

Инструкция
по медицинскому применению
лекарственного препарата

САНДОСТАТИН®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N016249/01

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Сандостатин®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ (МНН): октреотид

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для внутривенного и подкожного введения

СОСТАВ

1 мл раствора для внутривенного и подкожного введения содержит:

действующее вещество – октреотида ацетат в пересчёте на октреотид 0,05 / 0,10 / 0,50 мг/мл (в форме октреотида ацетата 0,0529 / 0,1058 / 0,5294 мг/мл); *вспомогательные вещества:* молочная кислота, маннитол, натрия гидрокарбонат, вода для инъекций.

ОПИСАНИЕ

Прозрачный бесцветный раствор

Код АТХ: N01CB02

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: синтетический аналог соматостатина

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Действующее вещество препарата Сандостатин®, октреотид, является синтетическим октапептидом, производным естественного гормона соматостатина обладающим сходными с ним фармакологическими эффектами, но значительно большей продолжительностью действия. Октреотид подавляет секрецию гормона роста (ГР), как патологически повышенную, так и вызываемую аргинином, физической нагрузкой и инсулиновой гипогликемией. Октреотид подавляет также секрецию инсулина, глюкагона, гастрина, серотонина, как патологически повышенную, так и вызываемую приемом пищи; также подавляет секрецию инсулина и глюкагона, стимулируемую аргинином. Октреотид подавляет секрецию тиреотропина, вызываемую тиреолиберином.

В отличие от соматостатина, октреотид подавляет секрецию ГР в большей степени, чем секрецию инсулина, и его введение не сопровождается последующей гиперсекрецией гормонов (например, ГР у пациентов с акромегалией).

У пациентов с акромегалией октреотид уменьшает концентрацию ГР и инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) в плазме крови. Уменьшение концентрации

ГР на 50% и более отмечается у 90% пациентов, при этом значение концентрации ГР менее 5 нг/мл достигается примерно у половины пациентов. У большинства пациентов с акромегалией препарат Сандостатин® уменьшает выраженность головной боли, припухлости мягких тканей, гипергидроза, боли в суставах и парестезий. У пациентов с аденомой гипофиза больших размеров лечение препаратом может привести к некоторому уменьшению размеров опухоли.

При *секретирующих* эндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы в случаях недостаточной эффективности проведенной терапии (хирургическое вмешательство, эмболизация печеночной артерии, химиотерапия, в том числе стрептозотоцином и 5-фторурацилом) применение препарата Сандостатин® может приводить к улучшению течения заболевания. Так, при *карциноидных* опухолях применение препарата Сандостатин® может приводить к уменьшению выраженности ощущения «приливов» крови к лицу, диареи, что во многих случаях сопровождается уменьшением концентрации серотонина в плазме крови и экскреции 5-гидроксииндолуксусной кислоты почками.

При *опухолях, характеризующихся гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида* (ВИПомы), применение препарата Сандостатин® приводит у большинства пациентов к уменьшению секреторной диареи тяжелой степени, и, соответственно, к улучшению качества жизни. Одновременно происходит уменьшение сопутствующих нарушений электролитного баланса, например, гипокалиемии, что позволяет отменить энтеральное и парентеральное введение жидкости и электролитов. У некоторых пациентов замедляется или останавливается прогрессирование опухоли, происходит уменьшение ее размеров, а также размеров метастазов в печень. Клиническое улучшение обычно сопровождается уменьшением концентрации вазоактивного интестинального пептида (ВИП) в плазме крови или ее нормализацией.

При *глюкагономах* применение препарата Сандостатин® приводит к уменьшению мигрирующей эритемы. Препарат Сандостатин® не оказывает сколько-нибудь существенного влияния на выраженность гипергликемии при сахарном диабете, при этом потребность в инсулине или гипогликемических препаратах для приема внутрь обычно остается неизменной. Препарат вызывает уменьшение степени тяжести диареи, что сопровождается увеличением массы тела. Хотя уменьшение концентрации глюкагона в плазме крови под влиянием препарата Сандостатин® носит транзиторный характер, клиническое улучшение остается стабильным в течение всего периода применения препарата.

У пациентов с *гастрономами/синдромом Золлингера-Эллисона* при применении препарата

Сандостатин® в монотерапии или в комбинации с ингибиторами протонной помпы или блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов возможно уменьшение гиперсекреции соляной кислоты в желудке, уменьшение концентрации гастрина в плазме крови, а также уменьшение выраженности диареи и приливов.

У пациентов с *инсулиномами* препарат Сандостатин® уменьшает концентрацию иммунореактивного инсулина в крови (этот эффект может быть кратковременным - около 2 ч). У пациентов с операбельными опухолями препарат Сандостатин® может обеспечить восстановление и поддержание нормогликемии в предоперационном периоде. У пациентов с неоперабельными доброкачественными и злокачественными опухолями контроль гликемии может улучшаться и без одновременного продолжительного уменьшения концентрации инсулина в крови.

У пациентов с редко встречающимися *опухолями, гиперпродуцирующими рилизинг-фактор гормона роста (соматолибериномами)*, препарат Сандостатин® уменьшает выраженность симптомов акромегалии. Это связано с подавлением секреции рилизинг-фактора гормона роста и самого ГР. В дальнейшем может уменьшиться гипертрофия гипофиза.

При *рефрактерной диарее у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД)* применение препарата Сандостатин® приводит к полной или частичной нормализации стула примерно у 1/3 пациентов с диареей, не контролируемой адекватной терапией противомикробными и/или противодиарейными средствами.

У *пациентов с предстоящим оперативным вмешательством на поджелудочной железе*, применение препарата Сандостатин® во время операции и после нее снижает частоту типичных послеоперационных осложнений (например, панкреатических свищей, абсцессов, сепсиса, послеоперационного острого панкреатита).

При *кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у пациентов с циррозом печени* применение препарата Сандостатин® в комбинации со специфическим лечением (например, склерозирующей терапией) приводит к более эффективной остановке кровотечения и раннего повторного кровотечения, уменьшению объема трансфузий и улучшению 5-дневной выживаемости. Считается, что механизм действия октреотида связан с уменьшением органного кровотока посредством подавления таких вазоактивных гормонов как ВИП и глюкагон.

Фармакокинетика

Всасывание

После подкожного (п/к) введения препарата Сандостатин® октреотид быстро и полностью всасывается. Максимальная концентрация октреотида в плазме крови отмечается через 30

мин.

Распределение

Связь с белками плазмы крови составляет 65%. Связывание октреотида с форменными элементами крови крайне незначительно. Объем распределения составляет 0,27 л/кг.

Выведение

Период полувыведения после п/к инъекции препарата составляет 100 мин. После внутривенного (в/в) введения выведение октреотида осуществляется в 2 фазы, с периодами полувыведения 10 и 90 мин соответственно. Большая часть октреотида выводится через кишечник, около 32% - в неизменном виде почками. Общий клиренс составляет 160 мл/мин.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Акромегалия

Для контроля основных проявлений заболевания и уменьшения концентрации ГР и ИФР-1 в плазме крови при отсутствии достаточного эффекта от хирургического лечения или лучевой терапии, а также лечение пациентов с акромегалией при наличии противопоказаний к оперативному лечению, или при отказе от такового; лечение в период после лучевой терапии до развития ее полного эффекта.

Секретирующие *эндокринные опухоли ЖКТ и поджелудочной железы* – для контроля симптомов:

- Карциноидные опухоли с наличием карциноидного синдрома.
- ВИПомы.
- Глюкагономы.
- Гастроиномы/синдром Золлингера-Эллисона - как правило, в комбинации с ингибиторами протонной помпы и блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов.
- Инсулиномы (для контроля гипогликемии в предоперационном периоде, а также для поддерживающей терапии).
- Соматолибериномы (опухоли, характеризующиеся гиперпродукцией рилизинг-фактора ГР).

Препарат Сандостатин® не является противоопухолевым препаратом и его применение не может привести к излечению данной категории пациентов.

- Контроль симптомов *рефрактерной диареи, ассоциированной со СПИД*.
- Профилактика *осложнений после операций на поджелудочной железе*.
- Остановка *кровотечения и профилактика рецидивов кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у пациентов с циррозом печени* в комбинации со специфическими лечебными мероприятиями, например, эндоскопической

склерозирующей терапией.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к октреотиду или другим компонентам препарата.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

С осторожностью следует применять препарат Сандостатин® при холелитиазе, сахарном диабете; при одновременном применении с препаратами с узким терапевтическим индексом, метаболизм которых осуществляется с участием изофермента CYP3A4 (например, хинидин, терфинадин).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Применение октреотида при беременности не изучалось. Имеется ограниченный опыт применения препарата у беременных с акромегалией в клинической практике (в половине случаев исход беременности неизвестен). Большинство беременных пациенток получали терапию октреотидом в первом триместре беременности (в виде препарата Сандостатин® 100-300 мкг/сут п/к или препарата 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 при 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 людей. В исследованиях у животных отмечалось выделение препарата с молоком. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Акромегалия

При *акромегалии* первоначально препарат вводят по 0,05-0,1 мг п/к с интервалами 8 или 12 ч. Дальнейшая коррекция дозы должна быть основана на ежемесячных определениях концентрации ГР и ИФР-1 в крови (целевая концентрация: ГР < 2,5 нг/мл; ИФР-1 в пределах нормальных значений), анализе клинических симптомов и переносимости препарата. У большинства пациентов оптимальная суточная доза составляет 0,2-0,3 мг. Не

следует превышать максимальную дозу, составляющую 1,5 мг в день. У пациентов, получающих препарат Сандостатин® в стабильной дозе, определение концентрации ИФР-1 и/или ГР следует проводить каждые 6 месяцев. Если после месяца лечения препаратом Сандостатин® не отмечается достаточного уменьшения концентрации ИФР-1 и/или ГР и улучшения клинической картины заболевания, терапию следует прекратить.

Эндокринные опухоли ЖКТ и поджелудочной железы

При *эндокринных опухолях ЖКТ и поджелудочной железы* препарат вводят п/к в начальной дозе 0,05 мг 1-2 раза/сут. В дальнейшем в зависимости от достигнутого клинического эффекта, влияния на концентрацию гормонов, продуцируемых опухолью (в случае карциноидных опухолей - влияния на выделение 5-гидроксииндолуксусной кислоты с мочой) и переносимости, дозу препарата можно постепенно увеличить до 0,2 мг 3 раза/сут. В исключительных случаях могут потребоваться более высокие дозы. Поддерживающую дозу препарата следует подбирать индивидуально.

При карциноидных опухолях в случае, если терапия препаратом Сандостатин® в максимальной переносимой дозе в течение 1 недели не была эффективной, лечение следует прекратить.

Рефрактерная диарея, ассоциированная со СПИД

При *рефрактерной диарее, ассоциированной со СПИД* препарат вводят п/к в начальной дозе по 0,1 мг 3 раза/сут. Если после одной недели лечения не отмечается клинического улучшения, дозу препарата следует увеличить индивидуально, вплоть до 0,25 мг 3 раза/сут. Коррекцию дозы проводят с учетом динамики стула и переносимости препарата. Если в течение недели лечения препаратом Сандостатин® в дозе 0,25 мг 3 раза в день улучшения не наступает, терапию следует прекратить.

Профилактика осложнений после операций на поджелудочной железе

Для *профилактики осложнений после операций на поджелудочной железе* препарат вводят п/к в дозе 0,1 мг 3 раза/сут на протяжении 7 последовательных дней, начиная со дня операции (по крайней мере, за 1 час до лапаротомии).

Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка

При *кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода и желудка* препарат вводят в дозе 0,025 мг/ч путем непрерывной в/в инфузии в течение 5 дней. Препарат Сандостатин® можно разводить в 0,9% растворе натрия хлорида. У пациентов с циррозом печени с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода была отмечена хорошая переносимость терапии препаратом, в течение 5 дней до 0,050 мг/ч в виде непрерывной в/в инфузии (см. раздел «Передозировка»).

Применение у отдельных групп пациентов

Пациенты в возрасте ≥ 65 лет

В настоящее время нет данных о снижении переносимости терапии препаратом у лиц пожилого возраста и необходимости коррекции режима дозирования.

Применение у детей

Опыт применения препарата Сандостатин[®] у детей очень ограничен.

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку имеются данные об увеличении периода полувыведения октреотида у пациентов с циррозом печени, рекомендуется коррекция поддерживающей дозы у пациентов с нарушением функции печени.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозирования не требуется.

Указания по применению

Препарат в оригинальной упаковке при ежедневном применении можно хранить при температуре не выше 25-30°C в течение 2 недель.

Подкожное введение

Перед самостоятельным проведением п/к инъекций препарата Сандостатин[®] врачу или медицинской сестре следует обучить пациента правильной технике проведения данной манипуляции.

С целью уменьшения боли в месте инъекции следует вводить раствор комнатной температуры. Не следует вводить препарат в одно и то же место с короткими промежутками времени. Ампулы следует открывать непосредственно перед введением препарата; неиспользованный раствор следует утилизировать.

Внутривенное введение

Перед парентеральным введением следует визуально оценить раствор на предмет изменения цвета или наличия механических включений.

Октреотид в течение 24 часов сохраняет физическую и химическую стабильность в стерильном 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе декстрозы (глюкозы). Однако, в связи с тем, что препарат Сандостатин[®] может влиять на обмен глюкозы, предпочтительно использовать физиологический раствор. Приготовленный раствор сохраняет физическую и химическую стабильность при температуре ниже 25°C по меньшей мере в течение 24 часов. Во избежание микробного загрязнения раствор предпочтительно использовать непосредственно после приготовления. Если раствор не использован непосредственно после приготовления, его следует хранить при температуре от 2 до 8°C не более 24 часов. Перед применением раствор следует выдержать при комнатной температуре.

Общее время между разведением, хранением в холодильнике и окончанием введения раствора не должно превышать 24 часа.

При необходимости в/в введения препарата Сандостатин® содержимое одной ампулы, содержащей 0,5 мг октреотида, следует развести в 60 мл 0,9% раствора натрия хлорида; приготовленный раствор следует вводить в/в капельно. Инфузию повторяют с необходимой частотой в соответствии с рекомендованной длительностью лечения. Возможно в/в введение раствора препарата и в более низкой концентрации.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Основными нежелательными явлениями (НЯ), отмечавшимися при применении октреотида были нарушения со стороны ЖКТ и нервной системы, нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей, 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), нарушение функции щитовидной железы (уменьшение 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 препарата 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 ЖКТ: очень часто – диарея, боль в животе, тошнота, запор, вздутие живота; часто – диспепсия, рвота, чувство наполнения/тяжести в животе, стеаторея, мягкая консистенция стула, обесцвечивание стула.

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

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

Нарушения обмена веществ и питания: очень часто – гипергликемия; часто – гипогликемия, нарушение толерантности к глюкозе, уменьшение аппетита; 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 - реакции в месте введения (например, боль, парестезии, эритемы); часто - астения.

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

Нежелательные явления, выявленные в постмаркетинговом периоде на основании отдельных спонтанных сообщений и случаев, описанных в литературе (частота неизвестна).

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 нежелательные явления расположены в порядке уменьшения их значимости.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы – тромбоцитопения.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: крапивница.

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

Нарушения со стороны ЖКТ: острый панкреатит.

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

Нарушения со стороны сердца: аритмии.

Описание отдельных нежелательных явлений

Нарушения со стороны ЖКТ, 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, болезненность при пальпации и напряжение мышц передней

брюшной стенки (мышечный дефанс).

Несмотря на то, что выведение жиров с калом может возрастать, нет доказательств того, что длительное лечение октреотидом может приводить к развитию дефицита питания вследствие нарушения всасывания (мальабсорбция). Вероятность возникновения таких нежелательных реакций может быть уменьшена путем введения препарата между приемами пищи или перед сном.

Заболевания желчного пузыря и сопутствующие реакции

Аналоги соматостатина демонстрируют способность ингибировать сокращение желчного пузыря и снижать секрецию желчи, что может привести к нарушению функции и возникновению осадка. Частота камнеобразования в желчном пузыре на фоне применения препарата Сандостатин® оценивается в 15-30%. Частота в общей популяции – 5-20%. Наличие камней в желчном пузыре или билиарного сладжа у пациентов, получающих терапию препаратом Сандостатин®, в большинстве случаев протекает бессимптомно. В случае наличия клинических симптомов следует проводить терапию растворения камней с использованием препаратов желчных кислот или хирургическое вмешательство (см. раздел Особые указания).

Реакции в месте введения

В месте проведения подкожной инъекции могут возникать боль или чувствительность при введении препарата, покалывание или чувство жжения, также могут возникать покраснение и отек, длительность явлений редко превышает 15 минут. Неприятные ощущения в месте введения могут быть уменьшены введением раствора препарата Сандостатин® комнатной температуры или введением меньших объемов препарата с более высокой концентрацией.

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, низковольтажный тип ЭКГ, смещение переходной зоны, ранний зубец Р и неспецифические изменения сегмента ST и зубца Т. Поскольку у данной категории пациентов отмечались сопутствующие заболевания сердца, причинно-следственная связь между применением октреотида и развитием данных нежелательных явлений не установлена.

Панкреатит

При длительном п/к применении препарата Сандостатин® отмечались случаи развития панкреатита, обусловленного холелитиазом. Сообщалось об очень редких случаях

развития острого панкреатита в первые часы или дни после п/к введения препарата Сандостатин[®], который разрешался самостоятельно после отмены препарата.

Реакция гиперчувствительности и анафилактические реакции

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

Тромбоцитопения

В пострегистрационном периоде применения препарата Сандостатин[®] отмечались случаи развития тромбоцитопении, в особенности при в/в введении у пациентов с циррозом печени. 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 препаратом Сандостатин[®] у детей и взрослых в клинической практике. При случайном применении препарата у взрослых в дозе 2400 - 6000 мкг/сут в/в капельно (скорость инфузии 100-250 мкг/час) или п/к (1500 мкг 3 раза в сутки), наблюдалось развитие аритмии, снижение артериального давления, внезапная остановка сердца, гипоксия головного мозга, панкреатит, стеатоз печени, диарея, слабость, заторможенность, уменьшение массы тела, гепатомегалия и лактоацидоз. Сообщалось о случаях атриовентрикулярной блокады (включая полную атриовентрикулярную блокаду) у пациентов, получающих более высокую дозу при в/в капельном введении (скорость инфузии 100 мкг/час) и/или в/в струйно (50 мкг струйно с последующим непрерывным в/в капельным введением со скоростью 50 мкг/час).

При случайном применении препарата Сандостатин[®] у детей в дозе 50-3000 мкг/сут в/в капельно (скорость инфузии 2,1 - 500 мкг/час) или п/к (50 - 100 мкг), отмечалась только умеренно выраженная гипергликемия.

При п/к введении препарата Сандостатин[®] в дозе 3000 - 30000 мкг/сут (разделенной на несколько введений) у онкологических пациентов не выявлено каких-либо непредвиденных нежелательных реакций (за исключением указанных в разделе «Побочное действие»).

Лечение: симптоматическое. Пациенты, в/в получающие дозу октреотида выше рекомендованной, имеют повышенный риск развития атриовентрикулярной блокады более высокой степени и должны находиться под надлежащим кардиологическим

мониторингом.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 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 препаратов для лечения диабета при их одновременном применении с препаратом Сандостатин®.

Октреотид уменьшает всасывание 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, путь превращения которых проходит 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 изоферментом CYP3A4 и имеющих узкий диапазон терапевтических концентраций (например, хинидин, терфенадин).

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

Следует избегать применения препарата Сандостатин® за 24 часа до введения оксодотреотида лютеция (¹⁷⁷Lu) - радиофармацевтического препарата, связывающего с рецепторами соматостатина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Общие рекомендации

При опухолях гипофиза, секретирующих ГР, необходимо тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат Сандостатин®, так как возможно увеличение размеров опухоли с развитием такого серьезного осложнения, как сужение полей зрения. В этих случаях следует рассмотреть необходимость применения других методов лечения.

Поскольку уменьшение концентрации ГР и нормализация концентрации ИФР-1 на фоне терапии октреотидом может приводить к восстановлению способности к деторождению у женщин с акромегалией, при применении препарата пациенткам детородного возраста следует применять надежные способы контрацепции.

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

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

При применении препарата отмечались случаи развития брадикардии (градация «часто»). Возможно возникновение необходимости уменьшения дозы бета-адреноблокаторов, блокаторов «медленных» кальциевых каналов или препаратов, влияющих на водно-электролитный баланс.

Нарушение питания

У некоторых пациентов октреотид может изменять абсорбцию жиров в кишечнике.

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

При применении препарата Сандостатин® у пациентов с дефицитом витамина В₁₂ в анамнезе рекомендуется контролировать его концентрацию.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

На фоне применения препарата Сандостатин® часто отмечалось возникновение камней желчного пузыря, сопровождающегося развитием холецистита и расширением желчевыводящих протоков. По данным пострегистрационных исследований также отмечались случаи развития осложнения в виде холангита. Всем пациентам следует проводить ультразвуковое исследование желчного пузыря перед началом лечения, а также каждые 6 – 12 месяцев применения препарата Сандостатин®. При наличии камней желчного пузыря до начала терапии препаратом, возможность проведения терапии следует оценивать индивидуально исходя из отношения возможного риска к потенциальной пользе терапии препаратом. Нет данных об ухудшении течения уже существующей желчнокаменной болезни при применении препарата Сандостатин®.

Рекомендации при образовании камней желчного пузыря при применении препарата Сандостатин®

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 в соответствующих дозах) с ультразвуковым контролем до полного исчезновения камней.

Эндокринные опухоли ЖКТ

В редких случаях у пациентов с эндокринными опухолями ЖКТ возможно внезапное

прекращение эффективного контроля симптомов при лечении препаратом Сандостатин® с быстрым возникновением рецидива и развитием тяжелой симптоматики.

Метаболизм глюкозы

В связи с ингибирующим влиянием препарата на ГР, глюкагон и инсулин возможно развитие нарушений 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 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 обеспечить тщательное наблюдение за такими пациентами как в начале лечения, так и при каждом изменении дозы препарата. Значительные колебания концентрации глюкозы в крови могут быть предупреждены путем более частого введения препарата в меньших дозах. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа применение препарата может уменьшать потребность в инсулине. У пациентов без сахарного диабета и с сахарным диабетом 2 типа с частично сохранной секрецией инсулина применение препарата Сандостатин® может приводить к прандиальной гипергликемии. При применении препарата Сандостатин® у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проводить контроль концентрации глюкозы в крови и корректировать терапию гипогликемическими препаратами.

Варикозное расширение вен пищевода

Поскольку после кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка повышен риск развития сахарного диабета 1 типа, а у пациентов с уже существующим с сахарным диабетом 1 типа возможно изменение потребности в инсулине, в этих случаях необходим регулярный контроль концентрации глюкозы в крови.

Необходима коррекция режима дозирования одновременно применяемых диуретиков, бета-адреноблокаторов, блокаторов «медленных» кальциевых каналов, инсулина, гипогликемических средств для перорального применения, глюкагона.

Влияние на фертильность

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.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

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

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор для внутривенного и подкожного введения 0,05 мг/мл, 0,1 мг/мл и 0,5 мг/мл: по 1 мл в ампулы из бесцветного стекла (I класс) с точкой надлома или кольцом излома.

По 5 ампул вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в холодильнике при температуре 2-8°C, в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Не замораживать.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпуск по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производство готовой лекарственной формы, первичная упаковка, вторичная упаковка

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

Дельфарм Дижон, бульвар де л'Юроп 6, 21800 КЕТИНЬИ, Франция/ Delpharm Dijon, 6 boulevard de l'Europe, 21800 QUETIGNY, France.

Выпускающий контроль качества

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

Новартис Фармасьютика С.А., Гран Виа де лес Кортс Каталанес, 764, Барселона, 08013 Барселона, Испания / Novartis Farmaceutica S.A., Gran Via de les Corts Catalanes, 764, Barcelona 08013 Barcelona, Spain.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ/ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЯ

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

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России:

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

тел. (495) 967 12 70

факс (495) 969 12 68

www.novartis.ru