

SANDOSTATIN®
acetato de octreotida

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.

VIA SUBCUTÂNEA/INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola contém 0,05 mg de octreotida (equivalente a 0,056 mg de acetato de octreotida).

Cada ampola contém 0,1 mg de octreotida (equivalente a 0,112 mg de acetato de octreotida).

Cada ampola contém 0,5 mg de octreotida (equivalente a 0,56 mg de acetato de octreotida).

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

Alívio dos sintomas associados com tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais:

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

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

Controle de diarreia refratária associada com AIDS.

Prevenção de complicações após cirurgia pancreática.

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

Em indivíduos 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 tireoide (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 cefaleia, edema da pele e tecidos moles, hiper-hidroze, artralgia e parestesia. Em pacientes com grande adenoma hipofisário, o tratamento com Sandostatin® pode resultar em alguma diminuição da massa tumoral.

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

Referências Bibliográficas

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

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

Mecanismo de ação:

A octreotida é um 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).

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

Gastrinomas/síndrome de Zollinger-Ellison - Embora inibidores da bomba de prótons ou a terapia com agentes bloqueadores do receptor-H2 controlem a ulceração péptica recorrente resultante da hipersecreção de ácido gástrico estimulada pela gastrina, tal controle pode ser incompleto. A diarreia pode também constituir sintoma 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 antidiarreicos e/ou anti-infecciosos convencionais.

Em pacientes submetidos à cirurgia pancreática, a administração peri e pós-operatória de Sandostatin® reduz a incidência das complicações típicas pós-operatórias (por exemplo, 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 proteica no plasma totaliza 65%. A quantidade de Sandostatin® ligada às células sanguíneas é insignificante.

Eliminação

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

População de pacientes especiais

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

Dados de segurança não clínicos

Toxicidade com doses repetidas

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

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

Genotoxicidade

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

atividade clastogênica na medula óssea de camundongos tratados com octreotida intravenosa (teste de micronúcleos) e não foram obtidas evidências de genotoxicidade em camundongos machos usando um ensaio de reparação de DNA da cabeça de espermatozoide.

Carcinogenicidade/toxicidade crônica:

Em ratos que receberam acetato de octreotida em doses diárias superiores a 1,25 mg/kg de peso corpóreo foram observados fibrosarcomas, predominantemente em animais machos, no local da injeção subcutânea após 52, 104 e 113/116 semanas. Tumores locais também ocorreram em ratos controles, entretanto o desenvolvimento destes tumores foi atribuído a desordens de fibroplasia produzida pelos efeitos irritantes contínuos nos locais das injeções, agravado pelo 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 até 99 semanas, nem em cachorros tratados diariamente por 52 semanas com doses subcutâneas da droga.

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

Reprodução

Para informações sobre toxicidade reprodutiva, vide “Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo”.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Sandostatin[®] é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à octreotida ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

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

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

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

Eventos cardiovasculares relatados

Têm sido relatados casos comuns 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

Colelitíase é um evento muito comum durante o tratamento com Sandostatin[®] e pode estar associado a colecistite e dilatação do ducto biliar, (vide “Reações Adversas”). Além disso, foram relatados casos de colangite como uma complicação da colelitíase em pacientes que tomam Sandostatin[®] no cenário pós-comercialização.

Recomenda-se exame ultrassonográfico da vesícula biliar antes, e a intervalos de 6 a 12 meses, durante a terapia com Sandostatin[®].

Tumores endócrinos gastroenteropancreáticos

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

Metabolismo da glicose

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

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

As necessidades de insulina na terapia de pacientes com diabetes mellitus tipo I podem ser reduzidas pela administração de Sandostatin®. Em pacientes não diabéticos e com diabetes tipo II, com reservas de insulina parcialmente intactas, a administração de Sandostatin® pode resultar em aumento prandial da glicemia. Portanto, recomenda-se a 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 pré-existente após episódios de sangramento das varizes esofágicas. É obrigatória a monitoração apropriada dos níveis de glicemia.

Reações no local de aplicação

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

Nutrição

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

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

Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo

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 atribuídas ao uso de octreotida nos casos reportados de acompanhamento de gravidez.

Estudos em aninais não revelaram toxicidade reprodutiva. Um retardo transitório de crescimento da prole foi observado em ratos, possivelmente pelo perfil endócrino específico das espécies testadas.

(vide “Dados em animais”).

Dados em animais

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

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez B.

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

Lactação

Não se sabe se a octreotida é transferida para o leite materno em humanos. Estudos em animais demonstraram a transferência de octreotida para o leite materno. Pacientes não devem amamentar durante o tratamento com Sandostatin®.

Mulheres e Homens com potencial reprodutivo

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 “Gravidez e Dados em Animais”).

Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)

A experiência com Sandostatin® em crianças é limitada.

Pacientes geriátricos (65 anos de idade ou mais)

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

Aspecto físico

A solução para injeção é límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Incompatibilidades

O acetato de octreotida não é estável em Soluções para Nutrição Parenteral. Em geral, não é recomendado misturar outros medicamentos com octreotida na mesma bolsa de infusão ou cânula. Foram reportadas incompatibilidades físicas (por exemplo, pantoprazol).

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 IGF-1 e/ou GH a cada 6 meses.

Se não for obtida redução relevante dos níveis de IGF-1 e/ou GH e melhora dos sintomas clínicos dentro de 3 meses do início do tratamento com Sandostatin[®], a terapia deve ser descontinuada.

Tumores endócrinos gastroenteropancreáticos

Inicialmente, 0,05 mg uma ou duas vezes ao dia por injeção subcutânea. Dependendo da resposta clínica, do efeito sobre os níveis dos hormônios produzidos pelo tumor (em casos de tumores carcinoides, da excreção urinária de ácido 5-hidroxiindol acético) e da tolerabilidade, a posologia pode ser gradualmente aumentada para 0,1 a 0,2 mg, 3 vezes ao dia. Sob circunstâncias excepcionais, doses mais altas podem ser requeridas. As doses de manutenção devem ser ajustadas individualmente.

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

Diarreia refratária relacionada à AIDS

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

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

Complicações após cirurgia pancreática

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

Varizes gastroesofágicas sangrantes

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

Em pacientes cirróticos com varizes gastroesofágicas sangrantes, Sandostatin[®] tem sido bem tolerado em doses intravenosas contínuas de até 50 mcg/hora durante cinco dias (vide “Superdose”).

Administração subcutânea

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

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

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

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

Insuficiência Hepática

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

Insuficiência Renal

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

Precauções especiais para o descarte

Qualquer produto inutilizado ou resíduo deve ser descartado adequadamente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

Tabela 1. Reações adversas ao medicamento reportadas em estudos clínicos

Distúrbios endócrinos	
Comuns	Hipotireoidismo, distúrbio 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	Bradicardia
Incomum	Taquicardia
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos	
Comum	Dispneia
Distúrbios gastrintestinais	
Muito Comuns	Diarreia, dor abdominal, náusea, constipação, flatulência
Comuns	Dispepsia, vômito, distensão abdominal, esteatorreia, fezes amolecidas, descoloração das

	fezes
Distúrbios hepatobiliares	
Muito comum	Colelitíase
Comuns	Colecistite, barro biliar, hiperbilirrubinemia
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Comuns	Prurido, rash, alopecia
Distúrbios Gerais e no local de aplicação	
Muito comum	Reação no local da injeção
Comum	Astenia
Investigações	
Comum	Transaminases aumentadas

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 apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

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

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

Distúrbios Gastrointestinais e nutrição

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 a longo prazo com octreotida tenha conduzido à deficiência nutricional devido à mal absorção.

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.

Vesícula biliar e reações relatadas

Análogos da somastatina tem demonstrado inibir a contratilidade da vesícula biliar e diminuir a secreção de bile, o que pode levar a anormalidades da vesícula biliar ou barro biliar. 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%.

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 (vide “Diretrizes para o controle dos pacientes durante o tratamento com Sandostatin® quanto ao desenvolvimento de cálculos biliares” ao final deste documento).

Reação no local da aplicação

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.

Distúrbios Cardíacos

Bradycardia é uma reação adversa comum com uso de análogos da somatostatina.

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”).

Pancreatite

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.

Hipersensibilidade e reações anafiláticas

Após a comercialização foram relatados casos de hipersensibilidade e reações alérgicas durante o uso do medicamento. A área mais afeta relatada foi a pele, em casos raros a boca e vias respiratórias. Foram relatados casos isolados de choque anafilático.

Trombocitopenia

Trombocitopenia foi relatada durante o período pós-comercialização, particularmente durante o tratamento com Sandostatin (i.v.) em pacientes com cirrose hepática. Esta reação é reversível após descontinuação do tratamento.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Um número limitado de superdoses acidentais de Sandostatin® em adultos e crianças foi reportado. Em adultos, as doses variaram entre 2400 – 6000 mcg/dia, administrados por infusão contínua (100 – 250 mcg/hora) ou subcutaneamente (1000 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, acidose láctica. Bloqueios atrioventriculares (incluindo bloqueio atrioventricular completo) foram relatados em pacientes que receberam doses mais altas de infusão contínua (100 mcg/hora) e/ou bolus de Sandostatin® por via intravenosa (bolus de 50 mcg seguidos de infusão contínua de 50 mcg/hora).

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.

Tratamento

O controle da superdose é sintomático. Os pacientes que receberam doses maiores do que as recomendadas de octreotida por via intravenosa apresentam risco aumentado de bloqueios atrioventriculares de grau mais alto e devem ser mantidos sob monitoramento cardíaco apropriado.

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

Diretrizes para o controle dos pacientes durante o tratamento com Sandostatin® quanto ao desenvolvimento de cálculos biliares

1. Os pacientes devem ser submetidos à ultrassonografia da vesícula biliar antes de iniciar o tratamento com Sandostatin®.
2. Devem ser realizadas repetições periódicas do exame ultrassonográfico da vesícula biliar, preferencialmente a intervalos semestrais, durante 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 pré-existentes.
4. Controle de pacientes que desenvolvem cálculos biliares em associação com Sandostatin®:

4. 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.

4.2. 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 (CDCA), juntamente com ácido ursodeoxicólico (UDCA) ou monoterapia com ácido ursodeoxicólico (UDCA) associada com controle por ultrassonografia até que os cálculos tenham desaparecido completamente.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.0068.0009

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

Importado por:

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

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça ou Delpharm Dijon, Quetigny, França (vide cartucho).

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 15/05/2023.



CDS 14.02.23

NA

VPS11