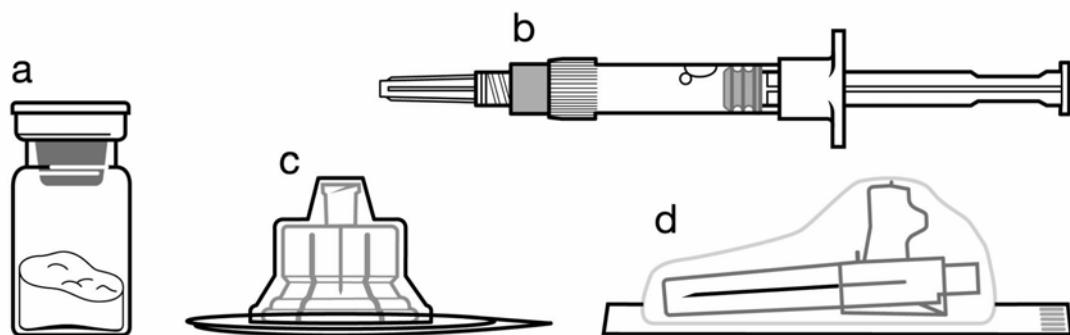
Siga as instruções abaixo cuidadosamente para se assegurar da saturação completa do sal e sua suspensão uniforme antes da injeção i.m.

A suspensão de Sandostatin LAR® deve ser preparada apenas **imediatamente** antes da administração.

Sandostatin LAR® deve ser administrado apenas por profissionais da saúde treinados.

Conteúdo:

Sistema de aplicação contendo 1 frasco-ampola + seringa preenchida de 2,0 mL de diluente + 1 agulha estéril com protetor de segurança e adaptador de frasco



- a** Um frasco contendo Sandostatin LAR pó
- b** Uma seringa preenchida com diluente
- c** Um adaptador de frasco para reconstituição do produto
- d** Uma agulha 20G x 1.5" com protetor de segurança

Antes da injeção intragluteal profunda, siga cuidadosamente, as instruções a seguir, para assegurar reconstituição apropriada de Sandostatin LAR®.

Há 3 passos críticos na reconstituição de Sandostatin LAR®. Deixar de segui-los poderá resultar na falha da entrega do fármaco apropriadamente.

- O kit de injeção dever atingir a temperatura ambiente. Remover o kit de injeção pelo menos 30 minutos antes da reconstituição, mas não ultrapassar 24 horas.

- Depois de adicionar a solução diluente, deixe o frasco em descanso por 2 minutos (até no máximo 5 min) para assegurar que o pó foi completamente saturado.

- Após a saturação, agitar o frasco moderadamente no sentido horizontal por no mínimo 30 segundos até obter uma suspensão uniforme. A suspensão de Sandostatin LAR® só deve ser preparada imediatamente antes da administração. Sandostatin LAR® só deve ser administrado por profissional da saúde treinado.

Passo 1

Retire da refrigeração o kit de injeção de Sandostatin LAR®.

ATENÇÃO: é necessário que seja iniciado o processo de reconstituição somente após o kit de injeção atingir a temperatura ambiente. Deixe o kit atingir a temperatura ambiente por no mínimo 30 minutos antes da reconstituição, mas não ultrapassar 24 horas.

Observação: o kit de injeção pode ser refrigerado novamente caso necessário.

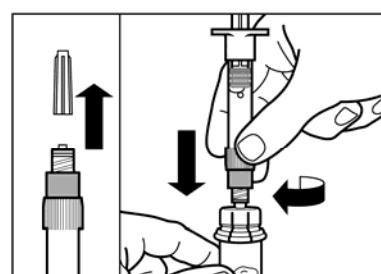
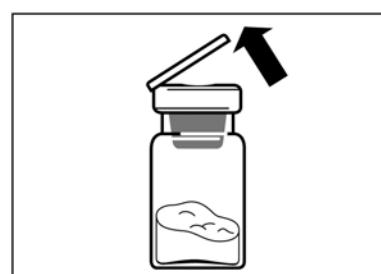
**Passo 2**

Remova a tampa plástica do frasco e limpe a borracha do frasco com um pedaço de algodão embebido em álcool.

Remova o filme do suporte contendo o adaptador de frasco. NÃO retire o adaptador do suporte.

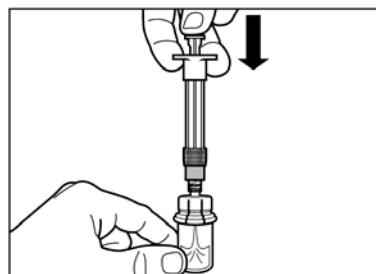
Segurando o suporte, posicione o adaptador no topo do frasco e empurre-o totalmente para baixo para que ele se encaixe no frasco, confirmado por um “clique” audível.

Segure o suporte pelo topo e com um movimento vertical retire o suporte do adaptador de frasco.

**Passo 3**

Retire a tampa da seringa preenchida contendo o diluente e ajuste a seringa no adaptador de frasco.

Empurre lentamente o êmbolo até o fim para transferir todo o diluente para dentro do frasco.

**Passo 4**

ATENÇÃO: é necessário que deixe o frasco descansar por no mínimo 2 minutos (por no máximo 5 minutos) para assegurar que o diluente tenha saturado completamente o pó.

Obs. É normal se o êmbolo se mover para cima, pois pode haver uma ligeira sobrepressão no frasco.

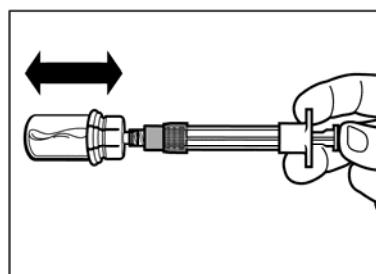
Neste momento prepare o paciente para a aplicação.

**Passo 5**

Após o período de umidificação, empurre totalmente o êmbolo através da seringa.

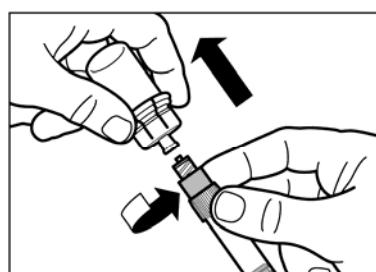
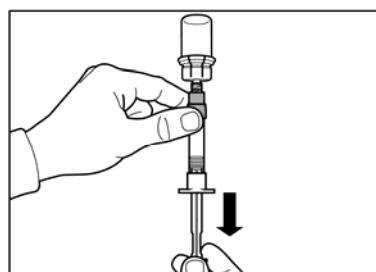
Mantenha o êmbolo pressionado e agite o frasco moderadamente em direção horizontal por aproximadamente 30 segundos.

Verifique visualmente se o pó está completamente suspenso no diluente (suspenção leitosa uniforme). Repita a agitação moderada por mais 30 segundos se o pó não estiver completamente suspenso.

**Passo 6**

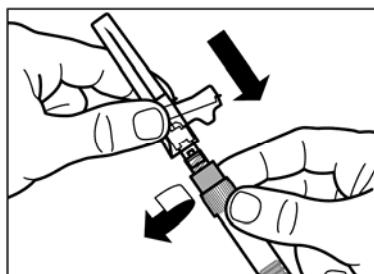
Vire a seringa e o frasco verticalmente, puxe o êmbolo vagarosamente e retire todo o conteúdo do frasco para dentro da seringa.

Retire a seringa do adaptador do frasco.



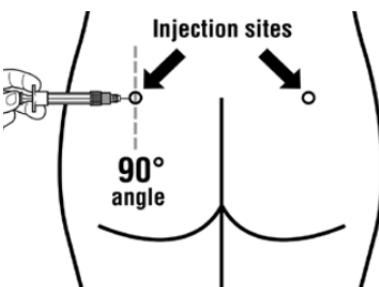
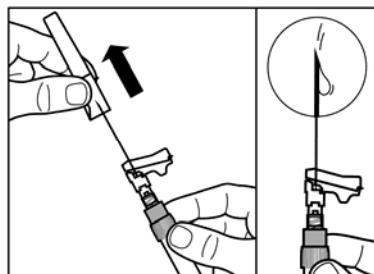
Passo 7

Encaixe a agulha com protetor de segurança na seringa.
Retire a tampa de proteção da agulha em linha reta.
Para evitar sedimentação, e para manter uma suspensão leitosa uniforme, inverta a seringa gentilmente.
Bata suavemente na seringa para remover bolhas visíveis e expulsá-los da seringa.
O Sandostatin LAR® reconstituído está agora pronto para administração imediata.



Passo 8

O Sandostatin LAR® deve ser administrado apenas na região glútea profunda. NUNCA por via intravenosa.
Faça a desinfecção do local da injeção com um pedaço de algodão.
Insira a agulha completamente no lado direito ou esquerdo do glúteo em um ângulo de 90° da pele.
Aspire lentamente para verificar se algum vaso sanguíneo não foi atingido, caso contrário mude a posição da agulha.
Aplicando uma pressão contínua, injete lentamente a dose inteira. Depois de finalizada a injeção, retire a agulha e ative a proteção de segurança conforme figura do Passo 9 abaixo.



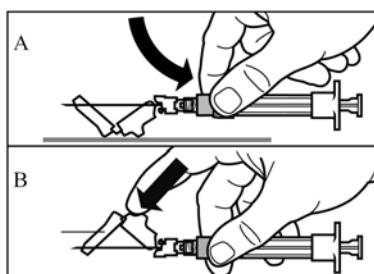
Passo 9

Ative a proteção de segurança sobre a agulha utilizando técnica de mão única:

- pressionando a parte articulada da proteção de segurança sobre uma superfície rígida, p.ex. uma mesa (Figura A).
- ou empurrando para frente a parte articulada com o dedo indicador, mantendo sempre todos os dedos atrás da ponta da agulha (Figura B).

Um “clique” audível confirma a ativação apropriada do mecanismo de segurança.

Descarte imediatamente o frasco e a seringa com a agulha em um recipiente para perfuro cortantes ou outro recipiente fechado rígido.



Sandostatin LAR® deve ser administrado somente por injeção intramuscular na região glútea. Nunca administre Sandostatin LAR® por via intravenosa. Se um vaso sanguíneo for atingido, insira uma nova agulha e selecione um outro local de injeção.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.0009

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

Fabricado por: Sandoz GmbH, Langkampfen, Áustria

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 07/10/2014



CDS 08.09.14

2014 PSB/GLC-07000-s

VPS2

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/03/2014	0192112/14-6	MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/06/2010	534434/10-4	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	17/02/2014	<ul style="list-style-type: none"> - Para que este medicamento é indicado? - Como este medicamento funciona? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - O que devo fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? - Dizeres Legais 	VP1	10 MG PÓ P/ SUS INJ CT FA VD INC + 1 SER DIL x 2,5 mL + SIST APLIC 20 MG PÓ P/ SUS INJ CT FA VD INC + 1 SER DIL x 2,5 mL + SIST APLIC 30 MG PÓ P/ SUS INJ CT FA VD INC + 1 SER DIL x 2,5 mL + SIST APLIC
							<ul style="list-style-type: none"> - Indicações - Características farmacológicas - Posologia e modo de usar - Reações adversas - Dizeres Legais 	VPS1	10 MG PÓ P/ SUS INJ CT FA VD INC + 1 SER DIL x 2,5 mL + SIST APLIC 20 MG PÓ P/ SUS INJ CT FA VD INC + 1 SER DIL x 2,5 mL + SIST APLIC 30 MG PÓ P/ SUS INJ CT FA VD INC + 1 SER DIL x 2,5 mL + SIST APLIC

Sandostatin LAR® (acetato de octreotida) / Pó para Suspensão Injetável/ 10 mg / 20 mg / 30 mg

07/10/2014	NA	MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/12/2011	826680/11-8	Inclusão de Nova Apres. Comercial Alt. Moderada Excipiente Inclusão de Acondicionamento	14/08/2014	0669238/14-9	15/09/2014	<ul style="list-style-type: none"> - Apresentações - Composição - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - Instruções de uso
									<p>VP2</p> <ul style="list-style-type: none"> 10 MG PÓ P/ SUS INJ CT FA VD INC + 1 SER DIL x 2,5 mL + SIST APLIC 10 MG PÓ P/ SUS INJ CT FA VD INC + 1 SER DIL x 2,0 mL + SIST APLIC 20 MG PÓ P/ SUS INJ CT FA VD INC + 1 SER DIL x 2,5 mL + SIST APLIC 20 MG PÓ P/ SUS INJ CT FA VD INC + 1 SER DIL x 2,0 mL + SIST APLIC 30 MG PÓ P/ SUS INJ CT FA VD INC + 1 SER DIL x 2,5 mL + SIST APLIC 30 MG PÓ P/ SUS INJ CT FA VD INC + 1 SER DIL x 2,0 mL + SIST APLIC
									<p>VPS2</p> <ul style="list-style-type: none"> 10 MG PÓ P/ SUS INJ CT FA VD INC + 1 SER DIL x 2,5 mL + SIST APLIC 10 MG PÓ P/ SUS INJ CT FA VD INC + 1 SER DIL x 2,0 mL + SIST APLIC 20 MG PÓ P/ SUS INJ CT FA VD INC + 1 SER DIL x 2,5 mL + SIST APLIC 20 MG PÓ P/ SUS INJ CT FA VD INC + 1 SER DIL x 2,0 mL + SIST APLIC 30 MG PÓ P/ SUS INJ CT FA VD INC + 1 SER DIL x 2,5 mL + SIST APLIC 30 MG PÓ P/ SUS INJ CT FA VD INC + 1 SER DIL x 2,0 mL + SIST APLIC

Sandostatin LAR® (acetato de octreotida) / Pó para Suspensão Injetável/ 10 mg / 20 mg / 30 mg