

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 sadios, 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 significativa 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 sadios, 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 tirotrófina (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 significativa 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 conseqüente melhora na qualidade de vida. Isto é acompanhado de uma melhora nas anormalidades eletrolíticas associadas, p.ex.: hipocalemia, 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.

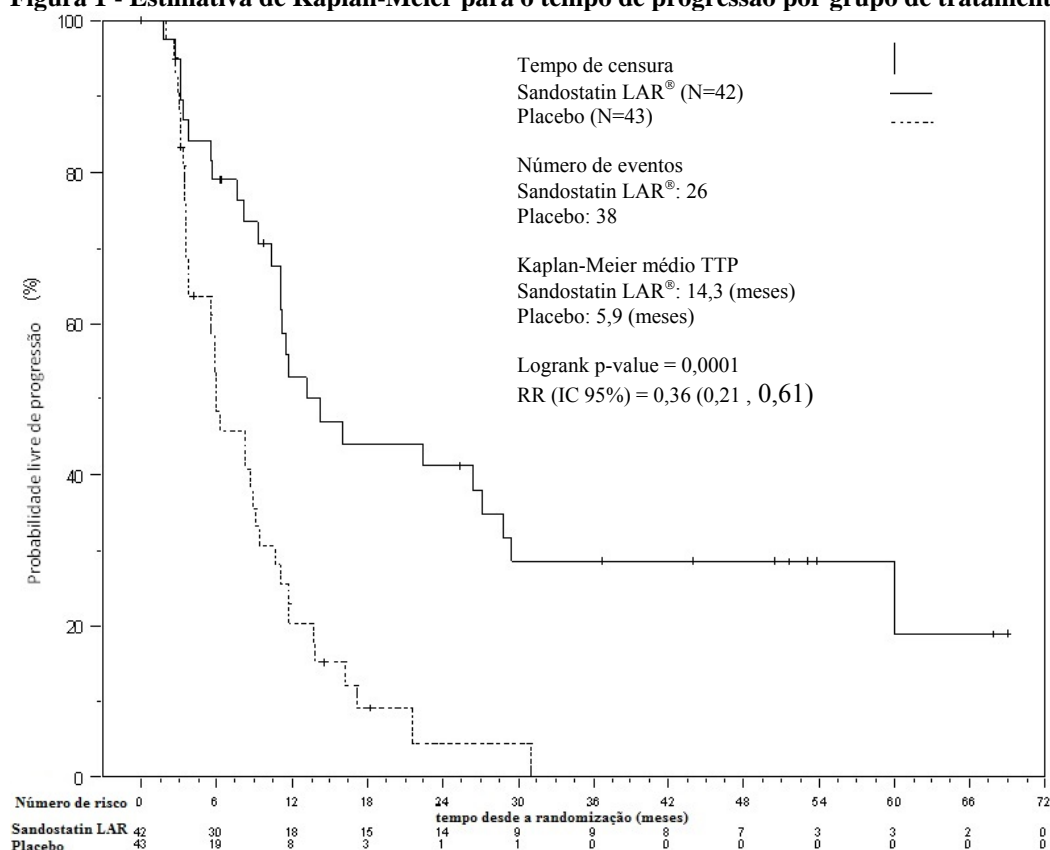
Os principais critérios de inclusão foram: pacientes virgens de tratamento; diagnóstico confirmado histologicamente de tumor/carcinoma neuroendócrino; funcionalmente ativo ou inativo; localmente inoperável ou metastático bem-diferenciado; com tumor primário localizado no midgut ou origem desconhecida, 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 necropsia 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 mioosite 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 aberrações 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 fibrossarcomas, 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 hipoglicemia. 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 retardo 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 fluido 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 última 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, coledite, hiperglicemia 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 hipoglicemia.

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 coledite 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	Hiperglicemia.
Comuns	Hipoglicemia, tolerância prejudicada à glicose, diminuição do apetite.
Incomum	Desidratação.
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum	Dor de cabeça.
Comum	Tontura.

Distúrbios cardíacos	
Comum	Bradycardia.
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

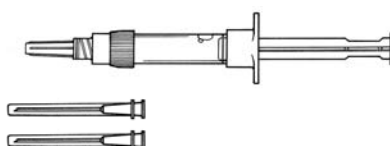
Siga as instruções abaixo cuidadosamente para se assegurar da saturação completa do sal e sua suspensão uniforme antes da injeção i.m.

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

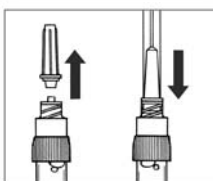


Frasco-ampola contendo Sandostatin LAR[®]

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.



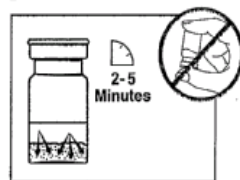
- 2) Remova a tampa da seringa preenchida com diluente e prenda a ela uma das agulhas.



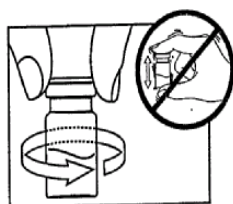
- 3) Desinfete a tampa de borracha do frasco-ampola com pedaço de algodão embebido em álcool. Insira a agulha no centro da tampa de borracha do frasco de Sandostatin LAR[®].



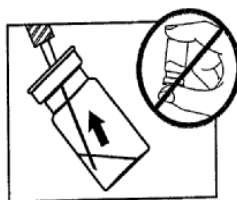
- 4) Injete delicadamente o veículo no frasco, fazendo-o escorrer pela parede do frasco, sem agitar o pó de Sandostatin LAR[®]. Não injete o veículo diretamente no pó. Retire a agulha do frasco.



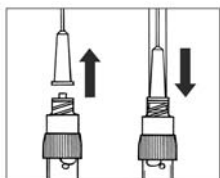
- 5) Não agite o frasco até que o veículo umedeça totalmente o pó de Sandostatin LAR[®] (aproximadamente de 2 a 5 minutos). **Sem inverter o frasco**, verifique o pó nas paredes e no fundo do frasco. Se ainda existirem regiões secas, permita que continue o processo de umedecimento do pó sem agitar o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



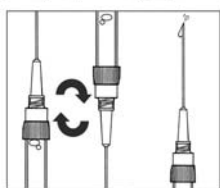
- 6) Quando se completar o umedecimento, o frasco deve ser moderadamente agitado por aproximadamente 30 a 60 segundos até que haja formação de uma suspensão leitosa uniforme. **Não agite vigorosamente o frasco**, já que isso pode levar à floculação da suspensão, tornando-a inutilizável.



- 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