

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Oczyesa 20 mg solução injetável de libertação prolongada em caneta pré-cheia

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada caneta pré-cheia de 1 ml contém cloridrato de octreotido equivalente a 20 mg de octreotido.

### Excipientes com efeito conhecido

Oczyesa contém 63 mg de álcool (etanol) em cada unidade de dose, o que é equivalente a 63 mg/1 ml (6,5% p/p) e 408 mg de fosfatidilcolina de soja.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução injetável de libertação prolongada.  
Líquido límpido, amarelado a amarelo.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Oczyesa é indicado para o tratamento de manutenção em doentes adultos com acromegalia que responderam e toleraram o tratamento com análogos da somatostatina.

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

#### Posologia

A dose recomendada é de 20 mg de octreotida, em intervalos de 4 semanas, administrados por uma única injeção subcutânea.

Nos doentes que estejam a fazer a transição de octreotida ou lanreotida, os doentes devem ser instruídos a tomarem a sua primeira dose de Oczyesa no final do intervalo posológico diário ou mensal do tratamento anterior.

Oczyesa poderá ser administrado até 1 semana antes ou 1 semana após a administração da dose programada de 4 semanas, em circunstâncias excecionais (p. ex., omissão da dose, não adesão ao tratamento, etc.).

A monitorização dos níveis de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e avaliação dos sintomas devem ser efetuadas periodicamente, de acordo com o critério do médico. Deve considerar-se a descontinuação de Oczyesa e mudar os doentes para outro análogo da somatostatina se os níveis de IGF-1 não se mantiverem após o tratamento com a dose mensal de 20 mg ou o doente não conseguir tolerar o tratamento com Oczyesa.

#### *Omissão da dose*

Se houver omissão de uma dose, a dose seguinte de Oczyesa deve ser administrada assim que possível.

## Populações especiais

### *Idosos*

Não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes idosos.

### *Compromisso hepático*

Em doentes com cirrose hepática, a semivida do medicamento poderá encontrar-se aumentada. Recomenda-se a monitorização da função hepática nestes doentes (ver secção 5.2).

### *Compromisso renal*

Oczyesa pode ser utilizado em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. A resposta clínica e a tolerabilidade devem ser monitorizadas (ver secção 5.2).

## População pediátrica

A segurança e eficácia da octreotida em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

## Modo de administração

Via subcutânea.

Antes de se iniciar Ocyesa, os doentes devem receber formação sobre a técnica de injeção correta. Para obter as instruções completas de administração com ilustrações, veja as instruções de utilização no final do folheto informativo.

Oczyesa deve ser injetado por via subcutânea no abdómen, coxas ou nádegas.

Os doentes devem ser instruídos a rodarem o local de injeção nas zonas de injeção ou entre as mesmas.

## **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**

### Expansão do tumor

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

### Mulheres com potencial para engravidar

Os benefícios terapêuticos de uma redução dos níveis de GH e a normalização da concentração do IGF-1 em doentes do sexo feminino acromegálicas poderão potencialmente restaurar a fertilidade. As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos adequados, se necessário, durante o tratamento com octreotida (ver secção 4.6).

### Função tiroideia

A função tiroideia deve ser monitorizada em doentes que estejam a receber tratamento prolongado com octreotida.

### Função hepática

A função hepática deve ser monitorizada durante a terapêutica com octreotida.

### Acontecimentos cardiovasculares

Foram notificados casos frequentes de bradicardia (ver secção 4.8). Podem ser necessários ajustes da dose de medicamentos, tais como os bloqueadores beta, bloqueadores dos canais de cálcio ou agentes que controlam o equilíbrio de fluidos e eletrólitos (ver secção 4.5).

### Acontecimentos relacionados com a vesícula biliar

Foi notificada colelitíase durante o tratamento com octreotida e poderá estar associada a colecistite e a dilatação do ducto biliar (ver secção 4.8). Além disso, foram notificados casos de colangite como complicação da colelitíase em doentes a receberem injeções de octreotida no enquadramento pós-comercialização.

Recomenda-se um exame ecográfico da vesícula antes e em intervalos de cerca de 6 a 12 meses, durante a terapêutica com octreotida.

### Metabolismo da glucose

Devido à sua ação inibitória sobre a GH, o glucagon e a insulina, a octreotida poderá afetar a regulação da glucose. A tolerância pós-prandial à glucose poderá ficar comprometida. Conforme notificado em doentes tratados com octreotida por via subcutânea, em alguns casos, poderá haver indução de um estado de hiperglicemia persistente como resultado da administração crónica (ver secção 4.8). Também foi notificada hipoglicemia (ver secção 4.8).

As necessidades de insulina em doentes a fazerem terapêutica para a diabetes *mellitus* tipo I poderão estar reduzidas devido à administração de octreotida. Em doentes não diabéticos e diabéticos tipo II com reservas de insulina parcialmente intactas, a administração de octreotida poderá resultar num aumento pós-prandial da glicemia. Por conseguinte, recomenda-se a monitorização da tolerância à glucose e tratamento antidiabético (ver secção 4.8).

### Nutrição

A octreotida poderá alterar a absorção da gordura presente na dieta alimentar em alguns doentes. Foram observados níveis baixos de vitamina B12 e testes de Schilling anormais em alguns doentes a receberem terapêutica com octreotida. Recomenda-se a monitorização dos níveis de vitamina B12 durante a terapêutica com Oczyesa, em doentes com antecedentes de privação de vitamina B12.

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

### Medicamentos cardiovasculares

Poderá ser necessário ajustar a dose de medicamentos com efeitos bradicárdicos, tais como os bloqueadores beta, bloqueadores dos canais de cálcio ou agentes que controlam o equilíbrio de fluidos e eletrólitos, quando Oczyesa é administrado concomitantemente (ver secção 4.4).

### Insulina e medicamentos antidiabéticos

Poderão ser necessários ajustes da dose de insulina e de medicamentos antidiabéticos quando a octreotida é administrada concomitantemente (ver secção 4.4).

## Bromocriptina

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

## Ciclosporina e cimetidina

Verificou-se que as injeções de octreotida reduzem a absorção intestinal da ciclosporina e atrasam a absorção da cimetidina.

## Terapêutica de substituição das hormonas tiroideias

A octreotida poderá afetar a função tiroideia (ver secções 4.4 e 4.5). Por conseguinte, recomenda-se uma monitorização regular da função tiroideia e monitorização clínica durante o tratamento concomitante com terapêutica de substituição das hormonas tiroideias, uma vez que esta pode levar a um desequilíbrio da tiroide.

## Efeitos no metabolismo de outros medicamentos

Os poucos dados publicados indicam que os análogos da somatostatina poderão diminuir a depuração metabólica de compostos que se sabe serem metabolizados pelas enzimas do citocromo P450, o que pode ser atribuído à supressão da GH. Uma vez que não se pode excluir que a octreotida possa ter este efeito, a utilização de outros medicamentos metabolizados principalmente pela CYP3A4 e que têm um baixo índice terapêutico deverá, portanto, ser feita com precaução (p. ex., quinidina, terfenadina).

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

### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos adequados, se necessário, durante o tratamento com octreotida (ver secção 4.4).

### Gravidez

Existe uma quantidade limitada de dados (menos de 300 gravidezes expostas) sobre a utilização de octreotida em mulheres grávidas e em, aproximadamente, um terço dos casos, os desfechos das gravidezes são desconhecidos. A maioria das notificações foram recebidas durante a utilização pós-comercialização da octreotida e mais de 50% das gravidezes expostas foram notificadas em doentes com acromegalia. A maioria das mulheres foram expostas à octreotida durante o primeiro trimestre de gravidez, com doses que variaram entre 100-1200 microgramas/dia de octreotida subcutânea de ação rápida ou 10-40 mg/mês de octreotida intramuscular de ação prolongada. Foram notificadas anomalias congénitas em cerca de 4% dos casos de gravidez dos quais não se conhecem o desfecho. Não existe suspeita de uma relação causal com a octreotida nestes casos.

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

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

### Amamentação

Desconhece-se se a octreotida é excretada no leite humano. Estudos em animais mostraram excreção de octreotida no leite. As doentes não devem amamentar durante o tratamento com Oczyesa.

## Fertilidade

Desconhece-se se a octreotida 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. Contudo, a octreotida não afetou a fertilidade em ratos machos e fêmeas com doses até 1 mg/kg de peso corporal por dia (ver secção 5.3).

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

Os efeitos da octreotida sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Os doentes devem ser aconselhados a ter cautela ao conduzir ou utilizar máquinas se sentirem tonturas, astenia/fadiga ou dores de cabeça durante o tratamento com Oczyesa (ver secção 4.8).

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes notificadas durante a terapêutica com octreotida incluem doenças gastrointestinais, doenças do sistema nervoso, afeções hepatobiliares e doenças do metabolismo e da nutrição.

As reações adversas notificadas com maior frequência nos estudos clínicos com outras formulações de octreotida foram diarreia, dor abdominal, náuseas, flatulência, cefaleias, colelitíase, hiperglicemia e obstipação. Outras reações adversas notificadas com frequência foram tonturas, dor localizada, sedimento biliar, disfunção da tiroide (p. ex. diminuição da hormona estimulante da tiroide [TSH], diminuição da T4 total e diminuição da T4 livre), fezes moles, alteração da tolerância à glucose, vômitos, astenia e hipoglicemia.

#### Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas, listadas na Tabela 1, foram acumuladas de estudos clínicos e da experiência de segurança na pós-comercialização da octreotida.

As reações adversas (Tabela 1) estão 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ ), muito raros ( $< 1/10\,000$ ), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas estão classificadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada grupo de frequência.

**Tabela 1: Lista tabelada de reações adversas**

| <b>Classes de sistemas de órgãos</b>                                       | <b>Muito frequentes</b> | <b>Frequentes</b> | <b>Pouco frequentes</b> | <b>Frequência desconhecida</b>                             |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------|
| Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos) |                         |                   | Hemangioma hepático     |                                                            |
| Doenças do sangue e do sistema linfático                                   |                         |                   |                         | Trombocitopenia <sup>a</sup>                               |
| Doenças do sistema imunitário                                              |                         |                   |                         | Anafilaxia <sup>a</sup><br>Hipersensibilidade <sup>a</sup> |

| <b>Classes de sistemas de órgãos</b>                       | <b>Muito frequentes</b>                                                                                                            | <b>Frequentes</b>                                                                                                                                | <b>Pouco frequentes</b>   | <b>Frequência desconhecida</b>                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Doenças endócrinas                                         |                                                                                                                                    | Hipotireoidismo <sup>a</sup><br>Anomalia da tireoide (p. ex., diminuição da TSH, diminuição da T4 total e diminuição da T4 livre) <sup>a</sup>   |                           |                                                                                                                                                        |
| Doenças do metabolismo e da nutrição                       | Hiperglicemia <sup>a</sup>                                                                                                         | Hipoglicemia <sup>a</sup><br>Tolerância à glucose alterada <sup>a</sup><br>Anorexia <sup>a</sup>                                                 | Desidratação <sup>a</sup> |                                                                                                                                                        |
| Doenças do sistema nervoso                                 | Cefaleias <sup>a</sup>                                                                                                             | Tonturas <sup>a</sup>                                                                                                                            |                           |                                                                                                                                                        |
| Cardiopatias                                               |                                                                                                                                    | Bradicardia <sup>a</sup>                                                                                                                         | Taquicardia <sup>a</sup>  |                                                                                                                                                        |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino           |                                                                                                                                    | Dispneia <sup>a</sup>                                                                                                                            |                           |                                                                                                                                                        |
| Doenças gastrointestinais                                  | Dor abdominal <sup>a</sup><br>Obstipação <sup>a</sup><br>Flatulência <sup>a</sup><br>Náuseas <sup>a</sup><br>Diarreia <sup>a</sup> | Distensão abdominal <sup>a</sup><br>Dispepsia <sup>a</sup><br>Vômitos <sup>a</sup><br>Esteatorreia <sup>a</sup><br>Fezes descoradas <sup>a</sup> |                           |                                                                                                                                                        |
| Afeções hepatobiliares                                     | Colelitíase <sup>a</sup>                                                                                                           | Colecistite<br>Hiperbilirrubinemia <sup>a</sup>                                                                                                  |                           | Pancreatite aguda <sup>a</sup><br>Hepatite aguda <sup>a</sup><br>Hepatite colestática <sup>a</sup><br>Colestase <sup>a</sup><br>Icterícia <sup>a</sup> |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos                 |                                                                                                                                    | Alopecia <sup>a</sup><br>Prurido<br>Erupção cutânea <sup>a</sup>                                                                                 |                           | Urticária <sup>a</sup>                                                                                                                                 |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos      |                                                                                                                                    | Artralgia                                                                                                                                        |                           |                                                                                                                                                        |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Reações no local da injeção <sup>b</sup>                                                                                           | Astenia                                                                                                                                          |                           |                                                                                                                                                        |
| Exames complementares de diagnóstico                       |                                                                                                                                    | Transaminases aumentadas <sup>a</sup>                                                                                                            |                           | Aumento dos níveis de fosfatase alcalina <sup>a</sup><br>Gama-glutamyltransferase aumentada <sup>a</sup>                                               |

a As reações adversas e frequências foram estabelecidas com base nos dados de outros produtos à base de octreotida.

b Eritema no local de injeção, tumefação, massa, prurido, induração, dor, nódulo, contusão, desconforto, erupção cutânea, hematoma, edema, parestesia, dermatite, hemorragia, inflamação, extravasão e hipertrofia.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Reações adversas relacionadas com a vesícula biliar*

Foi demonstrado que a octreotida inibe a contractilidade da vesícula biliar e diminui a secreção de biliar, o que poderá levar a anomalias na vesícula biliar, podendo resultar em complicações. Se

ocorrerem cálculos biliares, estes são geralmente assintomáticos. Os cálculos biliares sintomáticos devem ser tratados por terapêutica de dissolução com ácidos biliares ou por cirurgia.

No estudo ACROINNOVA 1 (estudo 1), 1 doente (2,1%) notificou colecistite crónica.

No estudo ACROINNOVA 2 (estudo 2), 6 doentes (4,4%) notificaram colelitíase, 1 doente (0,7%) cada notificou colecistite aguda e colecistite.

#### *Doenças gastrointestinais*

Em casos raros, os efeitos indesejáveis gastrointestinais poderão assemelhar-se a obstrução intestinal aguda, com distensão abdominal progressiva, dor epigástrica grave, hipersensibilidade dolorosa do abdómen e defesa abdominal. Sabe-se que a frequência das reações adversas gastrointestinais diminui ao longo do tempo com a continuação do tratamento com octreotida.

#### *Hipersensibilidade e reações anafiláticas*

Foram notificadas hipersensibilidade e reações alérgicas durante a experiência na pós-comercialização com a octreotida. Quando ocorrem, estas afetam maioritariamente a pele, raramente a boca e as vias respiratórias. Foram notificados casos isolados de choque anafilático.

#### *Reações no local da injeção*

A maior parte das reações no local da injeção foram transitórias e ligeiras ou moderadas. Nenhuma destas foi grave. As reações no local de injeção mais frequentes foram eritema no local de injeção, tumefação do local de injeção, prurido no local de injeção, induração no local de injeção, dor no local de injeção, nódulo no local de injeção e massa no local de injeção.

#### *Doenças do metabolismo e da nutrição*

Ainda que a medida da excreção de gordura nas fezes possa aumentar, não existe evidência até à data de que o tratamento prolongado com octreotida tenha levado a deficiência nutricional devida a mal-absorção.

#### *Cardiopatias*

A bradicardia é uma reação adversa frequente com análogos da somatostatina. Foram observadas alterações no ECG, como prolongamento do intervalo QT, desvios dos eixos, repolarização precoce, baixa voltagem, transição R/S, progressão precoce da onda R e alterações inespecíficas na onda ST-T com a octreotida. A relação entre estes acontecimentos e a octreotida não foi estabelecida, pois muitos destes doentes apresentam cardiopatias 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 através **do sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Foi notificado um número limitado de sobredosagens acidentais com as injeções de octreotida em adultos e crianças. Em adultos, as doses variaram entre 2400 e 6000 microgramas/dia, administrados por perfusão contínua (100-250 microgramas/hora) ou por via subcutânea (1000 microgramas, três vezes por dia). Os acontecimentos adversos notificados foram arritmia, hipotensão, paragem cardíaca, hipoxia cerebral, pancreatite, esteatose hepática, diarreia, fraqueza, letargia, perda de peso, hepatomegalia e acidose láctica.

Não foram notificados acontecimentos adversos inesperados em doentes com cancro a receberem octreotida, por via subcutânea, em doses divididas de 3000-30 000 microgramas/dia.

## População pediátrica

Em crianças, as doses variaram entre 50-3000 microgramas/dia administrados por perfusão contínua (2,1-500 microgramas/hora) ou por via subcutânea (50-100 microgramas). O único acontecimento adverso notificado foi hiperglicemia ligeira.

O tratamento da sobredosagem é sintomático.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas hipofisárias e hipotalâmicas e suas análogas, somatostatina e análogos, código ATC: H01CB02

#### Mecanismo de ação

A octreotida é um octapéptido sintético derivado da somatostatina de ocorrência natural, com efeitos farmacológicos semelhantes, mas com uma duração de ação consideravelmente mais prolongada. Inibe a secreção patologicamente aumentada da GH e de péptidos e de serotonina produzidos no sistema endócrino gastroenteropancreático (GEP).

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

Em indivíduos saudáveis, a octreotida demonstrou inibir:

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

Ao contrário da somatostatina, a octreotida inibe a secreção da GH preferencialmente em relação à insulina e a sua administração não é seguida de uma recidiva de hipersecreção de hormonas (i.e. GH em doentes com acromegalia).

#### Efeitos farmacodinâmicos

A octreotida reduz substancialmente e, em muitos casos, normaliza os níveis do IGF-1 e da GH em doentes com acromegalia.

Foi demonstrado que doses únicas de octreotida administradas por via subcutânea inibem a contractibilidade da vesícula biliar e diminuem a secreção de bÍlis em voluntários saudáveis. Nos estudos clÍnicos, a incidência de cálculos biliares ou formação de sedimento biliar aumentou de forma acentuada (ver secções 4.4 e 4.8).

A octreotida poderá causar uma supressão clinicamente significativa da TSH (ver secções 4.4 e 4.8).

#### Eficácia e segurança clÍnicas

A eficácia e a segurança da octreotida foram estabelecidas em dois estudos de fase 3 em doentes com acromegalia: um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, de 24 semanas (estudo 1) e um estudo multicêntrico, sem ocultação, de 52 semanas (estudo 2). Os doentes que completassem o estudo 1 podiam passar para o estudo 2. Os doentes em ambos os estudos

estavam a receber tratamento estável com cuidados padrão, com octreotida injetável de ação prolongada ou lanreotida na altura do recrutamento.

#### Estudo 1

O estudo incluiu doentes controlados bioquimicamente, com níveis de IGF-1 menores ou iguais ao limite superior do valor normal (LSN; média de duas medidas, ajustada em função da idade e do sexo) no rastreio. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 2:1 para receberem octreotida ou placebo durante 24 semanas. No início do estudo, a idade média dos doentes era de 55 anos, 56% eram mulheres e 96% eram caucasianos.

O parâmetro de avaliação primário era a proporção de respondedores, i.e. doentes com níveis de IGF-1 menores ou iguais ao LSN no final do período aleatorizado, em dupla ocultação (média das medidas na semana 22 e na semana 24). Os doentes que descontinuaram o tratamento ou que mudaram para a medicação de resgate foram considerados não respondedores na análise.

O estudo 1 satisfaz o parâmetro de avaliação primário de superioridade estatística para a octreotida em relação ao placebo (Tabela 2). Os parâmetros de avaliação secundários chave também foram satisfeitos, incluindo a proporção de doentes que foram respondedores para o IGF-1 menor ou igual ao LSN e para a GH inferior a 2,5 µg/l.

**Tabela 2: Resultados dos parâmetros de avaliação primário e secundários chave**

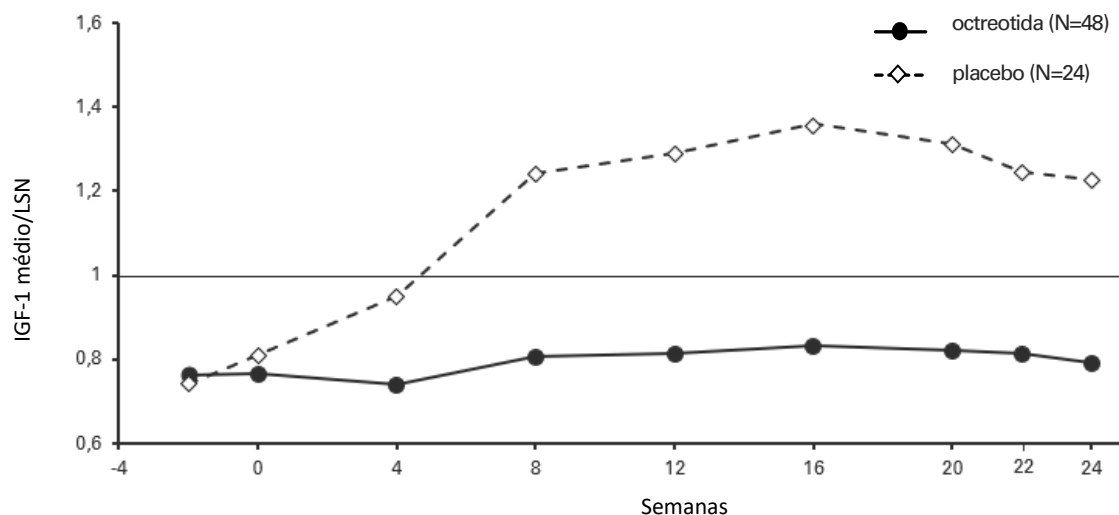
|                                                                                                                                                                                                     | <b>respondedores à octreotida (N=48)</b> | <b>respondedores ao placebo (N=24)</b> | <b>Diferença na taxa de resposta para a octreotida – placebo (IC 95%)<sup>a</sup></b> | <b>valor de <i>p</i></b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Parâmetro de avaliação primário da eficácia</b><br>Proporção de doentes com IGF-1 médio $\leq 1 \times$ LSN na semana 22/24                                                                      | 72,2%                                    | 37,5%                                  | 34,6% (11,3-57,9)                                                                     | 0,0018                   |
| <b>Primeiro parâmetro de avaliação secundário chave da eficácia</b><br>Proporção de doentes com IGF-1 médio $\leq 1 \times$ LSN na semana 22/24, incluindo doentes com redução da dose <sup>b</sup> | 72,2%                                    | 37,5%                                  | 34,6% (11,3-57,9)                                                                     | 0,0018                   |
| <b>Segundo parâmetro de avaliação secundário chave da eficácia</b><br>Proporção de doentes com IGF-1 médio $\leq 1 \times$ LSN na semana 22/24 e GH média $< 2,5$ µg/l na semana 24                 | 70,0%                                    | 37,5%                                  | 32,3% (8,8-55,7)                                                                      | 0,0035                   |

a Estimativa de Mantel-Haenszel da diferença de risco comum justificando intervalos de confiança (IC) de 95% e valores de *p* com cauda superior para o tratamento anterior (octreotida ou lanreotida de ação prolongada).

b Nenhum doente teve necessidade de redução da dose no estudo.

Os níveis médios de IGF-1 mantiveram-se estáveis abaixo do LSN em doentes a receberem octreotida e aumentaram acima do LSN no braço do placebo (Figura 1).

**Figura 1: IGF-1 médio/1×LSN ao longo do tempo**



Numa análise ANCOVA da alteração no IGF-1/LSN desde o início do estudo até à média da semana 22/24, a alteração na média dos mínimos quadrados (MQ) em relação ao início do estudo foi de 0,04 no braço da octreotida e de 0,52 no braço do placebo. A diferença média entre os braços de tratamento (placebo) foi de -0,48 (IC 95%: -0,75; -0,22). O valor de  $p$  foi de 0,0003.

O tempo mediano até à perda de resposta do IGF-1 não foi atingido em doentes a receber octreotida e foi de 8,4 semanas nos doentes no braço do placebo.

As proporções de doentes com níveis de GH < 1,0 µg/l na semana 24 foram avaliadas como parâmetro de avaliação secundário no estudo 1. A proporção de doentes com GH média ≤ 1,0 µg/l na semana 24 foi de 59,9% no braço da octreotida e de 37,5% no braço do placebo. A diferença entre os braços de tratamento (placebo) foi de 21,3% (IC 95%: -2,6%; 45,1%). O valor de  $p$  foi de 0,0404.

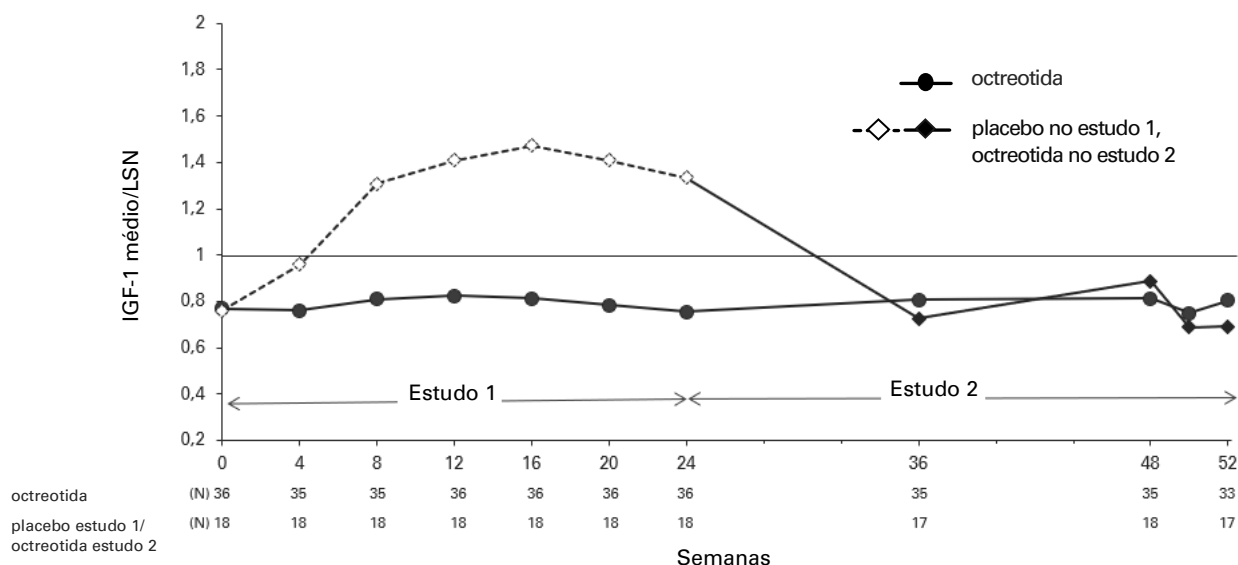
O estudo 1 incluiu vários resultados comunicados pelo doente, incluindo o questionário de qualidade de vida na acromegalia (*acromegaly quality of life questionnaire* - AcroQoL) e o questionário de satisfação do tratamento para a medicação (*treatment satisfaction questionnaire for medication* - TSQM). A pontuação total no AcroQoL e a pontuação de conveniência no TSQM aumentaram desde o início do estudo (i.e., durante o tratamento com octreotida ou lanreotida de ação prolongada) até à semana 24, em ambos os braços de tratamento, com um aumento mais acentuado no braço da octreotida do que no braço do placebo; as diferenças entre a octreotida e o placebo não foram significativas.

### Estudo 2

Avaliou-se a segurança e a eficácia a longo prazo da octreotida em 135 doentes com acromegalia incluídos no estudo 2. Cinquenta e quatro (54) doentes eram doentes que passaram do estudo 1 (36 doentes aleatorizados para a octreotida e 18 para o placebo) e 81 doentes (tanto bioquimicamente controlados como não controlados) foram diretamente incluídos no estudo 2.

No caso dos doentes que passaram do estudo 1, onde estavam a receber octreotida, os valores médios de IGF-1 permaneceram estáveis e abaixo de  $1 \times \text{LSN}$  durante 52 semanas de tratamento com octreotida. No caso dos doentes que passaram do estudo 1, onde estavam a receber placebo, os valores de IGF-1 voltaram ao normal depois da mudança para o tratamento com octreotida no estudo 2 (Figura 2).

**Figura 2: IGF-1 médio/LSN durante o tratamento a longo prazo para doentes que passaram do estudo 1**



N=número de doentes com dados avaliáveis numa certa visita.

#### *Análise populacional dos dados de eficácia no estudo 1 e estudo 2*

Foi desenvolvido um modelo de PK/PD da população que descreve o impacto da octreotida no IGF-1. O modelo estrutural utilizou a exposição da octreotida com base no modelo e foi um modelo de resposta indireta com efeitos do medicamento na constante da taxa de produção de ordem zero. Os efeitos do medicamento da octreotida foram descritos como uma função inibitória de  $E_{max}$ .

As simulações do efeito da octreotida no IGF-1, utilizando o modelo, revelaram uma resposta do IGF-1 semelhante para Oczyesa 20 mg administrado em intervalos de 4 semanas em comparação com a octreotida 0,25 mg, por via subcutânea, de ação rápida, administrada três vezes por dia. Além disso, foram observados efeitos comparáveis nas concentrações do IGF-1 ao longo do tempo para intervalos posológicos que variaram entre 3 e 5 semanas.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A biodisponibilidade da octreotida para Oczyesa foi 92-98% da biodisponibilidade da octreotida subcutânea de ação rápida e 4-5 vezes mais elevada do que a da octreotida intramuscular de ação prolongada, sem qualquer fase de latência inicial.

A concentração máxima de octreotida foi atingida, aproximadamente, 4 horas após a dose. Daí em diante, a concentração de octreotida diminuiu lentamente com uma semivida de 9 a 12 dias.

Atingiu-se uma exposição comparável quando Oczyesa foi injetado por via subcutânea no abdómen, coxas ou nádegas.

A farmacocinética de estado estacionário foi atingida com a terceira injeção de Oczyesa, administrada em intervalos de 4 semanas. Com base em modelos de farmacocinética da população, a concentração média de octreotida no estado estacionário foi de 3,1 ng/ml, semelhante à octreotida subcutânea de ação rápida, administrada numa dose de 0,25 mg injetada 3 vezes por dia (3,2 ng/ml), mas com uma menor variação diária.

## Distribuição

De acordo com os dados obtidos com a injeção de octreotida subcutânea de ação rápida, o volume de distribuição é de 0,27 l/kg. A ligação às proteínas plasmáticas é de 65%. A quantidade de octreotida ligada às células sanguíneas é insignificante.

## Eliminação

De acordo com os dados obtidos com a injeção de octreotida subcutânea de ação rápida, a maior parte do péptido é eliminado pelas fezes, enquanto que aproximadamente 32% é excretado inalterado pela urina.

A depuração corporal total é de 160 ml/min.

Ocyeza exibe uma taxa de absorção-eliminação limitada da octreotida, com uma semivida terminal aparente de 217 a 279 horas (9 a 12 dias).

## Populações especiais

### *Idosos*

Não se observou um efeito significativo da idade (intervalo de 18-83 anos) na farmacocinética da octreotida.

### *Compromisso renal*

Não se observou um efeito significativo da depuração da creatinina (ClCr) na depuração da octreotida pela análise de 191 participantes no estudo com uma função renal normal (ClCr  $\geq$  90 ml/min), 24 com compromisso renal ligeiro (ClCr de 60-89 ml/min) e 1 indivíduo com compromisso renal moderado (ClCr de 30-59 ml/min).

O compromisso da função renal não afetou a exposição total (AUC) com a octreotida subcutânea de ação rápida.

### *Compromisso hepático*

A capacidade de eliminação poderá 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 de dose repetida, genotoxicidade, carcinogenicidade e estudos de toxicidade reprodutiva com o acetato de octreotida em animais não revelaram questões de segurança específicas para o ser humano.

Os estudos de reprodução de octreotida em animais não revelaram evidência de teratogenicidade, efeitos embrio/fetais ou outros efeitos sobre a reprodução devidos à octreotida, com doses parentais de até 1 mg/kg/dia. Observou-se algum atraso no crescimento fisiológico das crias de ratos, o qual foi transitório e atribuível à inibição da GH provocada pela 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 uma redução do crescimento e amadurecimento na ninhada de primeira geração filial (F1) de fêmeas que receberam octreotida 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 crias F1 afetados manteve-se normal. Assim, as observações acima mencionadas foram transitórias e consideradas consequência da inibição da GH.

## Carcinogenicidade/toxicidade crônica

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com o cloridrato de octreotida. Em ratos que receberam acetato de octreotida em doses diárias subcutâneas até 1,25 mg/kg de peso corporal, foram observados fibrossarcomas, predominantemente num número de animais machos, no local da injeção subcutânea, após 52, 104 e 113/116 semanas. Também ocorreram tumores locais nos ratos no grupo de controle, contudo, o desenvolvimento destes tumores foi atribuído à fibroplasia desordenada produzida pelos efeitos irritantes contínuos nos locais de injeção, exacerbados pelo veículo de ácido láctico/manitol. Esta reação tecidular inespecífica pareceu ser característico dos ratos. Não se observaram lesões neoplásicas em ratinhos que receberam injeções subcutâneas diárias de octreotida, em doses até 2 mg/kg, durante 98 semanas, ou em cães tratados com doses subcutâneas diárias de octreotida durante 52 semanas.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Dioléato de glicerol  
Fosfatidilcolina de soja  
Etanol anidro  
Propilenoglicol (E1520)  
Ácido edético  
Etanolamina

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

30 meses

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

Não refrigerar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger do oxigênio e da luz.

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

Caneta pré-cheia de 1 ml fornecida na forma de uma seringa (vidro, tipo I), de dose única, estéril, pronta a usar, com rolha do êmbolo (borracha de bromobutilo revestida com fluoropolímero), uma agulha não visível (calibre 22) e uma tampa protetora com proteção da agulha (borracha sintética), encaixada num autoinjeter.

A caneta pré-cheia encontra-se acondicionada numa bolsa de alumínio selada. A embalagem contém um pequeno cilindro branco, incluído apenas para fins de conservação.

Apresentação de 1 caneta pré-cheia de dose única.

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

#### Instruções de utilização

Apenas para utilização única (não reutilize a caneta pré-cheia de Oczyesa).

Não utilize se Oczyesa caneta pré-cheia parecer estar danificada.

Não utilize se a embalagem (embalagem exterior e bolsa) ou o selo estiver danificado.  
Não utilize este medicamento se verificar partículas visíveis ou se estiver turvo.

Para obter as instruções de utilização completas, queira consultar o folheto informativo.

### Eliminação

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

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

Camurus AB  
Rydbergs torg 4  
SE-224 84 Lund  
Suécia  
[medicalinfo@camurus.com](mailto:medicalinfo@camurus.com)

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

EU/1/25/1938/001

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

Data da primeira autorização:

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Rechon Life Science AB  
Soldatorpsvägen 5  
SE- 216 13 Limhamn  
Suécia

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR PARA A CANETA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Oczyesa 20 mg solução injetável de libertação prolongada em caneta pré-cheia octreotida

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

Cada caneta pré-cheia de 1 ml contém cloridrato de octreotido equivalente a 20 mg de octreotida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: dioleato de glicerol, fosfatidilcolina de soja, etanol anidro, E1520, ácido edético, etanolamina. Consultar o folheto para obter mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável de libertação prolongada.

1 caneta pré-cheia

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.  
Apenas para utilização única.

**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**

Não refrigerar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger do oxigénio e da luz.

**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**

Camurus AB  
Rydbergs torg 4  
SE-224 84 Lund  
Suécia

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

EU/1/25/1938/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Oczyesa 20 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

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

**BOLSA E CANETA PRÉ-CHEIA**

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

Oczyesa 20 mg solução injetável de liberação prolongada em caneta pré-cheia  
octreotida  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

20 mg/1 ml

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Oczyesa 20 mg solução injetável de libertação prolongada em caneta pré-cheia octreotida

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

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- 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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

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

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

Oczyesa contém a substância ativa octreotida. A octreotida é uma forma sintética de somatostatina, uma substância natural que se encontra no corpo humano e que controla a libertação da hormona do crescimento humana. A octreotida funciona do mesmo modo que a somatostatina, mas a sua ação é mais duradoura, portanto, não precisa de ser tomada com tanta frequência.

Oczyesa é utilizado para o tratamento de manutenção em adultos com acromegalia, uma condição em que o organismo produz demasiada hormona do crescimento. É utilizado em doentes nos quais os medicamentos como a somatostatina já demonstraram ser benéficos.

Normalmente, a hormona do crescimento regula o crescimento dos tecidos, órgãos e ossos. Em pessoas com acromegalia, um aumento da produção da hormona do crescimento (geralmente devido a um tumor não canceroso na glândula pituitária) leva a um aumento dos ossos e de certos tecidos, e sintomas como dores de cabeça, transpiração excessiva, dormência nas mãos e pés, cansaço e dores nas articulações. O tratamento com Oczyesa pode ajudar a aliviar os sintomas.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Oczyesa**

##### **Não utilize Oczyesa**

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

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Oczyesa ou durante o tratamento se tem:

- **problemas de coração**, uma vez que o medicamento pode afetar a frequência e a regularidade do seu batimento cardíaco.
- **problemas de vesícula biliar**, uma vez que a utilização prolongada de Oczyesa pode causar a formação de cálculos biliares.
- **diabetes**, uma vez que Oczyesa pode afetar o açúcar no seu sangue. Poderão ocorrer níveis persistentemente elevados de açúcar no sangue durante a utilização prolongada. Foram também

comunicados níveis baixos de açúcar no sangue. Por conseguinte, o seu médico poderá recomendar a monitorização dos níveis de açúcar no seu sangue e o tratamento da diabetes. Se tem diabetes tipo I e está a ser tratado com insulina, as suas doses poderão ter de ser reduzidas durante o tratamento com Oczyesa.

- se alguma vez teve **falta de vitamin B12**. Uma vez que este medicamento pode reduzir os níveis de vitamina B12 no sangue, o seu médico poderá querer verificar os seus níveis de vitamina B12 periodicamente durante o tratamento com Oczyesa.

#### Monitorização durante o tratamento

Os tumores da glândula pituitária que produzem um excesso de hormona do crescimento e levam à acromegalia, por vezes expandem, causando complicações graves, tais como problemas visuais. É fundamental que seja monitorizado para ver se existe crescimento tumoral enquanto estiver a tomar Oczyesa. Se surgir evidência de expansão do tumor, o seu médico poderá receitar um tratamento diferente.

O seu médico irá verificar a função do seu fígado regularmente durante o tratamento e irá também verificar a função da sua tiroide, se for tratado com Oczyesa durante um período de tempo prolongado.

#### **Crianças e adolescentes**

Oczyesa não é recomendado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. A segurança e benefícios deste medicamento são desconhecidos neste grupo etário.

#### **Outros medicamentos e Oczyesa**

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

Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos, uma vez que a sua atividade ou efeitos indesejáveis poderão mudar quando utilizados juntamente com Oczyesa. Se tomar estes medicamentos, o seu médico poderá ter de ajustar as doses dos mesmos.

- medicamentos chamados bloqueadores beta (p. ex., atenolol, metoprolol) e bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., amlodipina, verapamilo), utilizados para tratar a tensão arterial alta ou doenças cardíacas;
- medicamentos para controlar os seus fluidos e equilíbrio eletrolítico;
- insulina ou outros medicamentos para tratar a diabetes;
- quinidina: um medicamento para tratar o ritmo cardíaco irregular;
- terfenadina: um medicamento para tratar afeções alérgicas;
- ciclosporina: um medicamento para suprimir a rejeição de transplantes, tratar doenças de pele graves, inflamações graves dos olhos e das articulações.

#### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

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

Se está grávida, deve evitar a utilização de Oczyesa.

Não se sabe se Oczyesa passa para o leite materno. Não amamente enquanto estiver a utilizar Oczyesa.

As mulheres com capacidade para engravidar devem utilizar um método contraceutivo eficaz durante o tratamento.

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

Os efeitos de Oczyesa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Evite conduzir ou utilizar máquinas se a sua capacidade para reagir estiver reduzida devido a efeitos indesejáveis, tais como tonturas, cansaço ou dores de cabeça.

### **Oczyesa contém álcool**

Este medicamento contém 63 mg de álcool (etanol) em cada unidade de dose, o que é equivalente a 63 mg/1 ml (6,5% p/p). A quantidade em 1 dose deste medicamento é equivalente a menos do que 2 ml de cerveja ou 1 ml de vinho.

A pequena quantidade de álcool neste medicamento não terá quaisquer efeitos perceptíveis.

### **3. Como utilizar Oczyesa**

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

**A dose recomendada** é de 20 mg, em intervalos de 4 semanas. Oczyesa poderá ser administrado até 1 semana antes ou 1 semana após a dose programada para a semana 4, em circunstâncias excepcionais (p. ex., dose esquecida, não adesão ao tratamento, etc.).

Se estiver a fazer a transição de outro tratamento com octreotida ou lanreotida, a primeira dose de Oczyesa deve ser administrada no final do intervalo de dose diário ou mensal do tratamento anterior.

O seu médico irá avaliar a forma como o tratamento funciona consigo em termos de IGF-I e controlo dos sintomas numa base regular. Caso o controlo não seja mantido ou o medicamento não seja tolerado, poderá mudar para outro análogo da somatostatina.

Oczyesa é administrado na forma de uma injeção única debaixo da pele (via subcutânea - SC) da barriga, coxas ou nádegas. A injeção não deve ser administrada em qualquer outra zona. Ao receber injeções mensais, é importante mudar o local cada vez que a injeção é administrada. Poderá receber múltiplas injeções na mesma zona, mas cada injeção tem de ser administrada num local diferente.

Deve receber formação sobre o modo correto de injetar Oczyesa. Leia cuidadosamente as “Instruções de utilização” da caneta pré-cheia antes de utilizar Oczyesa.

No final deste folheto encontram-se instruções pormenorizadas sobre como utilizar Oczyesa.

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

Tem de contactar o seu médico imediatamente se utilizar mais Oczyesa do que deveria.

Os sintomas de uma sobredosagem são: batimento cardíaco anormal ou irregular, tensão arterial baixa, paragem cardíaca (o coração para de bater), fornecimento reduzido de oxigénio para o cérebro, dor forte na parte superior do estômago, amarelecimento da pele e olhos, náuseas (sentir-se enjoado), perda de apetite, diarreia, fraqueza, cansaço, falta de energia, perda de peso, fígado aumentado, desconforto e um nível elevado de ácido láctico no sangue.

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

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Administre a dose seguinte assim que se lembrar.

#### **Se parar de utilizar Oczyesa**

Não deixe de tomar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico. Se parar de tomar Oczyesa, os seus sintomas de acromegalia poderão voltar.

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

### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

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

**Alguns efeitos secundários podem ser graves. Informe o seu médico imediatamente se tiver qualquer um dos seguintes:**

**Muito frequentes** (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):

- Cálculos biliares (colelitíase), causando dor de costas súbita
- Níveis elevados de glucose no sangue (hiperglicemia)

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

- Glândula tiroide sub-ativa (hipotireoidismo) com cansaço, aumento de peso e alterações na pele e cabelo
- Alterações da função da tiroide (distúrbios da tiroide), conforme medido por análises ao sangue
- Inflamação da vesícula biliar (colecistite); os sintomas poderão incluir dor na parte superior direita do abdómen, febre, náuseas
- Níveis baixos de glucose no sangue (hipoglicemia)
- Afeção em que o corpo tem dificuldade em manter níveis normais de glucose (alteração da tolerância à glucose)
- Batimento cardíaco lento (bradicardia)

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

- Tumor não agressivo nos vasos sanguíneos do fígado
- Desidratação; os sintomas podem incluir sede, diminuição da quantidade de urina, urina escura e pele seca e vermelha.
- Batimento cardíaco rápido (taquicardia)

**Desconhecida** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Reações de hipersensibilidade (alergia), incluindo erupção na pele
- Uma reação alérgica grave, súbita (anafilaxia), que pode causar dificuldade ao engolir ou respirar, inchaço e formiguelo, possivelmente com uma descida da tensão arterial acompanhada de tonturas ou perda de consciência
- Uma inflamação do pâncreas (pancreatite); os sintomas podem incluir dor súbita na parte superior do abdómen, náuseas, vômitos, diarreia
- Redução do fluxo de biliar do fígado devido a um bloqueio (colestase)
- Inflamação do fígado (hepatite, hepatite colestática); os sintomas podem incluir náuseas, vômitos, perda de apetite, sensação geral de mal-estar, comichão, urina de cor clara.
- Amarelecimento da pele e dos olhos (icterícia)
- Níveis baixos de plaquetas no sangue, componentes que ajudam o sangue a coagular (trombocitopenia), o que pode levar a sangramento e formação de nódos negros.

**Outros efeitos indesejáveis**

Informe o seu médico ou farmacêutico se notar qualquer um dos efeitos indesejáveis listados abaixo. Estes são geralmente ligeiros e tendem a desaparecer com a continuação do tratamento.

**Muito frequentes** (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- Dor abdominal
- Prisão de ventre
- Náuseas
- Diarreia
- Flatulência (gases)
- Dor de cabeça
- Reações locais no local da injeção

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

- Tonturas
- Fraqueza

- Dificuldade em respirar (dispneia)
- Indigestão (dispepsia)
- Desconforto ou enfiamento ou distensão da barriga (distensão abdominal)
- Vômitos
- Excesso de gordura nas fezes (esteatorreia)
- Fezes descoloradas
- Perda de apetite (anorexia)
- Aumento do nível de bilirrubina no sangue (hiperbilirrubinemia), um produto residual da degradação dos glóbulos vermelhos
- Aumento dos níveis de enzimas do fígado (aumento das transaminases)
- Perda de cabelo e pêlos (alopecia)
- Comichão (prurido)
- Erupção na pele
- Dor nas articulações (artralgia)

**Desconhecida** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Erupção na pele com comichão (urticária)
- Aumento dos níveis de enzimas do fígado (fosfatase alcalina, gama-glutamyltransferase) no sangue

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

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

## **5. Como conservar Oczyesa**

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, bolsa e caneta pré-cheia após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não refrigerar.

Conservar na embalagem de origem para proteger do oxigénio e da luz.

Não utilize este medicamento se verificar partículas visíveis ou se estiver turvo.

Oczyesa é apenas para utilização única. Qualquer caneta pré-cheia usada deve ser eliminada.

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 Oczyesa**

- A substância ativa é o cloridrato de octreotido, equivalente a 20 mg de octreotida. O volume de cada caneta pré-cheia é de 1 ml, contendo 20 mg de octreotida.
- Os outros componentes são dioleato de glicerol, fosfatidilcolina de soja, etanol anidro (ver também a secção 2, «Oczyesa contém álcool»), propilenoglicol (E1520), ácido edético, etanolamina.

### **Qual o aspeto de Oczyesa e conteúdo da embalagem**

Oczyesa é uma solução injetável de libertação prolongada. Cada caneta pré-cheia contém um líquido límpido, amarelado a amarelo.

Cada embalagem contém 1 caneta pré-cheia com rolha, uma agulha não visível com uma tampa protetora e uma proteção da agulha, encaixada num autoinjeter.

A caneta pré-cheia encontra-se acondicionada numa bolsa de alumínio selada. A embalagem contém um pequeno cilindro branco, incluído apenas para fins de conservação.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Camurus AB

Rydbergs torg 4

SE-224 84 Lund

Suécia

[medicalinfo@camurus.com](mailto:medicalinfo@camurus.com)

### **Fabricante**

Rechon Life Science AB

Soldattorpsvägen 5

SE-216 13 Limhamn

Suécia

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/en>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

---

## **INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

### **Oczyesa 20 mg solução injetável de libertação prolongada em caneta pré-cheia** octreotida

Utilização única

Caneta pré-cheia

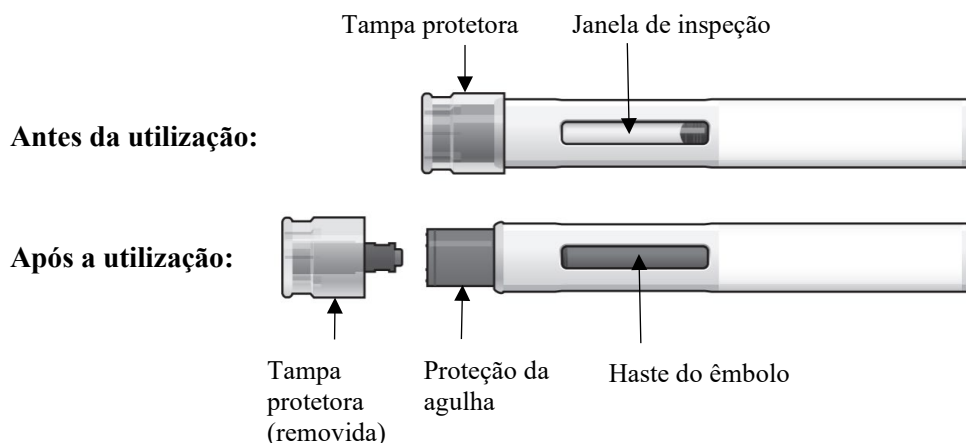
Via subcutânea.

As instruções de utilização contêm informação sobre como utilizar Oczyesa.

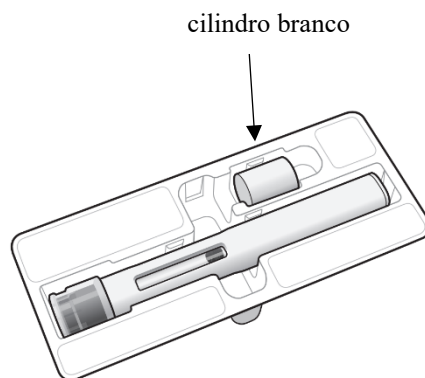
Leia as instruções de utilização **por completo** antes de utilizar Oczyesa caneta pré-cheia. Guarde as instruções de utilização, pois pode ter necessidade de as ler novamente.

**Não se injete a si próprio ou outra pessoa sem que lhe tenham mostrado como utilizar Oczyesa caneta pré-cheia.** O seu profissional de saúde irá mostrar-lhe ou ao seu prestador de cuidados como preparar e injetar uma dose deste medicamento, antes de tentar fazê-lo pela primeira vez. Telefone para o seu profissional de saúde se tiver quaisquer dúvidas.

## Os componentes de Oczyesa caneta pré-cheia antes e depois de ser utilizada



**Nota:** A embalagem contém um pequeno cilindro branco, incluído apenas para fins de conservação.  
**Não remover!**



### Informação importante que precisa de saber antes de injetar este medicamento

- **Apenas para utilização única** (não reutilize Oczyesa caneta pré-cheia).
- **Apenas para injeção subcutânea** (injeite diretamente na camada de gordura debaixo da pele).
- **Não injete** por via intravascular (no sangue), por via intradérmica (na camada da pele) ou por via intramuscular (no músculo).
- **Não** utilize este medicamento após o **prazo de validade** impresso na embalagem exterior, bolsa ou no rótulo da caneta.
- **Não** utilize se a caneta pré-cheia parecer estar danificada.
- **Não** utilize se a embalagem (embalagem exterior e bolsa) ou o selo estiver danificado.
- **Não** retire a tampa protetora até estar pronto para injetar.

### Conservação de Oczyesa caneta pré-cheia

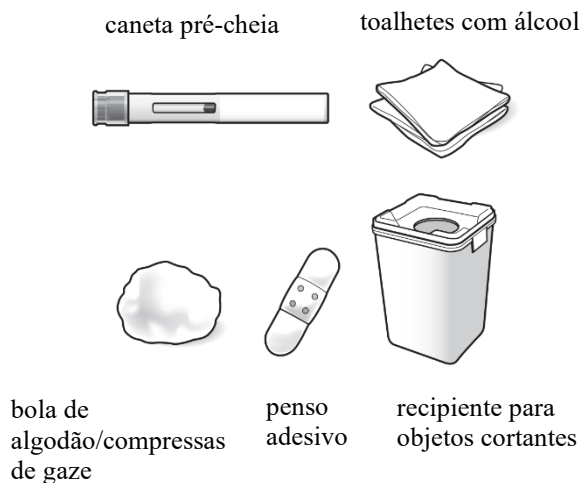
- Conservar a caneta pré-cheia na embalagem de origem para proteger do oxigénio e da luz.
- **Não** refrigerar a caneta pré-cheia.
- **Manter Oczyesa fora da vista e do alcance das crianças.**

## Preparar para injetar Oczyesa

### **Passo 1. Reúna o equipamento**

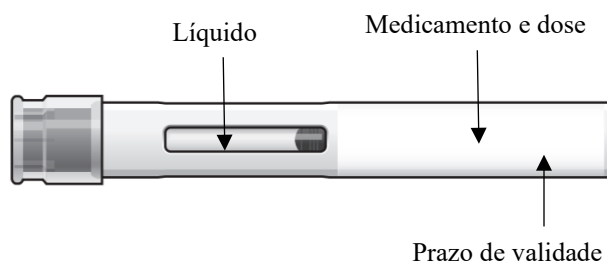
Coloque todo o equipamento necessário para a injeção numa superfície limpa e plana:

- Oczyesa caneta pré-cheia
- toalhetes com álcool (não incluídos)
- bola de algodão ou compressas de gaze (não incluídas)
- penso adesivo (não incluído)
- um recipiente para objetos cortantes (não incluído) (Ver Passo 10)



### **Passo 2. Inspeção Oczyesa caneta pré-cheia**

- Retire a bolsa da caixa de cartão. Abra a bolsa e retire a caneta pré-cheia.
- Verifique o rótulo para se assegurar que tem o medicamento correto.
- Verifique o **prazo de validade** impresso na caixa de cartão, na bolsa ou no rótulo da caneta pré-cheia. Não utilize se Oczyesa caneta pré-cheia se o prazo de validade tiver expirado.
- Verifique se o **líquido é amarelado a amarelo e límpido**. Poderá ver uma bolha de ar. Isto é normal.
- **Não utilize este medicamento se verificar partículas visíveis ou se estiver turvo.**



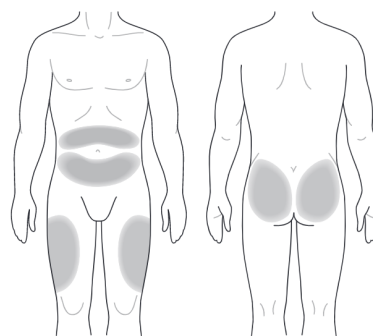
### **Passo 3. Lave as suas mãos**

- Lave bem as suas mãos com água e sabão. Seque bem as suas mãos.



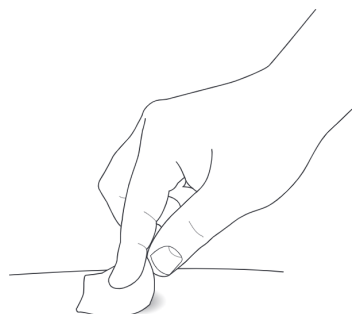
#### Passo 4. Escolha o local de injeção

- Escolha uma zona de injeção (barriga, coxas ou nádegas).  
Escolha um local de injeção na zona de injeção onde haja suficiente tecido gordo (subcutâneo). Cada zona de injeção pode ter múltiplos locais de injeção.
- Poderá precisar de ajuda de alguém que recebeu formação sobre como administrar a sua injeção se não conseguir chegar a certas zonas de injeção.
- **Não** injete em pele que esteja sensível, danificada, com nódulos negros ou cicatrizada.
- **Não** injete num local de injeção recentemente utilizado na zona de injeção escolhida.
- **Não** injete a 5 cm do umbigo.



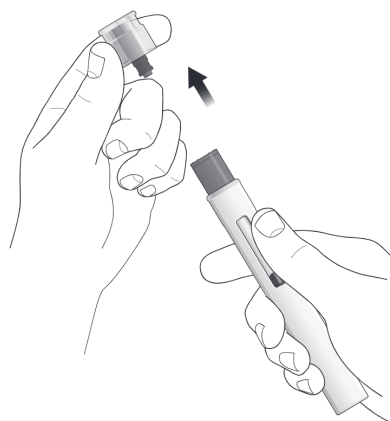
#### Passo 5. Escolha o local de injeção

- Limpe o local de injeção com um toalhete embebido em álcool.
- Deixe o local de injeção secar ao ar antes de injetar.
- **Não** volte a tocar na zona limpa antes da injeção.



#### Passo 6. Retire e elimine a tampa protetora

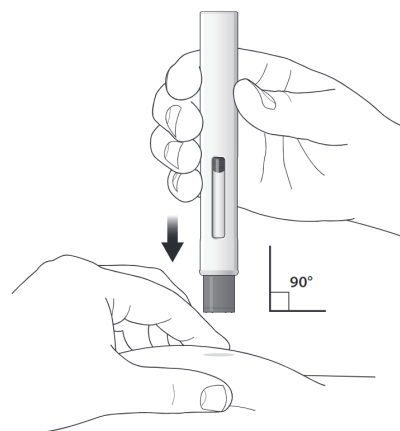
- Com uma mão, segure na caneta pré-cheia de Oczyesa, com a caneta virada para cima. Com a outra mão, puxe a tampa protetora para fora. Poderá exigir alguma força para a remover. Não rode ou torça a tampa.
- **Não volte a tapar.** Deite fora a tampa protetora imediatamente.
- Poderá ver uma gota de líquido na ponta da agulha. Isto é normal.
- **Não** toque nem prima a proteção da agulha. Isto poderá ativar a caneta pré-cheia.



#### Injetar Oczyesa

##### Passo 7. Preparar para iniciar a injeção

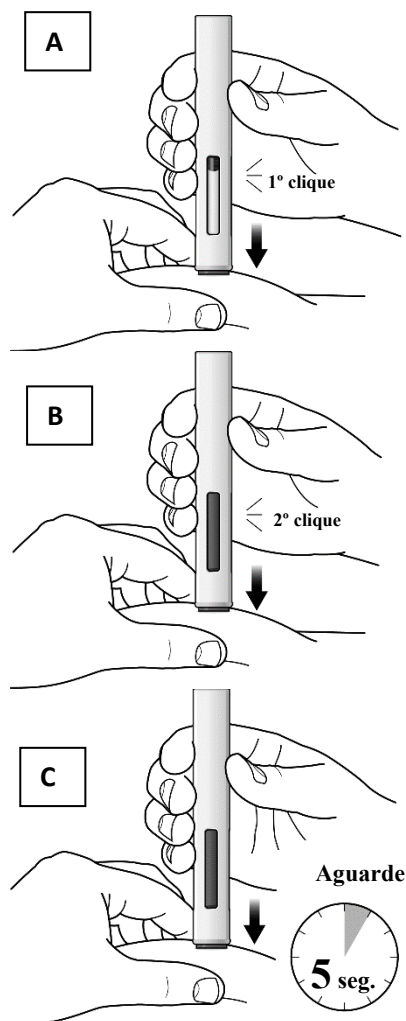
- Belisque e segure a pele no local de injeção entre o seu polegar e os dedos. **Mantenha a pele beliscada até a injeção estar completa.**
- Com a sua outra mão, segure na caneta pré-cheia para que consiga ver a janela de inspeção.
- Posicione a caneta pré-cheia a direito (num ângulo de 90 °) e encostada à pele beliscada.



### Passo 8. Administre a injeção

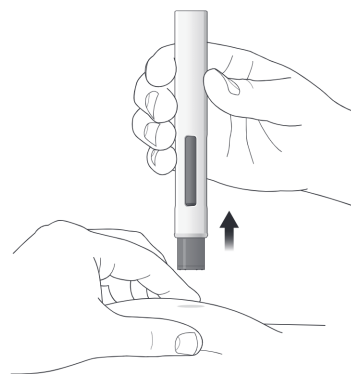
Injete Oczyesa seguindo os passos nas figuras A, B e C.

- Pressione a caneta pré-cheia até ao fim e mantenha a caneta pré-cheia contra a pele. Isto fará com que a proteção da agulha deslize para cima e para dentro da caneta pré-cheia.
- Ouvirá um **primeiro clique** que indicará que a injeção foi iniciada.
- A haste do êmbolo deslocar-se-á para baixo através da janela de inspeção.
- Continue a **manter** a caneta pré-cheia em posição.
- Quando ouvir o **segundo clique**, continue a manter a caneta pré-cheia na mesma posição durante mais **5 segundos**.
- Verifique se a haste do êmbolo está completamente visível na janela de inspeção.



### Passo 9. Retire Oczyesa caneta pré-cheia

- Retire a caneta pré-cheia da pele. A injeção está agora completa e pode soltar a pele beliscada.
- A agulha continua escondida pela proteção da agulha para proteger contra lesões por picada de agulha.
- Poderá haver uma pequena quantidade de sangue ou líquido no local de injeção. Isto é normal. Utilize uma bola de algodão ou gaze na zona e aplique um penso adesivo, se necessário.
- **Não** esfregue o local de injeção.



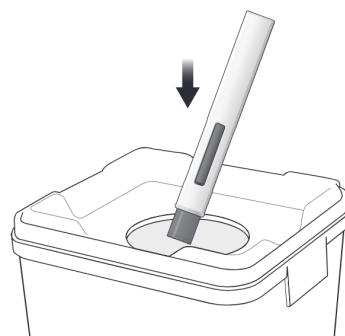
### Elimine Oczyesa caneta pré-cheia

#### Passo 10. Elimine Oczyesa caneta pré-cheia

Deite fora (elimine) a caneta pré-cheia de Oczyesa usada num recipiente para objetos cortantes resistente à punção imediatamente após a utilização.

**Não** deite fora (elimine) as canetas pré-cheias de Oczyesa no seu lixo doméstico.

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



#### **ANEXO IV**

### **CONCLUSÕES RELATIVAS À SIMILARIDADE E DERROGAÇÃO APRESENTADOS PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS**

### **Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:**

- **Similaridade**

O CHMP considera que o Oczyesa é similar aos medicamento órfão autorizado no âmbito do artigo 3.º do Regulamento (CE) N.º 847/2000 da Comissão, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.

- **Derrogação**

O CHMP considera que, nos termos do artigo 8.º do Regulamento (CE) N.º 141/2000, aplica-se a seguinte derrogação estipulada no n.º 3 do artigo 8.º do mesmo Regulamento, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação:

o titular da Autorização de Introdução no Mercado para o Mycapssa não tem capacidade para fornecer quantidades suficientes do medicamento