

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

Октреотид Сан, 0,1 мг/мл, раствор для внутривенного и подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: октреотид.

Каждый мл раствора содержит 0,1 мг октреотида (в виде октреотида ацетата).

Каждая ампула содержит 0,1 мг/мл октреотида (в виде октреотида ацетата).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного и подкожного введения.

Прозрачный, бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Октреотид Сан показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет при следующих заболеваниях и состояниях:

- Акромегалия

Для контроля основных проявлений заболевания и уменьшения концентрации ГР и ИФР-1 в плазме крови при отсутствии достаточного эффекта от хирургического лечения и лучевой терапии, а также лечение пациентов с акромегалией при наличии противопоказаний к хирургическому лечению, или при отказе от такового; лечение в период после лучевой терапии до развития её полного эффекта.

- Секретирующие эндокринные опухоли ЖКТ и поджелудочной железы – для контроля симптомов:
 - Карциноидные опухоли с наличием карциноидного синдрома;
 - ВИПомы (опухоли, характеризующиеся гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида);
 - Глюкагономы;
 - Гастрономы/синдром Золлингера-Эллисона – как правило, в комбинации с ингибиторами протонной помпы и блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов;
 - Инсулиномы (для контроля гипогликемии в предоперационном периоде, а также для поддерживающей терапии);
 - Соматолибериномы (опухоли, характеризующиеся гиперпродукцией релизинг-фактора ГР).

Препарат Октреотид Сан не является противоопухолевым препаратом и его применение не может привести к излечению данной категории пациентов.

- Контроль симптомов рефрактерной диареи, ассоциированной со СПИД.
- Профилактика осложнений после операций на поджелудочной железе.
- Остановка кровотечения и профилактика повторного кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка у пациентов с циррозом печени в комбинации со специфическими лечебными мероприятиями, например, эндоскопической склерозирующей терапией.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Акромегалия

При акромегалии первоначально препарат вводят по 0,05–0,1 мг подкожно с интервалами 8 или 12 часов. Дальнейшая коррекция дозы должна быть основана на ежемесячных определениях концентрации ГР и ИФР-1 в крови (целевая концентрация: ГР < 2,5 нг/мл; ИФР-1 в пределах нормальных значений), анализе клинических симптомов и переносимости препарата. У большинства пациентов оптимальная суточная доза составляет 0,2 – 0,3 мг. Не следует превышать максимальную дозу, составляющую 1,5 мг в сутки. У пациентов, получающих препарат Октреотид Сан в стабильной дозе, определение концентрации ИФР-1 и/или ГР следует проводить каждые 6 месяцев. Если после 1 месяца лечения препаратом Октреотид Сан не отмечается достаточного уменьшения концентрации ИФР-1 и/или ГР и улучшения клинической картины заболевания, терапию следует прекратить.

Эндокринные опухоли ЖКТ и поджелудочной железы

При эндокринных опухолях ЖКТ и поджелудочной железы препарат вводят подкожно в начальной дозе 0,05 мг 1 – 2 раза/сут. В дальнейшем в зависимости от достигнутого клинического эффекта, влияния на концентрацию гормонов, продуцируемых опухолью (в случае карциноидных опухолей – влияния на выделение 5-гидроксииндолуксусной кислоты с мочой) и переносимости, дозу препарата можно постепенно увеличить до 0,2 мг 3 раза/сут. В исключительных случаях могут потребоваться более высокие дозы. Поддерживающую дозу препарата следует подбирать индивидуально. При карциноидных опухолях в случае, если терапия препаратом Октреотид Сан в максимальной переносимой дозе в течение 1 недели не была эффективной, лечение следует прекратить.

Рефрактерная диарея, ассоциированная со СПИД

При рефрактерной диарее, ассоциированной со СПИД, препарат вводят подкожно в начальной дозе по 0,1 мг 3 раза/сут. Если после 1 недели лечения не отмечается клинического улучшения, дозу препарата следует увеличить индивидуально, вплоть до 0,25 мг 3 раза/сут. Коррекцию

дозы проводят с учетом динамики стула и переносимости препарата. Если в течение 1 недели лечения препаратом Октреотид Сан в дозе 0,25 мг 3 раза в сутки улучшения не наступает, терапию следует прекратить.

Профилактика осложнений после операций на поджелудочной железе

Для профилактики осложнений после операций на поджелудочной железе препарат вводят подкожно в дозе 0,1 мг 3 раза/сут. на протяжении 7 последовательных дней, начиная со дня операции (по крайней мере, за 1 час до лапаротомии).

Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка

При кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода и желудка препарат вводят в дозе 0,025 мг/ч путём непрерывной в/в инфузии в течение 5 суток. Препарат Октреотид Сан следует разводить в 0,9 % растворе натрия хлорида. У пациентов с циррозом печени с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода была отмечена хорошая переносимость терапии препаратом, в течение 5 суток до 0,050 мг/ч в виде непрерывной внутривенной инфузии.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку имеются данные об увеличении периода полувыведения октреотида у пациентов с циррозом печени, рекомендуется коррекция поддерживающей дозы у пациентов с нарушением функции печени.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы октреотида у пациентов с почечной недостаточностью не требуется.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

В настоящее время нет данных о снижении переносимости терапии препаратом у лиц пожилого возраста и необходимости коррекции режима дозирования.

Дети

Опыт применения октреотида у детей и подростков до 18 лет ограничен. Безопасность и эффективность у детей и подростков в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены.

Способ применения

Подкожно или внутривенно инфузионно.

Подкожное введение

Перед самостоятельным проведением подкожных инъекций препарата Октреотид Сан врачу или медицинской сестре следует обучить пациента правильной технике проведения данной манипуляции.

Перед применением раствор следует выдержать при комнатной температуре. С целью уменьшения боли в месте инъекции следует вводить раствор комнатной температуры. Не следует вводить препарат в одно и то же место с короткими промежутками времени. Ампулы

следует открывать непосредственно перед введением препарата, неиспользованный раствор следует утилизировать.

Внутривенное введение

Приготовленный раствор препарата Октреотид Сан следует вводить внутривенно капельно. Инфузию повторяют с необходимой частотой в соответствии с рекомендованной длительностью лечения. Возможно введение раствора препарата и в более низкой концентрации.

Инструкция по разведению препарата перед инфузионным введением представлена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует применять с осторожностью:

- холелитиаз (желчнокаменная болезнь);
- сахарный диабет;
- при одновременном применении с препаратами с узким терапевтическим индексом, метаболизм которых осуществляется с участием изофермента CYP3A4 (например, хинидин, терфинадин).

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. При применении октреотида в течение длительного периода времени необходимо контролировать функцию щитовидной железы.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

При применении препарата отмечались случаи развития брадикардии (градация «часто»). Возможно возникновение необходимости уменьшения дозы бета-адреноблокаторов, блокаторов «медленных» кальциевых каналов или препаратов, влияющих на водно-электролитный баланс.

Нарушение питания

У некоторых пациентов октреотид может изменять абсорбцию жиров в кишечнике. На фоне применения октреотида отмечалось уменьшение концентрации витамина B12 и отклонение показателей теста всасывания кобаламина (тест Шиллинга) от нормы. При применении

октреотида у пациентов с дефицитом витамина В₁₂ в анамнезе рекомендуется контролировать его концентрацию.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

На фоне применения октреотида часто отмечалось возникновение камней желчного пузыря, сопровождающееся развитием холецистита и расширением желчевыводящих протоков. По данным пострегистрационных исследований также отмечались случаи развития осложнения в виде холангита. Всем пациентам следует проводить ультразвуковое исследование желчного пузыря перед началом лечения, а также каждые 6 – 12 месяцев применения октреотида.

При наличии камней желчного пузыря до начала терапии препаратом, возможность проведения терапии следует оценивать индивидуально исходя из отношения возможного риска к потенциальной пользе терапии препаратом. Нет данных об ухудшении течения уже существующей желчнокаменной болезни при применении октреотида.

Рекомендации при образовании камней желчного пузыря при применении 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, хенодесоксихолевая кислота в сочетании с урсодесоксихолевой кислотой в соответствующих дозах) с ультразвуковым контролем до полного исчезновения камней.

Эндокринные опухоли ЖКТ

В редких случаях у пациентов с эндокринными опухолями ЖКТ возможно внезапное прекращение эффективного контроля симптомов при лечении октреотидом с быстрым возникновением рецидива и развитием тяжелой симптоматики.

Метаболизм глюкозы

В связи с ингибирующим влиянием октреотида на ГР, глюкагон и инсулин возможно развитие нарушений 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 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 обеспечить тщательное наблюдение за такими пациентами как в начале лечения, так и при каждом изменении дозы препарата. Значительные колебания концентрации глюкозы в крови могут быть предупреждены путем более частого введения препарата в меньших дозах. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа применение препарата может уменьшать потребность в инсулине. У пациентов без сахарного диабета и с сахарным диабетом 2 типа с частично сохранной секрецией инсулина применение октреотида может приводить к прандиальной гипергликемии. При применении октреотида у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проводить контроль концентрации глюкозы в крови и корректировать терапию гипогликемическими препаратами.

Варикозное расширение вен пищевода

Поскольку после кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка повышен риск развития сахарного диабета 1 типа, а у пациентов с уже существующим с сахарным диабетом 1 типа возможно изменение потребности в инсулине, в этих случаях необходим регулярный контроль концентрации глюкозы в крови.

Необходима коррекция режима дозирования одновременно применяемых диуретиков, бета-адреноблокаторов, блокаторов «медленных» кальциевых каналов, инсулина, гипогликемических средств для перорального применения, глюкагона.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 мл, то есть по сути не содержит натрия.

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 препаратов для лечения диабета при их одновременном применении с октреотидом.

Октреотид уменьшает всасывание 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 P450, что может быть обусловлено подавлением ГР. Поскольку нельзя исключить, что октреотид может также обладать этим эффектом, следует соблюдать осторожность при назначении

препаратов, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4 и имеющих узкий диапазон терапевтических концентраций (например, хинидин, терфенадин).

Соматостатин и его аналоги, такие как октреотид, конкурентно связываются с рецепторами могут влиять на эффективность радиоактивных аналогов соматостатина. Следует избегать применения октреотида за 24 часа до введения оксодотреотида лютеция (^{177}Lu) – радиофармацевтического препарата, связывающего с рецепторами соматостатина.

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 виде октреотида 100 – 300 мкг/сут п/к или октреотида ЛАР 20 – 30 мг в месяц). Приблизительно 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.

В исследованиях у животных репродуктивной токсичности не выявлено. У некоторых особей крыс было зафиксировано преходящее замедление роста, возможно, являющееся особенностью эндокринного профиля данных вида (см. подраздел «Исследования у животных»).

Применять препарат при беременности следует только в случае крайней необходимости.

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 лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

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.

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

Нет данных о влиянии октреотида на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Основными нежелательными реакциями (НР), отмечавшимися при применении октреотида, были нарушения со стороны ЖКТ и нервной системы, нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей, 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

Следующие НР отмечались в ходе клинических исследований и пострегистрационного применения препарата и классифицированы согласно следующей градации частоты встречаемости НР: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Системно-органный класс	Частота встречаемости	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Частота неизвестна	Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	Аллергические реакции, реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции
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, уменьшение аппетита
	Нечасто	Дегидратация
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Головокружение
Нарушения со стороны сердца	Часто	Брадикардия
	Нечасто	Тахикардия
	Частота неизвестна	Аритмии
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, обесцвечивание стула
	Частота неизвестна	Острый панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень часто	Холелитиаз
	Часто	Холецистит, нарушение коллоидной стабильности желчи (образование микрокристаллов холестерина), гипербилирубинемия
	Частота неизвестна	Острый гепатит без явлений холестаза, холестатический гепатит, холестаз, желтуха, холестатическая желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Зуд, кожная сыпь, алопеция
	Частота неизвестна	Крапивница

Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Реакции в месте введения (например, боль, парестезии, эритемы)
	Часто	Астения
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Увеличение активности «печёночных» трансаминаз
	Частота неизвестна	Увеличение активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны ЖКТ, 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, болезненность при пальпации и напряжение мышц передней брюшной стенки (мышечный дефанс).

Несмотря на то, что выведение жиров с калом может возрасти, нет доказательств того, что длительное лечение октреотидом может приводить к развитию дефицита питания вследствие нарушения всасывания (мальабсорбция). Вероятность возникновения таких нежелательных реакций может быть уменьшена путём введения препарата между приёмами пищи или перед сном.

Заболевания желчного пузыря и сопутствующие реакции

Аналоги соматостатина демонстрируют способность ингибировать сокращение желчного пузыря и снижать секрецию желчи, что может привести к нарушению функции и возникновению осадка. Частота камнеобразования в желчном пузыре на фоне применения октреотида оценивается в 15 – 30 %. Частота в общей популяции – 5 – 20 %. Наличие камней в желчном пузыре или билиарного сладжа у пациентов, получающих терапию октреотидом, в большинстве случаев протекает бессимптомно. В случае наличия клинических симптомов следует проводить терапию растворения камней с использованием препаратов желчных кислот или хирургическое вмешательство (см. раздел 4.4.)

Реакции в месте введения

В месте проведения подкожной инъекции могут возникать боль или чувствительность при введении препарата, покалывание или чувство жжения, также могут возникать покраснение и отёк, длительность явлений редко превышает 15 минут. Неприятные ощущения в месте введения могут быть уменьшены введением раствора октреотида комнатной температуры или введением меньших объёмов препарата с более высокой концентрацией.

Нарушения со стороны сердца

Брадикардия является часто возникающей нежелательной реакцией 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 реакций не установлена.

Панкреатит

При длительном подкожном применении октреотида отмечались случаи развития панкреатита, обусловленного холелитиазом.

Сообщалось об очень редких случаях развития острого панкреатита в первые часы или дни после подкожного введения октреотида, который разрешался самостоятельно после отмены препарата.

Реакция гиперчувствительности и анафилактические реакции

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

Тромбоцитопения

В пострегистрационном периоде применения октреотида отмечались случаи развития тромбоцитопении, в особенности при внутривенном введении у пациентов с циррозом печени. 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Сообщалось об отдельных случаях передозировки октреотидом у детей и взрослых в клинической практике.

Симптомы

При случайном применении октреотида у взрослых в дозе 2400 – 6000 мкг/сут в/в капельно (скорость инфузии 100 – 250 мкг/ч) или п/к (1500 мкг 3 раза в сутки), наблюдалось развитие аритмии, снижение артериального давления, внезапная остановка сердца, гипоксия головного мозга, панкреатит, стеатоз печени, диарея, слабость, заторможенность, уменьшение массы тела, гепатомегалия и лактоацидоз.

Сообщалось о случаях атриовентрикулярной блокады (включая полную атриовентрикулярную блокаду) у пациентов, получающих более высокую дозу при внутривенном капельном введении (скорость инфузии 100 мкг/ч) и/или внутривенно струйно (50 мкг струйно с последующим непрерывным внутривенным капельным введением со скоростью 50 мкг/час).

При случайном применении октреотида у детей в дозе 50 – 3000 мкг/сутки внутривенно капельно (скорость инфузии 2,1 – 500 мкг/час) или подкожно (50 – 100 мкг) отмечалась только умеренно выраженная гипергликемия.

При подкожном введении октреотида в дозе 3000 – 30000 мкг/сутки (разделенной на несколько введений) у онкологических пациентов не выявлено каких-либо непредвиденных нежелательных реакций (за исключением указанных см. раздел 4.8.).

Лечение

Симптоматическое. Пациенты, внутривенно получающие дозу октреотида выше рекомендованной, имеют повышенный риск развития атриовентрикулярной блокады более высокой степени и должны находиться под надлежащим кардиологическим мониторингом.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: N01CB02

Действующее вещество препарата Октреотид Сан — октреотид, является синтетическим октапептидом, производным естественного гормона соматостатина, обладающим сходными с ним фармакологическими эффектами, но значительно большей продолжительностью действия.

Механизм действия

Октреотид подавляет секрецию гормона роста (ГР), как патологически повышенную, так и вызываемую аргинином, физической нагрузкой и инсулиновой гипогликемией. Октреотид подавляет также секрецию инсулина, глюкагона, гастрина, серотонина, как патологически повышенную, так и вызываемую приемом пищи; также подавляет секрецию инсулина и глюкагона, стимулируемую аргинином. 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 последующей гиперсекрецией гормонов (например, ГР у пациентов с акромегалией).

Фармакодинамические эффекты

Акромегалия

У пациентов с акромегалией октреотид уменьшает концентрацию ГР и инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) в плазме крови. Уменьшение концентрации ГР на 50 % и более отмечается у 90 % пациентов, при этом значение концентрации ГР менее 5 нг/мл достигается примерно у половины пациентов. У большинства пациентов с акромегалией октреотид уменьшает выраженность головной боли, припухлости мягких тканей, гипергидроза, боли в суставах и парестезий. У пациентов с аденомой гипофиза больших размеров лечение препаратом может привести к некоторому уменьшению размеров опухоли.

Секретирующие эндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы

При секретирующих эндокринных опухолях ЖКТ и поджелудочной железы в случаях недостаточной эффективности проведенной терапии (хирургическое вмешательство, эмболизация печеночной артерии, химиотерапия, в том числе стрептозотоцином и 5-фторурацилом) применение октреотида может приводить к улучшению течения заболевания. Так, при карциноидных опухолях применение октреотида может приводить к уменьшению выраженности ощущения «приливов» крови к лицу, диареи, что во многих случаях сопровождается уменьшением концентрации серотонина в плазме крови и экскреции 5-гидроксииндолуксусной кислоты почками.

Опухоли, характеризующиеся гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида (ВИПомы)

При опухолях, характеризующихся гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида (ВИПомы), применение октреотида приводит у большинства пациентов к уменьшению секреторной диареи тяжелой степени, и, соответственно, к улучшению качества жизни. Одновременно происходит уменьшение сопутствующих нарушений электролитного баланса, например, гипокалиемии, что позволяет отменить энтеральное и парентеральное введение

жидкости и электролитов. У некоторых пациентов замедляется или останавливается прогрессирование опухоли, происходит уменьшение ее размеров, а также размеров метастазов в печень. Клиническое улучшение обычно сопровождается уменьшением концентрации вазоактивного интестинального пептида (ВИП) в плазме крови или ее нормализацией.

Глюкагономы

При глюкагономах применение октреотида приводит к уменьшению мигрирующей эритемы. Октреотид не оказывает сколько-нибудь существенного влияния на выраженность гипергликемии при сахарном диабете, при этом потребность в инсулине или гипогликемических препаратах для приема внутрь обычно остается неизменной. Октреотид вызывает уменьшение степени тяжести диареи, что сопровождается увеличением массы тела. Хотя уменьшение концентрации глюкагона в плазме крови под влиянием октреотида носит транзиторный характер, клиническое улучшение остается стабильным в течение всего периода применения препарата.

Гастрономы/синдром Золлингера-Эллисона

У пациентов с гастрономами/синдромом Золлингера-Эллисона при применении октреотида в монотерапии или в комбинации с ингибиторами протонной помпы или блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов возможно уменьшение гиперсекреции соляной кислоты в желудке, уменьшение концентрации гастрина в плазме крови, а также уменьшение выраженности диареи и приливов.

Инсулиномы

У пациентов с инсулиномами октреотид уменьшает концентрацию иммунореактивного инсулина в крови (этот эффект может быть кратковременным – около 2 часов). 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 продолжительного уменьшения концентрации инсулина в крови.

Редко встречающиеся опухоли, гиперпродуцирующие релизинг-фактор гормона роста (соматолибериномы)

У пациентов с редко встречающимися опухолями, гиперпродуцирующими релизинг-фактор гормона роста (соматолибериномами) октреотид уменьшает выраженность симптомов акромегалии. Это связано с подавлением секреции релизинг-фактора гормона роста и самого ГР. В дальнейшем может уменьшиться гипертрофия гипофиза.

Рефрактерная диарея у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД)

При рефрактерной диарее у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) применение октреотида приводит к полной или частичной нормализации стула примерно у 1/3

пациентов с диареей, не контролируемой адекватной терапией противомикробными и/или противодиарейными средствами.

Предстоящие оперативное вмешательство на поджелудочной железе

У пациентов с предстоящим оперативным вмешательством на поджелудочной железе применение октреотида во время операции и после нее снижает частоту типичных послеоперационных осложнений (например, панкреатических свищей, абсцессов, сепсиса, послеоперационного острого панкреатита).

Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у пациентов с циррозом печени

При кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у пациентов с циррозом печени применение октреотида в комбинации со специфическим лечением (например, склерозирующей терапией) приводит к более эффективной остановке кровотечения и раннего повторного кровотечения, уменьшению объема трансфузий и улучшению 5-дневной выживаемости. Считается, что механизм действия октреотида связан с уменьшением органного кровотока посредством подавления таких вазоактивных гормонов как ВИП и глюкагон.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После подкожного (п/к) введения октреотид быстро и полностью всасывается. Максимальная концентрация октреотида в плазме крови отмечается через 30 минут.

Распределение

Связь с белками плазмы крови составляет 65 %. Связывание октреотида с форменными элементами крови крайне незначительно. Объем распределения составляет 0,27 л/кг.

Элиминация

Период полувыведения после подкожного введения препарата октреотида составляет 100 минут. После внутривенного введения выведение октреотида осуществляется в 2 фазы, с периодами полувыведения 10 минут и 90 минут соответственно. Большая часть октреотида выводится через кишечник, около 32 % – в неизменном виде почками. Общий клиренс составляет 160 мл/мин.

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследования у животных

Исследования репродуктивной токсичности проводили на крысах и кроликах с введением доз до 1 мг/кг массы тела в сутки парентерально. У потомства крыс отмечалось некоторое замедление физиологического роста, которое носило транзиторный характер и, скорее всего, было связано с ингибированием гормона роста, вызванным избыточной фармакодинамической

активностью. Не было выявлено тератогенных эффектов, влияния на эмбрион/плод или других репродуктивных эффектов, вызванных октреотидом.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Уксусная кислота ледяная

Натрия ацетата тригидрат

Натрия хлорид

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарствами, кроме перечисленных в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Приготовленный раствор

Во избежание микробного загрязнения раствор предпочтительно использовать непосредственно после приготовления.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 мл в ампулы, изготовленные из бесцветного стекла гидролитического класса 1, имеющие маркировку над местом надпила в виде точки синего цвета и кольца оранжевого цвета.

По 1 ампуле в пластиковом поддоне вместе с листком-вкладышем в картонной коробке.

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

Перед парентеральным введением следует визуально оценить раствор на предмет изменения цвета или наличия механических включений.

Однако, в связи с тем, что октреотид может влиять на обмен глюкозы, предпочтительно использовать физиологический раствор. Во избежание микробного загрязнения раствор следует использовать непосредственно после приготовления. Неиспользованный раствор следует утилизировать. При необходимости в/в введения препарата Октреотид САН, 1 мг октреотида, следует развести в 120 мл 0,9 % раствора натрия хлорида; приготовленный раствор следует вводить в/в капельно. Инфузию повторяют с необходимой частотой в соответствии с рекомендованной длительностью лечения. Возможно в/в введение раствора препарата с более низкой концентрацией.

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.

Сан Хауз, Плот № 201 Б/1, Вестерн Экспресс Хайвэй, Горегаон (Ист), Мумбаи – 400063,

Махараштра

India

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.

Sun House, Plot No. 201 B/1, Western Express Highway, Goregaon (East), Mumbai - 400063,

Maharashtra

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство компании Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.

107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 27, стр. 8, офисы 29, 30

Тел.: +7 (495)771-74-27

E-mail: PV.EAEU@sunpharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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