



SANDOSTATIN LAR[®]
acetato de octreotida

Forma farmacêutica e apresentações

Suspensão de microesferas para injeção.

Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 10, 20 ou 30 mg + 1 seringa pré-enchida + sistema de aplicação com 2 agulhas.

USO ADULTO

Composição

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

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

Diluyente: Cada seringa pré-enchida contém carmelose sódica, manitol e água para injetáveis.

Sistema de aplicação: Contém 2 agulhas

SANDOSTATIN LAR suspensão 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 LAR (liberação prolongada) apresenta como substância ativa a octreotida, que é um derivado sintético da somatostatina e atua como um inibidor da liberação do hormônio de crescimento, do glucagon e da insulina.

SANDOSTATIN LAR também aumenta o tempo livre de progressão dos tumores carcinóides de *midgut*.

Cuidados de armazenamento: 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.

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 LAR passa para o leite materno, todavia mulheres não devem amamentar durante o tratamento com SANDOSTATIN LAR. Não há experiência com uso de SANDOSTATIN LAR em mulheres que estejam amamentando.



Cuidados de administração: SANDOSTATIN LAR somente deve ser utilizado para injeção intramuscular na região glútea (veja “Instruções de Uso”). Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

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

Reações adversas: SANDOSTATIN LAR pode causar algumas reações adversas como náusea, vômito, diarreia, dor de estômago, flatulência, sensação de saciedade no estômago e perda de apetite. 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 LAR 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: Pacientes que apresentarem reações alérgicas à octreotida ou a qualquer componente da formulação não deverão tomar SANDOSTATIN LAR. Pacientes tratados com SANDOSTATIN LAR devem ser controlados, pois pode ocorrer uma expansão dos tumores secretores de hormônio de crescimento. 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 LAR, 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 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 tireóide (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 do Fator de Crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) em quase todos os pacientes. Na maioria dos pacientes, SANDOSTATIN LAR reduz acentuadamente os sintomas clínicos da doença tais como cefaléia, transpiração, 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 carcinóides - 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-hidroxiindol acético.

Em um estudo randomizado, placebo-controlado, duplo-cego, prospectivo, para avaliar o efeito de SANDOSTATIN LAR no controle do crescimento tumoral em pacientes com tumores neuroendócrinos metastáticos de *midgut*, foram incluídos 85 pacientes com tumor neuroendócrino metastático ou localmente inoperável com tumor primário de *midgut*

[ou tumor de origem desconhecida com suspeita de ser de *midgut* se um tumor primário no pâncreas, tórax ou em qualquer outro órgão foi excluído por tomografia computadorizada multifásica (TC) ou ressonância magnética por imagem (RMI)]; confirmação patológica de histologia bem-diferenciada; doença mensurável por TC ou RMI, o índice de desempenho de *Karnofsky* maior do que 60%; e sem opções terapêuticas curativas. Pacientes foram randomizados para receber SANDOSTATIN LAR 30 mg administrado a cada 28 dias ou placebo até progressão documentada do tumor. O estudo foi interrompido devido aos benefícios experimentados pelos pacientes no braço de SANDOSTATIN LAR. Pacientes tratados com SANDOSTATIN LAR apresentaram um aumento no tempo livre de progressão tumoral quando comparados ao placebo, independentemente do estado funcional, de 14,3 meses *versus* 6 meses, respectivamente. A segurança de SANDOSTATIN LAR neste estudo foi consistente com seu perfil de segurança já estabelecido. Não houve óbitos relacionados ao tratamento. O tratamento foi descontinuado devido a eventos adversos em 5 de 42 pacientes recebendo SANDOSTATIN LAR e em nenhum dos pacientes tratados com placebo. Eventos adversos graves ocorreram em 11 pacientes tratados com SANDOSTATIN LAR e em 10 pacientes tratados com placebo. Os eventos adversos graves mais comuns afetaram o trato gastrointestinal (6 com SANDOSTATIN LAR, 8 com placebo), o sistema hematopoiético (5 com SANDOSTATIN LAR, 1 com placebo), e condições gerais de saúde tais como fadiga e febre (8 com SANDOSTATIN LAR, 2 com placebo). Eventos adversos de grau 2-4 pelo critério da Organização Mundial da Saúde (OMS), independente de relação causal com o tratamento, foram observados com maior frequência no braço de SANDOSTATIN LAR, e incluíram diarreia e flatulência. Cálculo biliar foi relatado 6 vezes, 5 em pacientes recebendo SANDOSTATIN LAR.

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 se acompanha 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 necrótico, característico da afecção. O efeito de octreotida sobre o estado de *diabetes mellitus* leve, que freqüentemente 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 freqüência, 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- H_2 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- H_2 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 sem 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.

Farmacocinética

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 sub-terapêuticos por um período de 7 dias, na maioria dos pacientes. Em seguida, as concentrações de octreotida aumentam novamente, atingem um platô, ao redor do 14^o dia e permanecem relativamente constantes durante 3 a 4 semanas seguintes. O nível máximo durante o 1^o dia é menor que os níveis alcançados durante a fase de platô e não mais que 0,5% do total da droga é liberado durante o 1^o 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 1710 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 1557 ng/L e a 2384 ng/L após injeções múltiplas de 20 mg e 30 mg de SANDOSTATIN LAR, respectivamente.

Em pacientes com tumores carcinóides, 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 de SANDOSTATIN LAR administradas em intervalos de 4 semanas também aumentam linearmente com a dose e correspondem a 1231 (894) ng/L, 2620 (2270) ng/L e 3928 (3010) 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 protéica no plasma totaliza 65%. A quantidade de SANDOSTATIN ligada às células sanguíneas é insignificante.

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicidade aguda

Nos estudos de toxicidade aguda da octreotida em camundongos foram obtidos valores de DL₅₀ correspondentes a 72 mg/kg através da via intravenosa e de 470 mg/kg pela via subcutânea. O valor agudo de DL₅₀ após injeção intravenosa em ratos foi determinado como sendo 18 mg/kg. O acetato de octreotida foi bem tolerado por cães que receberam doses acima de 1 mg/kg de peso corpóreo após injeção intravenosa em *bolus*.

Toxicidade em doses repetidas

Em um estudo 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 semanas, não foram obtidos achados de necrópsia relacionados à droga após 26 semanas. Os únicos achados histopatológicos considerados significativos localizaram-se no próprio sítio da injeção em animais-controle e em animais que receberam a droga, nos quais as microesferas provocaram uma miosite granulomatosa reversível. Após uma única injeção intramuscular de SANDOSTATIN LAR em ratos e coelhos, ocorreu a biodegradação total das microesferas após 75 dias, em ambas as espécies.

Mutagenicidade

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. Foram observadas frequências crescentes de alterações cromossômicas em células de *hamsters* chineses V79 *in vitro*, apenas em altas concentrações citotóxicas. Entretanto, não houve aumento das aberrações cromossômicas em linfócitos humanos incubados com acetato de octreotida *in vitro*. *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 nenhum sinal de genotoxicidade em camundongos machos através do ensaio de reparo de DNA nas cabeças de espermatozóides. As microesferas estiveram isentas de potencial mutagênico quando as mesmas foram submetidas a um teste validado utilizando bactérias *in vitro*.

Carcinogenicidade/toxicidade crônica

Observou-se desenvolvimento de fibrosarcomas no local da injeção em ratos submetidos a teste que consistia na administração subcutânea de SANDOSTATIN em doses diárias acima de 1,25 mg/kg de peso corpóreo. As doses foram administradas 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 98 semanas, nem em cães tratados com doses diárias da droga por 52 semanas.

O estudo de carcinogenicidade de 116 semanas em ratos que receberam SANDOSTATIN por via subcutânea também demonstrou adenocarcinomas endometriais uterinos. Essa incidência somente alcança níveis estatísticos significantes em doses subcutâneas maiores que a dose diária de 1,25 mg/kg. O resultado foi associado à uma maior incidência de endometrite, à um decréscimo do número de corpos lúteos ovarianos, à uma redução nos adenomas mamários e à 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 da droga em seres humanos.

Toxicidade na reprodução

A fertilidade, assim como os estudos pré, peri e pós-natal em ratos fêmeas, não demonstraram efeitos adversos no desempenho sexual e no desenvolvimento da prole, após a administração de doses subcutâneas acima de 1 mg/kg de peso corpóreo por dia. Um certo retardamento no crescimento fisiológico em filhotes foi transitório e atribuído à inibição de GH ocorrida por uma excessiva atividade farmacodinâmica.

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 (veja "Posologia"),
- para os pacientes que não estão dispostos a se submeter à cirurgia.

Tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores funcionais endócrinos gastroenteropancreáticos, para os quais os sintomas são controlados adequadamente através do tratamento com SANDOSTATIN por via subcutânea:

- tumores carcinóides com características da síndrome carcinóide.
- 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.

SANDOSTATIN LAR estabiliza o crescimento tumoral e aumenta o tempo livre de progressão tumoral em pacientes com tumores carcinóides de *midgut*.

Contra-indicações

Hipersensibilidade conhecida à octreotida ou a qualquer um dos excipientes.

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 podem ser 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 (veja "Gravidez e lactação").

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

Eventos cardiovasculares relatados

Casos incomuns de bradicardia foram relatados. 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

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 ultra-sonográfico 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.

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.

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, 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, SANDOSTATIN LAR 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 monitorização dos níveis de vitamina B₁₂ durante terapia com SANDOSTATIN LAR em pacientes com histórico de deficiência de vitamina B₁₂.

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 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 malformações atribuídos ao uso de octreotida nos casos que reportados de acompanhamento de gravidez.

Estudos em animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal, exceto por algum retardo transitório no crescimento fisiológico (veja "Dados de segurança pré-clínicos").

SANDOSTATIN deve ser prescrito para mulheres grávidas somente sob circunstâncias estritamente necessárias (veja "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.

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

Não há informações relativas aos efeitos de SANDOSTATIN LAR sobre a habilidade de dirigir e/ou operar máquinas.

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

1. Os pacientes devem ser submetidos à ultra-sonografia da vesícula biliar antes de iniciar o tratamento com a octreotida.

2. Devem ser realizadas repetições periódicas do exame ultra-sonográfico 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 freqüente, 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 ultra-sonografia até o desaparecimento completo dos cálculos.

Interações medicamentosas

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 a depuração (*clearance*) metabólica de compostos que são 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 pelo CYP3A4 e que tenham um índice terapêutico baixo (por exemplo: quinidina e terfenadina) devem ser usados com cautela.

Reações adversas

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

As reações adversas mais comumente relatadas em estudos clínicos com octreotida foram diarreia, dor abdominal, náusea, flatulência, dor de cabeça, colelitíase, 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.

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 má-absorção.

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 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 (veja "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, 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 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	Dispneia.
Distúrbios cardíacos	
Comum	Bradycardia
Incomum	Taquicardia.

Pós-comercialização

As reações adversas presentes na Tabela 2 foram reportadas voluntaria e espontaneamente e, portanto não foi sempre possível estabelecer confiavelmente a frequência e relação causal com a exposição ao medicamento.

Tabela 2. Reações adversas ao medicamento espontaneamente reportadas

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

Posologia

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 (veja "Instruções de uso").

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. O tratamento com SANDOSTATIN LAR pode ser iniciado 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

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. O tratamento com SANDOSTATIN por via subcutânea deve ser continuado na 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, como descrito acima.

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 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 anti-proliferativo em pacientes com tumores carcinóides de *midgut* é observado com doses de 30 mg de SANDOSTATIN LAR administrado a cada 28 dias (veja "Farmacodinâmica, Tumores carcinóides").

Pacientes com 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.

Pacientes com 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 \geq 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.

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.

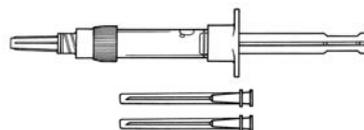
O controle da superdose é sintomático.

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.

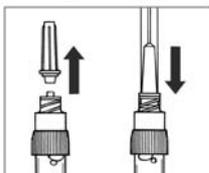


Frasco-ampola contendo SANDOSTATIN LAR Sistema de aplicação composto por seringa pré-enchida com diluente e duas agulhas

- 1) Deixe o frasco com SANDOSTATIN LAR e a seringa pré-enchida 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 pré-enchida com diluente e prenda a ela uma das agulhas.



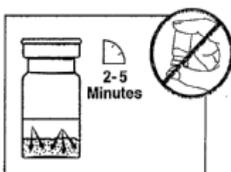
- 3) Desinfecte a tampa de borracha do frasco-ampola com pedaço de algodão embebido em álcool. Insira a agulha no centro da tampa de borracha do frasco de SANDOSTATIN LAR.



- 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.



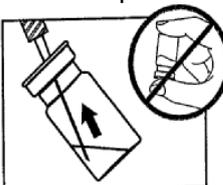
- 5) Não agite o frasco até que o veículo umedeça totalmente o pó de SANDOSTATIN LAR (aproximadamente de 2 a 5 minutos). **Sem inverter o frasco**, verifique o pó nas paredes e no fundo do frasco. Se ainda existirem regiões secas, permita que continue o processo de umedecimento do pó sem agitar o frasco.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



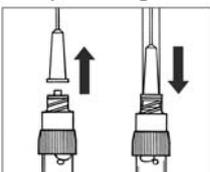
Quando se completar o umedecimento, o frasco deve ser moderadamente agitado por aproximadamente 30 a 60 segundos até que haja formação de uma suspensão leitosa uniforme. **Não agite vigorosamente o frasco**, já que isso pode levar à floculação da suspensão, tornando-a inutilizável.



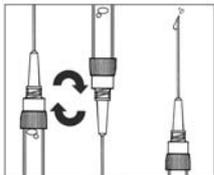
- 6) Coloque imediatamente novamente a agulha na tampa de borracha e depois, com o bisel para baixo e com o frasco inclinado a aproximadamente 45°, retire lentamente o conteúdo do frasco através da seringa. **Não inverta o frasco** quando estiver enchendo a seringa, pois isso pode afetar a quantidade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



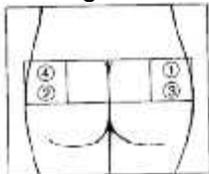
Troque a agulha (reserva) imediatamente.



- 7) 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, 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.



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

Fabricado por: Sandoz GmbH, Langkampfen, Áustria

Importado 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



Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho

MKT 25.05.07 + BPI 30.11.07 + MKT 08.02.08 + Amendment 08.09.09 (MKT)