

## **Anexo I**

**Lista das denominações, formas farmacêuticas, dosagens, vias de administração dos medicamentos, dos titulares das autorizações de introdução no mercado nos estados-membros**

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Áustria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 1020 Wien Austria	Sandostatin 0,05 mg/ml - Ampullen	0,05 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Injetável ou perfusão	0,05 mg/ml
Áustria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 1020 Wien Austria	Sandostatin 0,1 mg/ml - Ampullen	0,1 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Injetável ou perfusão	0,1 mg/ml
Áustria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 1020 Wien Austria	Sandostatin 0,5 mg/ml - Ampullen	0,5 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Injetável ou perfusão	0,5 mg/ml
Áustria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 1020 Wien Austria	Sandostatin 0,2 mg/ml - Durchstechflasche	0,2 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Injetável ou perfusão	0,2 mg/ml
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, 1800 Vilvoorde Belgium	Sandostatine	0,1 mg/ml	Solução injetável	Injetável ou perfusão	0,1 mg/ml
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, 1800 Vilvoorde Belgium	Sandostatine	0,5 mg/ml	Solução injetável	Injetável ou perfusão	0,5 mg/ml
Bulgária	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25, 90429 Nuremberg Germany	Sandostatin	0,1 mg/ml	Solução injetável	Via subcutânea ou intravenosa	0,1 mg/ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Chipre	Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Sandostatin	0,05 mg/ml	Solução injetável	Injetável	0,05 mg/ml
Chipre	Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Sandostatin	0,1 mg/ml	Solução injetável	Injetável	0,1 mg/ml
República Checa	Novartis s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 - Nusle Czech Republic	Sandostatin 0,05 mg/ml	0,05 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Via subcutânea ou intravenosa	0,05 mg/ml
República Checa	Novartis s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 - Nusle Czech Republic	Sandostatin 0,1 mg/ml	0,1 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Via subcutânea ou intravenosa	0,1 mg/ml
República Checa	Novartis s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 - Nusle Czech Republic	Sandostatin 0,5 mg/ml	0,5 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Via subcutânea ou intravenosa	0,5 mg/ml
República Checa	Novartis s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 - Nusle Czech Republic	Sandostatin 0,2 mg/ml	0,2 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Via subcutânea ou intravenosa	0,2 mg/ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Edvard Thomsens Vej 14 2300 Copenhagen S Denmark	Sandostatin	0,05 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Injetável ou perfusão	0,05 mg/ml
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Edvard Thomsens Vej 14 2300 Copenhagen S Denmark	Sandostatin	0,1 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Injetável ou perfusão	0,1 mg/ml
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Edvard Thomsens Vej 14 2300 Copenhagen S Denmark	Sandostatin	1 mg/5 ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Injetável ou perfusão	1 mg/5 ml
Estónia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 02130 Espoo Finland	Sandostatin	0,1 mg/ml	Solução injetável	Via subcutânea	0,1 mg/ml
Finlândia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 02130 Espoo Finland	Sandostatin	0,05 mg/ml	Solução injetável	Via subcutânea ou via intravenosa	0,05 mg/ml
Finlândia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 02130 Espoo Finland	Sandostatin	0,1 mg/ml	Solução injetável	Via subcutânea ou via intravenosa	0,1 mg/ml
Finlândia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 02130 Espoo Finland	Sandostatin	0,5 mg/ml	Solução injetável	Via subcutânea ou via intravenosa	0,5 mg/ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
França	Novartis Pharma S.A.S. 2- 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, France	Sandostatine	0,05 mg/1ml	Solução injetável	Via subcutânea ou via intravenosa	0,05 mg/ml
França	Novartis Pharma S.A.S. 2- 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, France	Sandostatine	0,1 mg/1ml	Solução injetável	Via subcutânea ou via intravenosa	0,1 mg/ml
França	Novartis Pharma S.A.S. 2- 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, France	Sandostatine	0,5 mg/1ml	Solução injetável	Via subcutânea ou via intravenosa	0,5 mg/ml
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany	Sandostatin 50ug	0,05 mg/ml	Solução injetável	Injetável	0,05 mg/ml
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany	Sandostatin 100ug	0,1 mg/ml	Solução injetável	Injetável	0,1 mg/ml
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany	Sandostatin 500 ug	0,5 mg/1ml	Solução injetável	Injetável	0,5 mg/1ml
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany	Sandostatin 1000 ug	1 mg/5 ml	Solução injetável	Injetável	1 mg/5 ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis 144 51 Athens Greece	Sandostatin	0,1 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Via subcutânea ou via intravenosa	0,1 mg/ml
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis 144 51 Athens Greece	Sandostatin	0,5 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Via subcutânea ou via intravenosa	0,5 mg/ml
Hungria	Novartis Hungária Kft. (Pharma részlege) Bartók Béla út 43-47 1114 Budapest Hungary	Sandostatin 0.1 mg/ml oldatos injekció	0,1 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Via subcutânea ou via intravenosa	0,1 mg/ml
Hungria	Novartis Hungária Kft. (Pharma részlege) Bartók Béla út 43-47 1114 Budapest Hungary	Sandostatin 0.2 mg/ml oldatos injekció	0,2 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Via subcutânea ou via intravenosa	0,2 mg/ml
Islândia	Novartis Healthcare A/S Edvard Thomsens Vej 14 2300 Copenhagen S Denmark	Sandostatin	50 mcg/ml	Solução injetável	Via subcutânea ou via intravenosa	50 mcg/ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Islândia	Novartis Healthcare A/S Edvard Thomsens Vej 14 2300 Copenhagen S Denmark	Sandostatin	100 mcg/ml	Solução injetável	Via subcutânea ou via intravenosa	100 mcg/ml
Islândia	Novartis Healthcare A/S Edvard Thomsens Vej 14 2300 Copenhagen S Denmark	Sandostatin	200 mcg/ml	Solução injetável	Via subcutânea ou via intravenosa	200 mcg/ml
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Sandostatin	50 mcg/ml	Solução injetável s.c. ou i.v.	Injetável ou perfusão	50 mcg/ml
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Sandostatin	100 mcg/ml	Solução injetável s.c. ou concentrado para solução injetável i.v.	Injetável ou perfusão	100 mcg/ml
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Sandostatin	500 mcg/ml	Solução injetável s.c. ou concentrado para solução injetável i.v ou concentrado para solução para perfusão i.v.	Injetável ou perfusão	500 mcg/ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Itália	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 Origgio Italy	Sandostatina	0,05 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Injetável ou perfusão	0,05 mg/ml
Itália	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 Origgio Italy	Sandostatina	0,1 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Injetável ou perfusão	0,1 mg/ml
Itália	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 Origgio Italy	Sandostatina	0,5 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Injetável ou perfusão	0,5 mg/ml
Itália	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 Origgio Italy	Sandostatina	1 mg/5 ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Injetável ou perfusão	1 mg/5 ml
Letónia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 02130 Espoo Finland	Sandostatin 0,1 mg/ml šķīdums injekcijām	0,1 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Injetável ou perfusão	0,1 mg/ml
Lituânia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 02130 Espoo Finland	Sandostatin	0,1 mg/ml	Solução injetável	Via subcutânea ou via intravenosa	0,1 mg/ml
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany	Sandostatin 50 ug	0,05 mg/ml	Solução injetável	Injetável	0,05 mg/ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Luxemburgo	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, 1800 Vilvoorde Belgium	Sandostatine	0,1 mg/ml	Solução injetável	Injetável	0,1 mg/ml
Luxemburgo	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, 1800 Vilvoorde Belgium	Sandostatine	0,5 mg/ml	Solução injetável	Injetável	0,5 mg/ml
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany	Sandostatin 1000 ug	1 mg/5 ml	Solução injetável	Injetável	1 mg/5 ml
Malta	Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Sandostatin 0.5 mg/1 mL ampoules	0,5 mg/ml	Solução injetável (s.c) ou concentrado para solução para perfusão (perfusão i.v.)	Injetável ou perfusão	0,5 mg/ml
Malta	Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Sandostatin multidose vials 1 mg/5 mL (0.2 mg/mL)	0,2 mg/ml	Solução injetável (s.c.) ou concentrado para solução para perfusão (perfusão i.v.)	Injetável ou perfusão	0,2 mg/ml
Países Baixos	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem The Netherlands	Sandostatine 0,05 mg/ml, injectievloeistof 1 ml	0,05 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Injetável ou perfusão	0,05 mg/ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Países Baixos	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem The Netherlands	Sandostatine 0,1 mg/ml, injectievloeistof 1 ml	0,1 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Injetável ou perfusão	0,1 mg/ml
Países Baixos	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem The Netherlands	Sandostatine 0,5 mg/ml, oplossing voor injectie 1 ml	0,5 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Injetável ou perfusão	0,5 mg/ml
Países Baixos	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem The Netherlands	Sandostatine 0,2 mg/ml, injectievloeistof 5 ml	0,2 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Injetável ou perfusão	0,2 mg/ml
Noruega	Novartis Norge AS Postboks 4284 Nydalen, 0401 Oslo Norway	Sandostatin	0,05 mg/ml	Solução injetável	Injetável ou perfusão	0,05 mg/ml
Noruega	Novartis Norge AS Postboks 4284 Nydalen, 0401 Oslo Norway	Sandostatin	0,1 mg/ml	Solução injetável	Injetável ou perfusão	0,1 mg/ml
Noruega	Novartis Norge AS Postboks 4284 Nydalen, 0401 Oslo Norway	Sandostatin	0,2 mg/ml	Solução injetável	Injetável ou perfusão	0,2mg/ml
Polónia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany	Sandostatin	50 mcg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Injetável ou perfusão	50 mcg/ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Polónia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany	Sandostatin	100 mcg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Injetável ou perfusão	100 mcg/ml
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Av. Professor Doutor Cavaco Silva, 10 E Taguspark 2740-255 Porto Salvo Portugal	Sandostatina	0,05 mg/ml	Solução injetável	Via subcutânea Via intravenosa	0,05 mg/ml
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Av. Professor Doutor Cavaco Silva, 10 E Taguspark 2740-255 Porto Salvo Portugal	Sandostatina	0,1 mg/ml	Solução injetável	Via subcutânea Via intravenosa	0,1 mg/ml
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Av. Professor Doutor Cavaco Silva, 10 E Taguspark 2740-255 Porto Salvo Portugal	Sandostatina	0,5 mg/ml	Solução injetável	Via subcutânea Via intravenosa	0,5 mg/ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E Taguspark 2740-255 Porto Salvo Portugal	Sandostatina	0,2 mg/ml	Solução injetável	Via subcutânea Via intravenosa	0,2 mg/ml
Roméia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany	SANDOSTATIN 0,1 mg/ml soluție injectabilă	0,1 mg/ml	Solução injetável	Via subcutânea Via intravenosa	0,1 mg/ml
Eslováquia	Novartis s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Czech Republic	Sandostatin	0,05 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Injetável ou perfusão	0,05 mg/ml
Eslováquia	Novartis s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Czech Republic	Sandostatin	0,1 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Injetável ou perfusão	0,1 mg/ml
Eslováquia	Novartis s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Czech Republic	Sandostatin	0,5 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Injetável ou perfusão	0,5 mg/ml
Eslováquia	Novartis s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Czech Republic	Sandostatin	1 mg/5 ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Injetável ou perfusão	1 mg/5 ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Eslovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany	Sandostatin 0,05 mg/ml raztopina za injiciranje/infundira nje	0,05 mg/ml	Solução injetável ou para perfusão	Injetável ou perfusão	0,05 mg/ml
Eslovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany	Sandostatin 0,1 mg/ml raztopina za injiciranje/infundira nje	0,1 mg/ml	Solução injetável ou para perfusão	Injetável ou perfusão	0,1 mg/ml
Eslovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany	Sandostatin 0,5 mg/ml raztopina za injiciranje/infundira nje	0,5 mg/ml	Solução injetável ou para perfusão	Injetável ou perfusão	0,5 mg/ml
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Spain	Sandostatin 50 microgramos/ml solución inyetable	0,05 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Via subcutânea Via intravenosa	0,05 mg/ml
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Spain	Sandostatin 100 microgramos/ml solución inyetable	0,1 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Via subcutânea Via intravenosa	0,1 mg/ml
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Spain	Sandostatin 200 microgramos/ml solución inyetable	0,2 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Via subcutânea Via intravenosa	0,2 mg/ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B / Box 1150 183 11 Täby Sweden	Sandostatin	0,05 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Injetável ou perfusão	0,05 mg/ml
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B / Box 1150 183 11 Täby Sweden	Sandostatin	0,1 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Injetável ou perfusão	0,1 mg/ml
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B / Box 1150 183 11 Täby Sweden	Sandostatin	0,5 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Injetável ou perfusão	0,5 mg/ml
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B / Box 1150 183 11 Täby Sweden	Sandostatin	0,2 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Injetável ou perfusão	0,2 mg/ml
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Sandostatin ampoules 50 mcg/ml solution for injection or concentrate for solution for infusion	0,05 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Via subcutânea Via intravenosa	0,05 mg/ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Sandostatin ampoules 100mcg/ml solution for injection or concentrate for solution for infusion	0,1 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Via subcutânea Via intravenosa	0,1 mg/ml
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Sandostatin ampoules 500mcg/ml solution for injection or concentrate for solution for infusion	0,5 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Via subcutânea Via intravenosa	0,5 mg/ml
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Sandostatin multidose vial 1mg/5ml solution for injection or concentrate for solution for infusion	0,2 mg/ml	Solução injetável ou concentrado para solução para perfusão	Via subcutânea Via intravenosa	0,2 mg/ml

## **Anexo II**

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da  
Autorização de Introdução no Mercado**

## Conclusões científicas

### Resumo da avaliação científica da Sandostatina e nomes associados (ver Anexo I)

A Sandostatina (acetato de octreótido) é um octapéptido sintético análogo à somatostatina, também conhecido como fator inibidor de libertação da somatotropina (SRIF), que demonstrou apresentar propriedades farmacológicas semelhantes à hormona natural SRIF. O octreótido é um agonista tipo 2 específico e potente dos recetores da somatostatina.

A Sandostatina é uma solução para utilização por via parentérica subcutânea (sc) ou intravenosa (iv), tendo sido registada pela primeira vez na Nova Zelândia, a 17 de dezembro de 1987. A Novartis é, atualmente, o titular da Autorização de Introdução no Mercado (titular da AIM) da Sandostatina em 105 países em todo o mundo. Na União Europeia (UE)/Espaço Económico Europeu (EEE), a Sandostatina foi registada através de procedimentos nacionais. Nem todas as dosagens e formas farmacêuticas estão registadas em cada país.

Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização da Sandostatina e nomes associados (doravante Sandostatina), a Comissão Europeia notificou a EMA de um procedimento oficial de consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, de forma a resolver as divergências entre as Informações dos Medicamentos (IM) autorizadas a nível nacional relativamente aos medicamentos supraindicados e, assim, harmonizar as IM em toda a UE.

### Resumo das Características do Medicamento (RCM)

#### Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

##### *Acromegalia*

A indicação na acromegalia está aprovada na maioria dos Estados-Membros da UE, tendo por base os resultados de 4 estudos clínicos fundamentais apresentados pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado (titular da AIM).

##### *Alívio dos sintomas associados a tumores gastroenteropancreáticos (GEP) funcionais*

A primeira aprovação da Sandostatina no tratamento dos sintomas causados por diferentes tumores GEP baseou-se na documentação clínica de séries de casos individuais. A utilização da Sandostatina em tumores GEP tem também por base uma vasta experiência clínica e a literatura. Nesta secção, manteve-se uma indicação ampla relativa aos tumores GEP, sendo que os resultados e as conclusões da segurança e eficácia da Sandostatina nos tumores GEP supramencionados estão resumidos no texto harmonizado proposto do RCM, na Secção 5.1 (Propriedades farmacodinâmicas).

##### *Prevenção de complicações após cirurgia pancreática*

O titular da AIM apresentou 2 estudos clínicos fundamentais que sustentam a eficácia da Sandostatina na prevenção de complicações típicas do pós-operatório, como, por exemplo, fístula pancreática, abscesso e posterior sepsis e pancreatite aguda pós-operatória.

##### *Tratamento de emergência de hemorragias devido a varizes gastroesofágicas e proteção das suas recidivas em doentes com cirrose*

A indicação acima tem por base um estudo de registo promovido pelo titular da AIM. Além disso, o titular da AIM forneceu literatura publicada adicional, incluindo normas orientadoras de tratamento, que fundamentam a utilização da Sandostatina no tratamento de emergência de hemorragias devido a varizes gastroesofágicas em doentes com cirrose hepática.

##### *Tratamento de adenomas hipofisários secretores da hormona estimulante da tiroide (TSH)*

Os dados clínicos relativos à Sandostatina apresentados para fundamentar a indicação no tratamento dos TSHomas (ou tirotropinomas) incluem 58 notificações de casos individuais (37 casos publicados), de mais

de 20 hospitais em 9 países (França, Itália, Grã-Bretanha, Suécia, Alemanha, EUA, Canadá, Bélgica e Japão). No total, 81% dos doentes beneficiaram (ou seja, normalização ou melhoria da secreção hormonal) do tratamento repetido com a Sandostatina.

A indicação proposta que foi acordada pelo CHMP inclui a utilização da Sandostatina em diferentes cenários da prática clínica: quando a secreção não se normaliza após a cirurgia e/ou radioterapia, em doentes nos quais a cirurgia é inadequada e em doentes que receberam radiação, até a radioterapia ser eficaz.

#### *Controlo da diarreia associada a SIDA refratária a outros tratamentos aprovados*

As normas orientadoras atuais da prática clínica (informações sobre a SIDA, 2013: *Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents*) já não fundamentam a utilização do octreótido nesta indicação, na medida em que o início do tratamento do VIH é o tratamento de eleição. Por conseguinte, o CHMP não aceitou esta indicação.

#### **Secção 4.2 – Posologia e modo de administração**

As recomendações de dosagem foram propostas e aceites pelo CHMP para cada uma das indicações harmonizadas acima resumidas.

Não foram recomendadas correções de dose em doentes idosos. O texto harmonizado proposto para a utilização em crianças segue a redação acordada com base no Relatório de Avaliação Final para estudos pediátricos apresentado nos termos do artigo 45.º do Regulamento (CE) N.º 1901/2006. Em doentes com cirrose hepática, a semivida do fármaco pode ser aumentada, o que implica o ajuste da dosagem de manutenção. Não foi considerado necessário qualquer ajuste da Sandostatina com base na função renal.

#### **Secção 4.3 – Contraindicações**

A hipersensibilidade conhecida ao octreótido ou a qualquer um dos excipientes foi proposta como a única contraindicação e foi aceite pelo CHMP.

#### **Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização**

Nos títulos relevantes, enumeraram-se advertências relativamente a bradicardia, capacidade de contração reduzida da vesícula biliar e formação de cálculos biliares, efeitos na regulação da glucose e monitorização dos níveis de glicemia após episódios hemorrágicos de varizes esofágicas, possíveis reações no local de administração (com uma referência cruzada à secção 5.3) e alterações na absorção de gorduras alimentares e nos níveis de vitamina B12. Foi também incluída uma advertência de que, em casos raros de escape ocasional do controlo sintomático proporcionado pela Sandostatina com recorrência rápida dos sintomas graves, estes podem sofrer um agravamento ou uma recorrência em caso de suspensão do tratamento.

#### **Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Observou-se que a Sandostatina reduz a absorção intestinal da ciclosporina e atrasa a absorção da cimetidina. A administração concomitante de octreótido e de bromocriptina aumenta a biodisponibilidade da bromocriptina. Dados limitados publicados indicam que os análogos da somatostatina podem reduzir a depuração metabólica de compostos que sabemos que são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450.

Foi também incluída a possibilidade de ajuste da dose de medicamentos antidiabéticos (tanto a insulina como a medicação para diminuição da glucose na diabetes tipo II) ou bloqueadores beta, bloqueadores dos canais de cálcio ou agentes que controlam o equilíbrio de fluidos e eletrólitos com a administração concomitante do octreótido.

#### **Secção 4.6 – Fertilidade, gravidez e aleitamento**

A recomendação relativa ao uso do octreótido durante a gravidez foi alterada de acordo com o Anexo I da norma orientadora do CHMP relativa à avaliação dos riscos dos medicamentos para a reprodução humana e o aleitamento: dos dados à rotulagem (EMEA/CHMP/203927/2005).

Após uma procura na base de dados da Novartis, foram incluídos dados relacionados com a exposição ao octreótido durante a gravidez. Foi igualmente adicionado a esta secção um parágrafo relacionado com a «Fertilidade».

#### **Secção 4.7 – Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos apresentados pelo octreótido sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, não é possível excluir a possibilidade de, em alguns casos, algumas reações adversas relacionadas com o medicamento aumentarem o risco de acidentes rodoviários ou acidentes durante a utilização de máquinas. Esta questão refletiu-se adequadamente nesta secção do RCM.

#### **Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis**

As reações adversas mais frequentemente notificadas incluem afeções gastrointestinais (que diminuem com o tratamento continuado), do sistema nervoso, hepatobiliares e do metabolismo e da nutrição.

As reações adversas mais frequentemente notificadas nos ensaios clínicos com a administração de octreótido foram diarreia, dor abdominal, náuseas, flatulência, dor de cabeça, coledocite, hiperglicemia, obstipação e reações no local da injeção (dor ou sensação de picada, formigueiro ou queimadura no local da injeção subcutânea, com vermelhidão e inchaço, raramente durando mais de 15 minutos). Outras reações adversas frequentemente notificadas foram tonturas, dor localizada, lama biliar, disfunções da tiroide, fezes moles, intolerância à glucose, vômitos, astenia e hipoglicemia.

Foram também incluídas reações adversas notificadas de forma espontânea extraídas dos dados pós-comercialização no mercado.

#### **Secção 4.9 – Sobredosagem**

Os acontecimentos adversos notificados após um número limitado de sobredosagens acidentais de Sandostatina, administrada por via subcutânea ou por perfusão contínua em adultos, foram arritmias, hipotensão, paragem cardíaca, hipoxia cerebral, pancreatite, esteatose hepática, diarreia, fraqueza, letargia, perda de peso, hepatomegalia e acidose láctica. Em crianças, o único acontecimento adverso relatado foi hiperglicemia ligeira. O tratamento da sobredosagem é sintomático.

#### **Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas**

O texto harmonizado proposto do RCM relacionado com os doentes acromegálicos baseia-se nos resumos fornecidos no Relatório de Peritos e nos resultados dos estudos clínicos efetuados para avaliar a farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia, tolerabilidade e segurança da Sandostatina em doentes com acromegalia.

As informações relacionadas com os tumores GEP foram resumidas para os diferentes tipos de tumores: tumores carcinoides, VIPomas, glucagonomas, gastrinomas/síndrome de Zollinger-Ellison e insulinomas para o controlo pré-operatório da hipoglicemia. As informações relacionadas com os GRFomas foram eliminadas desta secção do RCM, devido às evidências insuficientes que suportam a utilização da Sandostatina neste tipo de tumor.

Foram incluídos os achados de dois estudos iniciados pelo titular da AIM, prospetivos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados e multicêntricos, que sugerem que a sandostatina administrada pelo menos uma hora antes da cirurgia e até pelo menos seis dias depois da cirurgia pode reduzir de forma significativa, em termos estatísticos, a incidência de complicações após uma cirurgia pancreática, como fistula pancreática, abscesso e posterior sepsis e pancreatite aguda pós-operatória.

Nesta secção, resumem-se os resultados de uma comparação multicêntrica e em dupla ocultação da eficácia da escleroterapia de emergência mais Sandostatina com a da escleroterapia de emergência mais placebo, a qual foi apresentada para o registo da Sandostatina no tratamento de emergência das hemorragias gastroesofágicas.

Os efeitos do tratamento da Sandostatina observados numa série de doentes, ou seja, normalizações da TSH e das hormonas da tiroide bem como redução dos sintomas clínicos, são igualmente resumidos nesta secção.

### **Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas**

Foram referidos quatro estudos clínicos para fundamentar o texto proposto nesta secção. A absorção, distribuição e eliminação da Sandostatina foram brevemente resumidas nesta secção do RCM, além da farmacocinética em populações especiais, como os doentes com insuficiência renal ou hepática.

### **Secção 5.3 – Dados de segurança pré-clínica**

Os estudos de toxicologia de dose aguda e repetida, genotoxicidade, carcinogenicidade e toxicologia reprodutiva com animais não revelaram quaisquer preocupações de segurança específicas para os seres humanos. Os estudos de reprodução com animais revelaram a inexistência de evidências de efeitos teratogénicos, embrio/fetais ou outros efeitos de reprodução causados pelo octreótido, apesar de algum atraso no crescimento fisiológico das crias de ratos, o qual foi transitório e atribuível à inibição da hormona de crescimento (GH). Os fibrosarcomas no local da injeção observados apenas em ratos macho (e mencionados também na secção 4.4) são resumidos nesta secção, o que sugere que estes achados em ratos são específicos da espécie.

### **Folheto Informativo (FI)**

As alterações no RCM, quando relevantes para o utilizador, também se refletiram no FI e foram aprovadas pelo CHMP.

O titular da AIM apresentou um relatório que descreve os resultados do teste ao público-alvo para a Sandostatina, que mostra que pelo menos 90% desses participantes compreenderam as informações.

### **Fundamentos para a alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado**

Considerando que:

- o Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE,
- o Comité teve em conta as divergências identificadas relativas à Sandostatina e nomes associados no que respeita às secções referentes às indicações terapêuticas e à posologia e modo de administração, bem como às restantes secções do RCM,
- o Comité reviu os dados apresentados pelo titular da AIM decorrentes dos estudos clínicos existentes, literatura publicada e experiência de segurança cumulativa com a Sandostatina, conforme notificado pelo titular da AIM, justificando a harmonização proposta da Informação do Medicamento,
- o Comité concordou com o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo harmonizados propostos e discutidos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado,

o CHMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais os Resumos das Características do Medicamento, as Rotulagens e os Folhetos Informativos se encontram estabelecidos no Anexo III para a Sandostatina e nomes associados (ver Anexo I).

## **Anexo III**

### **Resumo das características do medicamento, Rotulagem e folheto informativo**

Nota:

Estes Resumo das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto Informativo são o resultado do procedimento de arbitragem a que esta decisão da Comissão se refere.

A informação sobre o produto pode ser subsequentemente adaptada pelas autoridades competentes dos Estados Membro, em ligação com o Estado Membro de Referência, se aplicável, de acordo com o estabelecido no Capítulo 4 do Título III da Directiva 2001/83/EC.

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

SANDOSTATIN e nomes associados (ver Anexo I) 0,05 mg/1 ml ampolas, solução injetável (s.c.) ou concentrado para solução para perfusão (perfusão i.v.)

SANDOSTATIN e nomes associados (ver Anexo I) 0,1 mg/1 ml ampolas, solução injetável (s.c.) ou concentrado para solução para perfusão (perfusão i.v.)

SANDOSTATIN e nomes associados (ver Anexo I) 0,5 mg/1 ml ampolas, solução injetável (s.c.) ou concentrado para solução para perfusão (perfusão i.v.)

SANDOSTATIN e nomes associados (ver Anexo I) frasco multidose 1 mg/5 ml (0,2 mg/ml), solução injetável (s.c.) ou concentrado para solução para perfusão (perfusão i.v.)

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente nacionalmente]

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

[A ser completado nacionalmente]

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

[A ser completado nacionalmente]

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Para o controlo sintomático e redução dos níveis plasmáticos da hormona do crescimento (GH) e do IGF-1 em doentes com acromegália que não estão adequadamente controlados pela cirurgia ou radioterapia. Sandostatatin também está indicada em doentes acromegálicos que não podem ou não querem recorrer à cirurgia ou no período intermédio até que a radioterapia mostre total eficácia.

Para o alívio dos sintomas associados com tumores endócrinos gastro-entero-pancreáticos (GEP) funcionais, p. ex. tumores carcinoides com características de síndrome carcinoide (ver secção 5.1).

A Sandostatatin não é uma terapêutica antitumoral, não sendo por isso curativa nestes doentes.

Prevenção de complicações após cirurgia pancreática.

Tratamento de emergência das hemorragias devidas a varizes esofágicas e proteção das suas recidivas, em doentes com cirrose. A Sandostatatin deve ser usada em associação com tratamento específico, tal como escleroterapia endoscópica.

Tratamento de adenomas hipofisários secretores de TSH:

- quando a secreção não normalizou após cirurgia e/ou radioterapia;
- em doentes para quem a cirurgia não é adequada;
- em doentes irradiados até a radioterapia ser eficaz.

## 4.2 Posologia e modo de administração

### Posologia

#### *Acromegalia*

No início recomendam-se doses de 0,05 a 0,1 mg por injeção subcutânea (s.c.) de 8 em 8 horas ou de 12 em 12 horas. Os ajustes da dose deverão ser baseados nas avaliações mensais dos níveis de GH e IGF-1 circulantes (objetivo: GH < 2,5 ng/ml; IGF-1 dentro dos parâmetros normais), nos sintomas clínicos, bem como na tolerabilidade. Na maioria dos doentes a dose ótima diária é de 0,3 mg. Não deverá ser ultrapassada a dose máxima de 1,5 mg por dia. Para doentes com uma dose estável de Sandostatin, a avaliação da GH deve ser efetuada de 6 em 6 meses.

Se ao fim de 3 meses de tratamento com Sandostatin não se observarem reduções significativas nos níveis de GH e se não se verificarem melhorias dos sintomas clínicos, a terapêutica deverá ser interrompida.

#### *Tumores endócrinos gastro-entero-pancreático*

Inicialmente 0,05 mg uma ou duas vezes por dia através de injeção s.c.. Dependendo da resposta clínica, do efeito nos níveis das hormonas produzidas por tumores, (em caso de tumores carcinoides, dependendo também da excreção urinária de ácido 5-hidroxi-indol-acético) e da tolerabilidade, a posologia poderá gradualmente ser aumentada para 0,1 a 0,2 mg, 3 vezes por dia. Em condições excecionais podem ser necessárias doses mais elevadas. As doses de manutenção devem ser ajustadas individualmente.

Em tumores carcinoides, se não ocorrer uma resposta benéfica com o tratamento de Sandostatin na dose máxima tolerada, no intervalo de 1 semana, a terapêutica deve ser descontinuada.

#### *Complicações após cirurgia pancreática*

0,1 mg 3 vezes por dia por injeção s.c. durante 7 dias consecutivos, com início no dia da cirurgia e pelo menos 1 hora antes da laparotomia.

#### *Varizes gastro-esofágicas hemorrágicas*

25 microgramas/hora, durante 5 dias, por perfusão I.V. contínua. A Sandostatin pode ser administrada diluída em soro fisiológico.

Em doentes cirróticos com varizes esofágicas, a Sandostatin tem sido bem tolerada quando administrada em perfusão I.V. contínua, em doses até 50 microgramas/hora, durante 5 dias.

#### *Tratamento de adenomas hipofisários secretores de TSH*

A dose geralmente mais eficaz é 100 microgramas três vezes por dia, por injeção s.c. A dose pode ser ajustada de acordo com a resposta de TSH e a tiroide. Serão necessários pelo menos 5 dias de tratamento para avaliar a eficácia.

#### *Utilização em idosos*

Não existe evidência de redução de tolerabilidade ou necessidade de ajuste posológico em doentes idosos tratados com Sandostatin.

#### *Utilização em crianças*

A experiência da utilização de Sandostatin em crianças é limitada.

#### *Utilização em doentes com afeção hepática*

Em doentes com cirrose hepática, a semivida do fármaco pode estar aumentada, necessitando de um ajuste na dose de manutenção.

#### *Utilização em doentes com compromisso renal*

O compromisso renal não afetou a exposição total (AUC) a octreotido quando administrado por via subcutânea, como Sandostatin. Por esse motivo, não é necessário ajustar a posologia de Sandostatin.

### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Geral

Atendendo a que os tumores hipofisários secretores da GH podem por vezes expandir-se, produzindo complicações graves (p.ex. alterações do campo visual), é essencial que todos os doentes sejam cuidadosamente monitorizados. Se existir evidência de uma expansão do tumor, devem considerar-se procedimentos alternativos.

Os benefícios terapêuticos na redução dos níveis de hormona de crescimento (GH) e na normalização da concentração de fator 1 análogo da insulina (IGF-1) em mulheres acromegálicas podem potencialmente restaurar a fertilidade. Assim, as mulheres com potencial para conceber devem ser aconselhadas a usar métodos contraceptivos adequados, se necessário, durante o tratamento com octreotido (ver secção 4.6).

A função tiroideia deve ser monitorizada em doentes a receber tratamento prolongado com octreotido.

A função hepática deve ser monitorizada durante o tratamento com octreotido.

#### Acontecimentos cardiovasculares

Foram notificados casos pouco frequentes de bradicardia. Podem ser necessários ajustes de dose de alguns fármacos, tais como bloqueadores beta, bloqueadores dos canais de cálcio ou agentes que controlam o equilíbrio de fluidos e eletrólitos (ver secção 4.5).

#### Acontecimentos biliares e relacionados

O octreotido inibe a secreção de colecistoquinina, resultando em reduzida contractilidade da vesícula biliar e num aumento do risco de formação de sedimentos e cálculos biliares. Foi notificado o desenvolvimento de cálculos biliares em 15 a 30% dos doentes submetidos a tratamento prolongado com Sandostatin. A prevalência na população em geral é de cerca de 5 a 20%. Consequentemente recomenda-se o exame ecográfico da vesícula antes e durante (com intervalos de cerca de 6 a 12 meses) o tratamento com Sandostatin. Se surgirem cálculos, estes são geralmente assintomáticos; os cálculos sintomáticos devem ser tratados por terapêutica de dissolução com ácidos biliares ou através de cirurgia.

#### Tumores endócrinos gastro entero pancreáticos (GEP)

Durante o tratamento de tumores endócrinos GEP, podem existir ocasiões raras de fuga repentina de controlo sintomático pela Sandostatin, com rápida recorrência de sintomas graves. Se o tratamento for interrompido os sintomas podem piorar ou recorrer.

#### Metabolismo da glucose

Devido à sua ação inibitória sobre a hormona do crescimento e sobre a libertação de glucagom e de insulina, Sandostatin pode afetar a regulação de glucose. A tolerância pós-prandial à glucose pode ser reduzida e em casos esporádicos e como resultado de administração crónica, poderá haver indução de um estado de hiperglicemia persistente. Também se tem observado hipoglicemia.

Em doentes com insulinomas, o octreotido, devido à sua maior potência relativa em inibir a secreção de GH e de glucagom do que a de insulina, e devido à menor duração da sua ação inibitória na insulina, pode aumentar a intensidade e prolongar a duração da hipoglicemia. Estes doentes devem ser atentamente monitorizados durante o início do tratamento com Sandostatin e em cada alteração de dosagem. Flutuações

acentuadas da glicemia, poderão ser reduzidas com a administração de doses menores mas mais frequentes.

As necessidades de insulina em doentes com terapêutica para a diabetes *mellitus* tipo I podem estar reduzidas devido à administração de Sandostatin. Em doentes não diabéticos e diabéticos tipo II com reservas de insulina parcialmente intactas, a administração de Sandostatin poderá resultar num aumento da glicemia pós-prandial. Recomenda-se por isso a monitorização da tolerância à glucose e tratamento antidiabético.

#### Varizes esofágicas

Dado que, após os episódios hemorrágicos de varizes esofágicas, existe um risco aumentado para se desenvolver diabetes insulino-dependente ou para haver alterações nas necessidades de insulina em doentes com diabetes pré-existente, torna-se obrigatória uma monitorização adequada da glicemia.

#### Reações no local de administração

Num estudo toxicológico efetuado em ratos predominantemente machos, com a duração de 52 semanas foram observados sarcomas no local da injeção s.c., mas apenas com a dose mais elevada (cerca de 8 vezes a dose máxima empregue no ser humano com base na área de superfície corporal). Num estudo toxicológico de 52 semanas, efetuado em cães, não ocorreram lesões hiperplásicas ou neoplásicas no local da injeção s.c.. Não foi relatado nenhum caso de formação tumoral nos locais de injeção em doentes tratados com Sandostatin por períodos até 15 anos. Todas as informações disponíveis até ao presente indicam que os resultados obtidos em ratos são específicos da espécie não tendo significado para a utilização do fármaco no ser humano (ver secção 5.3).

#### Nutrição

O octreótido pode alterar a absorção de dietas ricas em gorduras em alguns doentes.

Foram observadas diminuições dos níveis de vitamina B12 e testes de Schilling anormais nalguns doentes tratados com octreotido. Em doentes com história de privação de vitamina B12, recomenda-se monitorização dos níveis de vitamina B12 durante o tratamento com Sandostatin.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Podem ser necessários ajustes de dose de alguns fármacos, tais como bloqueadores beta, bloqueadores dos canais de cálcio ou agentes que controlam o equilíbrio de fluídos e eletrólitos aquando da administração concomitante de Sandostatin (ver secção 4.4).

Podem ser necessários ajustes de dose de insulina e medicamentos antidiabéticos aquando co-administração de Sandostatin (ver secção 4.4).

Verificou-se que a octreotido reduz a absorção intestinal de ciclosporina e atrasa a absorção da cimetidina.

A administração concomitante de octreotido e bromocriptina aumenta a biodisponibilidade da bromocriptina.

Os poucos dados publicados indicam que os análogos da somatostatina podem reduzir a depuração metabólica de compostos que se sabe serem metabolizados pelas enzimas do citocromo P450, o que pode ser atribuído à supressão da hormona de crescimento. Como não se pode excluir que a octreotido tenha este efeito, recomenda-se precaução na utilização de outros fármacos metabolizados principalmente pela CYP3A4 e que poderão ter um baixo índice terapêutico (por ex. quinidina, terfenadina).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de octreotido em mulheres grávidas, é limitada (menos de 300 gravidezes expostas), e em aproximadamente um terço dos casos os resultados da gravidez são desconhecidos. A maioria dos relatórios foram recebidos na experiência pós-comercialização de octreotido e mais de 50% dos relatados foram casos de doentes com acromegalia. A maioria das mulheres estiveram expostas a octreotido durante o primeiro trimestre da gravidez e as doses variaram de 100-1200 microgramas/dia de Sandostatin s.c. ou 10-40 mg/mês de Sandostatin LAR. Foram notificadas anomalias congénitas em cerca de 4% dos casos de gravidez dos quais não se conhecem os resultados. Não existe suspeita de relação causal com octreotido nestes casos.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita a toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Sandostatin durante a gravidez (ver secção 4.4).

### Amamentação

Desconhece-se se octreotido é excretado no leite humano. Estudos em animais mostraram excreção de octreotido no leite. As doentes não devem amamentar durante o tratamento com Sandostatin.

### Fertilidade

Desconhece-se se o octreotido tem efeito sobre a fertilidade humana. Observou-se atraso na descida dos testículos nos machos de ninhadas de fêmeas tratadas durante a gravidez e a lactação. O octreotido, contudo, não afetou a fertilidade em ratos machos e fêmeas com doses até 1 mg/kg peso corporal por dia (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Sandostatin sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Os doentes devem ser aconselhados a ter cautela a conduzir ou utilizar máquinas se sentirem tonturas, astenia/fadiga ou dor de cabeça durante o tratamento com Sandostatin.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente relatadas durante o tratamento com octreotido incluem distúrbios gastrointestinais, do sistema nervoso, hepatobiliares, do metabolismo e nutricionais.

As reações adversas mais frequentemente relatadas nos ensaios clínicos com octreotido foram diarreia, dor abdominal, náuseas, flatulência, dor de cabeça, colelitíase, hiperglicemia e obstipação. Outras reações adversas frequentemente relatadas foram tonturas, dor localizada, sedimento biliar, disfunções da tiroide (p. ex. diminuição da hormona estimulante da tiroide [TSH], diminuição da T4 total, e diminuição da T4 livre), fezes moles, intolerância à glucose, vômitos, astenia e hipoglicemia.

### Lista tabulada de reações adversas

As seguintes reações adversas medicamentosas, listadas na Tabela 1, foram acumuladas de ensaios clínicos com octreotido:

As reacções adversas medicamentosas (Tabela 1) são apresentadas por ordem de frequência, as mais frequentes em primeiro lugar, de acordo com a seguinte convenção: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); Frequentes

( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) Muito raros ( $< 1/10.000$ ), incluindo notificações isoladas. Dentro de cada grupo de frequência as reações adversas são listadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 1 Reações adversas medicamentosas relatadas em ensaios clínicos**

<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Muito frequentes:	Diarreia, dor abdominal, náuseas, obstipação, flatulência.
Frequentes:	Dispepsia, vômitos, distensão abdominal, esteatorreia, fezes moles, descoloração das fezes.
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Muito frequentes:	Cefaleias.
Frequentes:	Tonturas.
<b>Doenças endócrinas</b>	
Frequentes:	Hipotiroidismo, alterações tireóideas (ex. diminuição da TSH, diminuição da T4 Total e diminuição da T4 Livre).
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Muito frequentes:	Colelitíase.
Frequentes:	Colecistite, sedimento biliar, hiperbilirubinemia.
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Muito frequentes:	Hiperglicemia.
Frequentes:	Hipoglicemia, intolerância à glucose, anorexia.
Pouco frequentes:	Desidratação.
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Muito frequentes:	Reações no local da injeção.
Frequentes:	Astenia.
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Frequentes:	Elevação dos níveis das transaminases.
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Frequentes:	Prurido, eritema cutâneo, alopecia.
<b>Doenças respiratórias</b>	
Frequentes:	Dispneia.
<b>Cardiopatias</b>	
Frequentes:	Bradycardia
Pouco frequentes:	Taquicardia.

#### Pós - comercialização

As reações adversas espontâneas apresentadas na Tabela 2 foram notificadas voluntariamente e nem sempre é possível estabelecer a frequência ou uma relação causal com a exposição ao medicamento.

**Tabela 2 Reações adversas medicamentosas de notificação espontânea**

<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Anafilaxia, alergia/reações de hipersensibilidade.	
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Urticária	
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Pancreatite aguda, hepatite aguda sem colestase, hepatite colestática, colestase, icterícia, icterícia colestática.	
<b>Cardiopatias</b>	
Arritmias.	
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Elevação dos níveis de fosfatase alcalina e gama glutamil transferase.	

## Descrição de reações adversas selecionadas

### *Doenças gastrointestinais*

Em raras circunstâncias, os efeitos secundários gastrointestinais podem assemelhar-se a obstrução intestinal, com distensão abdominal progressiva, dor epigástrica grave, sensibilidade abdominal e defesa.

Sabe-se que a frequência dos acontecimentos adversos gastrointestinais diminui ao longo do tempo com a continuação do tratamento.

A ocorrência de efeitos secundários gastrointestinais pode ser reduzida evitando tomar refeições na altura da administração de Sandostatin s.c., ou seja, efetuando a administração entre refeições ou à hora de deitar.

### *Alterações no local de administração*

Dor ou sensação de picada, formigueiro ou queimadura no local de administração s.c., com vermelhidão e inchaço, raramente durando mais de 15 minutos. O desconforto local pode ser reduzido deixando a solução atingir a temperatura ambiente antes de ser administrada ou injetando um volume menor utilizando uma solução mais concentrada.

### *Doenças do metabolismo e da nutrição*

Ainda que possa aumentar a excreção de gordura nas fezes não há evidência até à data de que o tratamento prolongado com octreotido tenha conduzido a deficiência nutricional devida a mal absorção.

### *Enzimas pancreáticas*

Em circunstâncias muito raras, foi descrita pancreatite aguda nas primeiras horas ou dias de tratamento com Sandostatin s.c. que reverteu com a descontinuação do medicamento. Adicionalmente, a pancreatite induzida por colelitíase foi relatada em doentes em tratamento prolongado com Sandostatin s.c.

### *Cardiopatias*

Tanto nos doentes com síndrome acromegálica como carcinoide, foram observadas alterações no ECG, como prolongamento do intervalo QT, alterações dos eixos, repolarização precoce, baixa voltagem, transição R/S, progressão precoce da onda R e alterações não específicas do traçado ST-T. A relação destes eventos com o acetato de octreotido não foi, no entanto, estabelecida, pois muitos destes doentes apresentavam doenças cardíacas subjacentes (ver secção 4.4).

## **4.9 Sobredosagem**

Apenas foi relatado um número limitado de sobredosagens acidentais com Sandostatin em adultos e crianças. Em adultos, as doses variaram entre 2.400 e 6.000 microgramas/dia administradas por perfusão contínua (100-250 microgramas/hora) ou por via subcutânea (1.500 microgramas três vezes por dia). Os acontecimentos adversos relatados foram: arritmias, hipotensão, paragem cardíaca, hipoxia cerebral, pancreatite, esteatose hepática, diarreia, fraqueza, letargia, perda de peso, hepatomegália e acidose láctica.

Em crianças, as doses variaram entre 50 -3.000 microgramas/dia administradas por perfusão contínua (2,1-500 microgramas/hora) ou por via subcutânea (50-100 microgramas). O único acontecimento adverso relatado foi hiperglicemia ligeira.

Não foram relatados acontecimentos adversos inesperados em doentes com cancro a receber Sandostatin nas doses de 3.000-30.000 microgramas/dia em doses divididas, por via subcutânea.

O tratamento da sobredosagem é sintomático.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Somastatina e análogos, código ATC: H01CB02

O octreótido é um octapéptido sintético análogo à somatostatina natural com efeitos farmacológicos semelhantes, mas com uma duração de ação consideravelmente mais prolongada. Inibe a secreção patologicamente aumentada da hormona do crescimento (GH) de péptidos e de serotonina no sistema endócrino gastroenteropancreático (GEP).

Em animais, o octreótido é mais potente do que a somatostatina natural na inibição da libertação da hormona do crescimento, glucagom e insulina com uma maior seletividade para a supressão da hormona de crescimento e de glucagom.

Em voluntários saudáveis a Sandostatin provou inibir:

- a libertação da GH estimulada pela arginina, pelo exercício e pela hipoglicemia induzida pela insulina,
- a libertação pós-prandial de insulina, glucagom, gastrina, outros péptidos do sistema endócrino GEP e a libertação da insulina e do glucagom estimulados pela arginina,
- a libertação de hormona estimulante da tiróide (TSH) estimulada pela hormona libertadora da tireotropina (TRH).

Ao contrário da somatostatina, o octreótido inibe a GH preferencialmente à insulina e a sua administração não é seguida de uma recidiva da hipersecreção hormonal (i.e. GH em doentes com acromegália).

Em doentes acromegálicos, a Sandostatin reduz os níveis plasmáticos da GH e do IGF-1. Em mais de 90% dos doentes ocorre uma redução dos níveis de GH em cerca de 50% ou superior e a redução da GH no plasma para valores <5 ng/ml poderá ser alcançada em cerca de metade dos casos. Em muitos doentes, a Sandostatin reduz acentuadamente os sintomas da doença, tais como cefaleias, tumefação da pele e tecidos moles, hiperhidrose, artralgia e parestesias. Em doentes com adenomas da hipófise de grande volume, a Sandostatin pode originar uma redução da massa tumoral.

Em doentes com tumores funcionais do sistema endócrino gastro-entero-pancreático, a Sandostatin, devido aos seus diversos efeitos endócrinos, modifica diferentes fatores clínicos. A melhoria clínica e os benefícios sintomáticos ocorrem em doentes que mantêm sintomas relacionados com os seus tumores apesar de terapêuticas anteriores que podem incluir cirurgia, embolização arterial hepática e várias quimioterapias, p. ex. estreptozocina e 5-fluoruracilo.

#### Os efeitos da Sandostatin em diferentes tipos de tumores são

##### Tumores carcinoides

A administração de Sandostatin pode resultar na melhoria dos sintomas, particularmente rubor e diarreia. Em muitos casos isto é acompanhado por uma descida da serotonina plasmática e uma diminuição da excreção urinária de ácido 5-hidroxiindolacético.

##### VIPomas

A característica bioquímica destes tumores baseia-se na sobreprodução de péptido intestinal vasoativo (VIP). Na maioria dos casos a administração de Sandostatin resulta no alívio da diarreia secretória grave típica destas condições, com a conseqüente melhoria de qualidade de vida. Isto é acompanhado por uma melhoria das perturbações eletrolíticas associadas, por exemplo hipocaliemia, permitindo a retirada de fluidos entéricos e parentéricos e da suplementação eletrolítica. Em alguns doentes a tomografia computadorizada revela um atraso ou paragem na progressão do tumor ou mesmo redução do volume, particularmente no caso de metástases hepáticas. As melhorias clínicas são habitualmente acompanhadas por

uma redução dos níveis plasmáticos de VIP, os quais passam a situar-se dentro dos intervalos normais de referência.

### Glucagonomas

A administração de Sandostatin resulta, na maioria dos casos, numa melhoria substancial, de erupção cutânea migratória necrolítica que é característico desta patologia. O efeito da Sandostatin na diabetes *mellitus* moderada, que ocorre frequentemente, não é marcante, e em geral não resulta numa diminuição das necessidades de insulina ou de hipoglicemiantes orais. A Sandostatin provoca uma melhoria da diarreia nos doentes afetados e conseqüentemente um aumento de peso. Embora a administração de Sandostatin conduza frequentemente a uma redução imediata dos níveis plasmáticos de glucagon, esta redução não é geralmente mantida durante um longo período de administração apesar da continuação da melhoria sintomática.

### Gastrinomas / Síndrome de Zollinger-Ellison

A terapêutica com inibidores da bomba de prótons ou agentes bloqueadores dos recetores H2 geralmente controla a hipersecreção de ácido gástrico. Contudo, a diarreia, que é também um sintoma proeminente, pode não ser adequadamente aliviada com inibidores da bomba de prótons ou agentes bloqueadores dos recetores H2. Sandostatin pode ajudar a reduzir a hipersecreção de ácido gástrico e melhorar os sintomas, incluindo a diarreia, uma vez que inibe os níveis elevados de gastrina em alguns doentes.

### Insulinomas

A administração de Sandostatin provoca uma descida da insulina imunoreativa circulante que pode, no entanto, ser de curta duração (cerca de 2 horas). Em doentes com tumores operáveis a Sandostatin pode ajudar a restaurar e manter a normoglicemia no pré-operatório. Em doentes com tumores benignos ou malignos inoperáveis pode ser melhorado o controlo glicémico sem a redução prolongada concomitante dos níveis circulantes de insulina.

### Complicações após cirurgia pancreática

No caso de doentes submetidos a cirurgia pancreática, a administração peri e pós-operatória de Sandostatin reduz a incidência de complicações pós-operatórias típicas (ex: fístulas pancreáticas, abscessos e *sepsis* subsequente, pancreatite aguda pós-operatória).

### Varizes gastro-esofágicas hemorrágicas

Em doentes com varizes esofágicas hemorrágicas devidas a cirrose subjacente, a administração de Sandostatin em combinação com tratamento específico (p.ex. escleroterapia) está associada a um melhor controlo da hemorragia e da recidiva precoce, diminuição da necessidade de transfusões e melhoria da sobrevivência aos 5 dias. Enquanto o modo de ação exato da Sandostatin não está completamente elucidado reclama-se que a Sandostatin reduz o fluxo sanguíneo esplênico através da inibição das hormonas vaso-ativas (p. ex. VIP, glucagon).

### Tratamento de adenomas hipofisários secretores de TSH

Os efeitos do tratamento de Sandostatin foram observados prospetivamente em 21 doentes e agrupados com grupos de 37 casos publicados. De 42 doentes com dados bioquímicos avaliáveis, 81% dos doentes (n=34) tiveram resultados satisfatórios (redução de pelo menos 50% de TSH e redução substancial de hormonas da tiróide), enquanto 67% (n = 28) tiveram normalizações de TSH e hormonas da tiróide. Nesses doentes, a resposta foi mantida durante toda a duração do tratamento (até 61 meses, média, 15,7 meses).

Quanto aos sintomas clínicos, foi notificada uma clara melhoria em 19 dos 32 doentes com hipertiroidismo clínico. Observou-se uma redução do volume do tumor superior a 20% em 11 casos (41%) com uma redução superior a 50% em 4 casos (15%). A primeira redução foi notificada após 14 dias de tratamento.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

Após injeção s.c. a Sandostatin é rápida e completamente absorvida. O pico das concentrações plasmáticas atinge-se ao fim de 30 min.

### Distribuição

O volume de distribuição é de 0,27 l/kg e a depuração total do organismo é de 160 ml/min. A ligação às proteínas plasmáticas é cerca de 65%. A quantidade de Sandostatin ligada às células sanguíneas é insignificante.

### Eliminação

A semivida de eliminação após administração s.c. é de 100 minutos. Após injeção i.v., a eliminação é bifásica, com semividas de 10 e 90 minutos. A maioria do péptido é eliminada pelas fezes, enquanto aproximadamente 32% são excretados inalterados pela urina.

### Populações especiais

O compromisso renal não afetou a exposição total (AUC) ao octreótido administrado na forma de injeção.

A capacidade de eliminação pode estar reduzida em doentes com cirrose hepática, mas não em doentes com fígado gordo.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicidade aguda e crónica, genotoxicidade, carcinogenicidade e toxicológicos em animais não revelaram questões de segurança específicas para os seres humanos.

Os estudos de reprodução em animais não revelaram evidência de teratogenicidade, efeitos embrio/fetais ou outros efeitos sobre a reprodução causados por octreotido com doses de até 1 mg/kg/dia. Observou-se algum atraso no crescimento fisiológico das crias, o qual foi transitório e atribuível à inibição da GH provocada pela excessiva atividade farmacodinâmica (ver secção 4.6).

Não foram realizados estudos específicos em ratos jovens. Nos estudos de desenvolvimento pré e pós-natal observou-se diminuição do crescimento e amadurecimento na ninhada F1 de fêmeas que receberam octreotido durante toda a gravidez e período de lactação. Observou-se atraso na descida dos testículos nos machos das ninhadas F1, mas a fertilidade dos machos afetados manteve-se normal. Assim, as observações acima mencionadas foram transitórias e consideradas consequências da inibição de GH.

### Carcinogenicidade/toxicidade crónica

Em ratos que receberam acetato de octreotido em doses diárias até 1,25 mg/kg de peso corporal, observaram-se fibrossarcomas, predominantemente num número de animais machos, no local da injeção s.c. após 52, 104 e 113/116 semanas. Também se verificaram tumores locais nos ratos de controlo, contudo o desenvolvimento destes tumores foi atribuído à fibroplasia desordenada produzida pelos efeitos irritantes repetidos nos locais da injeção, aumentados pelo veículo de ácido láctico/manitol. Esta reação não específica dos tecidos pareceu ser específica dos ratos. Não se observaram lesões neoplásicas em ratinhos que receberam diariamente injeções subcutâneas de octreotido em doses até 2 mg/kg durante 98 semanas, nem em cães tratados com doses diárias do fármaco durante 52 semanas.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.2 Incompatibilidades**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.3 Prazo de validade**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.6 Precauções especiais de eliminação <e manuseamento >**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

[A ser completado nacionalmente]

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

[A ser completado nacionalmente]

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento, no sítio da internet do/da {nome do Estado Membro/Agência}.

## **ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR <NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO> <E> <NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO >**

**{NATUREZA/TIPO }**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

SANDOSTATIN e nomes associados (ver Anexo I) 0,05 mg/1 ml ampolas, solução injetável (s.c.) ou concentrado para solução para perfusão (perfusão i.v.)

SANDOSTATIN e nomes associados (ver Anexo I) 0,1 mg/1 ml ampolas, solução injetável (s.c.) ou concentrado para solução para perfusão (perfusão i.v.)

SANDOSTATIN e nomes associados (ver Anexo I) 0,5 mg/1 ml, solução injetável (s.c.) ou concentrado para solução para perfusão (perfusão i.v.)

SANDOSTATIN e nomes associados (ver Anexo I) frasco multidose 1 mg/5 ml (0,2 mg/ml), solução injetável (s.c.) ou concentrado para solução para perfusão (perfusão i.v.)

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Octreotido

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA (S)**

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

{NATUREZA/TIPO }

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Nome (de fantasia) dosagem forma farmacêutica }

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Octreotido

SC/IV

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

[A ser completado nacionalmente]

**6. OUTRAS**

## **FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

**SANDOSTATIN e nomes associados (ver Anexo I) 0,05 mg/1 ml ampolas, solução injetável (s.c.) ou concentrado para solução para perfusão (perfusão i.v.)**

**SANDOSTATIN e nomes associados (ver Anexo I) 0,1 mg/1 ml ampolas, solução injetável (s.c.) ou concentrado para solução para perfusão (perfusão i.v.)**

**SANDOSTATIN e nomes associados (ver Anexo I) 0,5 mg/1 ml ampolas, solução injetável (s.c.) ou concentrado para solução para perfusão (perfusão i.v.)**

**SANDOSTATIN e nomes associados (ver Anexo I) frasco multidose 1 mg/5 ml (0,2 mg/ml), solução injetável (s.c.) ou concentrado para solução para perfusão (perfusão i.v.)**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Octreotido

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto:**

1. O que é Sandostatin e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Sandostatin
3. Como utilizar Sandostatin
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Sandostatin
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é Sandostatin e para que é utilizado**

Sandostatin é um composto sintético derivado da somatostatina, uma substância que se encontra no corpo humano que inibe os efeitos de certas hormonas tais como a hormona do crescimento. As vantagens de Sandostatin sobre a somatostatina são um efeito mais intenso e de maior duração.

#### **Utiliza-se a Sandostatin**

- na **acromegalia**, uma doença em que o organismo produz um excesso de hormona do crescimento. Normalmente, a hormona do crescimento controla o crescimento dos tecidos, órgãos e ossos. Demasiada hormona de crescimento provoca um aumento da dimensão dos ossos e dos tecidos, especialmente das mãos e dos pés. Sandostatin reduz significativamente os sintomas da acromegalia, que incluem dor de cabeça, transpiração excessiva, falta de sensibilidade nas mãos e nos pés, cansaço e dores articulares.
- para aliviar os sintomas associados com alguns **tumores do trato gastrointestinal** (p. ex. tumores carcinóides, VIPomas, glucagonomas, gastrinomas, insulinomas.). Nestas doenças, existe produção excessiva de algumas hormonas específicas e outras substâncias pelo estômago, intestinos ou pâncreas. Esta produção excessiva altera o equilíbrio hormonal natural do organismo e resulta numa variedade de sintomas tais como rubores, diarreia, pressão arterial baixa, eritema e perda de peso. O tratamento com Sandostatin ajuda a controlar estes sintomas.
- Para prevenir **complicações após cirurgia pancreática**. O tratamento com Sandostatin ajuda a reduzir a probabilidade de complicações (p. ex: abscesso no abdómen, inflamação do pâncreas) após a cirurgia.

- para parar hemorragia e prevenir **recidivas de hemorragias devidas a ruturas de varizes gastro esofágicas** em doentes com cirrose (unma doença crónica do fígado). O tratamento com Sandostatin ajuda a controlar a hemorragia e reduzir a necessidade de transfusão.
- para tratar tumores hipofisários que produzem demasiada hormona estimulante da tiroide (TSH). Demasiada hormona estimulante da tiroide (TSH) provoca hipertiroidismo. Sandostatin é utilizada no tratamento de pessoas com tumores hipofisários que produzem demasiada hormona estimulante da tiroide (TSH).
  - quando outros tipos de tratamento (cirurgia ou radioterapia) não são adequados ou não funcionaram;
  - após radioterapia, para cobrir o período até a radioterapia se tornar completamente eficaz.

## 2. O que precisa de saber antes de utilizar Sandostatin

### **Não utilize Sandostatin:**

- se tem alergia (hipersensibilidade) a octreotido ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de utilizar Sandostatin:

- informe o seu médico se sofre ou já sofreu de cálculos (pedras) na vesícula, pois o uso prolongado de Sandostatin pode resultar na sua formação. O seu médico pode querer avaliar a sua vesícula periodicamente.
- Se tiver problemas com os seus níveis de açúcar no sangue, quer sejam demasiado altos (diabetes) ou demasiado baixos (hipoglicemia). Quando Sandostatin é usada no tratamento de varizes esofágicas é obrigatória a monitorização do nível de açúcar no sangue.
- se tem uma história de privação de vitamina B12, o seu médico pode querer monitorizar os seus níveis de vitamina B12 periodicamente.

### **Análises ou exames**

Se está em tratamento prolongado com Sandostatin, o seu médico poderá querer monitorizar a função da sua tiroide periodicamente.

O seu médico irá monitorizar a função do seu fígado.

### **Crianças**

A experiência de utilização de Sandostatin em crianças é limitada.

### **Outros medicamentos e Sandostatin**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, ou tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Geralmente pode continuar a tomar outros medicamentos durante o tratamento com Sandostatin. Contudo, existem casos descritos de certos medicamentos que foram afetados pela toma simultânea de Sandostatin como sejam: cimetidina, ciclosporina, bromocriptina, quinidina e terfenadina.

Se estiver a tomar outros medicamentos para controlar a pressão arterial (bloqueadores beta ou bloqueadores dos canais de cálcio) ou agentes para controlar o equilíbrio de fluidos e eletrólitos, o seu médico pode considerar necessários ajustes de dose.

Se é diabético, o seu médico pode necessitar de ajustar a dose de insulina.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Sandostatin só deve ser usada durante a gravidez se for realmente indispensável.

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo efetivo durante o tratamento.

Não deve amamentar enquanto está a utilizar Sandostatin. Não se sabe se Sandostatin passa para o leite materno.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

O efeito de Sandostatin sobre a capacidade de condução de veículos ou utilização de máquinas é inexistente ou negligenciável. Contudo, alguns dos efeitos secundários que pode sentir enquanto utiliza Sandostatin, tais com dor de cabeça e cansaço, podem reduzir a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas com segurança.

## **3. Como utilizar Sandostatin**

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Dependendo da condição a tratar, a Sandostatin é administrada por:

- injeção subcutânea (sob a pele) ou
- por perfusão intravenosa (numa veia).

Se sofrer de cirrose hepática (doença hepática crónica), o seu médico pode necessitar de lhe ajustar a dose de manutenção.

O seu médico ou enfermeiro explicar-lhe-á como injetar Sandostatin sob a pele, mas a perfusão intravenosa deve ser sempre efetuada por um profissional de saúde.

### **• Injeção subcutânea**

As melhores áreas para injeção são a parte superior dos braços, coxas e abdómen.

Escolha um local diferente para cada injeção de modo a não irritar uma área particular.

Doentes que efectuem auto-administração das injeções subcutâneas deverão receber instruções precisas do médico ou do enfermeiro.

Se guardar o medicamento no frigorífico, recomenda-se que a solução atinja a temperatura ambiente antes de ser administrada. Isto vai reduzir a dor no local da injeção. Pode aquecê-la nas mãos mas não aquecer de outro modo.

Algumas pessoas sentem dor no local da injeção subcutânea. Esta dor dura geralmente um pequeno período de tempo. Se isto lhe acontecer, pode aliviar a dor esfregando suavemente o local da injeção durante alguns segundos.

Antes de utilizar Sandostatin observe a solução e verifique se existem partículas ou alterações da cor. Não utilizar se observar alguma coisa anormal.

Para prevenir a possibilidade de contaminação recomenda-se que a tampa de borracha do frasco multidoso

não seja perfurada mais que 10 vezes.

### **Se utilizar mais Sandostatin do que deveria**

Não foram notificadas reações adversas graves após sobredosagem de Sandostatin.

Os sintomas de sobredosagem são: batimento cardíaco irregular, baixa pressão arterial, paragem cardíaca, hipóxia cerebral, dor epigástrica forte, amarelecimento da pele e olhos, náuseas, perda de apetite, diarreia, fraqueza, cansaço, falta de energia, perda de peso, inchaço abdominal, desconforto e acidose láctica.

Se pensa que pode ter sofrido uma sobredosagem e caso sinta estes sintomas, informe imediatamente o seu médico.

### **Caso se tenha esquecido de utilizar Sandostatin**

Caso seja esquecida uma injeção, recomenda-se que seja administrada logo que se lembre, continuando-se o tratamento como normalmente. Não haverá problema se se atrasar uma dose uns dias mas poderão reaparecer alguns sintomas até entrar de novo no esquema de tratamento.

Não administre uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de utilizar Sandostatin**

Se interromper o tratamento com Sandostatin os sintomas podem reaparecer. Por esse motivo, não pare de utilizar Sandostatin a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Alguns efeitos secundários podem ser graves. Informe o seu médico imediatamente se sentir algum dos seguintes:**

### **Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):**

- Cálculos biliares, causando dor de costas súbita.
- Níveis elevados de açúcar no sangue.

### **Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):**

- Redução da atividade da tiroide (hipotireoidismo) provocando alterações no batimento cardíaco, no apetite ou no peso; cansaço, sensação de frio ou inchaço na parte da frente do pescoço.
- Alterações nos testes de avaliação da função da tiroide.
- Inflamação da vesicular biliar (colecistite); os sintomas podem incluir dor na parte superior direita do abdomen, febre, náuseas, amarelecimento da pele e dos olhos (ictrícia).
- Níveis reduzidos de açúcar no sangue.
- Intolerância à glucose.
- Batimento cardíaco lento.

### **Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):**

- Sede, diminuição da quantidade de urina, urina escura e pele seca com vermelhidão.
- Batimento cardíaco acelerado.

### **Outros efeitos secundários graves**

- Reações de hipersensibilidade (alergia) incluindo eritema cutâneo.

- Um tipo de reação alérgica (anafilaxia) que causa dificuldades em respirar ou tonturas.
- Uma inflamação da glândula pancreática (pancreatite); os sintomas podem incluir dor súbita na parte superior do abdômen, náuseas, vômitos, diarreia.
- Inflamação do fígado (hepatite); os sintomas podem incluir amarelecimento da pele e dos olhos (icterícia), náuseas, vômitos, perda de apetite, sensação geral de mal-estar, prurido, coloração ligeira da urina.
- Batimento cardíaco irregular.

Informe o seu médico imediatamente se sentir algum dos efeitos secundários mencionados acima.

#### **Outros efeitos secundários:**

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se sentir algum dos efeitos secundários mencionados abaixo. São geralmente ligeiros e tendem a desaparecer com a continuação do tratamento.

#### **Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):**

- Diarreia.
- Dor abdominal.
- Náuseas.
- Obstipação.
- Flatulência (gases).
- Dor de cabeça.
- Dor no local da injeção.

#### **Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):**

- Desconforto gástrico após as refeições (dispepsia).
- Vômitos.
- Sensação de enfiamento no estômago.
- Fezes gordurosas.
- Fezes moles.
- Descoloração das fezes.
- Tonturas.
- Falta de apetite.
- Alteração dos testes de função hepática.
- Queda de cabelo.
- Falta de ar.
- Fraqueza.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro.

Algumas pessoas sentem dor no local da injeção subcutânea. Esta dor dura geralmente um pequeno período de tempo. Se isto lhe acontecer, pode aliviar a dor esfregando suavemente o local da injeção durante alguns segundos.

Se administrar Sandostatin através de injeção subcutânea, o risco de efeitos secundários gastrointestinais pode ser reduzido se evitar refeições próximas da administração. Recomenda-se portanto injetar Sandostatin no intervalo das refeições ou ao deitar.

#### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Sandostatin

[A ser completado nacionalmente]

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no <rótulo> <embalagem exterior> <frasco> <...>, <após {abreviatura utilizada para prazo de validade}>. <O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.>

<Não utilize este medicamento se verificar {descrição de sinais visíveis de deterioração }.>

<Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização <ou no lixo doméstico>. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.>

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Sandostatin

- A(s) substância(s) ativa(s) é (são)...
  - O(s) outro(s) componente(s) <(excipiente(s))> é (são)...
- [A ser completado nacionalmente]

### Qual o aspeto de Sandostatin e conteúdo da embalagem

[A ser completado nacionalmente]

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) com os seguintes denominações:

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

### Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/YYYY}.

[A ser completado nacionalmente]

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

#### • Perfusão intravenosa (para profissionais de saúde)

A Sandostatin (acetato de octreótido) é física e quimicamente estável durante 24 horas em soluções de soro fisiológico estéril ou soluções de dextrose (glucose) a 5% em água, estéreis. Contudo, dado que a Sandostatin pode afetar a homeostase da glucose, recomenda-se que sejam usadas soluções em soro fisiológico preferencialmente às soluções de dextrose. As soluções diluídas são química e fisicamente estáveis durante, no mínimo, 24 horas a temperatura inferior a 25°C. De um ponto de vista microbiológico, seria preferível usar a solução diluída imediatamente. Se a solução não for usada imediatamente, a armazenagem anterior à sua administração é da responsabilidade do utilizador e deve ser efetuada entre 2 e 8°C. Antes da administração a solução deve atingir novamente a temperatura ambiente

O tempo acumulado entre a reconstituição, diluição com solvente de perfusão, armazenagem no frigorífico e fim da administração não deve exceder as 24 horas.

Nos casos em que a Sandostatin se destina a administração por perfusão i.v., o conteúdo de uma ampola de 0,5 mg deve ser normalmente dissolvido em 60 ml de soro fisiológico salino, e a solução resultante deve ser

perfundida por meio de uma bomba de perfusão. Este procedimento deve ser repetido tantas vezes quantas as necessárias até que a duração prescrita para o tratamento seja alcançada.

Antes de utilizar a ampola de Sandostatin, inspecione-a visualmente para verificação de eventual alteração de cor ou existência de partículas. Não utilize se notar algo estranho.

Para prevenir a possibilidade de contaminação recomenda-se que a tampa de borracha do frasco multidoso não seja perfurada mais de 10 vezes.

A dose de Sandostatin depende da condição a tratar.

### **Como utilizar Sandostatin**

A dose de Sandostatin depende da condição a tratar.

- **Acromegalia**

O tratamento inicia-se geralmente com 0,05 a 0,1 mg de 8 em 8 horas ou de 12 em 12 horas por injeção subcutânea. Os ajustes devem ser efetuados em função do efeito e alívio dos sintomas (tais como cansaço, suores e dor de cabeça). Na maioria dos doentes a dose ótima diária será 0,1 mg 3 vezes/dia. Não deverá ser ultrapassada a dose máxima de 1,5 mg/dia.

- **Tumores do trato gastrointestinal**

O tratamento inicia-se geralmente com 0,05 mg uma ou duas vezes por dia por injeção subcutânea. Dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade, pode aumentar-se a dose gradualmente para 0,1 a 0,2 mg, 3 vezes/dia. Nos tumores carcinoides, a terapêutica deve ser descontinuada se não se verificarem melhorias após 1 semana de tratamento com a dose máxima tolerada.

- **Complicações após cirurgia pancreática**

A dose habitual é de 0,1 mg 3 vezes/dia por injeção subcutânea durante 1 semana, começando pelo menos 1 hora antes da cirurgia.

- **Varizes gastro-esofágicas hemorrágicas**

A dose recomendada é 25 micrograms/hora durante 5 dias por perfusão intravenosa. Durante o tratamento é necessária a monitorização do nível de açúcar no sangue.

- **Adenomas hipofisários secretores de TSH**

A dose geralmente mais eficaz é 100 microgramas três vezes por dia por injeção subcutânea. A dose pode ser ajustada de acordo com as respostas das hormonas TSH e tiroide. São necessários pelo menos 5 dias de tratamento para avaliar a eficácia.