

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

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

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: октреотид.

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

Каждый флакон содержит 10,0 мг октреотида (в виде ацетата).

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

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

Каждый флакон содержит 20,0 мг октреотида (в виде ацетата).

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

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

Каждый флакон содержит 30,0 мг октреотида (в виде ацетата).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

Октреотид-лонг, 10 мг, лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного

введения с пролонгированным высвобождением

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

Растворитель. Прозрачная бесцветная жидкость.

Восстановленная суспензия. Гомогенная суспензия белого или белого с желтоватым оттенком цвета. При стоянии суспензия осаждается, но легко ресуспендируется при встряхивании.

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

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

Растворитель. Прозрачная бесцветная жидкость.

Восстановленная суспензия. Гомогенная суспензия белого или белого с желтоватым оттенком цвета. При стоянии суспензия осаждается, но легко ресуспендируется при встряхивании.

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

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

Растворитель. Прозрачная бесцветная жидкость.

Восстановленная суспензия. Гомогенная суспензия белого или белого с желтоватым оттенком цвета. При стоянии суспензия осаждается, но легко ресуспендируется при встряхивании.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Октреотид-лонг показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет при следующих заболеваниях:

- Акромегалия

При отсутствии достаточного эффекта от хирургического лечения или лучевой терапии, а также лечение пациентов с акромегалией при наличии противопоказаний к оперативному лечению, или при отказе от такового; 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 проявлениями карциноидного синдрома;
- ВИПомы;
- глюкагономы;
- гастриномы/синдром Золлингера-Эллисона;
- инсулиномы (для контроля гипогликемии в предоперационном периоде, а также поддерживающей терапии);
- соматолибериномы (опухоли, характеризующиеся гиперпродукцией рилизинг-фактора гормона роста (ГР));
- 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.

- В терапии гормонорезистентного рака предстательной железы: в составе комбинированной терапии на фоне хирургической или медикаментозной кастрации.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Акромегалия

Рекомендуемая начальная доза препарата Октреотид-лонг составляет 20 мг каждые 4 недели в течение 3-х месяцев. У пациентов, ранее получавших подкожные инъекции октреотида, начинать лечение препаратом Октреотид-лонг можно на следующий день после последнего подкожного введения октреотида. В дальнейшем дозу корректируют с учетом концентраций ГР и фактора роста-1 (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 в плазме крови остается выше 2,5 мкг/л), дозу препарата Октреотид-лонг 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 в плазме крови), дозу можно увеличить до 40 мг, вводимых каждые 4 недели.

В тех случаях, когда после 3-х месяцев лечения препаратом Октреотид-лонг в дозе 20 мг отмечается стойкое снижение концентрации ГР в плазме крови ниже 1 мкг/л, нормализация

концентрации ИФР-1 и исчезновение обратимых симптомов акромегалии, можно уменьшить дозу препарата Октреотид-лонг до 10 мг каждые 4 недели. Тем не менее, у данных пациентов следует тщательно контролировать клинические проявления заболевания и концентрации ГР и ИФР-1 в плазме крови.

У пациентов, получающих стабильную дозу препарата Октреотид-лонг, каждые 6 месяцев следует определять концентрации ГР и ИФР-1 в плазме крови.

Эндокринные опухоли ЖКТ и поджелудочной железы

Рекомендуемая начальная доза препарата Октреотид-лонг составляет 20 мг каждые 4 недели. В случае предшествующего лечения октреотидом подкожные инъекции следует проводить в течение 2-х недель после первой инъекции препарата Октреотид-лонг.

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

При недостаточном контроле заболевания после 3-х месяцев лечения дозу препарата Октреотид-лонг 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-лонг возможно дополнительное подкожное введение октреотида в дозе, применявшейся до перехода на лечение препаратом Октреотид-лонг. Данное усиление симптомов чаще всего развивается в первые 2 месяца лечения до достижения терапевтической концентрации октреотида в плазме крови.

Нейроэндокринные секретирующие и несекретирующие распространенные опухоли, исходящие из толщей, подвздошной, слепой, восходящей ободочной, поперечной ободочной кишки и червеобразного отростка, а также метастатические опухоли с неуточненным первичным очагом

Рекомендуемая доза препарата Октреотид-лонг составляет 30 мг один раз в 4 недели.

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

Гормонорезистентный рак предстательной железы

Рекомендуемая начальная доза препарата Октреотид-лонг составляет 20 мг каждые 4 недели в течение 3-х месяцев. В дальнейшем дозу препарата корректируют с учетом динамики концентрации простатоспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови, а также клинических симптомов. Если после 3-х месяцев лечения не удалось достичь адекватного контроля клинических проявлений и биохимических показателей (снижения ПСА в

сыворотке крови), дозу препарата Октреотид-лонг можно увеличить до 30 мг, вводимых каждые 4 недели. Терапию препаратом Октреотид-лонг 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 пациентов, которым ранее проводили медикаментозную антиандрогенную терапию, сочетают с применением аналога гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). При этом инъекции аналога ГнРГ (продолгованной формы) проводят 1 раз в 4 недели. Пациентам, получающим препарат Октреотид-лонг, определение концентраций ПСА в сыворотке крови следует проводить каждый месяц.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

По данным исследования при подкожном введении октреотида не требуется коррекции дозы у пациентов в возрасте ≥ 65 лет.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

При подкожном введении октреотида не отмечается изменения AUC (площади под кривой «концентрация-время») у пациентов с нарушениями функции почек. Таким образом, не требуется коррекции дозы препарата Октреотид-лонг у данной категории пациентов.

Дети

Существует ограниченный опыт применения октреотида у детей.

Способ применения

Внутримышечно.

Препарат Октреотид-лонг следует вводить только глубоко внутримышечно в ягодичную мышцу. При повторных инъекциях левую и правую стороны ягодичной мышцы 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.

Инструкция по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к октреотиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Холелитиаз;
- сахарный диабет;
- одновременное применение с лекарственными средствами с узким терапевтическим индексом, метаболизм которых осуществляется с участием изофермента CYP3A4 (например, хинидин, терфинадин);
- беременность и лактация;
- при опухолях гипофиза, секретирующих ГР;
- у пациентов с дефицитом витамина B₁₂ в анамнезе.

Особые указания

Общие рекомендации

При опухолях гипофиза, секретирующих ГР, необходимо тщательное наблюдение за пациентами, получающими октреотид, так как возможно увеличение размеров опухоли с развитием такого серьезного осложнения, как сужение полей зрения. В этих случаях следует рассмотреть необходимость применения других методов лечения.

Поскольку снижение концентрации ГР и нормализация концентрации ИФР-1 в плазме крови на фоне терапии октреотидом может приводить к восстановлению репродуктивной функции у женщин с акромегалией, при применении препарата Октреотид-лонг 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 препарата Октреотид-лонг в течение длительного периода времени необходимо контролировать функцию щитовидной железы.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

При применении октреотида часто отмечалось развитие брадикардии.

На фоне терапии октреотидом возможно возникновение необходимости уменьшения дозы бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов или лекарственных средств, влияющих на водно-электролитный баланс.

На фоне терапии препаратом Октреотид-лонг очень часто отмечается развитие холелитиаза, который может сопровождаться холестазом и расширением желчных протоков.

Всем пациентам следует проводить ультразвуковое исследование желчного пузыря перед началом лечения препаратом Октреотид-лонг, 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 в крови и отклонение показателей теста всасывания цианокобаламина (тест Шиллинга) от нормы. При применении препарата Октреотид-лонг у пациентов с дефицитом витамина В₁₂ в анамнезе рекомендуется контролировать его концентрацию.

Метаболизм глюкозы

В связи с ингибирующим влиянием октреотида 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 октреотида. Отмечены также случаи развития гипогликемии.

У пациентов с сахарным диабетом 1 типа препарат Октреотид-лонг может влиять на обмен глюкозы и уменьшать потребность в инсулине.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и пациентов без нарушений углеводного обмена подкожные инъекции октреотида могут приводить к увеличению постпрандиальной гликемии. В связи с этим рекомендуется контролировать концентрацию глюкозы в плазме 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).

Рекомендуется тщательное наблюдение за такими пациентами.

Рекомендации по своевременному выявлению камней желчного пузыря и ведению пациентов во время лечения препаратом Октреотид-лонг

1. Всем пациентам следует проводить ультразвуковое исследование желчного пузыря перед началом лечения.

2. Во время лечения препаратом Октреотид-лонг следует проводить повторное ультразвуковое исследование желчного пузыря предпочтительно с интервалом в 6 месяцев.
3. При наличии камней желчного пузыря до начала терапии препаратом Октреотид-лонг 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 октреотида пролонгированного действия.

Рекомендации при образовании камней желчного пузыря при применении препарата Октреотид-лонг

а) Бессимптомные камни желчного пузыря

Продолжение терапии препаратом Октреотид-лонг с повторной оценкой соотношения польза/риск. Не требуется каких-либо лечебных вмешательств; наблюдение рекомендовано продолжить.

б) Камни желчного пузыря, сопровождающиеся клинической симптоматикой

В зависимости от соотношения польза/риск следует прекратить или продолжить терапию препаратом Октреотид-лонг. 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 менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу (10 мг, 20 мг, 30 мг), то есть по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействия 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, а также диуретиков при их одновременном применении с октреотидом.

Может возникнуть необходимость коррекции дозы инсулина или препаратов для лечения сахарного диабета при их одновременном применении с октреотидом.

Октреотид уменьшает всасывание в кишечнике 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, путь превращения которых проходит 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).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение октреотида при беременности не изучалось. Имеется ограниченный опыт применения препарата у беременных с акромегалией в клинической практике (в половине случаев исход беременности неизвестен). Большинство беременных пациенток получали терапию октреотидом в первом триместре беременности (в дозе 100 – 300 мкг/сут п/к или в дозе 20 – 30 мг в месяц). Приблизительно в 70 % случаев с известным исходом пациентки самостоятельно приняли решение продолжать терапию октреотидом 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 октреотид при 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 людей. В исследованиях у животных отмечалось выделение препарата с молоком. При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания кормление грудью следует прекратить.

Фертильность

Данные о влиянии октреотида на фертильность у людей отсутствуют.

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

Нет данных о влиянии октреотида на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Однако рекомендуется соблюдать осторожность, учитывая возможность развития нежелательных реакций со стороны нервной системы (головная боль, головокружение).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Основными нежелательными реакциями (НР), 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 октреотида 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), нарушение функции щитовидной железы (уменьшение концентрации тиреотропного гормона, общего и свободного тироксина), мягкая консистенция стула, снижение толерантности к глюкозе, рвота, астения и гипогликемия.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с классификацией по основным системам и органам и частоте встречаемости, которая была определена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $<1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $<1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Эндокринные нарушения

Часто: гипотиреоз, нарушение функции щитовидной железы (уменьшение 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, алопеция.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто: реакции 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.

Нежелательные реакции, выявленные в постмаркетинговом периоде применения октреотида на основании отдельных спонтанных сообщений и случаев, описанных в литературе (частота НР неизвестна).

Поскольку данные о НР в постмаркетинговом периоде применения октреотида были получены на основании добровольных спонтанных сообщений из популяции неизвестной численности, оценить частоту их встречаемости невозможно (частота неизвестна).

НР, выявленные в постмаркетинговом периоде применения октреотида, классифицированы ниже по органам и системам органов, в пределах каждой системы органов НР расположены в порядке уменьшения их значимости.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: анафилактические реакции, аллергические реакции/реакции гиперчувствительности.

Желудочно-кишечные нарушения

Частота неизвестна: острый панкреатит, острый гепатит без явлений холестаза, холестатический гепатит, холестаз, желтуха, холестатическая желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частота неизвестна: крапивница.

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна: увеличение активности «печеночных» трансаминаз.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Случаи развития тромбоцитопении были отмечены при пострегистрационном применении октреотида короткого действия, в особенности при в/в введении у пациентов с циррозом печени, и при применении октреотида пролонгированного действия. Проявления тромбоцитопении обратимы при прерывании.

Нарушения со стороны иммунной системы

При применении октреотида п/к 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.

Желудочно-кишечные нарушения, нарушения метаболизма и питания

При применении октреотида 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 возрастать, 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 октреотида пролонгированного действия у пациентов с акромегалией и опухолями ЭКТ и поджелудочной железы свидетельствует о том, что применение октреотида пролонгированного действия, в сравнении с октреотидом короткого действия, не приводит к увеличению частоты образования камней желчного пузыря.

Как правило, появление камней в желчном пузыре при применении октреотида носит бессимптомный характер. При наличии клинической симптоматики показано консервативное лечение (например, применение препаратов желчных кислот) или оперативное вмешательство.

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, низковольтажный тип ЭКГ, смещение переходной зоны, ранний зубец Р и неспецифические изменения сегмента ST и зубца Т. Поскольку у данной категории пациентов отмечались сопутствующие заболевания сердца, причинно-следственная связь между применением октреотида и развитием данных нежелательных явлений не установлена.

Панкреатит

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

Общие нарушения и реакции в месте введения

В месте введения октреотида могут возникать боль, покраснение, кровотечение, зуд, отек или уплотнение, которые были выявлены у пациентов при введении препарата октреотида пролонгированного действия. Тем не менее, в большинстве случаев эти явления не требовали медикаментозного вмешательства.

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.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

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

Телефон: +7 (800) 550–99–03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

При применении октреотида пролонгированного действия в дозах 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 концентрации внимания.

Лечение

Симптоматическое.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: N01CB02

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Октреотид – это синтетический октапептид, являющийся производным естественного гормона соматостатина и обладающий сходными с ним фармакологическими эффектами, но значительно большей продолжительностью действия. Октреотид подавляет секрецию ГР, как патологически повышенную, так и вызываемую аргинином, физической нагрузкой и инсулин-индуцированной гипогликемией. Октреотид подавляет также секрецию пептидов гастро-энтеро-панкреатической системы (например, вызываемую приемом пищи секрецию инсулина, глюкагона, гастрина) и серотонина; также подавляет секрецию инсулина и глюкагона, стимулируемую аргинином. Кроме того, октреотид 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).

Акромегалия

У пациентов с акромегалией применение октреотида пролонгированного действия обеспечивает поддержание стабильных терапевтических концентраций октреотида в плазме крови при введении препарата 1 раз в 4 недели. Введение октреотида в подавляющем большинстве случаев обеспечивает стойкое снижение концентрации ГР и нормализацию концентрации инсулиноподобного ИФР-1 в плазме крови.

У большинства пациентов с акромегалией октреотид 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 пациентов с аденомами гипофиза, секретирующими ГР, приводило к уменьшению размеров опухоли.

Эндокринные опухоли ЖКТ и поджелудочной железы

При эндокринных опухолях ЖКТ и поджелудочной железы применение октреотида обеспечивает постоянный контроль основных симптомов этих заболеваний.

Октреотид пролонгированного действия 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 пациентов: медиана времени до прогрессирования составила 14,3 месяца по сравнению с 6 месяцами в группе плацебо. Через 6 месяцев лечения стабилизация наблюдалась у 66 % пациентов в группе

октреотида пролонгированного действия и 37 % пациентов в группе плацебо. Препарат был эффективен в увеличении времени до прогрессирования, как для секретирующих, так и для несекретирующих нейроэндокринных опухолей.

Карциноидные опухоли

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 крови и экскреции 5-гидроксииндолуксусной кислоты почками.

Опухоли, характеризующиеся гиперпродукцией вазоактивного кишечного пептида (ВИПомы)

Применение октреотида при ВИПоме у большинства пациентов приводит к уменьшению тяжелой секреторной диареи, характерной 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 роста опухоли и уменьшение ее размеров и особенно метастатических очагов в печени. Клиническое улучшение обычно сопровождается уменьшением (вплоть до нормальных значений) концентрации вазоактивного кишечного пептида (ВИП) в плазме крови.

Глюкагономы

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

Гастрономы/синдром Золлингера-Эллисона

При применении октреотида в виде монотерапии или в комбинации с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов и ингибиторами протонного насоса у пациентов с

гастроинномами/синдромом Золлингера-Эллисона 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» крови к лицу. У некоторых пациентов отмечается снижение концентрации гастрина в плазме крови.

Инсулиномы

У пациентов с инсулиномами октреотид уменьшает концентрацию иммунореактивного инсулина в плазме 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 концентрации инсулина в плазме крови.

Опухоли, гиперпродуцирующие релизинг-фактор ГР (соматолибериномы)

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

Гормонорезистентный рак предстательной железы (ГР РПЖ)

У пациентов с ГР РПЖ увеличивается пул нейроэндокринных клеток, экспрессирующих соматостатиновые рецепторы, аффинные к октреотиду (SS2 и SS5 типов), что определяет чувствительность опухоли к октреотиду. Применение октреотида в комплексе с дексаметазоном на фоне андрогенной блокады (медикаментозная или хирургическая кастрация) у пациентов с ГР РПЖ восстанавливает чувствительность к гормональной терапии и приводит к снижению простатического специфического антигена (ПСА) более чем у 50 % пациентов. У пациентов с ГР РПЖ с метастазами в кости данная терапия сопровождается выраженным и длительным обезболивающим эффектом, улучшается качество жизни.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После внутримышечного введения концентрация октреотида в плазме крови 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 концентрация октреотида вновь возрастает, достигает «плато» примерно на 14-й день и остается относительно постоянной в течение последующих 3 – 4-х недель. Значение пика концентрации в 1-й день ниже, чем концентрация, отмечаемая в фазу «плато». В 1-й день высвобождается не более 0,5 % от всего количества активного вещества. Примерно после 42-го дня концентрация октреотида медленно снижается, что происходит одновременно с конечным этапом деградации полимерного матрикса лекарственной формы. После введения октреотида в разовых дозах 10 мг, 20 мг и 30 мг пациентам с акромегалией концентрации октреотида в фазе «плато» составили 358 нг/л, 926 нг/л и 1710 нг/л, соответственно. Равновесные концентрации октреотида в плазме крови, достигнутые после проведения трех инъекций 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 октреотида в дозах 10, 20 и 30 мг с 4-недельными интервалами, средние (и медианные) значения равновесной концентрации октреотида в плазме крови возрастали линейно по мере увеличения дозы и составили 1231 (894) нг/л, 2620 (2270) нг/л и 3928 (3010) нг/л, соответственно.

Распределение

При применении 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 внутримышечного введения 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, связь с белками плазмы крови – 65 %. С форменными элементами крови октреотид не связывается.

Элиминация

Общий плазменный клиренс – 160 мл/минуту.

Особые группы пациентов

Дети

Данные фармакокинетики, полученные после ограниченного забора крови у пациентов в возрасте 7 – 17 лет с гипоталамическим ожирением, получавших инъекцию октреотида пролонгированного действия в дозе 40 мг 1 раз в месяц, показали среднюю концентрацию

октреотида в плазме крови 1395 нг/л после первой инъекции и 2973 нг/л в равновесном состоянии. При этом наблюдалась высокая межиндивидуальная вариабельность.

Возраст, масса тела

Равновесная концентрация октреотида в плазме крови не имеет корреляции с индексом массы тела (ИМТ) и возрастом пациентов, но обладает умеренной корреляцией с массой тела в диапазоне 52,3 – 133 кг.

Пол

Равновесная концентрация октреотида в плазме крови существенно различается у мужчин и у женщин: у женщин плазменная концентрация октреотида выше в среднем на 17 %.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

DL-молочной и гликолевой кислот сополимер

D-Маннитол

Кармеллоза натрия

Полисорбат-80

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Лиофилизат – 2 года.

Растворитель – 3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением, 10 мг, 20 мг, 30 мг.

Лиофилизат, содержащий по 10 мг, 20 мг или 30 мг октреотида, во флаконы темного стекла вместимостью 10 мл, герметично закупоренные пробками хлорбутиловыми для лиофильной сушки и обкатанные колпачками алюминиевыми или колпачками алюминиево-

пластиковыми.

На флаконы наклеивают самоклеящиеся этикетки.

По 2 мл растворителя в ампулы нейтрального стекла I гидролитического класса. На ампулы наклеивают самоклеящиеся этикетки.

В контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной помещают:

- 1 флакон с препаратом;
- 1 ампулу с растворителем;
- 1 шприц одноразового применения вместимостью 5 мл, в комплекте с 1 стерильной иглой для растворителя, упакованные в контурную упаковку;
- 1 стерильную иглу для суспензии, упакованную в индивидуальную контурную упаковку;
- 1 стерильную иглу для инъекции, упакованную в индивидуальную контурную упаковку;
- 2 спиртовые салфетки, упакованные в индивидуальную упаковку.

1 контурную ячейковую упаковку комплекта вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона, оснащенную стикерами контроля первого вскрытия.

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

Правила приготовления суспензии и введения препарата

- Препарат Октреотид-лонг вводится только внутримышечно.
- Суспензию для внутримышечной инъекции готовят непосредственно перед введением с помощью прилагаемого растворителя.
- Препарат должен готовиться и вводиться только специально обученным медицинским персоналом.
- Перед инъекцией ампулу с растворителем и флакон с препаратом необходимо достать из холодильника и довести до комнатной температуры (требуется 30 – 50 мин).
- Флакон с препаратом Октреотид-лонг держите строго вертикально! Легко постукивая по флакону, добейтесь, чтобы весь препарат находился на дне флакона (Рисунок 1).



Рисунок 1.

- Вскройте упаковку со шприцем, присоедините к нему прилагаемую иглу для забора растворителя (использовать только растворитель, входящий в комплект).
- Вскройте ампулу с растворителем и наберите в шприц все содержимое ампулы (Рисунок 2), установите шприц на дозу 2 мл (Рисунок 3).



Рисунок 2.



Рисунок 3.

- Снимите колпачок с флакона, содержащего лиофилизат. Продезинфицируйте пробку флакона спиртовой салфеткой (прилагается к упаковке) (Рисунок 4). Вставьте иглу во флакон с лиофилизатом через центр пробки и осторожно введите растворитель по внутренней стенке флакона, не касаясь иглой содержимого флакона (Рисунок 5). Выньте шприц из флакона.



Рисунок 4.



Рисунок 5.

- Флакон должен оставаться неподвижным до полного пропитывания растворителем лиофилизата и образования суспензии (примерно на 3 – 5 минут). После чего, не переворачивая флакон, проверьте наличие сухого остатка у стенок и дна флакона. При обнаружении сухих остатков оставьте флакон до полного пропитывания (Рисунок 6).
- После того, как Вы убедились в отсутствии сухих остатков, содержимое флакона осторожно перемешивайте круговыми движениями в течение 30 – 60 секунд до

образования однородной суспензии. Не переворачивайте и не встряхивайте флакон (Рисунок 7).



Рисунок 6.



Рисунок 7.

- Замените иглу на шприце иглой для набора суспензии. Быстро вставьте иглу через пробку во флакон (Рисунок 8). Затем срез иглы опустите вниз и, наклонив флакон под углом 45 градусов, медленно наберите в шприц суспензию полностью (Рисунок 9). Не переворачивайте флакон при наборе. Небольшое количество препарата может оставаться на стенках и дне флакона. Расход на остаток на стенках и дне флакона учитывается. Сразу после набора суспензии снимите иглу. Замените на иглу для введения препарата, аккуратно переверните шприц и удалите из шприца воздух.



Рисунок 8.

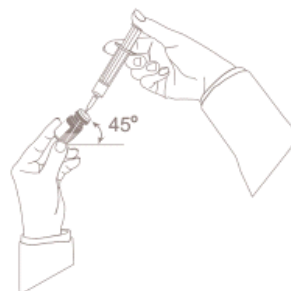


Рисунок 9.

- Суспензию препарата Октреотид-лонг вводите немедленно после приготовления.
- Суспензия препарата Октреотид-лонг не должна смешиваться ни с каким другим лекарственным средством в одном шприце.
- При помощи спиртовой салфетки продезинфицируйте место инъекции. Введите иглу глубоко в ягодичную мышцу, затем слегка потяните поршень шприца назад, чтобы убедиться в том, что нет повреждений кровеносного сосуда. Введите суспензию медленно с постоянным нажимом на поршень шприца.
- При попадании в кровеносный сосуд следует поменять место инъекции и иглу.
- При закупоривании иглы замените ее другой иглой такого же диаметра.
- При повторных инъекциях левую и правую стороны ягодичной мышцы следует чередовать.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Уфимский витаминный завод"

(ОАО "Фармстандарт-УфаВИТА")

Адрес: 450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28,

Телефон/факс: (347) 272-92-85

Электронная почта: info@pharmstd.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Уфимский витаминный завод"

(ОАО "Фармстандарт-УфаВИТА")

Адрес: 450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28,

Телефон/факс: (347) 272-92-85

Электронная почта: info@pharmstd.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004501)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 5 февраля 2024 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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