МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению

ПРЕПАРАТА
САНДОСТАТИН® ЛАР/SANDOSTATIN® LAR

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

Регистрационный номер: П №012891/01 от 07.12.2007
Изменение № 2

Срок введения изменений с "25" 11 08 г.

Старая редакция	Новая редакция
Применение при беременности и в период лактации Опыт применения Сандостатина ЛАР у беременных женщин и кормящих матерей отсутствует, в таких случаях препарат назначают только в случае крайней необходимости.	**Применение при беременности и в 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 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. При применении октреотида во время беременности не отмечалось случаев развития врожденных пороков у детей.

Применение у детей Существует ограниченный опыт применения Сандостатина ЛАР у детей.	Беременным женщинам препарат назначают 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. 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. ***Применение у детей (младше 18 лет)*** Существует ограниченный опыт применения Сандостатина ЛАР у детей.
Побочное действие Основными нежелательными явлениями, отмечавшимися при применении Сандостатина ЛАР, были реакции в месте инъекции препарата и реакции со стороны ЖКТ. Наиболее часто при применении Сандостатина ЛАР наблюдались диарея, боль в животе, метеоризм, боль или раздражение в месте инъекции препарата. Преходящие нарушения со стороны ЖКТ отмечались у 10% пациентов и обычно проходили при продолжении терапии препаратом. В редких случаях могут отмечаться явления, напоминающие острую кишечную непроходимость: прогрессирующее вздутие живота, выраженная боль в эпигастральной области, напряжение брюшной стенки, мышечная "защита". Частота развития нежелательных реакций оценивается следующим образом: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); иногда (≥ 1/1,000, < 1/100); редко (≥ 1/10,000, < 1/1,000); очень редко (< 1/10,000), включая отдельные сообщения. ***Со стороны иммунной системы:*** редко - гиперчувствительность, сыпь; очень редко – анафилаксия. ***Со стороны эндокринной системы:***	**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 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. При применении препарата в редких случаях могут отмечаться явления, напоминающие острую кишечную непроходимость: прогрессирующее вздутие живота, выраженная боль в

очень редко - гипогликемия, гипергликемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда – брадикардия, тахикардия.

Со стороны дыхательной системы: очень редко –одышка.

Со стороны ЖКТ: часто – диарея, спастические боли в животе, запоры, метеоризм; редко - стеаторея, тошнота, рвота, вздутие живота; очень редко - острый панкреатит, анорексия, жидкий стул.

Со стороны печени и желчного пузыря: иногда – холецистит, редко - образование камней в желчном пузыре, очень редко – острый гепатит без явлений холестаза, гипербилирубинемия, повышение уровня щелочной фосфатазы, гамма-глютамилтрансферазы и активности печеночных трансаминаз.

Дерматологические реакции: иногда – временное выпадение волос.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто - боль, припухлость и раздражение в месте инъекции.

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).

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 отмечались случаи панкреатита, связанного с холелитиазом.

При применении Сандостатина ЛАР редко отмечались нарушения функции щитовидной железы (как снижение, так и повышение активности) и диспептические нарушения.

Сообщалось о случаях развития аритмий у пациентов, получающих лечение октреотидом ацетатом. По данным ЭКГ исследования на фоне применения препарата наблюдались: удлинение интервала QT, отклонение электрической оси сердца, ранняя реполяризация, низковольтный тип ЭКГ, смещение эпигастральной области, напряжение брюшной стенки, мышечная "защита".

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).

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 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; часто – диспептические нарушения, рвота, чувство наполнения/тяжести живота, стеаторея, мягкая консистенция стула, изменение цвета стула, анорексия.

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

переходной зоны, ранний зубец Р и неспецифические изменения сегмента ST и зубца Т. Поскольку у многих пациентов с акромегалией и карциноидными опухолями отмечаются заболевания сердца, причинно-следственная связь между применением Сандостатина ЛАР и развитием данных нежелательных явлений не установлена.	тиреотропного гормона, общего и свободного тироксина); гипогликемия, нарушение толерантности к глюкозе. ***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. ***Дерматологические реакции***: часто – зуд, сыпь, выпадение волос. ***Со стороны дыхательной системы:*** часто – одышка. ***Со стороны сердечно-сосудистой системы:*** часто– брадикардия, иногда - тахикардия. ***Общие нарушения и реакции в месте введения:*** очень часто - боль в месте инъекции, иногда - дегидратация. На фоне терапии октреотидом в клинической практике отмечались следующие нежелательные явления вне зависимости от наличия причинно-следственной связи с применением препарата: ***Со стороны иммунной системы:*** анафилактические реакции, аллергические реакции/гиперчувствительность. ***Дерматологические реакции:*** крапивница. ***Со стороны гепатобилиарной системы:*** острый панкреатит, острый гепатит без явлений холестаза, холестатический гепатит, холестаз, желтуха, холестатическая желтуха, повышение уровня щелочной фосфатазы, гамма-глютамилтрансферазы. ***Со стороны сердечно-сосудистой системы:*** аритмии.
Передозировка Данные о передозировке Сандостатина ЛАР отсутствуют. При применении Сандостатина ЛАР в дозе 90 мг каждые 2 недели у больных со злокачественными новообразованиями не было отмечено каких-либо не ожидаемых нежелательных явлений. При однократном внутривенном болюсном введении 1 мг октреотида взрослому пациенту описаны такие	**Передозировка** Сообщалось об отдельных случаях передозировки Сандостатина ЛАР в дозах от 100 мг до 163 мг в месяц. В указанных случаях единственным нежелательным явлением являлось развитие гиперемии. При применении Сандостатина ЛАР в дозе от 60 мг в месяц до 90 мг каждые 2 недели у больных со злокачественными новообразованиями препарат в целом

симптомы как кратковременная брадикардия, приливы крови к лицу, спастические боли в животе, диарея, ощущение пустоты в желудке и тошнота. Все описанные симптомы разрешились в течение 24 часов после введения препарата. *Лечение* симптоматическое.	переносился хорошо; однако отмечались следующие нежелательные явления: частое мочеиспускание, повышенная утомляемость, депрессия, тревога и снижение концентрации внимания.
Особые указания 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 лечения. В случае развития брадикардии на фоне применения Сандостатина ЛАР необходимо снизить 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 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	**Особые указания** 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 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. При назначении Сандостатина ЛАР в течение длительного периода времени необходимо контролировать функцию щитовидной железы. В случае развития брадикардии на фоне применения Сандостатина ЛАР необходимо снизить 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 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. У некоторых пациентов октреотид может изменять абсорбцию жиров в кишечнике. На фоне применения октреотида отмечалось снижение содержания цианокобаламина (витамина B12) и отклонения от нормы показателей теста всасывания цианокобаламина (тест Шиллинга). При применении Сандостатина ЛАР у пациентов с дефицитом витамина B_{12} в анамнезе рекомендуется контролировать содержание цианокобаламина в организме. У больных сахарным диабетом типа 1 Сандостатин ЛАР может влиять на обмен глюкозы и, следовательно, снижать потребность во вводимом 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 больных 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. ***Рекомендации по своевременному выявлению камней желчного пузыря и по ведению больных во время лечения Сандостатином ЛАР*** 1. До назначения октреотида больные должны пройти исходное ультразвуковое исследование желчного пузыря.	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. У некоторых пациентов октреотид может изменять абсорбцию жиров в кишечнике. На фоне применения октреотида отмечалось снижение содержания цианокобаламина (витамина B12) и отклонения от нормы показателей теста всасывания цианокобаламина (тест Шиллинга). При применении Сандостатина ЛАР у пациентов с дефицитом витамина B_{12} в анамнезе рекомендуется контролировать содержание цианокобаламина в организме. У больных сахарным диабетом типа 1 Сандостатин ЛАР может влиять на обмен глюкозы и, следовательно, снижать потребность во вводимом 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 больных 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. ***Рекомендации по своевременному выявлению камней желчного пузыря и по ведению больных во время лечения Сандостатином ЛАР*** 1. До назначения октреотида больные должны пройти исходное ультразвуковое исследование желчного пузыря.

2. Во время лечения Сандостатином ЛАР следует проводить повторные ультразвуковые исследования желчного пузыря, предпочтительно, с интервалами 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. 4. Ведение больных, у которых камни желчного пузыря образуются в процессе лечения Сандостатином 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 водить автомобиль и управлять механизмами*** Данные о влиянии Сандостатина ЛАР на способность водить автомобиль и работать с механизмами отсутствуют.	2. Во время лечения Сандостатином ЛАР следует проводить повторные ультразвуковые исследования желчного пузыря, предпочтительно, с интервалами 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. 4. Ведение больных, у которых камни желчного пузыря образуются в процессе лечения Сандостатином 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.

ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ МОЖНО ПОЛУЧИТЬ ПО АДРЕСУ: 123104, Москва, Б. Палашевский пер., 15 тел. (495) 967 12 70 факс (495) 969 21 76	ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ МОЖНО ПОЛУЧИТЬ ПО АДРЕСУ: 115035, Москва, Садовническая ул., 82/2 тел. (495) 967 12 70 факс (495) 967 12 68

Директор Департамента
вывода препаратов на рынок
ООО «Новартис Фарма»
Широкова О.В.

«23» июня 2008 г.

И. о. Директора института доклинической
и клинической экспертизы
лекарственных средств
ФГУ «НЦ ЭСМП»
Васильев А. Н.

«___»_____ 200 г.