

Anexo I

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

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no mercado | Nome de fantasia | Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração | Conteúdo (Concentração) |
|-----------------------------|---|--|----------------|--|-----------------------------|--------------------------------|
| Áustria | Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 1020 Wien Austria | Sandostatin LAR 10 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension | 10 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 5 mg/ml |
| Áustria | Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 1020 Wien Austria | Sandostatin LAR 20 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension | 20 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 10 mg/ml |
| Áustria | Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 1020 Wien Austria | Sandostatin LAR 30 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension | 30 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 15 mg/ml |
| Bélgica | N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, 1800 Vilvoorde Belgium | Sandostatine Long Acting Repeatable | 10 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 4 mg/ml |
| Bélgica | N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, 1800 Vilvoorde Belgium | Sandostatine Long Acting Repeatable | 20 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 8 mg/ml |
| Bélgica | N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, 1800 Vilvoorde Belgium | Sandostatine Long Acting Repeatable | 30 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 12 mg/ml |
| Bulgária | Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25, 90429 Nuremberg Germany | Sandostatin LAR | 20 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 10 mg/ml |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no mercado | Nome de fantasia | Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração | Conteúdo (Concentração) |
|-----------------------------|--|-------------------------|----------------|---------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Bulgária | Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25, 90429 Nuremberg Germany | Sandostatin LAR | 30 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 15 mg/ml |
| Chipre | Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom | Sandostatin LAR | 10 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 4 mg/ml |
| Chipre | Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom | Sandostatin LAR | 20 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 8 mg/ml |
| Chipre | Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom | Sandostatin LAR | 30 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 12 mg/ml |
| República Checa | Novartis s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 - Nusle Czech Republic | SANDOSTATIN LAR 20 MG | 20 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Via intramuscular | 10 mg/ml |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no mercado | Nome de fantasia | Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração | Conteúdo (Concentração) |
|-----------------------------|---|-------------------------|----------------|---------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| República Checa | Novartis s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 - Nusle Czech Republic | SANDOSTATIN LAR 30 MG | 30 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Via intramuscular | 15 mg/ml |
| Dinamarca | Novartis Healthcare A/S Edvard Thomsens Vej 14 2300 Copenhagen S Denmark | Sandostatin LAR | 10 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 4 mg/ml |
| Dinamarca | Novartis Healthcare A/S Edvard Thomsens Vej 14 2300 Copenhagen S Denmark | Sandostatin LAR | 20 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 8 mg/ml |
| Dinamarca | Novartis Healthcare A/S Edvard Thomsens Vej 14 2300 Copenhagen S Denmark | Sandostatin LAR | 30 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 12 mg/ml |
| Estónia | Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 02130 Espoo Finland | Sandostatin LAR | 10 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Via intramuscular | 5 mg/ml |
| Estónia | Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 02130 Espoo Finland | Sandostatin LAR | 20 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Via intramuscular | 10 mg/ml |
| Estónia | Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 02130 Espoo Finland | Sandostatin LAR | 30 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Via intramuscular | 15 mg/ml |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no mercado | Nome de fantasia | Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração | Conteúdo (Concentração) |
|-----------------------------|---|-------------------------|----------------|---|-----------------------------|--------------------------------|
| Finlândia | Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 02130 Espoo Finland | Sandostatin LAR | 10 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Via intramuscular | 5 mg/ml |
| Finlândia | Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 02130 Espoo Finland | Sandostatin LAR | 20 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Via intramuscular | 10 mg/ml |
| Finlândia | Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 02130 Espoo Finland | Sandostatin LAR | 30 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Via intramuscular | 15 mg/ml |
| França | Novartis Pharma S.A.S. 2- 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, France | Sandostatine LP | 10 mg | Pó e veículo em seringa pré-cheia para suspensão injetável de libertação prolongada (I.M) | Via intramuscular | 4 mg/ml |
| França | Novartis Pharma S.A.S. 2- 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, France | Sandostatine LP | 20 mg | Pó e veículo em seringa pré-cheia para suspensão injetável de libertação prolongada (I.M) | Via intramuscular | 8 mg/ml |
| França | Novartis Pharma S.A.S. 2- 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, France | Sandostatine LP | 30 mg | Pó e veículo em seringa pré-cheia para suspensão injetável de libertação prolongada (I.M) | Via intramuscular | 12 mg/ml |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no mercado | Nome de fantasia | Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração | Conteúdo (Concentração) |
|-----------------------------|--|--|----------------|--|-----------------------------|--------------------------------|
| Alemanha | Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany | Sandostatin LAR- Monatsdepot 10 mg | 10 mg/2 ml | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 5 mg/ml |
| Alemanha | Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany | Sandostatin LAR- Monatsdepot 20 mg | 20 mg/2 ml | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 10 mg/ml |
| Alemanha | Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany | Sandostatin LAR- Monatsdepot 30 mg | 30 mg/2 ml | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 15 mg/ml |
| Grécia | Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis 144 51 Athens Greece | Sandostatin LAR | 10 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Via intramuscular | 4 mg/ml |
| Grécia | Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis 144 51 Athens Greece | Sandostatin LAR | 20 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Via intramuscular | 8 mg/ml |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no mercado | Nome de fantasia | Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração | Conteúdo (Concentração) |
|-----------------------------|---|--|----------------|---------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Grécia | Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis 144 51 Athens Greece | Sandostatin LAR | 30 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Via intramuscular | 12 mg/ml |
| Hungria | Novartis Hungária Kft. (Pharma részlege) Bartók Béla út 43-47 1114 Budapest Hungary | Sandostatin LAR 10 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz | 10 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Via intramuscular | 5 mg/ml |
| Hungria | Novartis Hungária Kft. (Pharma részlege) Bartók Béla út 43-47 1114 Budapest Hungary | Sandostatin LAR 20 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz | 20 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Via intramuscular | 10 mg/ml |
| Hungria | Novartis Hungária Kft. (Pharma részlege) Bartók Béla út 43-47 1114 Budapest Hungary | Sandostatin LAR 30 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz | 30 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Via intramuscular | 15 mg/ml |
| Islândia | Novartis Healthcare A/S Edvard Thomsens Vej 14 2300 Copenhagen S Denmark | Sandostatin LAR | 10 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Via intramuscular | 5mg/ml |
| Islândia | Novartis Healthcare A/S Edvard Thomsens Vej 14 2300 Copenhagen S Denmark | Sandostatin LAR | 20 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Via intramuscular | 10mg/ml |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no mercado | Nome de fantasia | Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração | Conteúdo (Concentração) |
|-----------------------------|--|-------------------------|----------------|---------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Islândia | Novartis Healthcare A/S Edvard Thomsens Vej 14 2300 Copenhagen S Denmark | Sandostatin LAR | 30 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Via intramuscular | 15ml/mg |
| Irlanda | Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom | Sandostatin LAR | 10 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 5 ml/mg |
| Irlanda | Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom | Sandostatin LAR | 20 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 10 ml/mg |
| Irlanda | Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom | Sandostatin LAR | 30 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 15 ml/mg |
| Itália | Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 Origgio Italy | Sandostatina LAR | 10 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 4 mg/ml |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no mercado | Nome de fantasia | Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração | Conteúdo (Concentração) |
|-----------------------------|---|---|----------------|---------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Itália | Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 Origgio Italy | Sandostatina LAR | 20 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 8 mg/ml |
| Itália | Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 Origgio Italy | Sandostatina LAR | 30 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 12 mg/ml |
| Letónia | Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 02130 Espoo Finland | Sandostatin LAR 10 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai | 10 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 5 mg/ml |
| Letónia | Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 02130 Espoo Finland | Sandostatin LAR 20 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai | 20 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 10 mg/ml |
| Letónia | Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 02130 Espoo Finland | Sandostatin LAR 30 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai | 30 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 15 mg/ml |
| Lituânia | Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 02130 Espoo Finland | Sandostatin LAR | 10 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Via intramuscular | 5 mg/ml; 4 mg/ml |
| Lituânia | Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 02130 Espoo Finland | Sandostatin LAR | 20 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Via intramuscular | 10 mg/ml; 8 mg/ml |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no mercado | Nome de fantasia | Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração | Conteúdo (Concentração) |
|-----------------------------|---|---|----------------|---------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Lituânia | Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 02130 Espoo Finland | Sandostatin LAR | 30 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Via intramuscular | 15 mg/ml; 12 mg/ml |
| Luxemburgo | Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany | Sandostatin Long Acting Repeatable | 10 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 5 mg/ml |
| Luxemburgo | Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany | Sandostatin Long Acting Repeatable | 20 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 10 mg/ml |
| Luxemburgo | Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany | Sandostatin Long Acting Repeatable | 30 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 15 mg/ml |
| Malta | Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom | Sandostatin LAR 10 mg Powder and solvent for suspension for injection | 10 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 5 mg/ml |
| Malta | Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom | Sandostatin LAR 20 mg Powder and solvent for suspension for injection | 20 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 10 mg/ml |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no mercado | Nome de fantasia | Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração | Conteúdo (Concentração) |
|-----------------------------|--|---|----------------|--|-----------------------------|--------------------------------|
| Malta | Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom | Sandostatin LAR 30 mg Powder and solvent for suspension for injection | 30 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 15 mg/ml |
| Países Baixos | Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem The Netherlands | Sandostatine LAR 10 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie | 10 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 5 mg/ml |
| Países Baixos | Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem The Netherlands | Sandostatine LAR 20 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie | 20 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 10 mg/ml |
| Países Baixos | Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem The Netherlands | Sandostatine LAR 30 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie | 30 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 15 mg/ml |
| Noruega | Novartis Norge AS Postboks 4284 Nydalen, 0401 Oslo Norway | Sandostatin LAR | 10 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 5 mg/ml |
| Noruega | Novartis Norge AS Postboks 4284 Nydalen, 0401 Oslo Norway | Sandostatin LAR | 20 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 10 mg/ml |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no mercado | Nome de fantasia | Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração | Conteúdo (Concentração) |
|-----------------------------|--|-------------------------|----------------|---------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Noruega | Novartis Norge AS Postboks 4284 Nydalen, 0401 Oslo Norway | Sandostatin LAR | 30 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 15 mg/ml |
| Polónia | Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany | Sandostatin LAR | 10 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 5 mg/ml |
| Polónia | Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany | Sandostatin LAR | 20 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 10 mg/ml |
| Polónia | Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany | Sandostatin LAR | 30 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 15 mg/ml |
| Portugal | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Av. Professor Doutor Cavaco Silva, 10 E Taguspark 2740-255 Porto Salvo Portugal | Sandostatina LAR | 10 mg/2 ml | Pó e veículo para suspensão injetável | Via intramuscular | 5 mg/ml |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no mercado | Nome de fantasia | Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração | Conteúdo (Concentração) |
|-----------------------------|--|--|----------------|---------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Portugal | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Av. Professor Doutor Cavaco Silva, 10 E Taguspark 2740-255 Porto Salvo Portugal | Sandostatina LAR | 20 mg/2 ml | Pó e veículo para suspensão injetável | Via intramuscular | 10 mg/ml |
| Portugal | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Av. Professor Doutor Cavaco Silva, 10 E Taguspark 2740-255 Porto Salvo Portugal | Sandostatina LAR | 30 mg/2 ml | Pó e veículo para suspensão injetável | Via intramuscular | 15 mg/ml |
| Roméia | Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany | SANDOSTATIN LAR 10 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă | 10 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 5 mg/ml |
| Roméia | Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany | SANDOSTATIN LAR 20 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă | 20 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 10 mg/ml |
| Roméia | Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany | SANDOSTATIN LAR 30 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă | 30 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 15 mg/ml |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no mercado | Nome de fantasia | Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração | Conteúdo (Concentração) |
|-----------------------------|---|--|----------------|---------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Eslováquia | Novartis s.r.o. Na Pankrá ci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Czech Republic | Sandostatin LAR | 10 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 5 mg/ml 4 mg/ml |
| Eslováquia | Novartis s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Czech Republic | Sandostatin LAR | 20 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 10 mg/ml 8 mg/ml |
| Eslováquia | Novartis s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Czech Republic | Sandostatin LAR | 30 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 15 mg/ml 12 mg/ml |
| Eslovénia | Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany | Sandostatin LAR 10 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje | 10 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 5 mg/ml |
| Eslovénia | Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany | Sandostatin LAR 20 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje | 20 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 10 mg/ml |
| Eslovénia | Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany | Sandostatin LAR 30 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje | 30 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 15 mg/ml |
| Espanha | Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Spain | Sandostatin LAR 10 mg polvo para suspensión inyectable | 10 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Via intramuscular | 5 mg/ml |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no mercado | Nome de fantasia | Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração | Conteúdo (Concentração) |
|-----------------------------|--|--|----------------|--|-----------------------------|--------------------------------|
| Espanha | Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Spain | Sandostatin LAR 20 mg polvo para suspensión inyectable | 20 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Via intramuscular | 10 mg/ml |
| Espanha | Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Spain | Sandostatin LAR 30 mg polvo para suspensión inyectable | 30 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Via intramuscular | 15 mg/ml |
| Suécia | Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B / Box 1150 183 11 Täby Sweden | Sandostatin LAR | 10 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 5 mg/ml |
| Suécia | Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B / Box 1150 183 11 Täby Sweden | Sandostatin LAR | 20 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 10 mg/ml |
| Suécia | Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B / Box 1150 183 11 Täby Sweden | Sandostatin LAR | 30 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 15 mg/ml |
| Reino Unido | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom | Sandostatin LAR 10mg powder and solvent for suspension for injection | 10 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 5 mg/ml |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no mercado | Nome de fantasia | Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração | Conteúdo (Concentração) |
|-----------------------------|---|--|----------------|---------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Reino Unido | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom | Sandostatin LAR 20mg powder and solvent for suspension for injection | 20 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 10 mg/ml |
| Reino Unido | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom | Sandostatin LAR 30mg powder and solvent for suspension for injection | 30 mg | Pó e veículo para suspensão injetável | Injetável | 15 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 LAR 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 LAR é uma formulação da Sandostatina com um sistema de administração de ação prolongada, administrada por via intramuscular (im), uma vez a cada 4 semanas, que foi desenvolvida para os doentes que necessitam de terapêutica de longa duração com octreótido. Consiste em microesferas de acetato de octreótido, e a libertação do medicamento ocorre lentamente, na medida em que a clivagem do polímero ocorre essencialmente através da hidrólise.

A Sandostatina LAR foi registada pela primeira vez em França, em 23 de junho de 1995. A Novartis é, atualmente, o titular da Autorização de Introdução no Mercado (titular da AIM) da Sandostatina LAR em 94 países no mundo inteiro. Na União Europeia (UE)/Espaço Económico Europeu (EEE), a Sandostatina LAR 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 LAR e nomes associados, 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 atualmente aprovada em todos os Estados-Membros da UE e é suportada por uma série de ensaios clínicos realizados com o intuito de avaliar a farmacocinética, farmacodinâmica, tolerabilidade (em resposta à administração única e repetida), segurança e eficácia da Sandostatina LAR.

Tratamento de doentes com sintomas associados a tumores endócrinos gastroenteropancreáticos (GEP) funcionais-

O programa de ensaios clínicos para a Sandostatina LAR nos tumores GEP consistiu num estudo controlado de registo clínico realizado com doentes com síndrome carcinoide maligna. Este estudo demonstrou que a Sandostatina foi eficaz a garantir o controlo sintomático em doentes com síndrome carcinoide maligna. As normas orientadoras emitidas pela ENETS (European Neuroendocrine Tumour Society) relativas ao controlo dos NET pancreáticos funcionais referem que os análogos da somatostatina (SSA) são eficazes no controlo dos sintomas, sobretudo nos doentes com VIPomas, GRFomas e glucagonomas. Os resultados de uma análise da literatura sugerem que a Sandostatina LAR constitui também uma importante opção terapêutica para subconjuntos de doentes com gastrinoma/síndrome de Zollinger-Ellison, nos quais as opções são limitadas.

Tal como para a Sandostatina, 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).

Tratamento de doentes com tumores neuroendócrinos (NET) avançados do intestino médio

Com base nos resultados publicados do estudo PROMID¹ e das reanálises da Novartis, o CHMP considerou ser aceitável a indicação no tratamento de tumores neuroendócrinos avançados do intestino médio. Na medida em que os locais de origem principais no tórax, pâncreas ou noutra parte foram excluídos dos critérios de inclusão no estudo PROMID e foram excluídos por TAC ou RM, a redação da indicação proposta exclui a localização principal que não seja o intestino médio no caso de tumores neuroendócrinos de origem desconhecida.

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

O titular da AIM discutiu um estudo prospetivo e sem ocultação que avaliou a eficácia e a segurança da Sandostatina LAR em doentes com adenoma hipofisário secretor da TSH em suporte desta indicação. Foi demonstrado que a Sandostatina LAR é segura e bem tolerada pelos doentes com TSHoma.

Outras evidências da literatura apresentadas também apontam para o benefício da Sandostatina LAR na redução da secreção da TSH dos adenomas secretores de TSH, com uma redução dos níveis da hormona da tiroide. Em alguns casos, foi também notificada uma redução do tamanho do tumor.

A indicação proposta que foi acordada pelo CHMP inclui a utilização da Sandostatina LAR 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.

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.

A injeção intramuscular é recomendada como modo de administração, conforme indicado no RCM.

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 relativas a bradicardia, capacidade de contração reduzida da vesícula biliar e formação de cálculos biliares, efeitos na regulação da glucose e alterações na absorção de gorduras alimentares e nos níveis de vitamina B12.

Foram também incluídas nesta secção afirmações relativas ao restabelecimento da fertilidade após a terapêutica com octreótido em doentes acromegálicos do sexo feminino e a necessidade de contraceção adequada para as doentes com potencial para conceber, bem como a monitorização da função hepática, função da tiroide e monitorização geral no caso de tumores hipofisários secretores da GH.

¹ Rinke A, Muller H-H, Schade-Brittinger C et al (2009). Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study of the effect of Octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID study group. J Clin Oncol; 27:4656-4663.

Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação

Observou-se que o octreótido 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 necessidade 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 (EMA/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 (incluindo dor, sensação de queimadura, vermelhidão, hematoma, hemorragia, prurido ou inchaço).

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

Após um número limitado de sobredosagens acidentais com Sandostatina LAR, o único acontecimento adverso notificado foram afrontamentos. Em doentes de cancro a receberem doses superiores às recomendadas, foram notificados com frequência os seguintes acontecimentos adversos: polaquíuria, fadiga, depressão, ansiedade e falta de concentração. O tratamento da sobredosagem é sintomático.

Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas

O texto proposto relativamente à indicação acromegalia foi considerado aceitável com a adição do texto que declara a necessidade de evitar o adiamento da cirurgia em doentes com adenoma hipofisário secretor da GH, que seria operável.

As informações relacionadas com os tumores GEP foram apresentadas e resumidas para os diferentes tipos de tumores nesta secção: tumores carcinoides, VIPomas, glucagonomas, gastrinomas/síndrome de Zollinger-Ellison e insulinomas para o controlo pré-operatório da hipoglicemia. O texto proposto relativamente aos gastrinomas/síndrome de Zollinger-Ellison foi atualizado em consonância com o texto da Sandostatina.

As informações relacionadas com os GRFomas foram eliminadas desta secção do RCM, devido às evidências insuficientes que suportam a utilização da Sandostatina LAR neste tipo de tumor.

O texto proposto no estudo PROMID, incluindo o desenho do estudo, a análise dos dados e os resultados que demonstram que a Sandostatina LAR inibe o crescimento tumoral em doentes com tumores neuroendócrinos avançados do intestino médio, foi considerado aceitável.

Foram também consideradas aceitáveis as informações atualizadas sobre as evidências que suportam o uso de Sandostatina LAR nos adenomas hipofisários secretores da TSH.

Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas

O perfil farmacocinético do octreótido após a injeção da Sandostatina LAR reflete o perfil de libertação da matriz de polímero e respetiva biodegradação. Após a libertação para a circulação sistémica, o octreótido é distribuído de acordo com as suas propriedades farmacocinéticas conhecidas, conforme descrito para a administração subcutânea.

As concentrações séricas de octreótido após uma única injeção intramuscular e várias injeções (no caso da acromegalia e tumores carcinoides) são também resumidas nesta secção.

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).

Folheto Informativo (FI)

As alterações no RCM, quando relevantes para o utilizador, também se refletiram no FI e receberam a concordância do CHMP.

Os resultados do teste ao público-alvo para a Sandostatina foram utilizados como a base para a Sandostatina LAR.

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 LAR 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 Autorização de Introdução no Mercado decorrentes dos estudos clínicos existentes, literatura publicada e experiência de segurança cumulativa com a Sandostatina LAR, 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 LAR 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 LAR e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg pó e veículo para suspensão injetável
SANDOSTATIN LAR e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg pó e veículo para suspensão injetável
SANDOSTATIN LAR e nomes associados (ver Anexo I) 30 mg pó e veículo para suspensão injetável

[Ver anexo I - A ser completado 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

Tratamento de doentes com acromegalia nos quais a cirurgia não é apropriada ou é ineficaz, ou no período intermédio até que a radioterapia mostre total eficácia (ver secção 4.2).

Tratamento de doentes com sintomas associados a tumores endócrinos gastro-entero-pancreáticos funcionais p. ex. tumores carcinóides com características de síndrome carcinoide (ver secção 5.1).

Tratamento de doentes com tumores neuroendócrinos avançados do intestino médio ou de localização primária desconhecida em que as localizações não originárias do intestino médio foram excluídas.

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

Recomenda-se iniciar o tratamento com a administração de 20 mg de Sandostatin LAR em intervalos de 4-semanas durante 3 meses. Os doentes em tratamento com Sandostatin subcutânea podem iniciar o tratamento com Sandostatin LAR no dia seguinte à última dose de Sandostatin subcutânea. Os ajustes posológicos posteriores devem basear-se nas concentrações séricas da hormona do crescimento (GH) e do fator 1 de crescimento análogo da insulina/somatomedina C (IGF-1), e nos sintomas clínicos.

Nos doentes em que, no fim deste período de 3 meses, os sintomas clínicos e os parâmetros bioquímicos (GH; IGF-1) não estiverem totalmente controlados, (concentrações de GH mantidas acima de 2,5 microgramas/l), pode aumentar-se a dose para 30 mg, de 4 semanas em 4 semanas. Se após 3 meses a GH, IGF 1 e/ou os sintomas não estiverem adequadamente controlados com a dose de 30 mg, a dose pode ser aumentada para 40 mg de 4 em 4 semanas.

Nos doentes em que as concentrações de GH se encontram consistentemente abaixo de 1 micrograma/l, que apresentam concentrações séricas de IGF 1 normalizadas, e nos quais desapareceram a maioria dos sinais e sintomas reversíveis de acromegalia após 3 meses de tratamento com a dose de 20 mg, podem administrar-se 10 mg de Sandostatin LAR, de 4 em 4 semanas. Contudo, em particular neste grupo de doentes, tratados com esta dosagem baixa de Sandostatin LAR, recomenda-se uma monitorização particularmente atenta das concentrações séricas adequadas de GH e IGF-1, bem como dos sinais/sintomas clínicos.

Para doentes a fazer uma dose estável de Sandostatin LAR, a avaliação de GH e IGF-1 deve ser efetuada a cada 6 meses.

Tumores endócrinos gastro-entero-pancreáticos

Tratamento de doentes com sintomas associados a tumores neuroendócrinos gastro-entero-pancreáticos

Recomenda-se iniciar o tratamento com administração de 20 mg de Sandostatin LAR em intervalos de 4 semanas durante 3 meses. Os doentes em tratamento com Sandostatin subcutânea devem continuar com a dose eficaz prévia, durante 2 semanas após a primeira injeção de Sandostatin LAR.

Para doentes nos quais os sintomas e marcadores biológicos se encontram bem controlados após 3 meses de tratamento, a dose pode ser reduzida para 10 mg de Sandostatin LAR, de 4 em 4 semanas.

Para doentes nos quais os sintomas estão apenas parcialmente controlados após 3 meses de tratamento, a dose pode ser aumentada para 30 mg de Sandostatin LAR de 4 em 4 semanas

Para os dias em que os sintomas associados com os tumores gastro-entero-pancreáticos possam aumentar durante o tratamento com Sandostatin LAR, recomenda-se a administração adicional de Sandostatin subcutânea na mesma dose utilizada antes do tratamento com Sandostatin LAR. Isto pode ocorrer principalmente nos 2 primeiros meses de tratamento até se atingirem as concentrações terapêuticas de octreotido.

Tratamento de doentes com tumores neuroendócrinos avançados do intestino médio ou de localização primária desconhecida em que as localizações não originárias do intestino médio foram excluídas
A dose recomendada de Sandostatin LAR é de 30 mg administrada de 4 em 4 semanas (ver secção 5.1). O tratamento com Sandostatin LAR para o controlo tumoral deve ser continuado na ausência de progressão tumoral.

Tratamento de adenomas hipofisários secretores de TSH

O tratamento deve ser iniciado com administração de 20 mg de Sandostatin LAR em intervalos de 4 semanas durante 3 meses antes de considerar ajuste de dose. A dose é depois ajustada com base na TSH e na resposta da hormona tiróide.

Utilização em doentes com compromisso renal

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

Utilização em doentes com afeção hepática

Num estudo em que foi administrada Sandostatin por via subcutânea (s.c.) e intravenosa (i.v.) demonstrou-se que a capacidade de eliminação podia apresentar-se reduzida em doentes com cirrose hepática, mas não em doentes com esteatose hepática. Nalguns casos, pode ser necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência hepática.

Utilização em idosos

Num estudo com Sandostatin administrada por via s.c., não foi necessário efetuar qualquer ajustamento posológico em indivíduos ≥ 65 anos de idade. Por esse motivo não é necessário ajustar a posologia de Sandostatin LAR neste grupo de doentes.

Utilização em crianças

A experiência da utilização de Sandostatin LAR em crianças é limitada.

Modo de administração

A administração de Sandostatin LAR só pode ser efetuada por injeção intramuscular profunda. Deve alternar-se o local das injeções intramusculares entre o músculo glúteo direito e o esquerdo (ver secção 6.6).

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

Gerais

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 tiróideia 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 relatados 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 vesicular 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 s.c. A prevalência na população em geral (40 a 60 anos de idade) é de cerca de 5 a 20%. A exposição prolongada a Sandostatin LAR de doentes com acromegalia ou tumores gastro-entero-pancreáticos sugere que o tratamento com a Sandostatin LAR não aumenta a incidência de formação de litíase biliar, por comparação com o tratamento por via subcutânea. No entanto, recomenda-se o exame ecográfico da vesícula antes e durante (com intervalos de cerca de 6 meses) o tratamento com Sandostatin LAR. Se surgirem cálculos, estes são geralmente assintomáticos; os cálculos sintomáticos devem ser tratados por terapêutica de dissolução com ácidos biliares ou através de cirurgia.

Metabolismo da glucose

Devido à sua ação inibitória sobre a hormona do crescimento e sobre a libertação de glucagom e de insulina, Sandostatin LAR pode afetar a regulação de glucose. A tolerância pós-prandial à glucose pode ser reduzida. Tal como descrito para os doentes tratados com Sandostatin s.c., em casos esporádicos e como resultado de

administração crónica, poderá haver indução de um estado de hiperglicemia persistente. Também se tem observado hipoglicemia.

Nos doentes com diabetes *mellitus* tipo I concomitante, é provável que Sandostatin LAR altere a regulação da glucose, podendo ocorrer redução da necessidade de insulina. Em doentes não diabéticos e diabéticos tipo II com reservas de insulina parcialmente intactas, a administração subcutânea de Sandostatin poderá resultar num aumento da glicemia pós-prandial. Recomenda-se por isso a monitorização da tolerância à glucose e tratamento antidiabético.

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.

Nutrição

O octreotido 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 LAR.

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 LAR (ver secção 4.4).

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

Verificou-se que o 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 o 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 das notificações foram recebidas após a 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 20-30 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.

Não houve relato de anomalias congénitas ou malformações devidas ao uso de octreotido nos casos em que

foram relatados os resultados da gravidez.

Estudos em animais não revelam 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 LAR durante a gravidez (ver secção 4.4).

Amamentação

Não é conhecido se o octreotido é excretado no leite materno humano. Estudos em animais mostraram que o octreotido é excretado no leite materno. As doentes não devem amamentar durante o tratamento com Sandostatin LAR.

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 LAR 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 LAR.

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 reações 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 relatos isolados. Dentro de cada classe de frequência os efeitos secundários são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1 Reações adversas medicamentosas relatadas em ensaios clínicos

| Doenças gastrointestinais | |
|----------------------------------|---|
| Muito frequentes: | Diarreia, dor abdominal, náuseas, obstipação, flatulência. |
| Frequentes: | Dispepsia, vômitos, distensão abdominal, esteatorreia, fezes moles, descoloração das fezes. |

| | |
|---|---|
| Doenças do sistema nervoso | |
| Muito frequentes: | Cefaleias. |
| Frequentes: | Tonturas. |
| Doenças endócrinas | |
| Frequentes: | Hipotiroidismo, alterações tireóideas (ex. diminuição da TSH, diminuição da T4 Total e diminuição da T4 Livre). |
| Afeções hepatobiliares | |
| Muito frequentes: | Colelitíase. |
| Frequentes: | Colecistite, sedimento biliar, hiperbilirubinemia. |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | |
| Muito frequentes: | Hiperglicemia. |
| Frequentes: | Hipoglicemia, intolerância à glucose, anorexia. |
| Pouco frequentes: | Desidratação. |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | |
| Muito frequentes: | Reações no local da injeção. |
| Frequentes: | Astenia. |
| Exames complementares de diagnóstico | |
| Frequentes: | Elevação dos níveis das transaminases. |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | |
| Frequentes: | Prurido, eritema cutâneo, alopecia. |
| Doenças respiratórias | |
| Frequentes: | Dispneia. |
| Cardiopatias | |
| Frequentes: | Bradicardia. |
| 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

| | |
|---|--|
| Doenças do sistema imunitário | |
| Anafilaxia, alergia/reações de hipersensibilidade. | |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | |
| Urticária | |
| Afeções hepatobiliares | |
| Pancreatite aguda, hepatite aguda sem colestase, hepatite colestática, colestase, icterícia, icterícia colestática. | |
| Cardiopatias | |
| Arritmias. | |
| Exames complementares de diagnóstico | |
| 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.

Alterações no local de administração

Foram notificadas frequentemente reações relacionadas com o local da injeção incluindo dor, ardor,

vermelhidão, hematoma, hemorragia, prurido ou edema em doentes a receber Sandostatin LAR; contudo, estes acontecimentos não necessitaram de intervenção clínica na maioria dos casos.

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 um número limitado de sobredosagens acidentais com Sandostatin LAR foram notificadas. As doses variaram de 100 mg a 163 mg por mês de Sandostatin LAR. O único acontecimento adverso notificado foi afrontamento.

Foram relatados casos de doentes de cancro a receber doses de Sandostatin LAR até 60 mg/mês e até 90 mg de duas em duas semanas. Estas doses foram em geral bem toleradas, no entanto, foram relatados os seguintes acontecimentos adversos: poliúria, fadiga, depressão, ansiedade, falta de concentração.

O tratamento da sobredosagem é sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Somatostatina e análogos, código ATC: H01CB02

Octreotido 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 produzidos no sistema endócrino gastro-entero-pancreático (GEP).

Em animais, octreotido é um inibidor mais potente da libertação da hormona do crescimento, do glucagom e da insulina, do que a somatostatina natural e com uma maior seletividade para a supressão de GH e de glucagom.

Em voluntários saudáveis octreotido, tal como a somatostatina, 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 e outros péptidos do sistema GEP, e a libertação da insulina e do glucagom estimuladas pela arginina,
- a libertação de TSH (hormona estimulante da tiroide) estimulada pela TRH (hormona libertadora da tireotropina).

Ao contrário da somatostatina, octreotido 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 acromegalia).

Em doentes com acromegalia a Sandostatin LAR, uma formulação galénica de octreotido adequada para a administração repetida em intervalos de 4 semanas, produz concentrações séricas terapêuticas estáveis de octreotido, que consistentemente reduzem as concentrações séricas de GH e normalizam as de IGF 1, na maioria dos doentes. Na maior parte dos doentes, a Sandostatin LAR reduz acentuadamente os sintomas clínicos da doença, tais como cefaleias, transpiração, parestesias, fadiga, osteoartralgia, e síndrome do canal cárpico. Em doentes acromegálicos com adenomas hipofisários secretores de GH não previamente tratados, o tratamento com Sandostatin LAR reduziu >20% a massa do tecido tumoral, numa proporção significativa de doentes (50%).

Em doentes com adenomas hipofisários secretores de GH, a Sandostatin LAR levou à redução do tumor (antes da cirurgia). Contudo, a cirurgia não deve ser adiada.

Em doentes com tumores funcionais do sistema endócrino gastro-entero-pancreático, o tratamento com Sandostatin LAR, proporciona controlo contínuo dos sintomas relacionados com a doença subjacente. O efeito do octreotido em diferentes tipos de tumores gastro-entero-pancreáticos é o seguinte:

Tumores carcinoides

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

VIPomas

As características bioquímicas destes tumores baseiam-se na sobreprodução de péptido intestinal vasoativo (VIP). Na maioria dos casos a administração de octreotido resulta no alívio da diarreia secretória grave típica destas condições, com a consequente melhoria de qualidade de vida. Isto é acompanhado por uma melhoria das perturbações eletrolíticas associadas, por exemplo hipocaliemia, permitindo a suspensão 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. A melhoria clínica é habitualmente acompanhada por uma redução dos níveis plasmáticos de VIP, os quais passam a ter valores dentro dos intervalos normais de referência.

Glucagonomas

A administração de octreotido resulta, na maioria dos casos, numa melhoria substancial, do eritema migratório necrolítico que é característico desta patologia. O efeito de octreotido na diabetes *mellitus* moderada, que ocorre frequentemente, não é acentuado, e em geral não resulta numa diminuição das necessidades de insulina ou de hipoglicemiantes orais. Octreotido provoca uma melhoria da diarreia nos doentes afetados e consequentemente um aumento de peso. Embora frequentemente a administração de octreotido conduza a uma redução imediata dos níveis plasmáticos de glucagom, esta redução não é geralmente mantida durante um longo período de administração apesar da continuação da melhoria sintomática.

Gastrinomas/Síndrome Zollinger-Ellison

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

Insulinomas

A administração de octreotido provoca uma descida da insulina imunorreativa circulante. Em doentes com tumores operáveis o octreotido pode ajudar a restabelecer e manter a normoglicemia no pré-operatório. Em doentes com tumores benignos ou malignos inoperáveis o controle glicémico pode ser melhorado mesmo sem a redução prolongada concomitante dos níveis circulantes de insulina.

Tumores neuroendócrinos avançados do intestino médio ou de localização primária desconhecida em que as localizações não originárias do intestino médio foram excluídas

Um estudo de Fase III, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (PROMID) demonstrou que a Sandostatin LAR inibe o crescimento tumoral em doentes com tumores neuroendócrinos avançados do intestino médio.

Foram aleatorizados 85 doentes para receber 30 mg de Sandostatin LAR de 4 em 4 semanas (n=42) ou para o grupo placebo (n=43) durante 18 meses, ou até à progressão do tumor ou morte.

Os principais critérios de inclusão foram: tratamento inicial, tumor histologicamente confirmado; tumor localmente inoperável ou metastático bem diferenciado, tumor/carcinoma neuroendócrino funcionalmente ativo ou inativo, tumor primário localizado no intestino médio ou de localização desconhecida que se acredita ter origem no intestino médio se for excluída uma origem primária no pâncreas, no peito, ou noutro lugar.

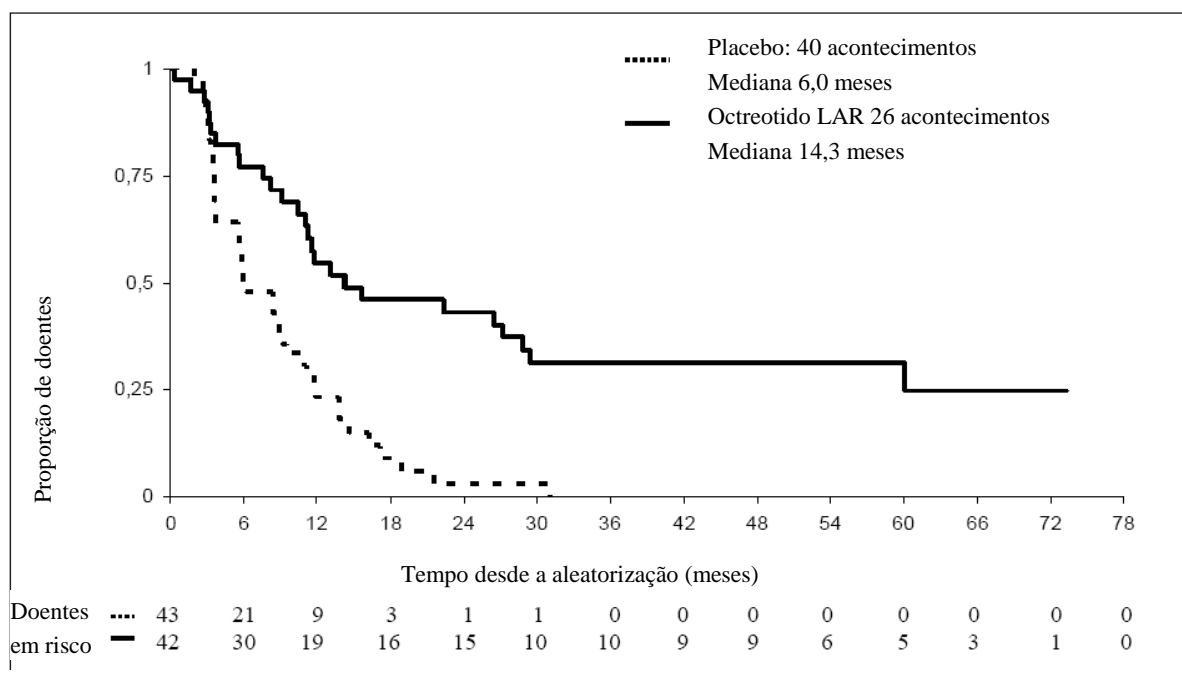
O objetivo primário foi o tempo até progressão do tumor (TTP) ou a morte relacionada com o tumor.

Na análise relativa à população com intenção para tratar (ITT) (todos os doentes aleatorizados), foram observadas 26 e 41 progressões do tumor ou mortes relacionadas com tumor nos grupos Sandostatin LAR e placebo, respetivamente (HR = 0,32, IC 95%, 0,19-0,55, p =0,000015).

Relativamente à análise na população com intenção para tratar (ITT) conservadora (cITT), na qual 3 doentes foram excluídos na aleatorização, foram observados 26 e 40 doentes com progressões do tumor ou mortes relacionadas com o tumor no grupo Sandostatin LAR e placebo, respetivamente (HR = 0,34, IC 95%, 0,2 a 0,59, p =0,000072; Fig. 1). O tempo médio de progressão do tumor foi de 14,3 meses (IC 95%, 11,0-28,8 meses) no grupo Sandostatin LAR e 6,0 meses (95% IC, 3,7 a 9,4 meses) no grupo placebo.

Na análise da população "por protocolo" (PP) em que mais doentes foram excluídos no final do estudo, foram observadas progressão do tumor ou morte relacionada com o tumor em 19 e 38 doentes dos grupos Sandostatin LAR e placebo, respetivamente (HR = 0,24 IC 95%, 0,13-0,45, p =0,0000036).

Figura 1 A estimativa Kaplan-Meier TTP comparando Sandostatin LAR com placebo (população conservadora cITT)



Teste do *logrank* estratificado pela atividade funcional $p=0,000072$, HR= 0,34 [95% IC: 0,20-0,59]

Tabela 1 Resultados TTP por análise de populações

| | Acontecimentos TTP | | Mediana dos meses TTP [I.C. 95%] | | HR [I.C. 95%] Valor-p* |
|------|--------------------|---------|----------------------------------|------------------------------|--|
| | Sandostatin LAR | Placebo | Sandostatin LAR | Placebo | |
| ITT | 26 | 41 | NN | NN | 0,32 [I.C. 95%, 0,19 a 0,55] P=0,000015 |
| cITT | 26 | 40 | 14,3 [I.C.95%, 11,0 a 28,8] | 6,0 [I.C. 95%, 3,7 a 9,4] | 0,34 [I.C. 95%, 0,20 a 0,59] P=0,000072 |
| PP | 19 | 38 | NN | NN | 0,24 [I.C. 95%, 0,13 a 0,45] P=0,000036 |

NN=não notificado; HR=*hazard ratio*; TTP= tempo de progressão do tumor; ITT=intenção de tratar; cITT= ITT conservadora; PP=*per protocol*
 * Teste do *logrank* estratificado pela atividade funcional

O efeito do tratamento foi semelhante em doentes com tumores funcionalmente ativos (HR = 0,23%; IC 95%, 0,09 a 0,57) e funcionalmente inativos (HR = 0,25%; IC 95%, 0,1 a 0,59).

Após 6 meses de tratamento, foi observada estabilização da doença em 66% dos doentes do grupo Sandostatin LAR e em 37% do grupo placebo.

Com base no benefício clínico significativo de Sandostatin LAR observado nesta análise interina pré-planeada o recrutamento foi interrompido.

A segurança de Sandostatin LAR neste estudo foi consistente com o seu perfil de segurança estabelecido.

Tratamento de adenomas hipofisários secretores de TSH

Uma injeção i.m. de Sandostatin LAR de 4 em 4 semanas, demonstrou suprimir o aumento de hormonas da tiroide, normalizar a TSH e melhorar os sinais clínicos e os sintomas de hipertiroidismo em doentes com adenomas secretores de TSH. O efeito do tratamento com Sandostatin LAR atingiu significado estatístico comparativamente com o valor inicial após 28 dias e o benefício do tratamento continuou até 6 meses.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após injeção intramuscular única de Sandostatin LAR, a concentração sérica de octreotido atinge um pico inicial transitório ao fim de 1 hora após a administração, seguindo-se uma diminuição progressiva para níveis baixos indetectáveis de octreotido durante 24 horas. Após este pico no dia 1, o octreotido permanece em níveis subterapêuticos na maioria dos doentes durante os 7 dias seguintes. Seguidamente as concentrações sobem novamente, atingem concentrações de plateau cerca do dia 14 e permanecem relativamente constantes durante as 3 a 4 semanas seguintes. O nível do pico durante o dia 1 é inferior aos níveis durante a fase de *plateau*, sendo libertada não mais de 0,5% da dose total durante o dia 1. Aproximadamente pelo dia 42, a concentração de octreotido diminui lentamente, concomitantemente com a fase de degradação terminal da matriz polimérica da forma farmacêutica.

Em doentes com acromegalia, as concentrações médias de octreotido na fase *plateau*, após doses únicas de 10 mg, 20 mg e 30 mg de Sandostatin LAR atingem os 358 ng/L, 926 ng/l, e 1.710 ng/l, respetivamente. As concentrações séricas de octreotido no estado de equilíbrio, atingidas após 3 injeções com intervalos de 4 semanas, são mais elevadas por um fator de aproximadamente 1,6 a 1,8 e atingem os 1.557 ng/l, e 2.384 ng/l após injeções múltiplas de 20 mg e 30 mg de Sandostatin LAR, respetivamente.

Em doentes com tumores carcinoides, as concentrações séricas médias (e medianas) de octreotido, no estado de equilíbrio, após múltiplas injeções de 10 mg, 20 mg e 30 mg de Sandostatin LAR administradas com intervalos de 4 semanas também aumentaram linearmente com a dose e foram 1.231 (894) ng/l, 2.620 (2.270) ng/l, e 3.928 (3.010) ng/l, respetivamente.

Não ocorreu acumulação de octreotido além do esperado dos perfis de libertação sobrepostos, durante um período de 28 meses com injeções mensais de Sandostatin LAR.

O perfil farmacocinético de octreotido após a injeção de Sandostatin LAR reflete o perfil de libertação a partir da matriz polimérica e a sua biodegradação. Uma vez libertado na circulação sistémica, o octreotido distribui-se de acordo com as suas conhecidas propriedades farmacocinéticas, tal como descrito para a administração s.c.. O volume de distribuição do octreotido no estado de equilíbrio é de 0,27 l/kg e a depuração corporal total é de 160 ml/min. A ligação às proteínas plasmáticas atinge os 65% e essencialmente não há octreotido ligado às células sanguíneas.

Os dados farmacocinéticos em amostras de sangue de doentes pediátricos com obesidade hipotalâmica, com idades entre 7-17 anos, a receber Sandostatin LAR 40 mg uma vez por mês, mostraram concentrações plasmáticas médias de octreotido de 1.395 ng/l após a primeira injeção e de 2.973 ng / l no estado de equilíbrio. Observou-se uma variabilidade entre indivíduos elevada.

As concentrações de octreotido no estado de equilíbrio não estiveram relacionadas com a idade e IMC, mas moderadamente relacionadas com o peso corporal (52,3-133 kg) e foram significativamente diferentes entre os doentes do sexo masculino e feminino, ou seja, cerca de 17% maiores para os doentes do sexo feminino.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Os estudos de reprodução em animais não revelaram existir evidência de efeitos teratogénicos, embrio/fetal ou outros na reprodução devido o octreotido parental em doses até 1 mg/kg/dia. Observou-se algum atraso

transitório no crescimento fisiológico em ninhadas de ratos, atribuível a inibição de GH devida à atividade farmacodinâmica excessiva. (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.

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 LAR e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg pó e veículo para suspensão injetável
SANDOSTATIN LAR e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg pó e veículo para suspensão injetável
SANDOSTATIN LAR e nomes associados (ver Anexo I) 30 mg pó e veículo para suspensão injetável

[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

Via intramuscular

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 LAR e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg pó e veículo para suspensão injetável
SANDOSTATIN LAR e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg pó e veículo para suspensão injetável
SANDOSTATIN LAR e nomes associados (ver Anexo I) 30 mg pó e veículo para suspensão injetável

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

1. O que é Sandostatin LAR e para que é utilizado

Sandostatin LAR é um composto sintético derivado da somatostatina. A somatostatina encontra-se no corpo humano, onde impede a libertação de certas hormonas tais como a hormona do crescimento. As vantagens de Sandostatin LAR sobre a somatostatina são um efeito mais intenso e de maior duração.

Utiliza-se a Sandostatin LAR

- Para tratar a acromegalia,

A acromegalia é 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 LAR 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. Na maioria dos casos, a produção excessiva de hormona do crescimento é causada por um aumento da hipófise (adenoma hipofisário); o tratamento com Sandostatin LAR pode reduzir a dimensão do tumor.

Sandostatin LAR está indicada no tratamento de doentes com acromegalia:

- quando outros tipos de tratamento para a acromegalia (cirurgia ou radioterapia) são inadequados ou foram ineficazes;
- após radioterapia, durante o período intermédio até que a radioterapia seja totalmente efetiva.

- Para aliviar os sintomas associados com a produção excessiva de algumas hormonas específicas e outras substâncias relacionadas, pelo estômago, intestinos ou pâncreas,

A produção excessiva de hormonas específicas e outras substâncias naturais relacionadas podem ser causadas por condições raras do estômago, cólon ou pâncreas. Isto 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 LAR ajuda a controlar estes sintomas.

- para tratar tumores neuroendócrinos localizados no intestino (por exemplo, apêndice, intestino delgado ou cólon).

Os tumores neuroendócrinos são tumores raros que podem ser encontrados em diferentes partes do corpo. A Sandostatin LAR também é usada para controlar o crescimento destes tumores, quando estão localizados no intestino (por exemplo, apêndice, intestino delgado e cólon).

- para tratar tumores hipofisários que produzem demasiada hormona estimulante da tiroide (TSH).

Demasiada hormona estimulante da tiroide (TSH) provoca hipertiroidismo. Sandostatin LAR 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 LAR

Siga todas as instruções do seu médico cuidadosamente. Elas podem diferir da informação geral contida neste folheto.

Leia as seguintes explicações antes de utilizar Sandostatin LAR.

Não utilize Sandostatin LAR:

- 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 LAR:

- Informe o seu médico se sofre ou já sofreu de cálculos (pedras) na vesícula, pois o uso prolongado de Sandostatin LAR pode resultar na sua formação. O seu médico pode querer avaliar a sua vesícula periodicamente.
- se é diabético, uma vez que Sandostatin LAR pode afetar os níveis de açúcar no sangue. Se é diabético, deve verificar os níveis de açúcar no sangue regularmente.
- 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 LAR, 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 LAR em crianças é limitada.

Outros medicamentos e Sandostatin LAR

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 LAR. Contudo, existem casos descritos de certos medicamentos que foram afetados pela toma simultânea de Sandostatin LAR 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 LAR só deve ser usado 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 LAR. Não se sabe se Sandostatin LAR passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O efeito de Sandostatin LAR 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 LAR, tais como dor de cabeça e cansaço, podem reduzir a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas com segurança.

3. Como utilizar Sandostatin LAR

Sandostatin LAR deve ser sempre administrada por injeção no músculo das nádegas. Com a administração repetida, o local de injeção intramuscular deve ser alternado entre a nádega direita e a nádega esquerda.

Se utilizar mais Sandostatin LAR do que deveria

Não foram notificadas reações adversas graves após sobredosagem de Sandostatin LAR.

Os sintomas de sobredosagem são: afrontamentos, urinar mais frequentemente, cansaço, depressão, ansiedade e falta de concentração.

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

Caso se tenha esquecido de utilizar Sandostatin LAR

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.

Se parar de utilizar Sandostatin LAR

Se interromper o tratamento com Sandostatin LAR os sintomas podem reaparecer. Por esse motivo, não pare de utilizar Sandostatin LAR 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 vesícula biliar (colecistite)); os sintomas podem incluir dor na parte superior direita do abdome, febre, náuseas, amarelecimento da pele e dos olhos (icterícia).
- 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 abdome, 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 enfartamento 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.

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 LAR

[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 LAR

- 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 LAR 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 as seguintes denominações:

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este folheto foi revisto pela última vez em <{ MM/AAAA}>.

[A ser completado nacionalmente]

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

Como utilizar Sandostatin LAR

Acromegalia

Recomenda-se iniciar o tratamento com administração de 20 mg de Sandostatin LAR com intervalos de 4 semanas durante 3 meses. Os doentes em tratamento com Sandostatin subcutânea podem começar o tratamento com Sandostatin LAR no dia seguinte após a última dose de Sandostatin subcutânea. Os ajustes de dose posteriores devem ser baseados nas concentrações séricas de hormona do crescimento (GH) e fator-1/somatomedina C de crescimento tipo insulina (IGF-1) e sintomas clínicos.

Nos doentes em que, neste período de 3 meses, os sintomas clínicos e os parâmetros bioquímicos (GH; IGF-1) não estiverem inteiramente controlados (concentrações GH ainda acima de 2,5 microgramas/L), a dose pode ser aumentada para 30 mg de 4 em 4 semanas. Se após 3 meses, GH, IGF-1, e/ou os sintomas não estiverem adequadamente controlados com a dose de 30 mg, a dose pode ser aumentada para 40 mg de 4 em 4 semanas.

Os doentes com concentrações de GH consistentemente inferiores a 1 micrograma/L, com concentrações séricas de IGF-1 normalizadas, e em que a maioria dos sinais/sintomas reversíveis de acromegalia tenham desaparecido após 3 meses de tratamento com 20 mg, pode administrar 10 mg de Sandostatin LAR em intervalos de 4 semanas. Contudo, em particular neste grupo de doentes, recomenda-se a monitorização rigorosa do controlo das concentrações séricas de GH e IGF-1, e dos sinais/sintomas clínicos nesta dose baixa de Sandostatin LAR.

Em doentes com uma dose estável de Sandostatin LAR, a avaliação de GH e IGF-1 deve ser realizada de 6 em 6 meses.

Tumores endócrinos gastro-entero-pancreáticos

- *Tratamento de doentes com sintomas associados a tumores endócrinos gastro-entero-pancreáticos funcionais*

Recomenda-se iniciar o tratamento com a administração de 20 mg de Sandostatin LAR, de 4 em 4 semanas. Os doentes em tratamento com Sandostatin s.c. devem continuar com a dose prévia eficaz durante 2 semanas após a primeira injeção de Sandostatin LAR.

Para doentes nos quais os sintomas e marcadores biológicos se encontram bem controlados após 3 meses de tratamento, a dose pode ser reduzida para 10 mg de Sandostatin LAR, de 4 em 4 semanas .

Para doentes nos quais os sintomas estão apenas parcialmente controlados após 3 meses de tratamento, a dose pode ser aumentada para 30 mg de Sandostatin LAR, de 4 em 4 semanas.

Para os dias em que os sintomas associados com os tumores gastro-entero-pancreáticos possam aumentar durante o tratamento com Sandostatin LAR, recomenda-se a administração adicional de Sandostatin s.c. na mesma dose utilizada antes do tratamento com Sandostatin LAR. Isto pode ocorrer principalmente nos 2 primeiros meses de tratamento até se atingirem as concentrações terapêuticas de octreotido.

- *Tratamento de doentes com tumores neuroendócrinos avançados do intestino médio ou de localização primária desconhecida em que as localizações não originárias do intestino médio foram excluídas*

A dose recomendada é de 30 mg de Sandostatin LAR administrada de 4 em 4 semanas. O tratamento com Sandostatin LAR para o controlo tumoral deve ser continuado na ausência de progressão tumoral.

Tratamento de adenomas secretores de TSH

O tratamento com Sandostatin LAR deve ser iniciado com a dose de 20 mg em intervalos de 4 semanas durante 3 meses antes de ser considerado ajuste de dose. A dose deve ser ajustada com base na TSH e na resposta da tiroide.

Instruções para administração de Sandostatin LAR

[A ser completado nacionalmente]