ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

САНДОСТАТИН®

(SANDOSTATIN®)

Склад:

діюча речовина: octreotide;

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

допоміжні речовини: кислота молочна, маніт (Е 421), натрію гідрокарбонат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Препарати гормонів для системного застосування, за винятком статевих гормонів та інсуліну. Гормони гіпоталамуса, гіпофіза та їх аналоги. Гіпоталамічні гормони. Соматостатин та аналоги. Октреотид.

Код АТХ H01C B02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Сандостатин® **—** синтетичний октапептид, який є похідним природного гормону соматостатину і має подібні фармакологічні ефекти, але значно більшу тривалість дії. Препарат пригнічує патологічно підвищену секрецію гормону росту (ГР), а також пептидів і серотоніну, які продукуються в гастроентеропанкреатичній ендокринній системі.

У тварин октреотид є більш потужним інгібітором вивільнення гормону росту, глюкагону та інсуліну, ніж соматостатин, з більшою селективністю відносно пригнічення гормону росту і глюкагону.

У *здорових осіб* Сандостатин® пригнічує:

- секрецію гормону росту, що спричиняється аргініном, гіпоглікемією, викликаною фізичним навантаженням та інсуліном;

- секрецію інсуліну, глюкагону, гастрину та інших пептидів гастроентеропанкреатичної ендокринної системи, що спричиняється прийомом їжі, а також секрецію інсуліну і глюкагону, яка стимулюється аргініном;

- секрецію тиреотропного гормону (ТТГ), що спричиняється тиреоліберином.

На відміну від соматостатину, октреотид пригнічує гормон росту (ГР) більше, ніж інсулін, його введення не супроводжується рикошетною гіперсекрецією гормонів (тобто ГР у хворих на акромегалію).

У *хворих на акромегалію* Сандостатин® знижує концентрацію ГР та інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) у плазмі крові. Пригнічення ГР на 50 % і більше відзначається у 90 % хворих; зниження рівня ГР у плазмі крові до показника менше 5 нг/мл досягається приблизно у половини хворих. У більшості хворих на акромегалію Сандостатин® помітно знижує вираженість таких симптомів, як головний біль, набрякання шкіри і м'яких тканин, підвищена пітливість, біль у суглобах, парестезії. У хворих з великими аденомами гіпофіза, секретуючими ГР, лікування препаратом Сандостатин® може привести до деякого зменшення розмірів пухлини.

У *хворих з функціональними ендокринними пухлинами шлунково-кишкового тракту і підшлункової залози* Сандостатин®, завдяки своїм різноманітним ендокринним ефектам, змінює ряд клінічних характеристик. Клінічне та симптоматичне покращання спостерігають у пацієнтів, які все ще мають симптоми, пов'язані з пухлинами, незважаючи на попереднє лікування, що може включати хірургічне втручання, емболізацію печінкових артерій та різноманітну хіміотерапію, наприклад застосування стрептозоцину та 5-фторурацилу.

Нижче описано ефекти Сандостатину® при пухлинах різного типу.

Карциноїдні пухлини

При карциноїдних пухлинах застосування Сандостатину® може зменшувати вираженість таких симптомів, як відчуття припливів і діарея, що у багатьох випадках супроводжується зниженням концентрації серотоніну у плазмі крові і екскреції 5-гідроксііндолоцтової кислоти з сечею.

ВІПоми

При пухлинах, що характеризуються гіперпродукцією вазоактивного інтестинального пептиду (ВІП), застосування Сандостатину® у більшості хворих зменшує тяжку секреторну діарею, яка характерна для цього стану, що, у свою чергу, поліпшує якість життя хворого. Одночасно відбувається зменшення супутніх порушень електролітного балансу, наприклад гіпокаліємії, що дає змогу відмінити ентеральне і парентеральне введення рідини та електролітів. Як свідчать дані комп'ютерної томографії, у деяких хворих відбувається сповільнення або припинення прогресування пухлини і навіть зменшення її розмірів, особливо метастазів у печінку. Клінічне покращання зазвичай супроводжується зменшенням (навіть до норми) концентрації вазоактивного інтестинального пептиду (ВІП) у плазмі крові.

Глюкагономи

При глюкагономах застосування Сандостатину® у більшості випадків помітно зменшує некролітичні мігруючі висипання, які є характерними для цього стану. Сандостатин® не проявляє будь-якого істотного впливу на цукровий діабет легкого ступеня тяжкості, який часто спостерігається при глюкагономах, і зазвичай не призводить до зниження потреби в інсуліні

або пероральних цукрознижувальних препаратах. У хворих, які страждають на діарею, Сандостатин® сприяє її зменшенню, що супроводжується підвищенням маси тіла. При застосуванні Сандостатину® часто відзначається швидке зниження концентрації глюкагону у плазмі крові, однак у більшості випадків при тривалому лікуванні цей ефект не зберігається. Водночас симптоматичне поліпшення залишається стабільним протягом тривалого часу.

Гастриноми/синдром Золлінгера–Еллісона

Терапія інгібіторами протонного насоса або антагоністами H_2-рецепторів може знизити продукування кислоти у шлунку. Однак діарея, що також є основним симптомом, може недостатньо полегшуватися під дією інгібіторів протонної помпи або блокаторів H_2-рецепторів. У деяких пацієнтів Сандостатин® може допомагати у подальшому додатково знизити гіперсекрецію кислоти в шлунку і полегшити симптоми, в тому числі діарею, за рахунок пригнічення підвищених рівнів гастрину.

Інсуліноми

У хворих з інсуліномами Сандостатин® зменшує рівень імунореактивного інсуліну в крові. Цей ефект, однак, може бути короткочасним — приблизно 2 години. У хворих з операбельними пухлинами Сандостатин® може забезпечити відновлення і підтримання нормоглікемії у передопераційний період. У хворих із неоперабельними доброякісними і злоякісними пухлинами контроль глікемії може поліпшуватись і без одночасного стійкого зниження рівня інсуліну в крові.

Ускладнення після хірургічного втручання на підшлунковій залозі

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

Кровотечі із варикозно розширених вен шлунка і стравоходу

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-денної виживаності. Хоча механізм дії Сандостатину® точно не встановлений, вважається, що препарат зменшує органний кровотік шляхом пригнічення таких вазоактивних гормонів, як ВІП і глюкагон.

У хворих *з пухлинами, які гіперпродукують рилізинг-фактор гормону росту (соматоліберіномами)*, Сандостатин® зменшує вираженість симптомів акромегалії. Це, вочевидь, пов’язано з пригніченням секреції рилізинг-фактора гормону росту і самого ГР. У подальшому може зменшитися гіпертрофія гіпофіза.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після підшкірного введення Сандостатин® швидко і повністю всмоктується. Максимальна концентрація препарату у плазмі крові досягається у межах 30 хв.

Розподіл

Зв’язування з білками плазми крові становить 65 %. Зв’язування Сандостатину® з форменими елементами крові вкрай незначне. Об’єм розподілу — 0,27 л/кг.

Виведення

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. Більша частина введеної дози пептиду виводиться з калом, приблизно 32 % виводиться у незміненому вигляді з сечею.

Особливі категорії пацієнтів

При порушенні функції нирок

Порушена функція нирок не впливає на загальну експозицію (площа під кривою «концентрація-час») октреотиду, введеного підшкірно.

При порушенні функції печінки

Здатність до елімінації може бути знижена у хворих на цироз печінки, однак це не стосується пацієнтів із стеатозом печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

- *Акромегалія* — для контролю основних проявів захворювання і зниження рівнів гормону росту (ГР) та інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) у плазмі крові у тих випадках, коли відсутній достатній ефект від хірургічного лікування і променевої терапії. Сандостатин® показаний також для лікування хворих на акромегалію, які відмовилися від операції або мають протипоказання до неї, а також для короткочасного лікування у проміжках між курсами променевої терапії поки повністю не розвинеться її ефект.
- *Полегшення симптомів, пов’язаних з ендокринними пухлинами шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і підшлункової залози:*

- карциноїдні пухлини з наявністю карциноїдного синдрому;

- ВІПоми (пухлини, що характеризуються гіперпродукцією вазоактивного інтестинального пептиду);

- глюкагономи;

- гастриноми/синдром Золлінгера–Еллісона — зазвичай у комбінації з антагоністами гістамінових H_2-рецепторів або інгібіторами протонного насоса;

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

- соматоліберином (пухлини, що характеризуються гіперпродукцією рилізинг-фактора гормону росту).

Сандостатин® не є протипухлинним препаратом, і його застосування не може привести до

виліковування даної категорії хворих.

- *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 склерозуючою терапією.

Протипоказання.

Відома підвищена чутливість до октреотиду або інших компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Може бути необхідна корекція дозування лікарських препаратів, таких як блокатори β-адренорецепторів, блокатори кальцієвих каналів, або препаратів для контролю рідини і електролітного балансу при одночасному застосуванні Сандостатину®.

Може бути необхідна корекція дозування інсуліну та цукрознижувальних лікарських засобів при одночасному лікуванні Сандостатином®.

Встановлено, що Сандостатин® знижує всмоктування циклоспорину в кишечнику і уповільнює всмоктування циметидину.

Одночасне введення октреотиду і бромокриптину збільшує біодоступність бромокриптину.

Обмежені опубліковані дані свідчать про те, що аналоги соматостатину можуть знижувати метаболічний кліренс речовин, які метаболізуються за участю ферментів цитохрому Р450, що може бути обумовлено пригніченням секреції ГР. Оскільки не можна виключити наявність такого впливу октреотиду, слід з обережністю застосовувати інші препарати, які метаболізуються головним чином за участю CYP3A4, а також препарати із вузьким терапевтичним індексом (наприклад хінідин, терфенадин).

Особливості застосування.

Загальні

Оскільки іноді пухлини гіпофіза, що секретують ГР, можуть збільшуватися, спричиняючи серйозні ускладнення (наприклад дефекти полів зору), необхідним є ретельний моніторинг стану всіх пацієнтів. У разі появи ознак збільшення розміру пухлини слід розглянути необхідність застосування альтернативного лікування.

Терапевтичний ефект зниження рівня ГР і нормалізації концентрації ІФР-1 у жінок з акромегалією потенційно може відновити фертильність. Під час лікування октреотидом жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати застосування адекватних методів контрацепції (див. також розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

У пацієнтів, які отримують тривалу терапію октреотидом, слід контролювати функцію

щитоподібної залози.

Протягом терапії октреотидом слід контролювати функцію печінки.

Явища, пов'язані з серцево-судинною системою

Часто повідомлялося про випадки брадикардії. Може бути потрібне коригування дози таких препаратів як блокатори β-адренорецепторів, блокатори кальцієвих каналів, препарати, що контролюють баланс рідини та електролітний баланс.

Явища, пов'язані із жовчним міхуром

Холелітіаз часто спостерігається на фоні лікування Сандостатином® і може асоціюватися з холециститом і розширенням жовчної протоки. Крім того, повідомлялося про випадки холангіту як ускладнення холелітіазу у пацієнтів, які приймали Сандостатин® в постмаркетинговий період. У зв'язку з цим рекомендується проведення ультразвукового обстеження жовчного міхура перед початком терапії Сандостатином® і приблизно через кожні 6–12 місяців у період застосування Сандостатину®.

Ендокринні пухлини ШКТ та підшлункової залози

Під час лікування ендокринних пухлин ШКТ та підшлункової залози зрідка можлива раптова втрата симптоматичного контролю з боку Сандостатину®, що супроводжується швидким поверненням тяжких симптомів. При відмові від подальшого прийому препарату симптоми можуть погіршитися або рецидивувати.

Метаболізм глюкози

Зважаючи на гальмівну дію на гормон росту, глюкагон та інсулін, Сандостатин® може впливати на регулювання обміну глюкози. Може порушуватися переносимість глюкози після прийому їжі і в деяких випадках внаслідок хронічного введення препарату може виникнути персистуюча гіперглікемія. Також може спостерігатися гіпоглікемія.

У пацієнтів з інсуліномами при отриманні октреотиду внаслідок його сильнішої порівняно з інсуліном відносної спроможності пригнічувати секрецію ГР та глюкагону, а також внаслідок короткої тривалості його інгібіторної дії на інсулін можуть підвищитися інтенсивність та подовжитися тривалість гіпоглікемії. Ці пацієнти повинні бути під ретельним наглядом на початку терапії Сандостатином® та під час кожної зміни дозування. Очевидні коливання концентрації глюкози у крові можуть бути знижені завдяки частішому введенню Сандостатину® у менших дозах.

Залежність пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу від інсуліну або пероральних гіпоглікемічних засобів може зменшуватися під впливом Сандостатину®. У пацієнтів без цукрового діабету та з цукровим діабетом 2-го типу з частково інтактним резервом інсуліну введення Сандостатину® може призвести до підвищення глікемії після їди. Рекомендується ретельний контроль толерантності до глюкози та антидіабетичне лікування.

Варикозне розширення вен стравоходу

Оскільки кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу підвищують ризик розвитку інсулінозалежного цукрового діабету або можуть змінювати потребу в інсуліні у пацієнтів з діабетом, належне спостереження за концентрацією глюкози в крові є обов'язковим.

Місцеві реакції

У 52-тижневому дослідженні токсичності на щурах, переважно самцях, саркоми спостерігалися у місці підшкірної ін'єкції тільки при найвищій дозі (приблизно в 8 разів вище максимальної дози для людини відповідно до площі поверхні тіла). У
52-тижневому дослідженні токсичності на собаках гіперпластичних або неопластичних уражень у місці підшкірної ін'єкції не спостерігалося. Відсутні повідомлення про виникнення пухлин у місці ін'єкції у пацієнтів, які отримували лікування Сандостатином® протягом періоду до 15 років. Вся наявна на даний час інформація свідчить, що результати дослідження на щурах є видоспецифічними і не мають значення для застосування препарату людині.

Харчування

Октреотид може порушувати у деяких хворих всмоктування жирів з їжі.

У деяких пацієнтів, які отримують лікування октреотидом, спостерігали знижені рівні вітаміну B_{12} та аномальні результати тесту Шилінга. У пацієнтів з дефіцитом вітаміну B_{12} в анамнезі слід контролювати рівень цього вітаміну під час терапії Сандостатином®.

Вміст натрію

Сандостатин® містить менш як 1 ммоль (23 мг) натрію, тобто препарат практично не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Існує обмежена кількість даних (менше 300 результатів) про лікування октреотидом вагітних жінок, однак приблизно у третині випадків результати вагітності невідомі. Більшість звітів було отримано після постмаркетингового застосування октреотиду, з них більш як у 50 % випадків йшлося про застосування препарату вагітним пацієнткам з акромегалією. Більшість жінок отримували октреотид під час першого триместру вагітності у дозах 100–1200 мкг/добу у вигляді Сандостатину® підшкірно або 10–40 мг/місяць у вигляді Сандостатину® LAR.

У приблизно 4 % вагітностей з відомим результатом було повідомлено про вроджені аномалії дитини. У цих випадках не виявлено жодного зв'язку з прийомом октреотиду.

У дослідженнях на тваринах не було виявлено прямих або непрямих шкідливих ефектів стосовно репродуктивної системи.

Як запобіжний захід бажано уникати застосування Сандостатину® під час вагітності.

Лактація

Забороняється годувати груддю у період лікування Сандостатином®. Невідомо, чи проникає октреотид у грудне молоко людини. У дослідженнях на тваринах спостерігалась екскреція октреотиду у грудне молоко.

Фертильність

Невідомо, чи впливає октреотид на фертильність людини. У самців із потомства самок, яким у період вагітності та лактації вводили октреотид, спостерігалася затримка опускання яєчок. Однак в експериментальних дослідженнях октреотид не впливав на фертильність у самців і самок щурів при дозах до 1 мг/кг маси тіла на добу.

Здатність впливати на швидкість реакції під час керування автотранспортом або іншими механізмами.

Сандостатин® не має або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами. Пацієнтам слід рекомендувати проявляти обережність при керуванні автомобілем або під час роботи з іншими механізмами, якщо вони відчувають запаморочення, астенію/підвищену втомлюваність або головний біль під час лікування Сандостатином®.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

При *акромегалії* спочатку препарат вводять по 0,05–0,1 мг підшкірно кожні 8 або 12 годин. У подальшому добір дози повинен ґрунтуватися на щомісячних визначеннях концентрації ГР та ІФР-1, аналізі клінічних симптомів і переносимості препарату (цільові концентрації гормонів становлять: ГР — менше 2,5 нг/мл, ІФР-1 — у межах норми). Для більшості пацієнтів оптимальна добова доза становить 0,3 мг. Максимальна добова доза становить 1,5 мг, яку не слід перевищувати. У пацієнтів, які отримують стабільну дозу Сандостатину®, визначати концентрації ГР та ІФР-1 потрібно кожні 6 місяців.

Якщо упродовж 3 місяців лікування Сандостатином® не відзначається достатнього зниження рівня ГР і поліпшення клінічної картини захворювання, терапію слід припинити.

При *ендокринних пухлинах ШКТ і підшлункової залози* препарат вводити підшкірно у початковій дозі 0,05 мг 1–2 рази на добу. У подальшому, залежно від досягнутого клінічного ефекту, а також впливу на рівні гормонів, що виробляються пухлиною (у випадку карциноїдних пухлин — на виведення з сечею 5-гідроксііндолоцтової кислоти), та переносимості, дозу препарату можна поступово збільшити до 0,1–0,2 мг 3 рази на добу. У виняткових випадках можуть бути потрібні вищі дози.

Підтримуючі дози препарату слід добирати індивідуально.

Якщо протягом одного тижня лікування Сандостатином® у максимально переносимій дозі карциноїдних пухлин поліпшення не настає, подальша терапія не рекомендується.

Для *профілактики ускладнень після операцій на підшлунковій залозі* препарат вводити підшкірно по 0,1 мг 3 рази на добу протягом 7 послідовних днів, починаючи з дня операції (щонайменше за 1 годину до лапаротомії).

При *кровотечі із варикозно розширених вен стравоходу* вводити препарат у дозі 25 мкг/год шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії протягом 5 днів. Сандостатин® можна розводити 0,9 % розчином натрію хлориду.

У пацієнтів з цирозом та кровотечами з варикозно розширених вен шлунка та стравоходу була

відзначена хороша сприйнятливість до Сандостатину® при отриманні стабільної дози препарату до 50 мкг/год у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії протягом 5 днів.

Застосування пацієнтам з порушенням функції нирок

Порушення функції нирок не впливає на загальну експозицію (площа під кривою залежності концентрації препарату від часу (AUC)) октреотиду, який вводився шляхом підшкірної ін'єкції. Таким чином, коригування дози Сандостатину® не потрібне.

Застосування пацієнтам з порушенням функції печінки

У пацієнтів з цирозом печінки період напіввиведення препарату може збільшитися, що потребує коригування підтримуючої дози.

Застосування пацієнтам літнього віку

Відсутні докази зниження переносимості або необхідності у коригуванні дозування для пацієнтів літнього віку, які отримували лікування Сандостатином®.

Спосіб застосування

Сандостатин® можна вводити безпосередньо шляхом підшкірної ін'єкції або шляхом внутрішньовенної інфузії після розведення.

Ампула (50 мкг/1 мл або 100 мкг/1 мл) призначена лише для однократного застосування; її слід відкривати безпосередньо перед введенням та утилізувати невикористаний вміст ампули.

Підшкірне введення. Пацієнт, який збирається вводити препарат шляхом підшкірної ін'єкції самостійно, повинен отримати точні вказівки від лікаря або медичної сестри.

Щоб зменшити місцеві неприємні відчуття, рекомендують зачекати перед введенням, доки розчин не набуде кімнатної температури. Слід уникати виконання декількох ін'єкцій в одне й те ж саме місце з невеликими інтервалами.

Внутрішньовенна інфузія. Перед застосуванням лікарські засоби для парентерального введення слід уважно оглянути щодо зміни кольору та наявності твердих часток. Перед застосуванням у вигляді внутрішньовенної інфузії препарат необхідно розвести. Сандостатин® зберігає хімічну та фізичну стабільність протягом 24 годин у стерильному фізіологічному розчині натрію хлориду або в стерильному 5 % розчині декстрози (глюкози) у воді. Однак, оскільки Сандостатин® може впливати на гомеостаз глюкози, рекомендують віддавати перевагу фізіологічному розчину натрію хлориду перед розчином декстрози. Розведений розчин зберігає фізичну та хімічну стабільність щонайменше протягом 24 годин при температурі до 25 °С. З точки зору мікробіологічної безпеки, розведений розчин слід використовувати одразу. Якщо розчин не використовують одразу, то відповідальність за тривалість та умови його зберігання до використання несе користувач.

Діти.

Дітям застосування препарату Сандостатин® протипоказане через відсутність клінічного досвіду.

Передозування.

Відомо про обмежену кількість випадкового передозування Сандостатину® у дорослих та дітей. Дорослим дози у діапазоні 2400–6000 мкг/добу вводили шляхом безперервної інфузії (100–250 мкг/годину) або підшкірно (1500 мкг тричі на добу). Повідомляли про такі побічні явища: аритмія, артеріальна гіпотензія, зупинка серця, гіпоксія головного мозку, панкреатит, стеатоз печінки, діарея, слабкість, сонливість, втрата маси тіла, гепатомегалія та молочний ацидоз. Повідомлялося про атріовентрикулярну блокаду (включаючи повну атріовентрикулярну блокаду) у пацієнтів, які отримували більші дози безперервної інфузії (100 мкг/год) та/або яким Сандостатин® вводили внутрішньовенно болюсно (50 мкг болюсно, а потім 50 мкг/год безперервної інфузії).

Для дітей дози становили 50–3000 мкг/добу і вводили їх шляхом безперервної інфузії (2,1–500 мкг/годину) або підшкірно (50–100 мкг). Єдиним небажаним явищем була легка гіперглікемія.

У пацієнтів, хворих на рак, які отримували Сандостатин® 3000–30000 мкг/добу у вигляді окремих доз підшкірно, непередбачені небажані явища не спостерігалися.

Лікування симптоматичне. Пацієнти, які отримували октреотид внутрішньовенно у дозах, що перевищують рекомендовану дозу, мають підвищений ризик розвитку атріовентрикулярних блокад вищого ступеня та повинні перебувати під відповідним контролем серцевої діяльності.

Побічні реакції.

Коротка характеристика профілю безпеки препарату

До найчастіших побічних реакцій при лікуванні октреотидом належать порушення з боку шлунково-кишкового тракту, нервової системи, печінки та жовчного міхура, метаболізму і трофіки.

Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялося під час проведення клінічних випробувань октреотиду, були: діарея, біль у животі, нудота, метеоризм, головний біль, холелітіаз, гіперглікемія і запор. До інших побічних реакцій, про які часто повідомляли, належали: запаморочення, локальний біль, жовчні конкременти, дисфункція щитоподібної залози (наприклад зниження рівнів тиреотропного гормону, зниження рівнів загального Т4 і зниження рівнів вільного Т4), рідкі випорожнення, порушена переносимість глюкози, блювання, астенія і гіпоглікемія.

Інформацію про побічні реакції, наведені у таблиці 1, було отримано під час проведення клінічних випробувань октреотиду.

Побічні реакції на препарат (таблиця 1) викладено за частотою: дуже часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, ≤1/100); рідко (≥1/10 000, ≤1/1000); дуже рідко (≤1/10 000), включаючи окремі повідомлення. У кожній частотній групі побічні реакції зазначено відповідно до тяжкості.

Таблиця 1

Побічні реакції на препарат, про які повідомляли у клінічних випробуваннях

З боку шлунково-кишкового тракту	
Дуже часто	Діарея, біль у животі, нудота, запор, метеоризм.
Часто	Диспепсія, блювання, здуття живота, стеаторея, рідкі випорожнення, зміна забарвлення калових мас.
З боку нервової системи	
Дуже часто	Головний біль.
Часто	Запаморочення.
З боку ендокринної системи	
Часто	Гіпотиреоз, дисфункція щитоподібної залози (наприклад зниження рівня тиреотропного гормону, зниження рівня загального Т4, зниження рівня вільного Т4).
З боку гепатобіліарної системи	
Дуже часто	Холелітіаз.
Часто	Холецистит, жовчні конкременти, гіпербілірубінемія.
З боку метаболізму та харчування	
Дуже часто	Гіперглікемія.
Часто	Гіпоглікемія, порушена переносимість глюкози, анорексія.
Нечасто	Дегідратація.
Загальні порушення та порушення у місці введення	
Дуже часто Часто	Реакції у місці ін’єкції. Астенія
Лабораторні дослідження	
Часто	Підвищення рівнів трансаміназ.
З боку шкіри і підшкірної клітковини	
Часто	Свербіж, висипання, алопеція.
З боку системи дихання	
Часто	Диспное.
З боку серцево-судинної системи	
Часто	Брадикардія.
Нечасто	Тахікардія.

Постмаркетингові дослідження

Про побічні реакції, зазначені у таблиці 2, повідомляли добровільно у спонтанних повідомленнях, при цьому не завжди можна достовірно встановити частоту та причинно-наслідковий зв’язок із застосуванням препарату.

Таблиця 2

Побічні реакції на препарат, описані у спонтанних повідомленнях

З боку крові та лімфатичної системи	Тромбоцитопенія
З боку імунної системи	Анафілаксія, алергія/ реакції гіперчутливості.
З боку шкіри та підшкірної тканини	Кропив’янка.

З боку гепатобіліарної системи	Гострий панкреатит, гострий гепатит без холестазу, холестатичний гепатит, холестаз, жовтяниця, холестатична жовтяниця.
З боку серцево-судинної системи	Аритмія.
Порушення лабораторних показників	Підвищення рівнів лужної фосфатази, підвищення рівнів гамма-глутамілтрансферази.

Опис окремих побічних реакцій

Реакції з боку жовчовивідних шляхів

Доведено, що аналоги соматостатину пригнічують скоротливість жовчного міхура і знижують секрецію жовчі, що може призвести до розвитку патології жовчного міхура і формування сладжу. Розвиток жовчних конкрементів спостерігали у 15–30 % пацієнтів, які приймали Сандостатин® протягом тривалого періоду. Частота цієї патології в загальній популяції (віком 40–60 років) становить 5–20 %. Формування жовчних конкрементів зазвичай не супроводжується жодними симптомами. Якщо з'являються симптоми, то слід застосувати або терапію, спрямовану на розчинення конкрементів жовчними кислотами, або хірургічне втручання.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту

У поодиноких випадках побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту можуть нагадувати гостру кишкову непрохідність — прогресуюче здуття живота, виражений біль в епігастральній ділянці, болісність і напруження живота.

Відомо, що при продовженні лікування препаратом частота побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту зменшується.

Побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту можна зменшити, якщо не вживати їжі до або одразу після підшкірного введення Сандостатину®, вводити препарат рекомендується між вживанням їжі або перед сном.

Гіперчутливість та анафілактичні реакції

У постмаркетинговий період повідомляли про випадки гіперчутливості та алергічних реакцій. Якщо такі реакції розвиваються, то вони вражають переважно шкіру, рідко ротову порожнину та дихальні шляхи. Повідомляли про окремі випадки анафілактичного шоку.

Місцеві реакції

Біль або відчуття поколювання, пощипування або печіння у місці підшкірної ін'єкції з почервонінням та набряком рідко триває довше 15 хв. Місцевий дискомфорт може бути знижений за допомогою доведення температури розчину до кімнатної перед ін'єкцією або якщо вводити менший об'єм більш концентрованого розчину.

Порушення метаболізму та харчування

Хоча виведення жиру з калом може збільшуватися, на сьогодні відсутні дані про те, що тривале лікування Сандостатином® може призводити до розвитку дефіциту трофіки внаслідок порушень всмоктування (мальабсорбція).

Розлади з боку підшлункової залози

Дуже рідко повідомляли про розвиток гострого панкреатиту. Це явище зазвичай відзначається у перші години або дні підшкірного введення Сандостатину® і зникає після відміни препарату. Крім того, у хворих, які тривало підшкірно отримують Сандостатин®, можливий розвиток панкреатиту, зумовлений жовчнокам'яною хворобою.

Порушення з боку серцево-судинної системи

Брадикардія є частою небажаною реакцією при лікуванні аналогами соматостатину. У пацієнтів з акромегалією і карциноїдним синдромом спостерігали такі зміни на ЕКГ як подовження інтервалу *QT*, зсуви осі, рання реполяризація, низький вольтаж, *R/S* перехід, раннє збільшення хвилі *R*, неспецифічні зміни хвилі *ST-T*. Взаємозв'язок між цими явищами та октреотидом не встановлений, оскільки багато з цих пацієнтів мають основне кардіологічне захворювання (див. розділ «Особливості застосування»).

Тромбоцитопенія

У постмаркетинговий період повідомляли про випадки тромбоцитопенії, зокрема на фоні лікування Сандостатином® (внутрішньовенно) у пацієнтів з цирозом печінки. Явище минало після відміни лікування препаратом**.**

Повідомлення про підозрювані небажані реакції

Повідомлення про підозрювані небажані реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користі та ризику застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані небажані реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності.

3 роки.

У період застосування ампули можна тримати при кімнатній температурі до 2 тижнів.

Розведений розчин залишається фізично та хімічно стабільним протягом щонайменше 24 годин при температурі не вище 25 °С.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Запобігати впливу світла.

Зберігати у холодильнику при температурі 2–8 °С.

Несумісність.

Лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, за винятком зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози». Октреотид нестабільний у розчинах для повного

парентерального харчування.

Упаковка.

По 1 мл розчину в ампулі; по 5 ампул в коробці з картону пакувального.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

1. Новартіс Фарма Штейн АГ/ Novartis Pharma Stein AG *(випуск серії);*

2. Новартіс Фармасьютика, С.А./ Novartis Farmaceutica, S.A. *(випуск серії).*

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1. Шаффхаусерштрассе, 4332 Штейн, Швейцарія/ Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland.

2. Гран Віа де лес Кортс Каталанес 764, Барселона, 08013, Іспанія/

Gran Via de les Corts Catalanes 764, Barcelona, 08013, Spain