
SANDOSTATIN[®]

octreotida

Formas farmacêuticas e apresentações

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

USO ADULTO**Composição**

Cada ampola contém 0,05 mg, 0,1 mg ou 0,5 mg de octreotida (como peptídeo livre). *Excipientes:* ácido láctico, manitol, bicarbonato de sódio, dióxido de carbono e água para injeção (sc e iv).

SANDOSTATIN solução para injeção contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, essencialmente livre de sódio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: SANDOSTATIN apresenta como substância ativa a octreotida, derivado sintético da somatostatina, que atua como inibidor da liberação de hormônio do crescimento, glucagon e insulina.

Cuidados de armazenamento - Para armazenamento prolongado, as ampolas de SANDOSTATIN devem ser mantidas sob refrigeração (entre 2 a 8°C). Proteger da luz. Para uso diário, podem ser armazenados à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), por até 2 semanas.

Prazo de validade: O prazo de validade está impresso no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.

Gravidez e lactação: Informe ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Mulheres com potencial para engravidar devem usar um método contraceptivo durante o tratamento. Não se sabe se SANDOSTATIN passa para o leite materno, todavia mulheres não devem amamentar durante o tratamento com SANDOSTATIN

Cuidados de administração: A aplicação do medicamento por injeção subcutânea pode ser feita pelo próprio paciente, o qual nesse caso, deverá receber instruções precisas do médico ou do enfermeiro.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Caso haja esquecimento da dose por alguns dias, alguns sintomas temporários poderão reaparecer.

Reações adversas: Os principais efeitos colaterais observados com SANDOSTATIN são as reações no local da injeção e os efeitos gastrintestinais. Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. SANDOSTATIN geralmente pode ser administrado enquanto você estiver utilizando outros medicamentos, porém, alguns deles, como por exemplo cimetidina, ciclosporina e bromocriptina, podem ser afetados por SANDOSTATIN. Se você é diabético, informe ao seu médico pois seu tratamento antidiabético pode sofrer ajuste de dose.

Contra-indicações e precauções: Os pacientes que apresentarem reações alérgicas à octreotida ou a qualquer componente da formulação não devem utilizar SANDOSTATIN. Os pacientes tratados com SANDOSTATIN devem ser cuidadosamente monitorados, pois eventualmente pode ocorrer expansão dos tumores hipofisários secretores de hormônio do crescimento. Nestes casos procedimentos alternativos devem ser tomados. Ajustes de dose podem ser necessários se você está utilizando outros medicamentos como os que controlam a pressão arterial (beta-bloqueadores ou bloqueadores de canais de cálcio) ou agentes que controlam o balanço hídrico e eletrolítico. Informe ao seu médico se você tem ou já teve cálculos biliares e se você tem histórico de deficiência de vitamina B₁₂. Se você está sob tratamento prolongado com SANDOSTATIN, seu médico deve avaliar periodicamente a função da tireóide.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Farmacodinâmica

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

A octreotida é um octapeptídeo 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).

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 sadios 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 tireóide (TSH), estimulada pelo hormônio de liberação da tirotrófina (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 cefaléia, 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.

Os efeitos de SANDOSTATIN nos diferentes tipos de tumores são os seguintes:

Tumores carcinóides - 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 conseqüente melhora na qualidade de vida. Isto se acompanha de uma melhora nas anormalidades eletrolíticas associadas, p. ex., hipocalemia, 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 freqüentemente 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 freqüência, 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 proeminente 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 peptídeos 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 antidiarréicos 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, fistula pancreática, abscesso e sépsis 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 sobrevivência 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 protéica 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 pré-clínicos

Toxicidade Aguda

Estudos de toxicidade aguda com octreotida em camundongos revelaram valores de DL₅₀ de 72 mg/kg por via intravenosa e de DL₅₀ de 470 mg/kg por via subcutânea. Em ratos, o valor agudo da DL₅₀ por via intravenosa foi determinado em 18 mg/kg. O acetato de octreotida foi bem tolerado em cachorros que receberam mais que 1 mg/kg do peso corpóreo por injeção *bolus* intravenosa.

Toxicidade com doses repetidas

Estudos com duração de 26 semanas realizados em cães que receberam doses acima de 0,5 mg/kg duas vezes ao dia, revelaram mudanças progressivas nas células hipofisárias acidófilas contendo prolactina. Maiores investigações mostraram que isto está dentro do âmbito fisiológico, aparentemente sem relação com a administração exógena de somatostatina. Não houve alterações significantes dos níveis plasmáticos de hormônios. Macacas *Rhesus* que receberam a mesma dose de 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%.

Mutagenicidade

A octreotida e/ou seus metabólitos foram isentos de potencial mutagênico quando investigados *in vitro* em sistemas celulares e bacterianos de testes validados. Foi observado um aumento na frequência das aberrações em cromossomos de células de *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 vitro*. *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 espermatozóide. As microesferas foram isentas de potencial mutagênico quando testadas em ensaios validados *in vitro* com células bacterianas.

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 veículo 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 98 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 sobre a fertilidade bem como estudos pré, peri e pós natal em ratos fêmeas não revelaram efeitos adversos na performance da reprodução ou no desenvolvimento da descendência quando doses subcutâneas acima de 1 mg/kg do peso corpóreo foram administradas por dia. O retardo do crescimento fisiológico observado nos cães filhotes foi transitório e atribuível a inibição de GH decorrente da excessiva atividade farmacodinâmica.

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 carcinóides com características da síndrome carcinóide.
- 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.

Contra-indicações

Hipersensibilidade à octreotida ou a qualquer um dos excipientes.

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 e lactação”).

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

Eventos cardiovasculares relatados

Tem sido relatado casos incomuns de bradicardia. Pode ser necessário ajustes de doses de drogas como beta-bloqueadores, 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.

Em pacientes com insulinomas, 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, a octreotida pode aumentar a intensidade e prolongar a duração da hipoglicemia. 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 freqüentes.

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 monitoração 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.

A experiência com SANDOSTATIN em crianças é limitada.

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

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas:

Não existem dados sobre o efeito de SANDOSTATIN sobre a habilidade de dirigir e/ou operar máquinas.

Gravidez e lactação

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 indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à gravidez, ao desenvolvimento embriofetal/fetal, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal, exceto por algum retardo transitório no crescimento fisiológico (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

SANDOSTATIN deve ser prescrito para mulheres grávidas somente sob circunstâncias estritamente necessárias (vide “Advertências e Precauções”).

Lactação

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.

Interações medicamentosas

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).

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 nutricionais.

As reações adversas mais comumente relatadas em estudos clínicos com octreotida foram diarreia, dor abdominal, náusea, flatulência, dor de cabeça, colestase, hiperglicemia e constipação. Outras reações adversas comumente reportadas foram tontura, dor localizada, barro biliar, disfunção da tireóide (por exemplo diminuição do hormônio estimulante da tireóide [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 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 freqüente 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 decrescente de gravidade.

Tabela 1. Reações adversas ao medicamento reportadas em estudos clínicos

Distúrbios gastrintestinais	
Muito Comuns	Diarréia, dor abdominal, náusea, constipação, flatulência.
Comuns	Dispepsia, vômito, distensão abdominal, esteatorréia, fezes amolecidas, descoloração das fezes.
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum	Dor de cabeça
Comum	Tontura
Distúrbios endócrinos	
Comuns	Hipotireoidismo, disfunção da tireóide (por ex.: diminuição de TSH, T4 total e T4 livre)
Distúrbios hepatobiliares	
Muito comum	Colelitíase
Comuns	Colecistite, barro biliar, hiperbilirrubinemia.
Distúrbios de metabolismo e nutrição	
Muito Comum	Hiperglicemia
Comuns	Hipoglicemia, tolerância prejudicada à glicose, anorexia.
Incomum	Desidratação
Distúrbios Gerais e no local de aplicação	
Muito comum	Dor no local da injeção.
Investigações	
Comum	Níveis elevados de transaminases
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Comuns	Prurido, rash, alopecia.
Distúrbios respiratórios	
Comum	Dispnéia.
Distúrbios cardíacos	
Comum	Bradicardia
Incomum	Taquicardia.

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 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”).

Pós-comercialização

As reações adversas presentes na Tabela 2 foram reportadas voluntaria e espontaneamente e nem sempre é possível estabelecer com confiança a frequência ou a relação causal à exposição ao medicamento.

Tabela 2. Reações adversas ao medicamento espontaneamente reportadas

<i>Distúrbios do sistema imune</i>
<i>Anafilaxia, reações de hipersensibilidade/alergia</i>
<i>Distúrbios do tecido subcutâneo e pele</i>
<i>Urticária</i>
<i>Distúrbios hepatobiliares</i>
<i>Pancreatite aguda, hepatite aguda sem colestase, hepatite colestática, colestase, icterícia, icterícia colestática.</i>
<i>Distúrbios cardíacos</i>
<i>Arritmias</i>
<i>Investigações</i>
<i>Aumento dos níveis de fosfatase alcalina, aumento dos níveis de gama-glutamil transferase</i>

Posologia e administração

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 carcinóides, 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 carcinóides, a terapia deve ser descontinuada se não houver uma boa resposta dentro de 1 semana de tratamento com SANDOSTATIN com doses máximas toleradas.

Diarréia 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 diarréia 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.

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

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

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 hiperglicemia 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.

Recomendação para armazenamento

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°C e 30°C) por até 2 semanas.

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.

Precauções especiais para o descarte

Qualquer produto inutilizado ou resíduo deve ser descartado adequadamente.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS - 1.0068.0009

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira - CRF-SP 23.873

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho

Fabricado por Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça

Embalado por Novartis Biociências S.A.

Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 - Taboão da Serra - SP

CNPJ 56.994.502/0098-62

Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça



2007-PSB/GLC-0091-s