

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Octreotido Octrayne 0,05 mg/1 ml solução injetável
Octreotido Octrayne 0,1 mg/1 ml solução injetável
Octreotido Octrayne 0,5 mg/1 ml solução injetável
Octreotido Octrayne 0,2 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

A substância ativa é acetato de octreotido.

Octreotido Octrayne 0,05 mg/1 ml solução injetável
Cada ml de solução injetável contém acetato de octreotido correspondendo a 0,05 mg de octreotido.

Octreotido Octrayne 0,1 mg/1 ml solução injetável
Cada ml de solução injetável contém acetato de octreotido correspondendo a 0,1 mg de octreotido.

Octreotido Octrayne 0,5 mg/1 ml solução injetável
Cada ml de solução injetável contém de acetato de octreotido correspondendo a 0,5 mg de octreotido.

Octreotido Octrayne 0,2 mg/ml solução injetável
Cada ml de solução injetável contém acetato de octreotido correspondendo a 0,2 mg/ml de octreotido.

As soluções injetáveis de Octreotido Octrayne contêm menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por 1 ml de solução (i.e., essencialmente “isentos de sódio”).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.
Límpida, incolor.

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. Octreotido Octrayne 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).

Octreotido Octrayne 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. Octreotido Octrayne deve ser usado 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 Octreotido Octrayne, a avaliação da GH deve ser efetuada de 6 em 6 meses.

Se ao fim de 3 meses de tratamento com Octreotido Octrayne 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 Octreotido Octrayne 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.

Octreotido Octrayne pode ser administrado diluído em soro fisiológico.

Em doentes cirróticos com varizes esofágicas, o Octreotido Octrayne 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 Octreotido Octrayne.

Utilização em crianças

A experiência da utilização de Octreotido Octrayne 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 Octreotido Octrayne. Por esse motivo, não é necessário ajustar a posologia de Octreotido Octrayne.

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 I 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 Octreotido Octrayne. 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 Octreotido Octrayne. 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 pelo Octreotido Octrayne, 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, Octreotido Octrayne 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 Octreotido Octrayne 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 Octreotido Octrayne. Em doentes não diabéticos e diabéticos tipo II com reservas de insulina parcialmente intactas, a administração de Octreotido Octrayne 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 Octreotido Octrayne 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 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 Octreotido Octrayne.

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 Octreotido Octrayne (ver secção 4.4).

Podem ser necessários ajustes de dose de insulina e medicamentos antidiabéticos aquando co-administração de Octreotido Octrayne (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 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 Octreotido Octrayne s.c. ou 10-40 mg/mês de octreotido, pó e veículo para suspensão injetável (utilização intramuscular). Foram notificadas anomalias congênitas 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 Octreotido Octrayne 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 Octreotido Octrayne.

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 Octreotido Octrayne 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 Octreotido Octrayne.

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 reacões 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

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:	Hipotireoidismo, 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:	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

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.

A ocorrência de efeitos secundários gastrointestinais pode ser reduzida evitando tomar refeições na altura da administração de Octreotido Octayne 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 Octreotido Octayne s.c. que reverteu com a descontinuação do medicamento. Adicionalmente, a pancreatite induzida por colelitíase foi relatada em doentes em tratamento prolongado com Octreotido Octayne 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).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 7373

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: +351 21 798 73 97

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Apenas foi relatado um número limitado de sobredosagens acidentais com octreotido 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 octreotido 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: 8.1.3. Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Hormonas hipotalâmicas e hipofisárias, seus análogos e antagonistas. Antagonistas hipofisários

Código ATC: H01CB02

O 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 no sistema endócrino gastroenteropancreático (GEP).

Em animais, o octreotido 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 o octreotido 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 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 acromegália).

Em doentes acromegálicos, o octreotido 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, o octreotido 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, o octreotido pode originar uma redução da massa tumoral.

Em doentes com tumores funcionais do sistema endócrino gastro-entero-pancreático, o octreotido, 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 do octreotido em diferentes tipos de tumores são

Tumores carcinoides

A administração de octreotido 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 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 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 octreotido resulta, na maioria dos casos, numa melhoria substancial, de erupção cutânea migratória necrolítica que é característico desta patologia. O efeito do octreotido 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. O octreotido provoca uma melhoria da diarreia nos doentes afetados e consequentemente um aumento de peso. Embora a administração de octreotido 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. Octreotido 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 octreotido provoca uma descida da insulina imunoreativa circulante que pode, no entanto, ser de curta duração (cerca de 2 horas). Em doentes com tumores operáveis o octreotido 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 Octreotido Octrayne reduz a incidência de complicações pós-operatórias típicas (ex: fistulas 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 do octreotido 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 do octreotido não está completamente elucidado reclama-se que o octreotido reduz o fluxo sanguíneo esplénico através da inibição das hormonas vaso-ativas (p. ex. VIP, glucagon).

Tratamento de adenomas hipofisários secretores de TSH

Os efeitos do tratamento do octreotido 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. o octreotido é rápido e completamente absorvido. 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 octreotido ligado 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 octreotido 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

Ácido acético glacial (ajuste de pH),
Acetato de sódio tri-hidratado (ajuste de pH),
Cloreto de sódio,
Água para preparações injetáveis.

Octreotido Octrayne 0,2 mg/ml solução injetável também contém fenol, como conservante.

6.2 Incompatibilidades

O acetato de octreotido não é estável em soluções de Alimentação Parentérica Total (APT).

Este medicamento não deve ser misturado com outros, exceto os mencionados no secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Octreotido Octrayne 0,05 mg/1 ml solução injetável

Octreotido Octrayne 0,1 mg/1 ml solução injetável

Embalagem fechada: 3 anos

Embalagem aberta: o produto deve ser usado imediatamente após abertura e qualquer porção remanescente deve ser eliminada.

Octreotido Octrayne 0,5 mg/1 ml solução injetável

Embalagem fechada: 2 anos

Embalagem aberta: o produto deve ser usado imediatamente após abertura e qualquer porção remanescente deve ser eliminada.

Octreotido Octrayne 0,2 mg/ml solução injetável

Embalagem fechada: 2 anos

Embalagem aberta (utilização diária): após a primeira abertura os frascos podem ser conservados 2 semanas à temperatura ambiente inferior a 25°C. Para prevenir a contaminação, recomenda-se que o fecho não seja picado mais de 10 vezes.

6.4 Precauções especiais de conservação

Octreotido Octrayne 0,05 mg/1 ml solução injetável

Octreotido Octrayne 0,1 mg/1 ml solução injetável

Octreotido Octrayne 0,5 mg/1 ml solução injetável

Octreotido Octrayne 0,2 mg/ml solução injetável

Embalagem fechada: Conservar no frigorífico (2° - 8°C). Não congelar. Manter o frasco na cartonagem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição: ver secção 6.6.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Octreotido Octrayne 0,05 mg/1 ml solução injetável

Octreotido Octrayne 0,1 mg/1 ml solução injetável

Octreotido Octrayne 0,5 mg/1 ml solução injetável

Frascos para injetáveis, em vidro âmbar, Tipo I, com 2 ml de capacidade, tampa de borracha com face de teflon, selo de alumínio e cápsula exterior de plástico (“flip-off”), contendo 1 ml de solução injetável de Octreotido Octrayne.

Embalagens contendo 5 frascos para injetáveis com 1 ml de solução injetável.

Octreotido Octrayne 0,2 mg/ml Solução injetável

Frascos para injetáveis, em vidro âmbar, Tipo I, com 5 ml de capacidade, tampa de borracha com face de teflon, selo de alumínio e cápsula exterior de plástico (“flip-off”), contendo 5 ml de solução injetável de Octreotido Octrayne.

Embalagens com 1 frasco para injetáveis, com 5 ml de solução injetável.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Cada frasco para injetáveis, contém uma solução incolor, livre de partículas em suspensão.

Os fracos para injetáveis com solução injetável a 0,05 mg/1 ml, 0,1 mg/1 ml e 0,5 mg/1 ml são para uso único.

Administração subcutânea

Doentes que efetuem autoadministração das injeções subcutâneas deverão receber instruções precisas do médico ou da enfermeira.

Para reduzir o desconforto local, recomenda-se que a solução atinja a temperatura ambiente antes de ser administrada. Devem ser evitadas injeções múltiplas, num curto espaço de tempo, no mesmo local. Para prevenir a possibilidade de contaminação recomenda-se que a tampa de borracha do frasco multidoso não seja perfurada mais de 10 vezes.

Perfusão intravenosa

Os medicamentos para uso parentérico devem ser inspecionados visualmente para verificação de eventual descoloração ou existência de partículas, antes da administração.

As soluções de Octreotido Octrayne (acetato de octreotido) diluídas em solução injetável de Cloreto de Sódio a 0,9% e conservadas em sacos de PVC ou em seringas de polipropileno, são química e fisicamente estáveis durante 7 dias quando conservadas 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 normalmente não devem ser superiores a 24 horas, a temperatura entre 2 a 8°C, exceto se a diluição ocorreu em condições assépticas controladas e validadas. Antes da administração a solução deve atingir novamente a temperatura ambiente..

Nos casos em que Octreotido Octrayne se destina a administração por perfusão i.v., o conteúdo do frasco para injetáveis 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. Octreotido Octrayne também tem sido perfundida em concentrações inferiores.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.

Lagoas Park, Edifício 10

2740-271 Porto Salvo

Portugal

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

Octreotido Octrayne 0,05 mg/1 ml solução injetável

Nº de registo: 5777388 - 5 Frascos para injetáveis de 1 ml, Solução injetável 0,05 mg/1 ml, Frascos para injetáveis, vidro âmbar - Tipo I

Octreotido Octrayne 0,1 mg/1 ml solução injetável

Nº de registo: 5777784 - 5 Frascos para injetáveis de 1 ml, Solução injetável 0,1 mg/1 ml, Frascos para injetáveis, vidro âmbar - Tipo I

Octreotido Octrayne 0,5 mg/1 ml solução injetável

Nº de registo: 5778386 - 5 Frascos para injetáveis de 1 ml, Solução injetável 0,5 mg/1 ml, Frascos para injetáveis, vidro âmbar - Tipo I

Octreotido Octrayne 0,2 mg/ml solução injetável

Nº de registo: 5894589 - 1 Frasco para injetáveis de 5 ml, Solução injetável 0,2 mg/ml, Frascos para injetáveis, vidro âmbar - Tipo I

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

Data da primeira autorização: 19-Jun-2015

Data da última renovação: 21-Dez-2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/2017