

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА
Октреотид-депо**

Регистрационный номер:**Торговое наименование:** Октреотид-депо**Международное непатентованное наименование:** Октреотид**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия**Состав****Состав на один флакон:***Действующее вещество:***Количество, мг:**

Октреотида ацетат

в пересчете на октреотид

10,0

20,0

30,0

Вспомогательные вещества:

DL-молочной и гликолевой кислот сополимер

270,0

560,0

850,0

Маннитол

85,0

85,0

85,0

Кармеллюза натрия

30,0

30,0

30,0

Полисорбат 80

2,0

2,0

2,0

Растворитель для приготовления суспензии (маннитол раствор для инъекций 0,8 %)***Состав на 1 мл:***

Маннитол

8,0 мг

Вода для инъекций

до 1,0 мл

Описание:

Лиофилизированный порошок или пористая, уплотненная в таблетку масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Растворитель: прозрачный бесцветный раствор.

15 25 03

Восстановленная суспензия: гомогенная суспензия белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Соматостатина аналог синтетический

Код АТХ: H01CB02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Октреотид-депо синтетический октапептид, являющийся производным естественного гормона соматостатина и обладающий сходными с ним фармакологическими эффектами, но значительно большей продолжительностью действия. Депо-форма октреотида подавляет патологически повышенную секрецию гормона роста (ГР), а также высвобождение ГР, вызываемое аргинином, физической нагрузкой и инсулиновой гипогликемией. Препарат подавляет также секрецию пептидов гастро-энтеро-панкреатической системы (например, вызываемую приемом пищи секрецию инсулина, глюкагона, гастрина) и серотонина. Также депо-форма октреотида подавляет секрецию инсулина и глюкагона, стимулируемую аргинином. Кроме того, депо-форма октреотида подавляет секрецию тиреотропина, вызываемую тиреолиберинном.

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

У пациентов с акромегалией применение депо-формы октреотида обеспечивает поддержание стабильных терапевтических концентраций октреотида в сыворотке при введении препарата 1 раз в 4 недели. Введение депо-формы октреотида обеспечивает в подавляющем большинстве случаев стойкое снижение концентрации в сыворотке ГР и нормализацию концентрации в сыворотке инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1).

У большинства пациентов с акромегалией депо-форма октреотида существенно уменьшает выраженность таких симптомов, как головная боль, повышенное потоотделение, парестезии, чувство усталости, боли в костях и суставах, карпальный туннельный синдром.

В отдельных клинических случаях лечение депо-формой октреотида пациентов с аденомами гипофиза, секретирующими ГР, приводило к уменьшению размеров опухоли.

При секретирующих эндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы применение депо-формы октреотида обеспечивает постоянный контроль основных симптомов этих заболеваний.

Депо-форма октреотида в дозе 30 мг каждые 4 недели замедляет рост опухоли у пациентов

с секреторирующими 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. Препарат достоверно увеличивал время до прогрессирования у данной категории пациентов: медиана времени до прогрессирования составила 14,3 мес по сравнению с 6 мес в группе плацебо. Через 6 мес лечения стабилизация наблюдалась у 66% пациентов в группе депо-формы октреотида и 37% пациентов в группе плацебо. Препарат был эффективен в увеличении времени до прогрессирования, как для секреторирующих, так и для несекретирующих нейроэндокринных опухолей.

При *карциноидных опухолях* применение октреотида может приводить к уменьшению выраженности симптомов заболевания, в первую очередь, таких как приливы и диарея. Во многих случаях клиническое улучшение сопровождается снижением концентрации серотонина в плазме и экскреции 5- гидроксиндолоуксусной кислоты с мочой.

При *опухолях, характеризующихся гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида* (ВИПомы), применение октреотида приводит у большинства пациентов к уменьшению тяжелой секреторной диареи, которая характерна для данного состояния, что, в свою очередь, приводит к улучшению качества жизни пациента. Одновременно происходит уменьшение сопутствующих нарушений электролитного баланса, например, гипокалиемии, что позволяет отменить энтеральное и парентеральное введение жидкости и электролитов. По данным компьютерной томографии у некоторых пациентов отмечается замедление или остановка прогрессирования опухоли и уменьшение ее размеров, и особенно метастатических очагов в печени. Клиническое улучшение обычно сопровождается уменьшением (вплоть до нормальных значений) концентрации вазоактивного интестинального пептида (ВИП) в плазме.

При *глюкагомах* применение октреотида в большинстве случаев приводит к существенному уменьшению некролитической мигрирующей эритемы, которая характерна для данного состояния. Октреотид не оказывает сколько-нибудь существенного влияния на выраженность сахарного диабета, часто наблюдающегося при глюкагомах, и его применение обычно не приводит к снижению потребности в инсулине или пероральных гипогликемических препаратах. У пациентов, страдающих диареей, октреотид вызывает ее уменьшение, что сопровождается повышением массы тела. При применении октреотида часто отмечается быстрое снижение концентрации глюкагона в плазме, однако при длительном лечении этот эффект не сохраняется. В то же время улучшение клинической симптоматики сохраняется длительное время.

При гастриномах/синдроме Золлингера-Эллисона при применении октреотида в качестве монотерапии или в комбинации с блокаторами H_2 -рецепторов и ингибиторами протонного насоса возможно снижение образования соляной кислоты в желудке и развитие клинического улучшения, включая снижение проявлений диареи. Возможно также уменьшение выраженности и других симптомов, вероятно связанных с синтезом пептидов опухоли, в том числе приливов. У некоторых пациентов отмечается снижение концентрации гастрина в плазме.

У пациентов с *инсулиномами* октреотид уменьшает уровень иммунореактивного инсулина в крови.

У пациентов с операбельными опухолями октреотид может обеспечить восстановление и поддержание нормогликемии в предоперационном периоде. У пациентов с неоперабельными доброкачественными и злокачественными опухолями контроль гликемии может улучшаться и без одновременного стойкого снижения уровня инсулина в крови.

У пациентов с редко встречающимися опухолями, гиперпродуцирующими релизинг-фактор гормона роста (соматолибериномами), октреотид уменьшает выраженность симптомов акромегалии. Это, по-видимому, связано с подавлением секреции релизинг-фактора гормона роста и самого гормона роста. В дальнейшем возможно уменьшение размера гипофиза, который до начала лечения был увеличен.

Фармакокинетика

После внутримышечного (в/м) введения концентрация депо-формы октреотида в сыворотке достигает кратковременного начального пика в течение 1 часа, после чего прогрессивно снижается в течение 24 часов до неопределяемых значений. После начального пика, отмечаемого в 1-й день, концентрация октреотида в последующие 7 дней у большинства пациентов остается в пределах субтерапевтических значений.

После этого концентрации октреотида вновь возрастают, достигают "плато" примерно на 14-й день и остаются относительно постоянными в течение последующих 3-4-х недель. Значение пика концентрации в 1-й день ниже, чем уровни, отмечаемые в фазу "плато". В 1-й день высвобождается не более 0.5% от всего количества активного вещества. Примерно после 42-го дня концентрации октреотида медленно снижаются, что происходит одновременно с конечным этапом деградации полимерного матрикса лекарственной формы.

После введения пациентам акромегалией депо-формы октреотида в разовых дозах 10 мг, 20 мг и 30 мг концентрации октреотида в фазе "плато" составили 358 нг/л, 926 нг/л и 1710 нг/л соответственно. Равновесные концентрации октреотида в сыворотке, достигнутые после

проведения трех инъекций депо-формы октреотида в дозах 20 мг и 30 мг с 4-недельными интервалами, были примерно в 1.6-1.8 раза выше и составили 1557 нг/л и 2384 нг/л соответственно.

У пациентов с карциноидными опухолями, которым были проведены многократные инъекции депо-формы октреотида в дозах 10, 20 и 30 мг с 4-недельными интервалами, средние (и медианные) значения равновесной концентрации октреотида в сыворотке возрастали линейно по мере увеличения дозы и составили 1231 (894) нг/л, 2620 (2270) нг/л и 3928 (3010) нг/л соответственно. При применении депо-формы октреотида в течение 28 месяцев (1 инъекция в месяц) не было выявлено кумуляции октреотида сверх той, которую можно ожидать вследствие частичного перекрывания фармакокинетических кривых.

Фармакокинетический профиль октреотида после инъекции отражает профиль его высвобождения из полимерного матрикса и его биodeградацию. После высвобождения в системный кровоток распределение октреотида происходит в соответствии с его фармакокинетическими свойствами, которые описаны для лекарственной формы для п/к введения. Объем распределения октреотида при равновесном состоянии составляет 0.27 л/кг. Общий плазменный клиренс составляет 160 мл/мин. Связь с белками плазмы составляет 65%. С форменными элементами крови октреотид не связывается.

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 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.

Гормонорезистентный рак предстательной железы:

- в составе комбинированной терапии на фоне хирургической или медикаментозной кастрации.

Профилактика развития острого послеоперационного панкреатита: при обширных хирургических операциях на брюшной полости и торакоабдоминальных вмешательствах (в том числе по поводу рака желудка, пищевода, ободочной кишки, поджелудочной железы, первичного и вторичного опухолевого поражения печени).

С осторожностью

Следует с осторожностью применять препарат Октреотид-депо 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 B12 и отклонение показателей теста всасывания **цианокобаламина** (тест Шиллинга) от нормы. При применении депо-формы октреотида у пациентов с дефицитом витамина B12 в анамнезе рекомендуется контролировать его концентрацию.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к октреотиду или другим компонентам препарата.

Применение при беременности и в 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 (октреотид 100-300

мкг/сут подкожно (п/к) или **депо-форма октреотида 20-30 мг в месяц**). Приблизительно в 70% случаев с известным исходом пациентки самостоятельно приняли решение продолжать терапию препаратом во время беременности. У большинства пациенток (случаи с известным исходом) беременность завершилась рождением здоровых детей, однако сообщалось также о нескольких самопроизвольных абортах в первом триместре и случаях искусственного прерывания беременности.

При применении октреотида во время беременности не отмечалось случаев развития врожденных пороков у детей.

Применять препарат во время беременности следует только в случае крайней необходимости.

В исследованиях у животных репродуктивной токсичности не выявлено.

У некоторых особей крыс было зафиксировано преходящее замедление роста, возможно, являющееся особенностью эндокринного профиля данного вида.

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.

Способ применения и дозы

Препарат Октреотид-депо 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

Рекомендуемая начальная доза препарата Октреотид-депо составляет 20 мг каждые 4 недели в течение 3 месяцев. У пациентов, ранее получавших п/к инъекции препарата Октреотид, начинать лечение препаратом Октреотид-депо можно на следующий день после последнего п/к введения препарата Октреотид. 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 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 ИФР-1), дозу можно увеличить до 40 мг, вводимых каждые 4 недели.

В тех случаях, когда после 3-х месяцев лечения препаратом Октреотид-депо 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 Октреотид-депо 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.

У пациентов, получающих стабильную дозу препарата Октреотид-депо, каждые 6 месяцев следует определять концентрацию ГР и ИФР-1.

Эндокринные опухоли ЖКТ и поджелудочной железы

Начальная доза препарата Октреотид-депо составляет 20 мг каждые 4 недели. В случае предшествующего лечения препаратом Октреотид п/к инъекции его следует проводить в течение 2 недель после первой инъекции препарата Октреотид-депо.

При наличии адекватного контроля клинических проявлений и биохимических показателей после 3 месяцев лечения препаратом дозу можно уменьшить до 10 мг один раз в 4 недели.

При недостаточном контроле заболевания после 3 месяцев лечения дозу препарата можно увеличить до 30 мг один раз в 4 недели.

При усилении симптомов, характерных для эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы, в отдельные дни на фоне лечения препаратом Октреотид-депо возможно дополнительное введение препарата Октреотид в дозе, применявшейся до перехода на лечение препаратом Октреотид-депо. Данное усиление симптомов чаще всего развивается в первые 2 месяца лечения до достижения терапевтической концентрации октреотида.

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 Октреотид-депо составляет 30 мг, вводится один раз в четыре недели.

Терапию препаратом следует продолжать только в случае отсутствия признаков прогрессирования опухоли.

Гормонорезистентный рак предстательной железы

Рекомендуемая начальная доза препарата Октреотид-депо составляет 20 мг каждые 4 недели в течение 3 месяцев. В дальнейшем дозу корректируют с учетом динамики концентрации ПСА в сыворотке, а также клинических симптомов. Если после 3 месяцев лечения не удалось достичь адекватного клинического и биохимического эффекта

(снижения ПСА), дозу можно увеличить до 30 мг, вводимых каждые 4 недели. Лечение препаратом Октреотид-депо сочетают с применением дексаметазона, который назначают внутрь по следующей схеме: 4 мг в сутки в течение 1 месяца, затем 2 мг в сутки в течение 2 недель, затем 1 мг в сутки (поддерживающая доза).

Лечение препаратом Октреотид-депо и дексаметазоном больных, которым ранее проводили медикаментозную антиандрогенную терапию, сочетают с применением аналога гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). При этом инъекцию аналога ГнРГ (депо-формы) проводят 1 раз в 4 недели.

Пациентам, получающим препарат Октреотид-депо, определение концентраций ПСА следует проводить каждый месяц.

Профилактика острого послеоперационного панкреатита

Для профилактики послеоперационного панкреатита препарат Октреотид-депо в дозе 10 или 20 мг вводится однократно не ранее, чем за 5 дней и не позднее, чем за 10 дней до предполагаемого оперативного вмешательства.

Применение у пациентов с нарушением функции почек

При п/к введении препарата Октреотид-депо не отмечается изменения AUC (площади под кривой «концентрация-время») у пациентов с нарушением функции почек. Таким образом не требуется коррекции дозы препарата Октреотид-депо у данной категории пациентов.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

По данным исследования, при п/к и внутривенном введении препарата Октреотид выведение может быть нарушено у пациентов с циррозом печени в отличие от пациентов с жировой дистрофией печени. Благодаря широкому терапевтическому диапазону препарата Октреотид-депо, не требуется коррекции его дозы у пациентов с циррозом печени.

Применение у пациентов в возрасте ≥ 65 лет

По данным исследования, при п/к введении препарата Октреотид не требуется коррекции дозы у пациентов в возрасте ≥ 65 лет. Таким образом не требуется коррекции дозы препарата Октреотид-депо у данной категории пациентов.

Применение у детей (младше 18 лет)

Существует ограниченный опыт применения октреотида у детей.

Правила применения препарата

Суспензию следует готовить непосредственно перед инъекцией.

Препарат Октреотид-депо следует хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8°C. В день инъекции флакон с препаратом и шприц с растворителем можно держать при температуре ниже 25°C.

См. также «Инструкцию по внутримышечному введению препарата Октреотид-депо».

Побочное действие

Основными нежелательными явлениями (НЯ), отмечавшимися при применении октреотида были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и нервной системы, 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, холелитиаз, гипергликемия и запор.

Также часто отмечались головокружение, боль различной локализации, нарушение коллоидной стабильности желчи (образование микрокристаллов холестерина), функции щитовидной железы (снижение концентрации тиреотропного гормона, общего и свободного тироксина), мягкая консистенция стула, снижение толерантности к глюкозе, рвота, астения и гипогликемия.

НЯ сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Для определения частоты нежелательных явлений, выявленных в ходе клинических исследований, использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - диарея, боль в животе, тошнота, запор, вздутие живота; часто - диспепсия, рвота, чувство наполнения/тяжести в животе, стеаторея, мягкая консистенция стула, изменение цвета стула; редко - болезненность при пальпации живота.

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

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.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто - холелитиаз; часто - холецистит, нарушение коллоидной стабильности желчи (образование микрокристаллов холестерина), гипербилирубинемия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - зуд, кожная сыпь, алопеция.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:
часто - одышка.

Нарушения со стороны сердца: часто - брадикардия; нечасто - тахикардия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто - 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.

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.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: крапивница.

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.

Нарушения со стороны сердца: аритмия.

Описание отдельных нежелательных явлений

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, обмена веществ и питания

При применении препарата в редких случаях могут отмечаться явления, напоминающие острую кишечную непроходимость: прогрессирующее вздутие живота, выраженная боль в эпигастральной области, напряжение брюшной стенки и мышечный дефанс.

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).

Нарушения со стороны желчного пузыря и сопутствующие реакции

Аналоги соматостатина демонстрируют способность ингибировать сокращение желчного

пузыря и снижать секрецию желчи, что может привести к нарушению функции желчного пузыря и возникновению осадка.

У 15-30% пациентов, получавших лечение октреотидом п/к в течение длительного времени, было отмечено появление камней в желчном пузыре. Распространенность в общей популяции (возраст 40 -60 лет) составляет 5-20%. Опыт длительного применения депо-формы октреотида у пациентов с акромегалией и опухолями ЖКТ и поджелудочной железы свидетельствует о том, что применение депо-формы октреотида, в сравнении с п/к введением октреотида, не приводит к увеличению частоты образования камней желчного пузыря.

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.

Панкреатит

При длительном п/к применении октреотида отмечались случаи панкреатита, обусловленного холелитиазом. Сообщалось об очень редких случаях развития острого панкреатита в первые часы или дни п/к применения октреотида, который разрешался самостоятельно после отмены препарата.

Нарушения со стороны сердца

Брадикардия является часто возникающим нежелательным явлением при применении аналогов соматостатина. По данным ЭКГ исследования на фоне применения препарата у пациентов с акромегалией и карциноидным синдромом наблюдались удлинение интервала QT, отклонение электрической оси сердца, ранняя реполяризация, низковольтный тип ЭКГ, смещение переходной зоны, раннее нарастание высоты зубца R на ЭКГ в грудных отведениях и неспецифические изменения сегмента ST и зубца T. Поскольку у данной категории пациентов отмечались сопутствующие заболевания сердца, причинно-следственная связь между применением октреотида ацетата и развитием данных нежелательных явлений не установлена.

Реакции гиперчувствительности и анафилактические реакции

В пострегистрационном периоде применения октреотида отмечались случаи развития реакций гиперчувствительности и аллергических реакций, с локализацией преимущественно на коже, редко затрагивающих полость рта и дыхательные пути. Отмечались единичные случаи анафилактического шока.

Реакции в месте введения

В месте введения препарата могут возникать боль, покраснение, кровотечение, зуд, отек

или уплотнение, которые были выявлены у пациентов при введении депо-формы октреотида. Тем не менее, в большинстве случаев эти явления не требовали медикаментозного вмешательства.

Тромбоцитопения

Случаи развития тромбоцитопении были отмечены в ходе пострегистрационного применения октреотида, в особенности при в/в введении у пациентов с циррозом печени, и при применении депо-формы октреотида. Проявления тромбоцитопении обратимы при прерывании терапии.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

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.

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 СYP3A4 и имеющих узкий диапазон терапевтических концентраций (например, хинидин, терфенадин).

Совместное применение с аналогами соматостатина, мечеными радиоактивным изотопом

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

Не следует применять депо-форму октреотида как минимум в течение 4 недель до начала применения оксодотреотида лютеция (^{177}Lu) – радиофармацевтического препарата, связывающегося с рецепторами соматостатина (препарат Лютатера®). При необходимости

пациенты могут применять аналоги соматостатина короткого действия, однако следует избегать их применения за 24 часа до введения оксодотреотида лютеция (^{177}Lu). После приема оксодотреотида лютеция (^{177}Lu) возобновление применения депо-формы октреотида возможно в течение 4-24 часов и вновь должно быть прекращено за 4 недели до следующего приема оксодотреотида лютеция (^{177}Lu).

Передозировка

Сообщалось об отдельных случаях передозировки депо-формы октреотида в дозах от 100 мг до 163 мг в месяц. В указанных случаях единственным нежелательным явлением являлось развитие гиперемии.

При применении депо-формы октреотида в дозе от 60 мг в месяц до 90 мг каждые 2 недели у пациентов со злокачественными новообразованиями препарат в целом переносился хорошо; однако отмечались следующие нежелательные явления: частое мочеиспускание, повышенная утомляемость, депрессия, тревога и снижение концентраций внимания.

Особые указания

Общие рекомендации

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 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 применении депо-формы октреотида в течение длительного периода времени необходимо контролировать функцию щитовидной железы.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

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.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

На фоне терапии октреотидом очень часто отмечается развитие холелитиаза, который может сопровождаться холестазом и расширением желчных протоков. Кроме того, в пострегистрационный период сообщалось о случаях холангита, являющегося осложнением холелитиаза, у пациентов, принимающих депо-форму октреотида.

Всем пациентам следует проводить ультразвуковое исследование желчного пузыря перед началом лечения депо-формой октреотида, а также каждые 6 месяцев в процессе лечения.

Нарушение питания

У некоторых пациентов октреотид может изменять абсорбцию жиров в кишечнике.

На фоне применения октреотида отмечалось снижение концентрации витамина В₁₂ и отклонение показателей теста всасывания цианокобаламина (тест Шиллинга) от нормы. При применении депо-формы октреотида у пациентов с дефицитом витамина В₁₂ 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 пациентов с сахарным диабетом 1 типа депо-форма октреотида может влиять на обмен глюкозы и уменьшать потребность в инсулине.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и пациентов без нарушений углеводного обмена, п/к инъекции октреотида могут приводить к увеличению постпрандиальной гликемии. В связи с этим рекомендуется контролировать концентрацию глюкозы в крови и в случае необходимости корректировать гипогликемическую терапию.

У пациентов с инсулиномами на фоне лечения октреотидом может отмечаться увеличение выраженности и продолжительности гипогликемии (это связано с более выраженным подавляющим влиянием на секрецию ГР и глюкагона, чем на секрецию инсулина, а также с меньшей длительностью ингибирующего воздействия на секрецию инсулина). Следует тщательно наблюдать таких пациентов.

Рекомендации по своевременному выявлению камней желчного пузыря и ведению пациентов во время лечения депо-формой октреотида

1. Всем пациентам следует проводить ультразвуковое исследование желчного пузыря перед началом лечения.
2. Во время лечения депо-формой октреотида следует проводить повторное

ультразвуковое исследование желчного пузыря предпочтительно с интервалом в 6 месяцев.

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 депо-формы октреотида.

Рекомендации при образовании камней желчного пузыря при применении депо-формы октреотида

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 депо-формы октреотида на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия, 10 мг, 20 мг, 30 мг.

Лиофилизат, содержащий 10 мг, 20 мг или 30 мг октреотида, помещают во флаконы темного нейтрального стекла или импортные темного стекла первого гидролитического класса, закупоренные пробками лиофильными из бромбутилового каучука, и обкатанные алюминиево-пластиковыми колпачками. На флаконы наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 2,0 мл растворителя (маннитол раствор для инъекций 0,8%) помещают в ампулы из бесцветного нейтрального стекла или аналогичные импортные из стекла первого гидролитического класса, имеющие кольцо натяжения для вскрытия или точку разлома. На

каждую ампулу наклеивают самоклеящуюся этикетку.

В контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки из полиэтилентерефталата и покровного материала WALKILID или импортного помещают:

- 1 флакон с препаратом;
- 1 ампулу с растворителем (2 мл);
- 1 шприц однократного применения, вместимостью 5 мл;
- 1 стерильную иглу для инъекции размером 0,8 мм х 40 мм (упакованную в упаковку в комплекте со шприцом);
- 1 стерильную иглу для растворителя размером 1,2 мм х 50 мм;
- 2 спиртовые салфетки.

На покровный материал наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Комплект рассчитан на одну инъекцию.

1 контурную ячейковую упаковку вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную. На пачку наносят маркировку типографским способом.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре 2-8 °С (в холодильнике).

Хранить в недоступном для детей месте.

Условие отпуска

Отпускают по рецепту

Срок годности

2 года.

Производитель

Для лиофилизата:

Производство готовой лекарственной формы

1. ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО»

Тверская обл., г.о. Вышневолоцкий, п. Зеленогорский, ул. Советская, д. 6а
или

2. ООО «Фарм-Синтез»

Калужская обл., Боровский район, г. Боровск, ул. Московская, д. 30

Фасовщик (первичная упаковка)

1. ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО»

Тверская обл., г.о. Вышневолоцкий, п. Зеленогорский, ул. Советская, д. 6а
или

2. ООО «Фарм-Синтез»

Калужская обл., Боровский район, г. Боровск, ул. Московская, д. 30

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)

1. ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО»

Тверская обл., г.о. Вышневолоцкий, п. Зеленогорский, ул. Советская, д. 6а
или

2. ООО «Фарм-Синтез»

Калужская обл., Боровский район, г. Боровск, ул. Московская, д. 30

Калужская обл., Боровский район, г. Боровск, ул. Московская, д. 30, пом. 4

Для растворителя:

Производитель

ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО»

Тверская обл., г.о. Вышневолоцкий, п. Зеленогорский, ул. Советская, д. 6а

Фасовщик (первичная упаковка)

ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО»

Тверская обл., г.о. Вышневолоцкий, п. Зеленогорский, ул. Советская, д. 6а

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)

1. ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО»

Тверская обл., г.о. Вышневолоцкий, п. Зеленогорский, ул. Советская, д. 6а
или

2. ООО «Фарм-Синтез»

Калужская обл., Боровский район, г. Боровск, ул. Московская, д. 30

Калужская обл., Боровский район, г. Боровск, ул. Московская, д. 30, пом. 4

Выпускающий контроль качества

АО «Фарм-Синтез»

г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 38, к. 15

Организация, принимающая претензии:

АО «Фарм-Синтез»

Юридический адрес: 121357, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Можайский, ул. Верейская, д. 29, стр. 134, этаж 4, ком. 22

Адрес: 121357, Россия, г. Москва, ул. Верейская, д. 29, стр. 134, офис А403

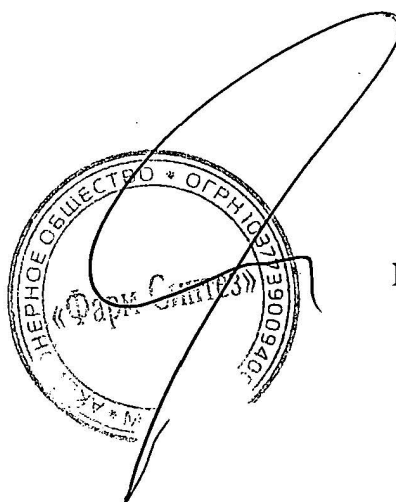
Тел: (495) 796-94-33,

факс: (495) 796-94-34

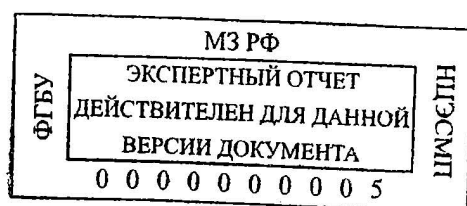
e-mail: info@pharm-sintez.ru

www.pharm-sintez.ru

Генеральный директор
АО «Фарм-Синтез»



М.А. Ярошинский



15 25 03