

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
САНДОСТАТИН®
(SANDOSTATIN®)

Загальна характеристика:

міжнародна назва: octreotide;

основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний розчин;

склад: 1 мл розчину містить 0,05 мг або 0,1 мг октреотиду (у формі вільного пептиду);

допоміжні речовини: кислота молочна, манітол, натрію гідрокарбонат, вода для ін'єкцій.

Форма випуску. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Гіпоталамічні гормони. Код АТС Н01СВ02.

Фармакологічні властивості. *Фармакодинаміка.* Сандостатин - синтетичний октапептид, який є похідним природного гормону соматостатину і має схожі з ним фармакологічні ефекти, але значно більшу тривалість дії. Препарат пригнічує патологічно підвищену секрецію гормону росту (ГР), а також пептидів і серотоніну, які продукуються в гастро-ентеро-панкреатичній ендокринній системі.

У здорових осіб Сандостатин пригнічує

секрецію гормону росту, що спричинюється аргініном, фізичним навантаженням та інсуліновою гіпоглікемією;

секрецію інсуліну, глюкагону, гастрину та інших пептидів гастро-ентеро-панкреатичної ендокринної системи, що спричинюється прийомом їжі, а також секрецію інсуліну і глюкагону, яка стимулюється аргініном;

секрецію тиреотропіну, що спричинюється тиреоліберином.

У хворих на акромегалію (включаючи тих, в яких були неефективними оперативне втручання, променева терапія і лікування антагоністами допаміну) Сандостатин знижує концентрацію ГР і/або соматомедину С у плазмі крові. Клінічно значуще зниження концентрації ГР (на 50% і більше) відмічається майже у всіх хворих; нормалізація ж рівня гормону росту у плазмі (менше 5 нг/мл) досягається приблизно у половини хворих. У більшості хворих на акромегалію Сандостатин помітно знижує вираженість таких симптомів, як головний біль, набряклість шкіри і м'яких тканин, гіпергідроз, біль у суглобах і парестезії. У хворих з великими аденомами гіпофіза лікування Сандостатином може привести до деякого зменшення розмірів пухлини.

При **карциноїдних пухлинах** застосування Сандостатину може приводити до зменшення вираженості таких симптомів, як відчуття припливів крові і діарея, що в багатьох випадках супроводжується зниженням концентрації серотоніну у плазмі і екскреції 5-гідроксіндолоцтової кислоти з сечею. Якщо бажаного ефекту лікування не спостерігається, тривалість застосування Сандостатину не повинна перевищувати 1 тиждень.

При **пухлинах, що характеризуються гіперпродукцією вазоактивного інтестинального пептиду (ВІП)**, застосування Сандостатину приводить у більшості хворих до зменшення тяжкої секреторної діареї, яка характерна для цього стану, що, в свою чергу, приводить до поліпшення якості життя хворого. Одночасно відбувається зменшення супутніх порушень електролітного балансу, наприклад гіпокаліємії, що дає змогу відмінити ентеральне і парентеральне введення рідини і електролітів. У деяких хворих відбувається сповільнення або припинення прогресування пухлини і навіть зменшення її розмірів, особливо метастазів у печінку. Клінічне покращання звичайно супроводжується зменшенням (навіть до нормальних значень) концентрації вазоактивного інтестинального пептиду (ВІП) у плазмі.

При **глюкагономах** застосування Сандостатину у більшості випадків приводить до помітного зменшення некротизуючого мігруючого висипу, який є характерним для цього стану. Сандостатин не виявляє будь-якого істотного впливу на вираженість цукрового діабету, який часто спостерігається

при глюкагономах, і звичайно не призводить до зниження потреби в інсуліні або пероральних цукрознижувальних препаратах. У хворих, що страждають на діарею, Сандостатин викликає її зменшення, що супроводжується підвищенням маси тіла. При застосуванні Сандостатину часто відмічається швидке зниження концентрації глюкагону у плазмі, однак при тривалому лікуванні цей ефект не зберігається. У той же час симптоматичне поліпшення залишається стабільним тривалий час. При **гастриномах/синдромі Золлінгера-Еллісона** Сандостатин, що застосовується як монотерапія або в комбінації з блокаторами H₂-рецепторів, може знизити кислотопродукцію у шлунку і привести до клінічного покращання, у тому числі і відносно діареї. Можливо також зменшення вираженості й інших симптомів, очевидно зв'язаних із синтезом пептидів пухлиною, у тому числі припливів. У деяких випадках відмічається зниження концентрації гастрину у плазмі.

У хворих з **інсуліномами** Сандостатин зменшує рівень імунореактивного інсуліну в крові (цей ефект, однак, може бути короточасним - близько 2 год). У хворих з операбельними пухлинами Сандостатин може забезпечити відновлення і підтримання нормоглікемії у передопераційний період. У хворих з неоперабельними доброякісними і злоякісними пухлинами контроль глікемії може поліпшуватись і без одночасного тривалого зниження рівня інсуліну в крові.

У хворих з **пухлинами, які гіперпродукують рилізінг-фактор гормону росту (соматолібериномами)**, Сандостатин зменшує вираженість симптомів акромегалії. Це, очевидно, пов'язано з пригніченням секреції рилізінг-фактора гормону росту і самого гормону росту. У подальшому може зменшитися гіпертрофія гіпофіза.

При **рефрактерній діареї** у хворих з **синдромом набутого імунodefіциту (СНІД)** застосування Сандостатину призводить до повної або часткової нормалізації випорожнень приблизно в 1/3 хворих, що страждають на діарею, яка не контролюється адекватною терапією протимікробними і/або протидіарейними засобами.

У **хворих, яким проводяться операції на підшлунковій залозі**, застосування Сандостатину під час операції і після неї знижує частоту типових післяопераційних ускладнень (наприклад панкреатичних нориць, абсцесів, сепсису, післяопераційного гострого панкреатиту).

При **кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу і шлунка у хворих на цироз печінки** застосування Сандостатину у комбінації зі специфічним лікуванням (наприклад склерозуючою терапією) приводило до більш ефективної зупинки кровотечі і ранньої повторної кровотечі, зменшення об'єму трансфузій і поліпшення 5-денного виживання. Хоча механізм дії Сандостатину точно не встановлений, вважається, що препарат зменшує органний кровотік шляхом пригнічення таких вазоактивних гормонів, як ВП і глюкагон.

Фармакокінетика. Після підшкірного введення Сандостатин швидко і повністю всмоктується. Максимальна концентрація препарату у плазмі досягається в межах 30 хв. Зв'язування з білками плазми становить 65%. Зв'язування Сандостатину з форменими елементами крові вкрай незначні. Об'єм розподілу - 0,27 л/кг.

Загальний кліренс становить 160 мл/хв. Період напіввиведення після підшкірної ін'єкції препарату - 100 хв. Після внутрішньовенного введення виведення препарату здійснюється у дві фази, з періодами напіввиведення 10 і 90 хв відповідно.

Показання для застосування.

Акромегалія - для контролю основних проявів захворювання і зниження рівнів ГР і соматомедину С у плазмі у тих випадках, коли відсутній достатній ефект від хірургічного лікування, променевої терапії і лікування агоністами допаміну. Сандостатин показаний також для лікування хворих на акромегалію, які відмовилися від операції або мають протипоказання до неї, а також для короточасного лікування у проміжках між курсами променевої терапії доти, доки повністю не розвинеться її ефект.

Полегшення симптомів пов'язаних з ендокринними пухлинами шлунково-кишкового тракту і підшлункової залози:

карциноідні пухлини з наявністю карциноїдного синдрому;

ВПОми (пухлини, що характеризуються гіперпродукцією вазоактивного інтестинального

пептиду);

глюкагономи;

гастриноми/синдром Золлінгера-Еллісона - звичайно у комбінації з блокаторами гістамінових H₂-рецепторів і антацидами або без антацидів;

інсуліноми (для контролю гіпоглікемії у передопераційний період, а також для підтримуючої терапії);

соматолібериноми (пухлини, що характеризуються гіперпродукцією рилізінг-фактора гормону росту).

Сандостатин не є протипухлинним препаратом, і його застосування не може привести до вилікування даної категорії хворих.

Рефрактерна діарея у хворих на СНІД.

Профілактика ускладнень після операцій на підшлунковій залозі.

Припинення кровотеч і профілактика рецидивів кровотеч із варикозно розширених вен стравоходу у хворих на цироз печінки (у комбінації зі специфічними лікувальними заходами, наприклад з ендоскопічною склерозивною терапією).

Спосіб застосування та дози.

При **акромегалії** спочатку препарат вводять по 0,05 - 0,1 мг підшкірно (п/ш) з інтервалами 8 або 12 годин. У подальшому добір дози повинен ґрунтуватися на щомісячних визначеннях концентрації гормону росту у крові, аналізі клінічних симптомів і переносимості препарату. Для більшості хворих оптимальна добова доза становить 0,2 - 0,3 мг. Не слід перевищувати максимальну дозу, що становить 1,5 мг на день. Якщо після 3 місяців лікування Сандостатином не відмічається достатнього зниження рівня гормону росту і поліпшення клінічної картини захворювання, терапію слід припинити.

При **ендокринних пухлинах ШКТ і підшлункової залози** препарат вводять п/ш у початковій дозі по 0,05 мг 1 - 2 рази на добу. У подальшому, залежно від досягнутого клінічного ефекту, впливу на рівні гормонів, що продукуються пухлиною (у випадку карциноїдних пухлин - впливу на виділення 5-гідроксііндолоцтової кислоти з сечею), і сприйнятливості, дозу препарату можна поступово збільшити до 0,1 - 0,2 мг 3 рази на добу. У виняткових випадках можуть знадобитися більш високі дози.

Підтримуючі дози препарату слід добирати індивідуально.

При **рефрактерній діарейі у хворих на СНІД** препарат вводять п/ш у початковій дозі по 0,1 мг 3 рази на добу. Якщо після одного тижня лікування діарея не вщухає, дозу препарату слід збільшити індивідуально, навіть до 0,25 мг 3 рази на добу. Корекцію дози проводять з урахуванням динаміки випорожнень і сприйнятливості препарату. Якщо протягом тижня лікування Сандостатином у дозі 0,25 мг 3 рази на день поліпшення не настає, терапію слід припинити.

Для **профілактики ускладнень після операцій на підшлунковій залозі** препарат вводять п/ш по 0,1 мг 3 рази на добу протягом 7 наступних днів, починаючи з дня операції (у крайньому разі - за 1 год до лапаротомії).

При **кровотечі із варикозно розширених вен стравоходу** вводять препарат у дозі 25 мкг/год шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії протягом 5 днів. Сандостатин можна розводити ізотонічним розчином натрію хлориду.

Примітка. Хворі, які самостійно здійснюють підшкірне введення Сандостатину, повинні отримати детальні інструкції від лікаря або медсестри.

Перед введенням розчин повинен мати кімнатну температуру, що сприяє зменшенню неприємних відчуттів у місці введення. Не слід вводити препарат в одне і те ж місце з короткими проміжками часу. Щоб уникнути мікробного забруднення, не рекомендується проколювати кришку багатодозового флакона більше 10 разів.

На сьогодні немає даних, які б свідчили про те, що в осіб похилого віку знижена сприйнятливність Сандостатину і для них потрібна зміна режиму дозування. Досвід застосування Сандостатину для лікування дітей дуже обмежений.

У хворих на цироз печінки була відмічена добра сприйнятливність Сандостатину, який застосовувався протягом 5 днів до 50 мкг/год у вигляді безперервної в/в інфузії у зв'язку з кровотечею із варикозно

розширених вен стравоходу.

Побічна дія. *Місцеві реакції* у випадку підшкірної ін'єкції Сандостатину включають біль, відчуття свербіжув або печіння, почервоніння і припухлість (звичайно минають протягом 15 хв). Вираженість місцевих реакцій можна зменшити, якщо використовувати розчин кімнатної температури або якщо вводити менший об'єм концентрованого розчину.

Побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту: анорексія, нудота, блювання, спастичний біль у животі, здуття живота, надмірне газоутворення, рідке випорожнення, діарея і стеаторея. Хоча виділення жиру з калом може збільшуватися, немає вказівок на те, що тривале лікування Сандостатином може призводити до розвитку дефіциту харчування внаслідок порушень всмоктування (мальабсорбція). Рідко можуть відмічатися явища, які нагадують гостру кишкову непрохідність: прогресуюче здуття живота, виражений біль в епігастральній ділянці, напруження черевної стінки, м'язовий "захист". Частоту виникнення побічних ефектів з боку ШКТ можна зменшити, збільшуючи проміжки часу між прийомами їжі і введенням Сандостатину.

Тривале застосування Сандостатину може призводити до утворення каменів у жовчному міхурі. Оскільки Сандостатин виявляє пригнічуючу дію на ГР, глюкагон та інсулін, він може впливати на концентрацію глюкози у крові. Можливо зниження толерантності до глюкози після їди. У деяких випадках при тривалому застосуванні препарату може розвинути стійка гіперглікемія. Спостерігалися також стани гіпоглікемії. Є повідомлення про поодинокі випадки випадання волосся. Зрідка повідомлялося про розвиток гострого панкреатиту. Це явище звичайно відмічається у перші години або дні лікування Сандостатином і зникає після відміни препарату. У хворих, які тривалий час отримують Сандостатин і в яких з'явилися камені у жовчному міхурі, також можливий розвиток панкреатиту.

Є окремі повідомлення про розвиток порушень функції печінки, пов'язаних із застосуванням Сандостатину. Це такі випадки:

- гострий гепатит без холестазу, коли після відміни Сандостатину відбулася нормалізація показників печінкових трансаміназ;

- повільний розвиток гіпербілірубінемії, що супроводжується підвищенням показників лужної фосфатази, гамаглутамілтрансферази і, меншою мірою, трансаміназ.

Протипоказання. Підвищена чутливість до октреотиду або інших компонентів препарату.

Передозування. При гострому передозуванні не було відмічено будь-яких небезпечних для життя реакцій. При передозуванні можливі такі *симптоми*: зменшення частоти серцевих скорочень, припливи крові до обличчя, спастичний біль у животі, діарея, нудота, відчуття порожнечі у шлунку.

Лікування - симптоматичне.

Особливості застосування. При пухлинах гіпофіза, що секретують ГР, необхідно пильне спостереження за хворими, які отримують Сандостатин, оскільки можливо збільшення розмірів пухлин з розвитком таких серйозних ускладнень, як звуження поля зору. У цих випадках слід розглянути необхідність застосування інших методів лікування.

У 10 - 20% хворих, що отримують Сандостатин протягом тривалого часу, можлива поява каменів у жовчному міхурі, тому слід взяти до уваги певні рекомендації.

Рекомендації щодо ведення хворих під час лікування Сандостатином (відносно утворення каменів жовчного міхура):

- перед призначенням Сандостатину хворі повинні пройти ультразвукове обстеження жовчного міхура;

- під час лікування Сандостатином слід проводити повторні ультразвукові обстеження жовчного міхура з інтервалами 6 - 12 місяців;

- якщо камені виявлені ще до початку лікування, необхідно оцінити потенційні переваги терапії Сандостатином порівняно з можливим ризиком, пов'язаним з наявністю жовчних каменів. Даних

Сторінка 5 з 5. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України
про будь-який негативний вплив Сандостатину на перебіг або прогноз жовчнокам'яної хвороби,
яка вже існує, немає.

Ведення хворих, в яких камені жовчного міхура утворюються в процесі лікування Сандостатином.

а) Безсимптомні камені жовчного міхура.

Застосування Сандостатину можна припинити або продовжити відповідно до оцінки співвідношення "користь/ризик". У будь-якому випадку немає необхідності робити щось інше, крім продовження спостереження, за необхідності зробивши його частішим.

б) Камені жовчного міхура з клінічною симптоматикою.

Застосування Сандостатину можна припинити або продовжити відповідно до оцінки співвідношення "користь/ризик". У будь-якому випадку хворого слід лікувати так, як і в інших випадках жовчнокам'яної хвороби з клінічними проявами. Медикаментозне лікування включає застосування комбінацій препаратів жовчних кислот (наприклад хенодеоксихолевої кислоти у дозі 7,5 мг/кг на добу у поєднанні з урсодеоксихолевою кислотою у тій же дозі) під ультразвуковим контролем - до повного зникнення каменів.

При лікуванні ендокринних пухлин ШКТ і підшлункової залози Сандостатином інколи може настати раптовий рецидив симптомів захворювання.

У хворих з інсуліномами на фоні лікування Сандостатином може відмічатися збільшення вираженості і тривалості гіпоглікемії (це пов'язано з більш вираженим пригнічуючим впливом на секрецію ГР і глюкагону, ніж на секрецію інсуліну, а також з меншою тривалістю інгібуючого впливу на секрецію інсуліну). За такими хворими слід уважно спостерігати на початку лікування Сандостатином, а також при кожній зміні дози препарату. Істотні коливання концентрації глюкози в крові можна спробувати знизити шляхом частішого введення Сандостатину.

Під час кровотеч із варикозно розширених вен стравоходу у хворих на цироз печінки підвищений ризик розвитку інсулінзалежного цукрового діабету, а також можливі зміни потреби в інсуліні у хворих на цукровий діабет; тому у цих випадках необхідний систематичний контроль концентрації глюкози у крові.

Досвід застосування Сандостатину для лікування вагітних і жінок, які годують груддю, відсутній, тому у таких випадках препарат призначають лише за абсолютними показаннями.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Сандостатин зменшує всмоктування циклоспорину і сповільнює всмоктування циметидину.

У хворих на цукровий діабет, які застосовують інсулін, Сандостатин може знижувати потребу в інсуліні.

Умови та термін зберігання. Зберігати у холодильнику при температурі 2 - 8 С, захищати від впливу світла, у місці, недоступному для дітей. У процесі використання ампули можна тримати при кімнатній температурі до 2 тижнів.

Термін придатності - 5 років.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 1 мл розчину в ампулі; по 5 ампул в упаковці.

Виробник. Novartis Pharma AG / Новартіс Фарма АГ.

Адреса. Basel, Switzerland / Базель, Швейцарія.