

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Октреотид-Фармасинтез, 10 мг, лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

Октреотид-Фармасинтез, 20 мг, лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

Октреотид-Фармасинтез, 30 мг, лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: октреотид.

Октреотид-Фармасинтез, 10 мг, лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением

Каждый флакон содержит 10 мг октреотида (в виде октреотида ацетата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: маннитол (см. раздел 4.4).

Октреотид-Фармасинтез, 20 мг, лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением

Каждый флакон содержит 20 мг октреотида (в виде октреотида ацетата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: маннитол (см. раздел 4.4).

Октреотид-Фармасинтез, 30 мг, лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением

Каждый флакон содержит 30 мг октреотида (в виде октреотида ацетата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: маннитол (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Ллиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением с растворителем для приготовления суспензии.

Ллиофилизат

Порошок от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

## Растворитель

От бесцветного до светло-желтого или коричневого цвета прозрачный раствор.

## **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

### **4.1. Показания к применению**

Препарат Октреотид-Фармасинтез показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- 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 желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы – для обеспечения адекватного контроля клинических симптомов заболевания:
  - карциноидные опухоли с явлениями 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.

### **4.2. Режим дозирования и способ применения**

#### Режим дозирования

##### *Акромегалия*

Рекомендуемая начальная доза препарата Октреотид-Фармасинтез составляет 20 мг каждые 4 недели в течение 3 месяцев.

У пациентов, ранее получавших п/к инъекции октреотида непродолжительного действия, начинать лечение препаратом Октреотид-Фармасинтез можно на следующий день после последней п/к инъекции октреотида непродолжительного действия. 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 ИРФ-1), дозу можно увеличить до 40 мг, вводимых каждые 4 недели.

В тех случаях, когда после 3-х месяцев лечения препаратом Октреотид-Фармасинтез в дозе 20 мг отмечается стойкое снижение сывороточной концентрации ГР ниже 1 мкг/л, нормализация концентрации ИРФ-1 и исчезновение обратимых симптомов акромегалии, можно уменьшить дозу препарата Октреотид-Фармасинтез до 10 мг каждые 4 недели. Тем не менее, у данных пациентов следует тщательно контролировать клинические проявления заболевания и концентрацию ГР и ИРФ 1 в плазме крови.

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

#### *Эндокринные опухоли ЖКТ и поджелудочной железы*

Начальная доза препарата Октреотид-Фармасинтез составляет 20 мг каждые 4 недели. В случае предшествующего лечения октреотидом непролонгированного действия его следует проводить в течение 2 недель после первой инъекции препарата Октреотид-Фармасинтез.

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-Фармасинтез возможно дополнительное введение п/к октреотида непролонгированного действия в дозе, применявшейся до перехода на лечение препаратом Октреотид-Фармасинтез. Данное усиление симптомов чаще всего развивается в первые 2 месяца лечения до достижения терапевтической концентрации октреотида.

*Нейроэндокринные несекретирующие и секретирующие 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-Фармасинтез составляет 30 мг один раз в 4 недели.

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

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

При подкожном введении октреотида непродолжительного действия не отмечается изменения AUC (площади под кривой «концентрация-время») у пациентов с нарушением функции почек.

Т.о. не требуется коррекции дозы препарата Октреотид-Фармасинтез у данной категории пациентов.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

В исследовании инъекций октреотида непродолжительного действия, вводимого п/к и в/в было показано, что способность к выведению может быть снижена у пациентов с циррозом печени, но не у пациентов с жировой болезнью печени. В некоторых случаях пациентам с нарушением функции печени может потребоваться коррекция дозы.

#### *Пациенты пожилого возраста ( $\geq 65$ лет)*

По данным исследования, при подкожном введении октреотида непродолжительного действия не требуется коррекции дозы у пациентов возрасте  $\geq 65$  лет. Т.о. не требуется коррекции дозы препарата Октреотид-Фармасинтез у данной категории пациентов.

### Дети

Существует ограниченный опыт применения препарата Октреотид-Фармасинтез у детей.

### Способ применения

Препарат Октреотид-Фармасинтез 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.

Правила приготовления суспензии и введения препарата см. в разделе 6.6.

### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к октреотиду, компонентам растворителя или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

#### *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.

При применении препарата Октреотид-Фармасинтез 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 препаратом Октреотид-Фармасинтез 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 препарат Октреотид-Фармасинтез.

Всем пациентам следует проводить ультразвуковое исследование желчного пузыря перед началом лечения препаратом Октреотид-Фармасинтез, 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 B12 и отклонение показателей теста всасывания цианокобаламина (тест Шиллинга) от нормы.

При применении препарата Октреотид-Фармасинтез у пациентов с дефицитом витамина B12 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 препарат Октреотид-Фармасинтез 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 непродолжительного действия 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 препаратом Октреотид-Фармасинтез*

1. Всем пациентам следует проводить ультразвуковое исследование желчного пузыря перед началом лечения.
2. Во время лечения препаратом Октреотид-Фармасинтез 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 препарата Октреотид-Фармасинтез.

*Рекомендации при образовании камней желчного пузыря при применении препарата Октреотид-Фармасинтез*

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.

#### Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит маннитол. Может оказывать слабое слабительное действие.

#### 4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 P450, 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).

*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 препарат Октреотид-Фармасинтез как минимум в течение 4 недель до начала применения оксодотреотида лютеция ( $^{177}\text{Lu}$ ) – 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 ( $^{177}\text{Lu}$ ).

После приема оксодотреотида лютеция ( $^{177}\text{Lu}$ ) возобновление применения препарата Октреотид-Фармасинтез возможно в течение 4-24 часов и вновь должно быть прекращено за 4 недели до следующего приема оксодотреотида лютеция ( $^{177}\text{Lu}$ ).

#### 4.6. Фертильность, беременность и лактация

##### Беременность

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 непродолжительного действия 100-300 мкг/сут подкожно (п/к) или октреотид с пролонгированным высвобождением 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 данных вида.

#### Лактация

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.

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Нет данных о влиянии препарата Октреотид-Фармасинтез на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

Основными нежелательными явлениями (НЯ), отмечавшимися при применении октреотида были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта 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, 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.

#### Резюме нежелательных реакций

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 препарата 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.

*Эндокринные нарушения:* часто – гипотиреоз/нарушение функции щитовидной железы (снижение концентрации тиреотропного гормона, общего и свободного тироксина).

*Нарушения метаболизма и питания:* очень часто – гипергликемия; часто – гипогликемия, нарушение толерантности к глюкозе, анорексия; нечасто – дегидратация.

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

*Нарушения со стороны сердца:* часто – брадикардия; нечасто – тахикардия.

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

*Желудочно-кишечные нарушения:* 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 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, алоpecia.

*Общие нарушения и реакции 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 нежелательные явления расположены в порядке уменьшения их значимости.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* – тромбоцитопения.

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

*Нарушения со стороны сердца:* аритмия.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* острый панкреатит, острый гепатит без явлений холестаза, холестатический гепатит, холестаз, желтуха, холестатическая желтуха.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* крапивница.

*Лабораторные и инструментальные данные:* увеличение активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы.

#### Описание отдельных нежелательных реакций

*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 непролонгированного действия 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 суспензии октреотида для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением у пациентов с акромегалией и опухолями ЖКТ и поджелудочной железы свидетельствует о том, что применение препарата в виде суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением, в сравнении с п/к введением октреотида непролонгированного действия, 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 непролонгированного действия отмечались случаи панкреатита, обусловленного холелитиазом. Сообщалось об очень редких случаях развития острого панкреатита в первые часы или дни п/к применения октреотида непролонгированного действия, 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 непролонгированного действия 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 октреотида с пролонгированным высвобождением. Тем не менее, в большинстве случаев эти явления не требовали медикаментозного вмешательства.

#### *Тромбоцитопения*

Случаи развития тромбоцитопении были отмечены в ходе пострегистрационного применения октреотида непродолжительного действия, в особенности при в/в введении у пациентов с циррозом печени, и при применении октреотида с пролонгированным высвобождением. Проявления тромбоцитопении обратимы при прерывании терапии.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

#### *Российская Федерация*

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7-800-550-99-03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Интернет-сайт: [www.roszdravnadzor.gov.ru](http://www.roszdravnadzor.gov.ru)

#### *Республика Беларусь*

Адрес: 220045, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корпус 15, 8 этаж

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

Интернет-сайт: [www.rceth.by](http://www.rceth.by)

#### *Республика Казахстан*

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Телефон: 8 (7172) 78-98-28

Электронная почта: [pdlc@dari.kz](mailto:pdlc@dari.kz)

Интернет-сайт: [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)

*Кыргызская Республика*

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Телефон: 0800-800-26-26, + 996-312-21-92-88

Электронная почта: [dlomt@pharm.kg](mailto:dlomt@pharm.kg)

Интернет-сайт: [www.pharm.kg](http://www.pharm.kg)

*Республика Армения*

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: [vigilance@pharm.am](mailto:vigilance@pharm.am)

Интернет-сайт: [www.pharm.am](http://www.pharm.am)

#### **4.9. Передозировка**

##### Симптомы

Сообщалось об отдельных случаях передозировки суспензии октреотида в дозах от 100 мг до 163 мг в месяц. В указанных случаях единственным нежелательным явлением являлось развитие гиперемии. При применении суспензии октреотида в дозе от 60 мг в месяц до 90 мг каждые 2 недели у больных со злокачественными новообразованиями препарат в целом переносился хорошо; однако отмечались следующие нежелательные явления: частое мочеиспускание, повышенная утомляемость, депрессия, тревога и снижение концентрации внимания.

##### Лечение

При передозировке октреотидом проводится симптоматическое лечение.

#### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

##### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: гормоны гипофиза и гипоталамуса и их аналоги; гормоны гипоталамуса; соматостатин и его аналоги.

Код АТХ: H01CB02.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Препарат Октреотид-Фармасинтез – синтетический октапептид, являющийся производным естественного гормона соматостатина и обладающий сходными с ним фармакологическими эффектами, но значительно большей продолжительностью действия. Октреотид депо-форма 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 октреотид депо-форма подавляет секрецию инсулина и глюкагона, стимулируемую аргинином. Кроме того, октреотид депо-форма подавляет секрецию тиреотропина, вызываемую тиреолиберином.

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 больных акромегалией).

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

У большинства больных акромегалией октреотид депо-формы 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 октреотидом депо-формой больных с аденомами гипофиза, секретирующими ГР, приводило к уменьшению размеров опухоли.

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

Октреотид депо-форма в дозе 30 мг каждые 4 недели замедляет рост опухоли у пациентов с 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. Препарат достоверно увеличивал время до прогрессирования у данной категории больных: 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 октреотид депо-форма и 37%

пациентов в группе плацебо. Препарат был эффективен в увеличении времени до прогрессирования, как для секретирующих, 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-гидроксииндолуксусной кислоты с мочой.

При *опухолях, характеризующихся гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида (ВИПомы)*, применение октреотида приводит у большинства больных к уменьшению тяжелой секреторной диареи, которая характерна для данного состояния, что, в свою очередь, приводит к улучшению качества жизни больного. 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 больных 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 больных, 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 *гастрономах/синдроме Золлингера-Эллисона* при применении октреотида в качестве монотерапии или в комбинации с блокаторами H<sub>2</sub>-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 опухолью, в том числе приливов. У некоторых пациентов отмечается снижение концентрации гастрина в плазме.

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

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

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

## 5.2. Фармакокинетические свойства

### Абсорбция

После внутримышечного (в/м) введения октреотида концентрация 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 больных 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.

### Распределение

После введения больным акромегалией препарата октреотид суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением 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 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 больных с карциноидными опухолями, которым были проведены многократные инъекции препарата октреотид суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением 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 препарата октреотид суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением 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 препарата октреотид суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением 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 подкожного 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.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

#### Лиофилизат

Сополимер молочной и гликолевой кислот

Маннитол

#### Растворитель

Маннитол

Натрия кармеллоза (натрия карбоксиметилцеллюлоза)

Полоксамер 188

Вода для инъекций

### **6.2. Несовместимость**

Препарат Октреотид-Фармасинтез, лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением, предназначен для индивидуального применения, без какого-либо разведения другими препаратами. В связи с этим отсутствуют данные по совместимости с другими препаратами.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

Препарат: 3 года.

Растворитель: 4 года.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

## 6.5. Характер и содержание первичной упаковки

### Первичная упаковка лекарственного препарата

- По 10 мг, 20 мг или 30 мг октреотида помещают во флакон из бесцветного прозрачного стекла 1 гидролитического класса I типа вместимостью 10 мл, герметично укупоривают пробкой бромбутиловой, обкатывают колпачком алюминиевым с предохранительной крышечкой цветной пластмассовой типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.
- По 2 мл растворителя помещают во флакон из бесцветного прозрачного стекла 1 гидролитического класса I типа вместимостью 4 мл, герметично укупоривают пробкой бромбутиловой, обкатывают колпачком алюминиевым с предохранительной крышечкой цветной пластмассовой типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

### Вторичная упаковка лекарственного препарата

1. По 1 флакону с препаратом и 1 флакону с растворителем вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона с перегородкой.
2. По 1 флакону с препаратом и 1 флакону с растворителем помещают в немаркированную контурную пластиковую подложку. По 1 подложке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.
3. По 1 флакону с препаратом и 1 флакону с растворителем вместе с 1 шприцем одноразовым инъекционным в комплекте с 1 стерильной иглой для введения растворителя во флакон с препаратом, 1 стерильной иглой (диаметром не менее 0,8 мм) для набора препарата в шприц и 1 стерильной иглой (диаметром не менее 0,8 мм) для внутримышечного введения помещают в немаркированную контурную пластиковую подложку. По 1 подложке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

## 6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

### Правила применения препарата Октреотид-Фармасинтез

- Препарат Октреотид-Фармасинтез следует хранить в картонной пачке (оригинальной упаковке) в холодильнике (при температуре от 2 до 8 °C).
- Препарат должен готовиться и вводиться только специально обученным медицинским персоналом.
- Суспензию для внутримышечного введения следует готовить непосредственно перед инъекцией (введением) с помощью прилагаемого растворителя.
- **Препарат вводится только внутримышечно!**

Правила приготовления суспензии и введения препарата Октреотид-Фармасинтез

• Перед инъекцией картонную пачку, содержащую флакон с препаратом и флакон с растворителем, необходимо достать из холодильника и довести до комнатной температуры (требуется около 60 мин).

**Важно!** Пачка может дополнительно комплектоваться шприцем одноразовым инъекционным и иглами медицинскими инъекционными:

Игла, находящаяся в комплекте со шприцем, используется для введения растворителя во флакон с препаратом.

Для забора препарата из флакона в шприц и введения препарата в организм используйте отдельно лежащие иглы.

• Приобретите шприц одноразовый инъекционный с иглой медицинской инъекционной и две иглы медицинские инъекционные диаметром не менее 0,8 мм (например, размер 19G, 20G или 21G) отдельно, если они не входят в комплект!

• Вскройте картонную пачку с препаратом и растворителем, вскрыйте упаковку со шприцем и иглой и присоедините к шприцу иглу для забора растворителя из флакона.

• С флакона с растворителем снимите (оторвите) цветную пластиковую крышечку, оставив только алюминиевый колпачок и резиновую пробку (см. рис. 1).



Рис. 1

• Продезинфицируйте резиновую пробку флакона с растворителем тампоном со спиртом или антисептиком. Снимите с иглы защитный колпачок.

• Введите иглу во флакон через центр резиновой пробки и наберите в шприц все содержимое флакона (весь растворитель).

• Выньте иглу из флакона. Установите цену деления шприца - 2,0 мл. Наденьте на иглу защитный колпачок.

• С флакона с препаратом снимите (оторвите) цветную пластиковую крышечку, оставив только алюминиевый колпачок и резиновую пробку (см. рис. 1), и, легко постукивая по флакону, добейтесь, чтобы лиофилизат равномерно распределился по дну флакона. Флакон держите строго вертикально!

• Продезинфицируйте резиновую пробку флакона с препаратом тампоном со спиртом или антисептиком. Снимите с иглы защитный колпачок.

- Введите иглу во флакон через центр резиновой пробки и введите во флакон с препаратом содержимое шприца (растворитель), не касаясь иглой содержимого флакона.
- Выньте иглу из флакона. Наденьте на иглу защитный колпачок. Снимите использованную иглу со шприца и утилизируйте.
- Флакон с препаратом необходимо выдержать до тех пор, пока растворитель полностью не смочит содержимое (от 2 до 5 минут). Флакон должен оставаться неподвижным до полного пропитывания растворителем лиофилизата и образования суспензии.
- После того, как содержимое флакона полностью пропитается, необходимо вращать флакон в горизонтальной плоскости в течение 30-60 сек до образования гомогенной суспензии.

**Важно!** Не переворачивайте и не встряхивайте флакон! Это может привести к выпадению хлопьев и непригодности суспензии.

- После чего, не переворачивая флакон, следует проверить наличие сухого лиофилизата на стенках и дне флакона. При обнаружении сухих остатков лиофилизата, оставьте флакон до полного пропитывания растворителем.
- Вскройте упаковку с иглой (диаметром не менее 0,8 мм) и присоедините ее к шприцу.
- Введите иглу во флакон с образовавшейся суспензией через центр резиновой пробки. Срез иглы опустите вниз и, наклонив флакон под углом 45 градусов, медленно наберите в шприц все содержимое флакона (всю суспензию).

**Важно!** Не переворачивайте флакон при наборе. Небольшое количество препарата может оставаться на стенках и на дне флакона. Расход на остаток на стенках и дне флакона учитывается.

- Выньте иглу из флакона. Наденьте на иглу защитный колпачок. Снимите использованную иглу со шприца и утилизируйте.
- Вскройте упаковку со следующей (новой) иглой (диаметром не менее 0,8 мм) и присоедините ее к шприцу с суспензией для внутримышечного введения.
- Аккуратно переверните шприц, снимите с иглы защитный колпачок и удалите из шприца воздух.
- Суспензию препарата Октреотид-Фармасинтез следует вводить немедленно после приготовления.
- *Суспензия препарата Октреотид-Фармасинтез не должна смешиваться ни с каким другим лекарственным средством в одном шприце!*
- Прозеинфицируйте место инъекции тампоном со спиртом или антисептиком. Снимите с иглы защитный колпачок.

- Введите иглу глубоко в ягодичную мышцу, затем слегка оттяните поршень шприца назад, чтобы убедиться в том, что нет повреждений сосуда. Медленно, с постоянным нажимом на поршень шприца, введите суспензию внутримышечно.
- При попадании в кровеносный сосуд, следует поменять место инъекции и иглу на новую (диаметром не менее 0,8 мм).
- При повторных инъекциях левую и правую стороны следует чередовать.

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3

Тел.: +7 (3952) 550-355

Адрес электронной почты: [info@pharmasyntez.com](mailto:info@pharmasyntez.com)

### 7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Российская Федерация*

АО «Фармасинтез»

Адрес: 664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел.: 8-800-100-1550

Адрес электронной почты: [info@pharmasyntez.com](mailto:info@pharmasyntez.com)

*Республика Беларусь*

ТОО «Adalan»

Адрес: 220131, г. Минск, ул. Гамарника 30/395

Моб. тел. (24 часа): +3 752 955-12-510

Адрес электронной почты: [pv@adalan.kz](mailto:pv@adalan.kz)

*Республика Казахстан*

ТОО «Adalan»

Адрес: 050057, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, пав. 23, оф. 202

Тел: +7 (727)-269-54-59, +7 (727)-269-54-18

Моб. тел. (24 часа): +7 (701)-217-24-57

Адрес электронной почты: [pv@adalan.kz](mailto:pv@adalan.kz); [b.satova@adalan.kz](mailto:b.satova@adalan.kz)

*Кыргызская Республика*

ТОО «Adalan»

Адрес: 720016, г. Бишкек, с. Орто-Сай, ул. Иманалиева, д. 52

Моб. тел. (24 часа): +996-555-262-680

Адрес электронной почты: [pv@adalan.kz](mailto:pv@adalan.kz)

*Республика Армения*

ТОО «Registrarius»

Адрес: 0088, г. Ереван, сообщество Ваагни, ул. Раздан, 13

Тел: +374-96-30-30-00

Моб. тел. (24 часа): +7-701-746-04-21

Адрес электронной почты: [info@registrarius.org](mailto:info@registrarius.org)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Октреотид-Фармасинтез доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>