МИНЗДРАВ РОССИИ
ПN012891/01-150515
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Сандостатин® ЛАР

Микросферы для приготовления суспензии для внутримышечного введения 10 мг, 20 мг, 30 мг в комплекте с растворителем (шприцы) и двумя стерильными иглами

Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария

Изменение № 9

Дата внесения Изменения «150515»_____20____г.

Старая редакция	Новая редакция
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ***Лечение больных акромегалией в следующих случаях:*** когда адекватный контроль проявлений заболевания осуществляется за счет п/к введения Сандостатина; при отсутствии достаточного эффекта или при полной неэффективности хирургического лечения или лучевой терапии, а также после лучевой терапии в качестве краткосрочного лечения до тех пор, пока полностью не разовьется ее эффект. ***Лечение больных с симптомами эндокринных опухолей ЖКТ и***	**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**

поджелудочной железы, у которых п/к введение Сандостатина обеспечивает адекватный контроль проявлений 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 рилизинг-фактора гормона роста). Лечение больных 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.	**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 рилизинг-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.**
С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: холелитиаз, сахарный диабет, беременность и лактация.	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**

	CYP3A4 (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 B_{12} и отклонение показателей теста всасывания **цианокобаламина** (тест Шиллинга) от нормы. При применении препарата Сандостатин® ЛАР у пациентов с дефицитом витамина B_{12} в анамнезе рекомендуется контролировать его концентрацию.
Применение при беременности и период лактации Применение октреотида при беременности не изучалось. Имеется ограниченный опыт применения препарата у беременных пациенток с акромегалией в клинической практике (в половине случаев исход беременности был не известен). Большинство беременных пациенток получали терапию октреотидом в первом триместре беременности (в виде Сандостатина 100-300 мкг/сут подкожно или	**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

Сандостатина 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.	**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.	При применении октреотида во время беременности не отмечалось случаев развития врожденных пороков у детей.
Беременным женщинам препарат назначают только в случае крайней необходимости	**Применять препарат во время беременности следует** только в случае крайней необходимости.
В экспериментальных исследованиях октреотид не оказывал прямого или опосредованного отрицательного влияния на течение беременности, формирование и созревание плода, роды и постнатальное развитие, за исключением временной задержки роста.	**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 выделяется ли октреотид с грудным молоком у людей В экспериментальных исследованиях отмечалось выделение препарата с грудным молоком. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.	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.

Применение у детей (младше 18 лет) Существует ограниченный опыт применения Сандостатина ЛАР у детей.	
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Препарат Сандостатин® ЛАР следует вводить только глубоко в/м, в ягодичную мышцу. При повторных инъекциях левую и правую стороны следует чередовать.	**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 Для *больных, у которых подкожное (п/к) введение Сандостатина обеспечивает адекватный контроль проявлений заболевания,* рекомендуемая начальная доза препарата Сандостатин® ЛАР составляет по 20 мг каждые 4 недели в течение 3 месяцев. Начинать лечение препаратом Сандостатин® ЛАР можно на следующий день после последнего п/к введения Сандостатина. В дальнейшем дозу корригируют с учетом концентрации в плазме крови ГР и ИФР-1, а также клинических симптомов. Если после 3-х месяцев лечения не удалось достичь адекватного клинического и биохимического эффекта (в частности, если концентрация ГР	***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

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 эффекта (повышенные уровни ГР и ИРФ-1), дозу можно увеличить до 40 мг, вводимых каждые 4 недели.	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 ИРФ-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 уменьшение 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 этих больных, получающих относительно небольшую дозу препарата Сандостатин® ЛАР, следует продолжать тщательно контролировать концентрации **в** плазме крови ГР и ИФР 1, а также симптомы заболевания.	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.**
Для пациентов, получающих стабильную дозу препарата Сандостатин® ЛАР, определение концентраций ГР и ИФР-1 следует проводить каждые 6 месяцев.	**У** пациентов, получающих стабильную дозу препарата Сандостатин® ЛАР, каждые 6 месяцев **следует определять концентрацию ГР и ИФР-1.**
Для больных, у которых хирургическое лечение или лучевая терапия недостаточно эффективны или вообще неэффективны, а	

также для больных, нуждающихся в краткосрочном лечении после курса лучевой терапии до момента развития ее полного эффекта, рекомендуется провести короткий пробный курс лечения п/к инъекциями Сандостатина с целью оценки его эффективности и общей переносимости, и только после этого перейти на применение препарта Сандостатин® ЛАР по вышеприведенной схеме.	
Эндокринные опухоли ЖКТ и поджелудочной железы У *больных, у которых п/к введение Сандостатина обеспечивает адекватный контроль проявлений заболевания,* рекомендуется начинать лечение препаратом Сандостатин® ЛАР с назначения его в дозе 20 мг каждые 4 недели. П/к введение Сандостатина следует продолжать еще в течение 2 недель после первого введения препарата Сандостатин® ЛАР. У *больных, не получавших ранее лечения Сандостатином,* рекомендуется начинать лечение именно с п/к введения Сандостатина в дозе 0.1 мг 3 раза в сутки в течение короткого периода времени (примерно 2 недели) с целью оценки его эффективности и общей переносимости. Только после этого назначают препарат Сандостатин® ЛАР по вышеприведенной схеме.	***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.**
В случае, когда терапия препаратом Сандостатин® ЛАР в течение 3 месяцев	**При наличии адекватного контроля клинических проявлений и**

обеспечивает адекватный контроль клинических проявлений и биологических маркеров заболевания, возможно снижение дозы препарата Сандостатин® ЛАР до 10 мг, вводимую один раз в четыре недели.	**биохимических показателей после 3 месяцев лечения препаратом дозу можно уменьшить до 10 мг один раз в 4 недели.**
Пациентам, у которых удалось достичь только частичного контроля симптомов после 3 месяцев лечения препаратом Сандостатин® ЛАР, дозу препарата можно увеличить до 30 мг, вводимую один раз в четыре недели.	**При недостаточном контроле заболевания после 3 месяцев лечения дозу препарата можно увеличить до 30 мг один раз в 4 недели.**
На фоне лечения препаратом Сандостатин® ЛАР в отдельные дни возможно усиление клинических проявлений, характерных для эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы; это наиболее вероятно в первые 2 месяца лечения, пока не достигнуты терапевтические концентрации октреотида в плазме. В таких случаях рекомендуется дополнительное п/к введение Сандостатина в дозе, применявшейся до начала лечения препаратом Сандостатин® ЛАР.	**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.**
Секретирующие и несекретирующие распространенные (метастатические) нейроэндокринные опухоли тощей, подвздошной, слепой, восходящей ободочной, поперечной ободочной кишки и червеобразного отростка, или метастазы нейроэндокринных опухолей без первично выявленного очага.	***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***
Рекомендуемая доза препарата Сандостатин®	Рекомендуемая доза препарата Сандостатин®

Лар составляет 30 мг, вводится один раз в четыре недели.	**ЛАР** составляет 30 мг один раз в **4** недели.
Терапию Сандостатином® Лар следует продолжать до появления признаков прогрессирования опухоли.	Терапию **препаратом** следует продолжать **только в случае отсутствия признаков прогрессирования опухоли.**
Применение у больных с нарушением функции почек	***Применение у пациентов с нарушением функции почек***
Нарушения функции почек не влияет на AUC (площадь под кривой «концентрация-время») октреотида. При применении препарата Сандостатин® ЛАР у больных с нарушением функции почек коррекции дозы препарата не требуется.	**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 больных с нарушением функции печени	***Применение у пациентов с нарушением функции печени***
Результаты исследования, в котором применяли п/к и внутривенное введение Сандостатина, показали, что у больных циррозом печени возможно замедление выведения октреотида, однако у больных с жировым гепатозом замедления выведения не отмечалось. Благодаря широкому терапевтическому диапазону октреотида, нет необходимости корригировать режим дозирования препарата Сандостатин® ЛАР у больных циррозом 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 больных в возрасте ≥ 65 лет	***Применение у пациентов в возрасте ≥ 65 лет***
Результаты исследования, в котором Сандостатин вводили п/к больным в возрасте 65 лет и старше, показали, что нет	**По данным исследования, при п/к введении препарата Сандостатин® не требуется коррекции дозы у пациентов в**

необходимости изменять режим дозирования препарата у больных пожилого возраста. Аналогично, у этой категории больных не требуется корригировать дозу препарата Сандостатин® ЛАР.,	**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 2-8°С. В день инъекции флакон с препаратом и шприц с растворителем можно держать при температуре ниже 25°С. См. также "Инструкцию по внутримышечному введению препарата Сандостатин® ЛАР".	**Правила применения препарата** Суспензию следует готовить непосредственно перед инъекцией. Препарат Сандостатин® ЛАР следует хранить в холодильнике при температуре **от 2 до** 8°С. В день инъекции флакон с препаратом и шприц с растворителем можно держать при температуре ниже 25°С. См. также "Инструкцию по внутримышечному введению препарата Сандостатин® ЛАР".
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Основными нежелательными явлениями, отмечавшимися при применении октреотида были побочные эффекты со стороны пищеварительной, нервной, гепатобилиарной систем, а также нарушения метаболизма и развитие дефицита питания. В клинических исследованиях наиболее часто при назначении препарата наблюдались диарея, боль в животе, тошнота, вздутие	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Основными нежелательными явлениями **(НЯ)**, отмечавшимися при применении октреотида были **нарушения** со стороны пищеварительной **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, образование камней в желчном пузыре, гипергликемия и запоры. Также часто отмечались головокружение, боль различной локализации, нарушение коллоидной стабильности желчи (образование микрокристаллов холестерина), нарушения функции щитовидной железы (снижение уровней тиреотропного гормона, общего и свободного тироксина), мягкая консистенция стула, снижение толерантности к глюкозе, рвота, астения и гипогликемия.	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.
При применении препарата в редких случаях могут отмечаться явления, напоминающие острую кишечную непроходимость: прогрессирующее вздутие живота, выраженная боль в эпигастральной области, напряжение брюшной стенки, мышечная "защита".	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.**
Хотя выделение жира с калом может возрастать, до настоящего времени нет доказательств того, что длительное лечение октреотидом может приводить к развитию дефицита питания вследствие нарушений всасывания (мальабсорбция).	**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).
Сообщалось об очень редких случаях острого панкреатита, развивавшегося в первые часы или дни п/к применения октреотида (Сандостатина) и исчезавшего после отмены препарата. Кроме того, при длительном применении октреотида (Сандостатина) п/к	Сообщалось об очень редких случаях **развития** острого панкреатита в первые часы или дни п/к применения октреотида (**препарат** Сандостатин®), **который разрешался самостоятельно** после отмены препарата. Кроме того, при длительном п/к

отмечались случаи панкреатита, связанного с холелитиазом. 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, ранний зубец Р и неспецифические изменения сегмента ST и зубца Т. Поскольку у данной категории больных имеются заболевания сердца, причинно-следственная связь между применением октреотида и развитием данных нежелательных явлений не установлена. Для определения частоты нежелательных реакций, выявленных *в ходе клинических исследований* препарата, были использованы следующие критерии: очень часто (≥ 1/10); часто (≥1/100, <1/10); иногда (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000) , включая отдельные сообщения. ***Со стороны пищеварительной системы:*** очень часто – диарея, боль в животе, тошнота, запоры, вздутие живота;	**применении препарата Сандостатин®** отмечались случаи панкреатита, **обусловленного холелитиазом**. 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, 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. **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 (≥ 1/10); часто (≥1/100, <1/10); **нечасто** (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения. ***Нарушения со стороны пищеварительной системы:*** очень часто – диарея, боль в животе, тошнота, запор, вздутие живота;

часто – диспептические нарушения, рвота, чувство наполнения/тяжести живота, стеаторея, мягкая консистенция стула, изменение цвета стула, анорексия.	часто – **диспепсия**, рвота, чувство наполнения/тяжести **в животе**, стеаторея, мягкая консистенция стула, изменение цвета стула; **редко – болезненность при пальпации живота**.
Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение.	***Нарушения со стороны нервной системы:*** очень часто – головная боль; часто – головокружение.
Со стороны эндокринной системы: очень часто – гипергликемия; часто – гипотиреоз/нарушения функции щитовидной железы (снижение уровней тиреотропного гормона, общего и свободного тироксина); гипогликемия, нарушение толерантности к глюкозе.	***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.
Со стороны гепатобилиарной системы: очень часто – холелитиаз, т.е образование камней в желчном пузыре; часто - холецистит, нарушение коллоидной стабильности желчи (образование микрокристаллов холестерина), гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз.	***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:*** очень часто – холелитиаз; часто - холецистит, нарушение коллоидной стабильности желчи (образование микрокристаллов холестерина), гипербилирубинемия.
Дерматологические реакции: часто – зуд, сыпь, выпадение волос.	***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***: часто – зуд, сыпь, **алопеция**.
Со стороны дыхательной системы: часто – одышка.	***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и***

	средостения: часто – одышка.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто– брадикардия, иногда - тахикардия.	***Нарушения со стороны сердца:*** часто – брадикардия; **нечасто** - тахикардия.
Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто - боль в месте инъекции, иногда - дегидратация.	***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.**
На фоне терапии октреотидом в клинической практике отмечались следующие нежелательные явления вне зависимости от наличия причинно-следственной связи с применением препарата:	**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.
Со стороны иммунной системы: анафилактические реакции, аллергические реакции/гиперчувствительность.	***Нарушения со стороны иммунной системы:*** анафилактические реакции, аллергические реакции/ **реакции гиперчувствительности.**

Дерматологические реакции: крапивница.	*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* крапивница.
Со стороны гепатобилиарной системы: острый панкреатит, острый гепатит без явлений холестаза, холестатический гепатит, холестаз, желтуха, холестатическая желтуха, повышение уровня щелочной фосфатазы, гамма-глютамилтрансферазы.	*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.**
Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмии.	*Нарушения со стороны сердца:* **аритмия.**
	Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ	**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. При одновременном применении октреотида и бромокриптина биодоступность последнего повышается. Имеются литературные данные о том, что аналоги соматостатина могут уменьшать метаболический клиренс веществ, происходящий с участием ферментов системы цитохрома Р450, что может быть вызвано супрессией гормона роста. Поскольку нельзя исключить, что октреотид может также обладать этим эффектом, следует соблюдать осторожность при назначении препаратов, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4 и имеющих узкий диапазон терапевтических концентраций (например, хинидин, терфенадин).	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 Р450, 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).
Особые указания	**Особые указания**
	Общие рекомендации
При опухолях гипофиза, секретирующих ГР, необходимо тщательное наблюдение за больными, так как возможно увеличение размеров опухолей с развитием таких серьезных осложнений, как сужение полей зрения. В этих случаях следует рассмотреть необходимость применения других методов	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 уровня гормона роста и нормализация уровня инсулиноподобного фактора роста-1 на фоне терапии октреотидом может приводить к восстановлению способности к деторождению у женщин с акромегалией, при применении препарата пациентки детородного возраста должны использовать надежные способы контрацепции.	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 назначении Сандостатина ЛАР в течение длительного периода времени необходимо контролировать функцию щитовидной железы.	При **применении препарата Сандостатин®** ЛАР в течение длительного периода времени необходимо контролировать функцию щитовидной железы.
	Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы
В случае развития брадикардии на фоне применения Сандостатина ЛАР необходимо снизить дозы бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов или препаратов, влияющих на водно-электролитный баланс.	**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.
У 15-30 % больных, получающих Сандостатин п/к в течение длительного времени, возможно появление камней в	У 15-30% **пациентов, получавших лечение препаратом Сандостатин®** п/к в течение длительного времени, **было отмечено**

желчном пузыре. Распространенность в общей популяции (возраст 40-60 лет) составляет 5-20 %. Опыт длительного лечения Сандостатином ЛАР больных акромегалией и опухолями ЖКТ и поджелудочной железы свидетельствует о том, что применение Сандостатина ЛАР, в сравнении с п/к введением Сандостатина, не приводит к повышению частоты образования камней желчного пузыря. Тем не менее, рекомендуется проведение ультразвукового исследования желчного пузыря перед началом лечения Сандостатином ЛАР и примерно каждые 6 месяцев в процессе лечения. Камни в желчном пузыре, если все-таки они обнаруживаются, как правило, бессимптомные. При наличии клинической симптоматики показано консервативное лечение (например, применение препаратов желчных кислот) или оперативное вмешательство.	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. Тем не менее, **всем пациентам следует проводить ультразвуковое исследование** желчного пузыря перед началом лечения **препаратом** Сандостатин® ЛАР, **а также** каждые 6 месяцев в процессе лечения. **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.
	Нарушение питания
У некоторых пациентов октреотид может изменять абсорбцию жиров в кишечнике.	У некоторых пациентов октреотид может изменять абсорбцию жиров в кишечнике.
На фоне применения октреотида отмечалось снижение содержания цианокобаламина (витамина В12) и отклонения от нормы показателей теста всасывания цианокобаламина (тест Шиллинга). При	На фоне применения октреотида отмечалось **снижение концентрации** витамина B_{12} и **отклонение** показателей теста всасывания **циано**кобаламина (тест Шиллинга) **от нормы**. При применении **препарата**

применении Сандостатина ЛАР у пациентов с дефицитом витамина B_{12} в анамнезе рекомендуется контролировать содержание цианокобаламина в организме.	**Сандостатин®** ЛАР у пациентов с дефицитом витамина B_{12} 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 больных сахарным диабетом типа 1 Сандостатин ЛАР может влиять на обмен глюкозы и, следовательно, снижать потребность во вводимом инсулине.	У **пациентов с** сахарным диабетом **1** типа **препарат** Сандостатин® ЛАР может влиять на обмен глюкозы и **уменьшать** потребность в инсулине.
У пациентов с диабетом типа 2 и пациентов без сопутствующего нарушения углеводного обмена, п/к инъекции Сандостатина могут приводить к постпрандиальной гликемии. В связи в с этим рекомендуется контролировать концентрацию глюкозы в крови и в случае необходимости корригировать гипогликемическую терапию.	У пациентов с **сахарным** диабетом **2** типа и пациентов без **нарушений** углеводного обмена, п/к инъекции **препарата Сандостатин®** могут приводить к **увеличению** постпрандиальной гликемии. В связи с этим рекомендуется контролировать концентрацию глюкозы в крови и в случае необходимости **корректировать** гипогликемическую терапию.
У больных с инсулиномами на фоне лечения октреотидом может отмечаться увеличение выраженности и продолжительности гипогликемии (это	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). Показано систематическое наблюдение за этими больными.	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 по ведению больных во время лечения Сандостатином ЛАР	***Рекомендации по своевременному выявлению камней желчного пузыря и ведению пациентов во время лечения препаратом Сандостатин® ЛАР***
1. До назначения октреотида больные должны пройти исходное ультразвуковое исследование желчного пузыря.	1. **Всем пациентам следует проводить ультразвуковое исследование желчного пузыря перед началом лечения.**
2. Во время лечения Сандостатином ЛАР следует проводить повторные ультразвуковые исследования желчного пузыря, предпочтительно, с интервалами в 6 месяцев.	2. Во время лечения **препаратом** Сандостатин® ЛАР следует проводить **повторное ультразвуковое исследование** желчного пузыря предпочтительно с **интервалом** в 6 месяцев.
3. Если камни обнаружены еще до начала лечения, необходимо оценить потенциальные преимущества терапии Сандостатином ЛАР по сравнению с возможным риском, связанным с наличием желчных камней. В настоящее время не имеется каких-либо свидетельств того, что Сандостатин ЛАР неблагоприятно влияет на течение или прогноз уже имеющейся желчнокаменной болезни.	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.**
4. Ведение больных, у которых камни желчного пузыря образуются в процессе лечения Сандостатином ЛАР.	***Рекомендации при образовании камней желчного пузыря при применении препарата Сандостатин® ЛАР***

а) Бессимптомные камни желчного пузыря. Применение Сандостатина ЛАР можно прекратить или продолжить - в соответствии с оценкой соотношения польза/риск. В любом случае не требуется никаких других мер, кроме продолжения проведения осмотров, сделав их, при необходимости, более частыми. б) Камни желчного пузыря с клинической симптоматикой. Применение Сандостатина ЛАР можно прекратить или продолжить - в соответствии с оценкой соотношения польза/риск. В любом случае больного следует лечить так же, как и в других случаях желчнокаменной болезни с клиническими проявлениями. Медикаментозное лечение может включать применение комбинаций препаратов желчных кислот (например, хенодезоксихолевая кислота в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой или монотерапия урсодезоксихолевой кислотой) под ультразвуковым контролем - до полного исчезновения камней. ***Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами*** Данных о влиянии Сандостатина ЛАР на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами нет.	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.

Чудаков Д.В.
Генеральный Директор
ООО «Новартис Фарма»

