

**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА**

САНДОСТАТИН® ЛАР

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N012891/01

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Сандостатин® ЛАР

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ (МНН): октреотид

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: микросферы для приготовления суспензии для внутримышечного введения

СОСТАВ:

1 флакон содержит:

действующее вещество: октреотид (в форме октреотида ацетата) 10, 20 или 30 мг (11,2 мг, 22,4 мг или 33,6 мг);

вспомогательные вещества: молочной и гликолевой кислот сополимер, маннитол.

1 шприц с растворителем (2.5 мл) содержит: натрия кармеллоза (натрия карбоксиметилцеллюлоза), маннитол, вода для инъекций.

ОПИСАНИЕ: порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: соматостатин (синтетический аналог).

АТХ код: H01CB02.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Препарат Сандостатин® ЛАР - синтетический октапептид, являющийся производным естественного гормона соматостатина и обладающий сходными с ним фармакологическими эффектами, но значительно большей продолжительностью действия. Октреотид депо-форма подавляет патологически повышенную секрецию гормона роста (ГР), а также высвобождение ГР, вызываемое аргинином, физической нагрузкой и инсулиновой гипогликемией. Препарат подавляет также секрецию пептидов гастро-энтеро-панкреатической системы (например, вызываемую приемом пищи секрецию инсулина, глюкагона, гастрин) и серотонина. Также октреотид депо-форма подавляет секрецию инсулина и глюкагона, стимулируемую аргинином. Кроме того, октреотид депо-форма подавляет секрецию тиреотропина, вызываемую тиреолиберином.

В отличие от соматостатина, октреотид подавляет секрецию ГР в большей степени, чем

секрецию инсулина, и его введение не сопровождается эффектом рикошета в виде гиперсекреции гормонов (например, ГР у больных акромегалией).

У *больных акромегалией* применение октреотид депо-формы обеспечивает поддержание стабильных терапевтических концентраций октреотида в плазме крови при введении препарата 1 раз в 4 недели. Введение октреотида депо-формы обеспечивает в подавляющем большинстве случаев стойкое снижение концентрации в плазме крови ГР и нормализацию концентрации в плазме крови инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1).

У большинства больных акромегалией октреотид депо-формы существенно уменьшает выраженность таких симптомов, как головная боль, повышенное потоотделение, парестезии, чувство усталости, боли в костях и суставах, карпальный туннельный синдром.

В отдельных клинических случаях лечение октреотидом депо-формой больных с аденомами гипофиза, секретирующими ГР, приводило к уменьшению размеров опухоли.

При *секретирующих эндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы* применение октреотида депо-формы обеспечивает постоянный контроль основных симптомов этих заболеваний.

Октреотид депо-форма в дозе 30 мг каждые 4 недели замедляет рост опухоли у пациентов с секретирующими и несекретирующими распространенными (метастатическими) нейроэндокринными опухолями тощей, подвздошной, слепой, восходящей ободочной, поперечной ободочной кишки и червеобразного отростка, или метастазами нейроэндокринных опухолей без первично выявленного очага. Препарат достоверно увеличивал время до прогрессирования у данной категории больных: медиана времени до прогрессирования составила 14,3 мес по сравнению с 6 мес в группе плацебо. Через 6 мес лечения стабилизация наблюдалась у 66% пациентов в группе октреотид депо-форма и 37% пациентов в группе плацебо. Препарат был эффективен в увеличении времени до прогрессирования, как для секретирующих, так и для несекретирующих нейроэндокринных опухолей.

При *карциноидных опухолях* применение октреотида может приводить к уменьшению выраженности симптомов заболевания, в первую очередь, таких как приливы и диарея. Во многих случаях клиническое улучшение сопровождается снижением концентрации серотонина в плазме и экскреции 5-гидроксииндолуксусной кислоты с мочой.

При *опухолях, характеризующихся гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида (ВИПомы)*, применение октреотида приводит у большинства больных к уменьшению тяжелой секреторной диареи, которая характерна для данного состояния, что, в свою очередь, приводит к улучшению качества жизни больного. Одновременно

происходит уменьшение сопутствующих нарушений электролитного баланса, например, гипокалиемии, что позволяет отменить энтеральное и парентеральное введение жидкости и электролитов. По данным компьютерной томографии у некоторых больных отмечается замедление или остановка прогрессирования опухоли и уменьшение ее размеров, и особенно метастатических очагов в печени. Клиническое улучшение обычно сопровождается уменьшением (вплоть до нормальных значений) концентрации vasoактивного интестинального пептида (ВИП) в плазме.

При *глюкагономах* применение октреотида в большинстве случаев приводит к существенному уменьшению некролитической мигрирующей эритемы, которая характерна для данного состояния. Октреотид не оказывает сколько-нибудь существенного влияния на выраженность сахарного диабета, часто наблюдающегося при глюкагономах, и его применение обычно не приводит к снижению потребности в инсулине или пероральных гипогликемических препаратах. У больных, страдающих диареей, октреотид вызывает ее уменьшение, что сопровождается повышением массы тела. При применении октреотида часто отмечается быстрое снижение концентрации глюкагона в плазме, однако при длительном лечении этот эффект не сохраняется. В то же время улучшение клинической симптоматики сохраняется длительное время.

При *гастрономах/синдроме Золлингера-Эллисона* при применении октреотида в качестве монотерапии или в комбинации с блокаторами H₂-рецепторов и ингибиторами протонного насоса возможно снижение образования соляной кислоты в желудке и развитие клинического улучшения, включая снижение проявлений диареи. Возможно также уменьшение выраженности и других симптомов, вероятно связанных с синтезом пептидов опухолью, в том числе приливов. У некоторых пациентов отмечается снижение концентрации гастрин в плазме.

У больных с *инсулиномами* октреотид уменьшает уровень иммунореактивного инсулина в крови.

У больных с операбельными опухолями октреотид может обеспечить восстановление и поддержание нормогликемии в предоперационном периоде. У больных с неоперабельными доброкачественными и злокачественными опухолями контроль гликемии может улучшаться и без одновременного стойкого снижения уровня инсулина в крови.

У больных с редко встречающимися опухолями, гиперпродуцирующими релизинг-фактор гормона роста (соматолибериномами), октреотид уменьшает выраженность симптомов акромегалии. Это, по-видимому, связано с подавлением секреции релизинг-фактора гормона роста и самого гормона роста. В дальнейшем возможно уменьшение размера

гипофиза, который до начала лечения был увеличен.

Фармакокинетика

После внутримышечного (в/м) введения концентрация октреотида депо-формы в плазме крови достигает кратковременного начального пика в течение 1 часа, после чего прогрессивно снижается в течение 24 часов до неопределяемых значений. После начального пика, отмечаемого в 1-й день, концентрация октреотида в последующие 7 дней у большинства больных остается в пределах субтерапевтических значений.

После этого концентрации октреотида вновь возрастают, достигают “плато” примерно на 14-й день и остаются относительно постоянными в течение последующих 3-4-х недель. Значение пика концентрации в 1-й день ниже, чем уровни, отмечаемые в фазу “плато”. В 1-й день высвобождается не более 0.5% от всего количества активного вещества. Примерно после 42-го дня концентрации октреотида медленно снижаются, что происходит одновременно с конечным этапом деградации полимерного матрикса лекарственной формы.

После введения больным акромегалией октреотида депо-формы в разовых дозах 10 мг, 20 мг и 30 мг концентрации октреотида в фазе “плато” составили 358 нг/л, 926 нг/л и 1710 нг/л соответственно. Равновесные концентрации октреотида в плазме крови, достигнутые после проведения трех инъекций октреотида депо-формы в дозах 20 мг и 30 мг с 4-недельными интервалами, были примерно в 1.6-1.8 раза выше и составили 1557 нг/л и 2384 нг/л соответственно.

У больных с карциноидными опухолями, которым были проведены многократные инъекции октреотида депо-формы в дозах 10, 20 и 30 мг с 4-недельными интервалами, средние (и медианные) значения равновесной концентрации октреотида в плазме крови возрастали линейно по мере увеличения дозы и составили 1231 (894) нг/л, 2620 (2270) нг/л и 3928 (3010) нг/л соответственно. При применении октреотида депо-формы в течение 28 месяцев (1 инъекция в месяц) не было выявлено кумуляции октреотида сверх той, которую можно ожидать вследствие частичного перекрытия фармакокинетических кривых.

Фармакокинетический профиль октреотида после инъекции отражает профиль его высвобождения из полимерного матрикса и его биодеградацию. После высвобождения в системный кровоток распределение октреотида происходит в соответствии с его фармакокинетическими свойствами, которые описаны для лекарственной формы для п/к введения. Объем распределения октреотида при равновесном состоянии составляет 0.27 л/кг. Общий плазменный клиренс составляет 160 мл/мин. Связь с белками плазмы составляет 65%. С форменными элементами крови октреотид не связывается.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Акромегалия

При отсутствии достаточного эффекта, полной неэффективности или при наличии противопоказаний к проведению хирургического лечения или лучевой терапии, лечение в период после лучевой терапии до развития ее максимального эффекта.

Секретирующие эндокринные опухоли ЖКТ и поджелудочной железы – для обеспечения адекватного контроля клинических симптомов заболевания:

- карциноидные опухоли с проявлениями карциноидного синдрома;
- ВИПомы;
- глюкагономы;
- гастриномы/синдром Золлингера-Эллисона;
- инсулиномы - для контроля гипогликемии в предоперационном периоде, а также для поддерживающей терапии;
- соматолибериномы (опухоли, характеризующиеся гиперпродукцией релизинг-фактора гормона роста).
- Нейроэндокринные секретирующие и несекретирующие распространенные опухоли, исходящие из тощей, подвздошной, слепой, восходящей ободочной, поперечной ободочной кишки и червеобразного отростка, а также метастатические опухоли с неуточненным первичным очагом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к октреотиду или другим компонентам препарата.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Следует с осторожностью применять препарат Сандостатин® ЛАР при холелитиазе, сахарном диабете; при одновременном применении с препаратами с узким терапевтическим индексом, метаболизм которых осуществляется с участием изофермента СYP3A4 (например, хинидин, терфинадин), при беременности и в период грудного вскармливания.

При опухолях гипофиза, секретирующих ГР, необходимо тщательное наблюдение за пациентами, так как возможно увеличение размеров опухоли с развитием таких серьезных осложнений, как сужение полей зрения. В этих случаях следует рассмотреть необходимость применения других методов лечения.

На фоне применения октреотида отмечалось снижение концентрации витамина В₁₂ и отклонение показателей теста всасывания цианокобаламина (тест Шиллинга) от нормы.

При применении препарата Сандостатин® ЛАР у пациентов с дефицитом витамина В₁₂ в

анамнезе рекомендуется контролировать его концентрацию.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Применение октреотида при беременности не изучалось. Имеется ограниченный опыт применения препарата у беременных пациенток с акромегалией в клинической практике (в половине случаев исход беременности неизвестен). Большинство беременных пациенток получали терапию октреотидом в первом триместре беременности (препарат Сандостатин® 100-300 мкг/сут подкожно (п/к) или препарат Сандостатин® ЛАР 20-30 мг в месяц). Приблизительно в 70% случаев с известным исходом пациентки самостоятельно приняли решение продолжать терапию препаратом во время беременности. У большинства пациенток (случаи с известным исходом) беременность завершилась рождением здоровых детей, однако сообщалось также о нескольких самопроизвольных абортах в первом триместре и случаях искусственного прерывания беременности.

При применении октреотида во время беременности не отмечалось случаев развития врожденных пороков у детей.

Применять препарат во время беременности следует только в случае крайней необходимости.

В исследованиях у животных репродуктивной токсичности не выявлено. У некоторых особей крыс было зафиксировано преходящее замедление роста, возможно, являющееся особенностью эндокринного профиля данных вида.

Неизвестно, проникает ли октреотид в грудное молоко у человека. В исследованиях у животных отмечалось проникновение октреотида в молоко. При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания кормление грудью следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Сандостатин® ЛАР следует вводить только глубоко внутримышечно (в/м), в ягодичную мышцу. При повторных инъекциях левую и правую стороны следует чередовать. С целью минимизации риска развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта инъекции следует проводить через как можно больший промежуток времени после приема пищи, т.е. между приемами пищи или перед сном.

Акромегалия

Рекомендуемая начальная доза препарата Сандостатин® ЛАР составляет 20 мг каждые 4 недели в течение 3 месяцев. У пациентов, ранее получавших п/к инъекции препарата Сандостатин®, начинать лечение препаратом Сандостатин® ЛАР можно на следующий день после последнего п/к введения препарата Сандостатин®. В дальнейшем дозу корректируют

с учетом концентрации ГР и ИФР-1 в плазме крови, а также клинических симптомов. Если после 3-х месяцев лечения не удалось достичь адекватного клинического и биохимического контроля (в частности, если концентрация ГР остается выше 2,5 мкг/л), дозу можно увеличить до 30 мг, вводимых каждые 4 недели. Если после 3-х месяцев лечения не удалось достичь адекватного клинического и биохимического контроля (увеличена концентрация ГР и ИФР-1), дозу можно увеличить до 40 мг, вводимых каждые 4 недели.

В тех случаях, когда после 3-х месяцев лечения препаратом Сандостатин® ЛАР в дозе 20 мг отмечается стойкое снижение сывороточной концентрации ГР ниже 1 мкг/л, нормализация концентрации ИФР-1 и исчезновение обратимых симптомов акромегалии, можно уменьшить дозу препарата Сандостатин® ЛАР до 10 мг каждые 4 недели. Тем не менее, у данных пациентов следует тщательно контролировать клинические проявления заболевания и концентрацию ГР и ИФР-1 в плазме крови.

У пациентов, получающих стабильную дозу препарата Сандостатин® ЛАР, каждые 6 месяцев следует определять концентрацию ГР и ИФР-1.

Эндокринные опухоли ЖКТ и поджелудочной железы

Начальная доза препарата Сандостатин® ЛАР составляет 20 мг каждые 4 недели. В случае предшествующего лечения препаратом Сандостатин® п/к инъекции его следует проводить в течение 2 недель после первой инъекции препарата Сандостатин® ЛАР.

При наличии адекватного контроля клинических проявлений и биохимических показателей после 3 месяцев лечения препаратом дозу можно уменьшить до 10 мг один раз в 4 недели.

При недостаточном контроле заболевания после 3 месяцев лечения дозу препарата можно увеличить до 30 мг один раз в 4 недели.

При усилении симптомов, характерных для эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы, в отдельные дни на фоне лечения препаратом Сандостатин® ЛАР возможно дополнительное введение препарата Сандостатин® в дозе, применявшейся до перехода на лечение препаратом Сандостатин® ЛАР. Данное усиление симптомов чаще всего развивается в первые 2 месяца лечения до достижения терапевтической концентрации октреотида.

Нейроэндокринные секретирующие и несекретирующие распространенные опухоли, исходящие из толстой, подвздошной, слепой, восходящей ободочной, поперечной ободочной кишки и червеобразного отростка, а также метастатические опухоли с неуточненным первичным очагом

Рекомендуемая доза препарата Сандостатин® ЛАР составляет 30 мг один раз в 4 недели.

Терапию препаратом следует продолжать только в случае отсутствия признаков прогрессирования опухоли.

Применение у пациентов с нарушением функции почек

При п/к введении препарата Сандостатин® не отмечается изменения AUC (площади под кривой «концентрация-время») у пациентов с нарушением функции почек. Т.о. не требуется коррекции дозы препарата Сандостатин® ЛАР у данной категории пациентов.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

По данным исследования, при п/к и внутривенном введении препарата Сандостатин® выведение может быть нарушено у пациентов с циррозом печени в отличие от пациентов с жировой дистрофией печени. Благодаря широкому терапевтическому диапазону препарата Сандостатин® ЛАР, не требуется коррекции его дозы у пациентов с циррозом печени.

Применение у пациентов в возрасте ≥ 65 лет

По данным исследования, при п/к введении препарата Сандостатин® не требуется коррекции дозы у пациентов в возрасте ≥ 65 лет. Т.о. не требуется коррекции дозы препарата Сандостатин® ЛАР у данной категории пациентов.

Применение у детей (младше 18 лет)

Существует ограниченный опыт применения препарата Сандостатин® ЛАР у детей.

Правила применения препарата

Суспензию следует готовить непосредственно перед инъекцией.

Препарат Сандостатин® ЛАР следует хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8°C. В день инъекции флакон с препаратом и шприц с растворителем можно держать при температуре ниже 25°C.

См. также “Инструкцию по внутримышечному введению препарата Сандостатин® ЛАР”.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Основными нежелательными явлениями (НЯ), отмечавшимися при применении октреотида были нарушения со стороны **желудочно-кишечного тракта** и нервной систем, нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей, а также нарушения со стороны обмена веществ и питания.

В клинических исследованиях наиболее часто при применении препарата наблюдались диарея, боль в животе, тошнота, вздутие живота, головная боль, холелитиаз, гипергликемия и запор.

Также часто отмечались головокружение, боль различной локализации, нарушение коллоидной стабильности желчи (образование микрокристаллов холестерина), нарушения функции щитовидной железы (снижение концентрации тиреотропного гормона, общего и

свободного тироксина), мягкая консистенция стула, снижение толерантности к глюкозе, рвота, астения и гипогликемия.

НЯ сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Для определения частоты нежелательных явлений, выявленных в ходе клинических исследований, использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, боль в животе, тошнота, запор, вздутие живота; часто – диспепсия, рвота, чувство наполнения/тяжести в животе, стеаторея, мягкая консистенция стула, изменение цвета стула; редко – болезненность при пальпации живота.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение.

Нарушения со стороны эндокринной системы: часто – гипотиреоз/нарушение функции щитовидной железы (снижение концентрации тиреотропного гормона, общего и свободного тироксина).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипергликемия; часто – гипогликемия, нарушение толерантности к глюкозе, анорексия; нечасто – дегидратация.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – холелитиаз; часто – холецистит, нарушение коллоидной стабильности желчи (образование микрокристаллов холестерина), гипербилирубинемия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – зуд, кожная сыпь, алопеция.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – одышка.

Нарушения со стороны сердца: часто – брадикардия; нечасто – тахикардия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – реакция в месте введения: покалывание, жжение, гиперемия, боль и отечность в месте инъекции (продолжающиеся, как правило, не более 15 минут после инъекции и менее выраженные при введении суспензии препарата комнатной температуры или при введении меньшего объема суспензии с большей концентрацией); часто – астения.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – увеличение активности «печеночных» трансаминаз.

Поскольку данные о нежелательных явлениях в постмаркетинговом периоде были

получены на основании добровольных спонтанных сообщений из популяции неизвестной численности, оценить частоту их встречаемости невозможно (частота неизвестна).

Нежелательные явления классифицированы по системам органов, в пределах каждой системы органов расположены в порядке уменьшения значимости.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактические реакции, аллергические реакции/ реакции гиперчувствительности.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: крапивница.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: острый панкреатит, острый гепатит без явлений холестаза, холестатический гепатит, холестаз, желтуха, холестатическая желтуха.

Лабораторные и инструментальные данные: увеличение активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы.

Нарушения со стороны сердца: аритмия.

Описание отдельных нежелательных явлений

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, обмена веществ и питания

При применении препарата в редких случаях могут отмечаться явления, напоминающие острую кишечную непроходимость: прогрессирующее вздутие живота, выраженная боль в эпигастральной области, напряжение брюшной стенки и мышечный дефанс.

Несмотря на то, что выведение жиров с калом может увеличиваться, до настоящего времени нет доказательств того, что длительное лечение октреотидом может приводить к развитию дефицита питания вследствие нарушений всасывания (мальабсорбция).

Нарушения со стороны желчного пузыря и сопутствующие реакции

Аналоги соматостатина демонстрируют способность ингибировать сокращение желчного пузыря и снижать секрецию желчи, что может привести к нарушению функции желчного пузыря и возникновению осадка.

У 15-30% пациентов, получавших лечение препаратом Сандостатин® п/к в течение длительного времени, было отмечено появление камней в желчном пузыре. Распространенность в общей популяции (возраст 40-60 лет) составляет 5-20%. Опыт длительного применения препарата Сандостатин® ЛАР у пациентов с акромегалией и опухолями ЖКТ и поджелудочной железы свидетельствует о том, что применение препарата Сандостатин® ЛАР, в сравнении с п/к введением препарата Сандостатин®, не приводит к увеличению частоты образования камней желчного пузыря

Как правило, появление камней в желчном пузыре при применении препарата носит

бессимптомный характер. При наличии клинической симптоматики показано консервативное лечение (например, применение препаратов желчных кислот) или оперативное вмешательство.

Панкреатит

При длительном п/к применении препарата Сандостатин® отмечались случаи панкреатита, обусловленного холелитиазом. Сообщалось об очень редких случаях развития острого панкреатита в первые часы или дни п/к применения препарата Сандостатин®, который разрешался самостоятельно после отмены препарата.

Нарушения со стороны сердца

Брадикардия является часто возникающим нежелательным явлением при применении аналогов соматостатина. По данным ЭКГ исследования на фоне применения препарата у пациентов с акромегалией и карциноидным синдромом наблюдались удлинение интервала QT, отклонение электрической оси сердца, ранняя реполяризация, низковольтный тип ЭКГ, смещение переходной зоны, раннее нарастание высоты зубца R на ЭКГ в грудных отведениях и неспецифические изменения сегмента ST и зубца T. Поскольку у данной категории пациентов отмечались сопутствующие заболевания сердца, причинно-следственная связь между применением октреотида ацетата и развитием данных нежелательных явлений не установлена.

Реакции гиперчувствительности и анафилактические реакции

В пострегистрационном периоде применения препарата Сандостатин® отмечались случаи развития реакций гиперчувствительности и аллергических реакций, с локализацией преимущественно на коже, редко затрагивающих полость рта и дыхательные пути. Отмечались единичные случаи анафилактического шока.

Реакции в месте введения

В месте введения препарата могут возникать боль, покраснение, кровотечение, зуд, отек или уплотнение, которые были выявлены у пациентов при введении препарата Сандостатин ЛАР®. Тем не менее, в большинстве случаев эти явления не требовали медикаментозного вмешательства.

Тромбоцитопения

Случаи развития тромбоцитопении были отмечены в ходе пострегистрационного применения препарата Сандостатин®, в особенности при в/в введении у пациентов с циррозом печени, и при применении Сандостатина ЛАР®. Проявления тромбоцитопении обратимы при прерывании терапии.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы

заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Сообщалось об отдельных случаях передозировки Сандостатина ЛАР в дозах от 100 мг до 163 мг в месяц. В указанных случаях единственным нежелательным явлением являлось развитие гиперемии.

При применении Сандостатина ЛАР в дозе от 60 мг в месяц до 90 мг каждые 2 недели у больных со злокачественными новообразованиями препарат в целом переносился хорошо; однако отмечались следующие нежелательные явления: частое мочеиспускание, повышенная утомляемость, депрессия, тревога и снижение концентрации внимания.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Может возникнуть необходимость коррекции дозы бета-адреноблокаторов, блокаторов медленных кальциевых каналов, препаратов для коррекции водно-электролитного баланса при их одновременном применении с октреотидом.

Может возникнуть необходимость коррекции дозы инсулина или гипогликемических препаратов при их одновременном применении с октреотидом.

Октреотид уменьшает всасывание из кишечника циклоспорина и замедляет всасывание циметидина.

Одновременное применение октреотида и бромокриптина увеличивает биодоступность последнего.

Имеются данные о том, что аналоги соматостатина могут уменьшать метаболический клиренс веществ, метаболизм которых осуществляется с участием ферментов системы цитохрома P450, что может быть обусловлено подавлением ГР. Поскольку нельзя исключить, что октреотид может также обладать этим эффектом, следует соблюдать осторожность при применении препаратов, метаболизирующихся при участии изофермента CYP3A4 и имеющих узкий диапазон терапевтических концентраций (например, хинидин, терфенадин).

Совместное применение с аналогами соматостатина, мечеными радиоактивным изотопом

Соматостатин и его аналоги, такие как октреотид, конкурентно связываются с рецепторами соматостатина и могут влиять на эффективность радиоактивных аналогов соматостатина.

Не следует применять препарат Сандостатин® ЛАР как минимум в течение 4 недель до начала применения оксодотреотида лютеция (¹⁷⁷Lu) – радиофармацевтического препарата, связывающегося с рецепторами соматостатина (препарат Лютатера®). При необходимости

пациенты могут применять аналоги соматостатина короткого действия, однако следует избегать их применения за 24 часа до введения оксодотреотида лютеция (^{177}Lu).

После приема оксодотреотида лютеция (^{177}Lu) возобновление применения препарата Сандостатин® ЛАР возможно в течение 4-24 часов и вновь должно быть прекращено за 4 недели до следующего приема оксодотреотида лютеция (^{177}Lu).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Общие рекомендации

При опухолях гипофиза, секретирующих ГР, необходимо тщательное наблюдение за пациентами, так как возможно увеличение размеров опухоли с развитием таких серьезных осложнений, как сужение полей зрения. В этих случаях следует рассмотреть необходимость применения других методов лечения.

Поскольку снижение концентрации гормона роста и нормализация концентрации ИФР-1 на фоне терапии октреотидом может приводить к восстановлению репродуктивной функции у женщин с акромегалией, при применении препарата пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует применять надежные методы контрацепции.

Неизвестно, влияет ли октреотид на фертильность у людей. В исследованиях у животных не было выявлено отрицательного влияния на фертильность мужских и женских особей крыс при применении октреотида в дозе 1 мг/кг массы тела в день.

При применении препарата Сандостатин® ЛАР в течение длительного периода времени необходимо контролировать функцию щитовидной железы.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

При применении препарата часто отмечалось развитие брадикардии.

На фоне терапии октреотидом возможно возникновение необходимости уменьшения дозы бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов или препаратов, влияющих на водно-электролитный баланс.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

На фоне терапии препаратом Сандостатин® ЛАР очень часто отмечается развитие холелитиаза, который может сопровождаться холестазом и расширением желчных протоков. Кроме того, в пострегистрационный период сообщалось о случаях холангита, являющегося осложнением холелитиаза, у пациентов, принимающих препарат Сандостатин® ЛАР.

Всем пациентам следует проводить ультразвуковое исследование желчного пузыря перед началом лечения препаратом Сандостатин® ЛАР, а также каждые 6 месяцев в процессе лечения.

Нарушение питания

У некоторых пациентов октреотид может изменять абсорбцию жиров в кишечнике.

На фоне применения октреотида отмечалось снижение концентрации витамина В₁₂ и отклонение показателей теста всасывания цианокобаламина (тест Шиллинга) от нормы. При применении препарата Сандостатин® ЛАР у пациентов с дефицитом витамина В₁₂ в анамнезе рекомендуется контролировать его концентрацию.

Метаболизм глюкозы

В связи с ингибирующим влиянием препарата на ГР, глюкагон и инсулин возможно развитие нарушения метаболизма глюкозы в виде постпрандиального нарушения толерантности к глюкозе, а в некоторых случаях – развитие персистирующей гипергликемии в результате длительного применения препарата. Отмечены также случаи развития гипогликемии.

У пациентов с сахарным диабетом 1 типа препарат Сандостатин® ЛАР может влиять на обмен глюкозы и уменьшать потребность в инсулине.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и пациентов без нарушений углеводного обмена, п/к инъекции препарата Сандостатин® могут приводить к увеличению посткраниальной гликемии. В связи с этим рекомендуется контролировать концентрацию глюкозы в крови и в случае необходимости корректировать гипогликемическую терапию.

У пациентов с инсулиномами на фоне лечения октреотидом может отмечаться увеличение выраженности и продолжительности гипогликемии (это связано с более выраженным подавляющим влиянием на секрецию ГР и глюкагона, чем на секрецию инсулина, а также с меньшей длительностью ингибирующего воздействия на секрецию инсулина). Следует тщательно наблюдать таких пациентов.

Рекомендации по своевременному выявлению камней желчного пузыря и ведению пациентов во время лечения препаратом Сандостатин® ЛАР

1. Всем пациентам следует проводить ультразвуковое исследование желчного пузыря перед началом лечения.
2. Во время лечения препаратом Сандостатин® ЛАР следует проводить повторное ультразвуковое исследование желчного пузыря предпочтительно с интервалом в 6 месяцев.
3. При наличии камней желчного пузыря до начала терапии препаратом, возможность проведения терапии следует оценивать индивидуально, исходя из отношения возможного риска к потенциальной пользе. Нет данных об ухудшении течения уже существующей желчнокаменной болезни при применении препарата Сандостатин® ЛАР.

Рекомендации при образовании камней желчного пузыря при применении препарата

Сандостатин® ЛАР

а) Бессимптомные камни желчного пузыря.

Продолжение терапии препаратом с повторной оценкой соотношения польза/риск. Не требуется каких-либо лечебных вмешательств; наблюдение рекомендовано продолжить.

б) Камни желчного пузыря с клинической симптоматикой.

В зависимости от соотношения польза/риск следует прекратить или продолжить терапию препаратом. Лечение пациента с камнями желчного пузыря, сопровождающимися клинической симптоматикой, должно соответствовать принятым стандартам терапии.

Медикаментозное лечение включает применение комбинаций препаратов желчных кислот (например, хенодезоксихолевая кислота в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой или монотерапия урсодезоксихолевой кислотой) с ультразвуковым контролем до полного исчезновения камней.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

Нет данных о влиянии препарата Сандостатин® ЛАР на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Микросферы для приготовления суспензии для внутримышечного введения 10 мг, 20 мг и 30 мг во флаконы стеклянные гидролитического класса I вместимостью 5 мл, укупоренные серыми резиновыми пробками с отщелкивающейся алюминиевой крышкой.

Цвет крышки: 10 мг – темно-синий, 20 мг – оранжевый, 30 мг – темно-красный.

По 2,5 мл растворителя в шприцы бесцветного стекла гидролитического класса I, объемом 3 мл, укупоренные двумя серыми резиновыми пробками.

Комплект: 1 флакон с препаратом, 1 предварительно заполненный растворителем шприц, 2 стерильные иглы вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В защищенном от света месте при температуре 2-8 °С (в холодильнике).

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Препарат не следует использовать после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Отпускают по рецепту.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Отпускают по рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ/ ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 70

тел. (495) 967 12 70

факс (495) 967 12 68

www.novartis.ru

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производство готовой лекарственной формы

Сандоз ГмбХ, Биохемиштрассе 10, 6336 Ландкампфен, Австрия / Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, 6336 Landkämpfen, Austria (микросферы)

Эбботт Байолоджикалз Б.В., Веервег 12, 8121 АА Ольст, Нидерланды / Abbott Biologicals B.V., Veerweg 12, 8121 AA Olst, The Netherlands (растворитель)

Первичная упаковка

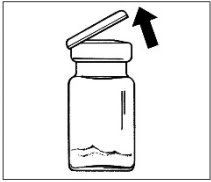
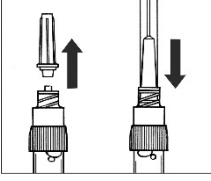


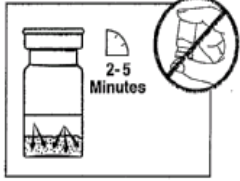
Сандоз ГмбХ, Биохемиштрассе 10, 6336 Ландкампфен, Австрия / Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, 6336 Landkämpfen, Austria (микросферы)

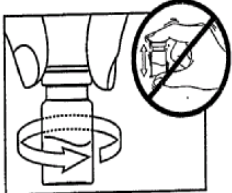
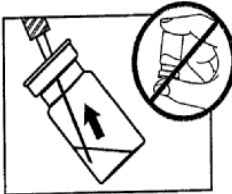
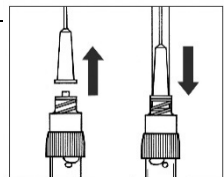
Эбботт Байолоджикалз Б.В., Веервег 12, 8121 АА Ольст, Нидерланды / Abbott Biologicals B.V., Veerweg 12, 8121 AA Olst, The Netherlands (растворитель)

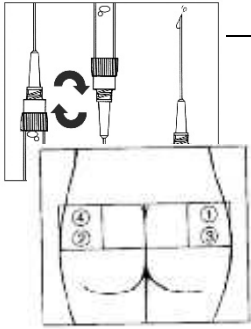
Вторичная упаковка / выпускающий контроль качества

Новартис Фарма Штейн АГ, Шафхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland

<p>ИНСТРУКЦИЯ</p> <p>ПО</p> <p>ВНУТРИМЫШЕЧНОМУ ВВЕДЕНИЮ</p> <p>САНДОСТАТИНА ЛАР</p> <p>Препарат можно вводить только глубоко в ягодичную мышцу</p>	<p>ПО</p> <p>В упаковке содержится 1 флакон, содержащий микросферы для приготовления суспензии для инъекций, шприц с растворителем и 2 иглы.</p>
<p>Строго следуйте приведенным ниже рекомендациям. Вводить только гомогенную суспензию. Суспензия Сандостатин ЛАР готовится непосредственно перед введением. Сандостатин ЛАР должен готовиться и вводиться только специально обученным медицинским персоналом.</p>	

	<p>Выдержите флакон с порошком Сандостатина ЛАР и шприц с растворителем при комнатной температуре.</p> <p>Снимите крышечку с флакона, содержащего Сандостатин ЛАР. Легко постукивая по флакону, добейтесь того, чтобы порошок равномерно распределился по дну флакона. Флакон следует держать строго вертикально.</p>
	<p>Снимите наконечник со шприца с растворителем. Наденьте на шприц прилагающуюся иглу.</p>
	<p>Продезинфицируйте резиновую пробку флакона спиртовым тампоном. Введите иглу во флакон с Сандостатином ЛАР, проткнув центр резиновой пробки.</p>
	<p>Не касаясь иглой содержимого флакона, осторожно введите растворитель по внутренней стенке флакона. Не впрыскивайте растворитель непосредственно в порошок. Выньте шприц из флакона.</p>
	<p>Флакон должен оставаться неподвижным до тех пор, пока не произойдет полное пропитывание содержащегося во флаконе порошка растворителем с образованием суспензии. После того, как растворитель полностью</p>

	<p>пропитал порошок (примерно за 2-5 минут), не переворачивая флакон, проверьте наличие сухого порошка у стенок и дна флакона. При обнаружении остатков сухого порошка, оставьте флакон до полного пропитывания.</p> <p>В это время подготовьте пациента к инъекции.</p>
	<p>После того, как Вы убедились в отсутствии остатков сухого порошка, флакон следует осторожно вращать в течение 30-60 секунд, пока не образуется однородная суспензия. Флакон нельзя встряхивать, это может привести к выпадению хлопьев и непригодности суспензии.</p>
	<p>Быстро вставьте иглу через резиновую пробку во флакон. Затем, опустив срез иглы вниз и наклонив флакон под углом 45 градусов, медленно наберите в шприц суспензию полностью. Нельзя переворачивать флакон при наполнении шприца - это может повлиять на отбираемое количество.</p> <p>Некоторое небольшое количество суспензии может оставаться на стенках и дне флакона. Это нормальное явление, расход на остаток на стенках и дне флакона учитывается.</p>
	<p>Сразу же поменяйте иглу на шприце (вторая игла из упаковки).</p>
	<p>Суспензию следует вводить немедленно после приготовления. Аккуратно переверните шприц, чтобы достичь однородности суспензии.</p>

	<p>Удалите из шприца воздух.</p>
	<p>При помощи спиртового тампона продезинфицируйте место инъекции. Введите иглу глубоко в ягодичную мышцу, затем слегка оттяните поршень шприца назад, чтобы убедиться в том, что нет повреждений сосуда. Введите суспензию внутримышечно медленно с постоянным нажимом на поршень шприца. При закупоривании иглы, замените ее другой иглой такого же диаметра.</p>

Сандостатин ЛАР следует вводить глубоко в ягодичную мышцу. Нельзя вводить внутривенно. При попадании в кровеносный сосуд поменяйте иглу и место инъекции.