

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

ОКТРЕОТИД, 0,05 мг/мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

ОКТРЕОТИД, 0,1 мг/мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

ОКТРЕОТИД, 0,5 мг/мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: октреотид.

ОКТРЕОТИД, 0,05 мг/мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Каждый мл раствора содержит 0,05 мг октреотида (в виде ацетата).

Каждая ампула содержит 0,05 мг октреотида (в виде ацетата).

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

ОКТРЕОТИД, 0,1 мг/мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

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

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

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

ОКТРЕОТИД, 0,5 мг/мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Каждый мл раствора содержит 0,5 мг октреотида (в виде ацетата).

Каждая ампула содержит 0,5 мг октреотида (в виде 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 без запаха.

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

Препарат ОКТРЕОТИД показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет при следующих заболеваниях:

Акромегалия

Для контроля основных проявлений заболевания и уменьшения концентрации гормона роста (ГР) и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в плазме крови 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 полного эффекта.

Секретирующие эндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы – для контроля симптомов:

- карциноидные опухоли с наличием карциноидного синдрома;
- опухоли, характеризующиеся гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида (ВИПомы);
- глюкагономы;
- гастриномы/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 не является противоопухолевым препаратом и его применение не может привести к излечению данной категории пациентов.

Контроль симптомов рефрактерной диареи, ассоциированной с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД);

Профилактика осложнений после операций на поджелудочной железе;

Остановка кровотечения и профилактика рецидивов 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

Подкожно (п/к), в начальной дозе 0,05–0,1 мг с интервалами 8 или 12 ч. Дальнейшая коррекция дозы должна быть основана на ежемесячных определениях концентрации ГР 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 п/к. Не следует превышать максимальную дозу, составляющую 1,5 мг/сут.

У пациентов, получающих октреотид в стабильной дозе, определение концентрации ГР и ИФР-1 следует проводить каждые 6 месяцев. Если после 1 месяца лечения октреотидом не отмечается достаточного снижения концентрации ГР и/или ИФР-1 и улучшения клинических симптомов заболевания, терапию следует прекратить.

Эндокринные опухоли ЖКТ и поджелудочной железы

П/к, в начальной дозе 0,05 мг 1–2 раза/сут. В дальнейшем, в зависимости от достигнутого терапевтического эффекта, влияния на концентрацию гормонов, продуцируемых опухолью (в случае карциноидных опухолей – влияния на выделение 5-гидроксииндолуксусной кислоты почками) и переносимости препарата, дозу можно постепенно увеличить до 0,2 мг п/к 3 раза/сут. В исключительных случаях могут потребоваться более высокие дозы. Поддерживающую дозу препарата следует подбирать индивидуально. При карциноидных опухолях в случае, если терапия октреотидом в максимально переносимой дозе в течение 1 недели не была эффективной, лечение продолжать не следует.

Рефрактерная диарея у пациентов со СПИД

П/к, в начальной дозе по 0,1 мг 3 раза/сут. Если после 1 недели терапии не отмечается клинического улучшения, дозу увеличивают индивидуально (при условии нормальной переносимости) до 0,25 мг 3 раза/сут. Коррекцию дозы проводят с учетом динамики стула и переносимости препарата. Если в течение 1 недели терапии октреотидом (в дозе 0,25 мг 3 раза/сут) улучшения не наступает, терапию следует прекратить.

Профилактика осложнений после операций на поджелудочной железе

Препарат вводят п/к в дозе 0,1 мг 3 раза/сут в течение 7 суток, начиная со дня операции (первая доза октреотида вводится не позже чем за 1 час до операции).

Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка

Препарат вводят путем непрерывной внутривенной (в/в) инфузии со скоростью 0,025 мг/ч в течение 5 суток.

Препарат ОКТРЕОТИД следует разводить в 0,9 % растворе натрия хлорида.

Пациенты с циррозом печени с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода хорошо переносят терапию препаратом путем непрерывной в/в инфузии в дозе 0,05 мг/ч в течение 5 суток.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы октреотида у пациентов с нарушением функции почек не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с циррозом печени период полувыведения октреотида может быть увеличен, в связи с чем рекомендуется коррекция поддерживающей дозы у пациентов с нарушением функции печени.

Дети

Опыт применения октреотида у детей и подростков до 18 лет ограничен.

Способ применения

Препарат вводят в/в и п/к.

Инъекции препарата рекомендуется проводить между приемами пищи или перед сном.

Рекомендации по применению

Подкожное введение

Перед самостоятельным проведением п/к инъекций препарата ОКТРЕОТИД врачу или медсестре следует обучить пациента правильной технике проведения манипуляции. 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 вскрывать непосредственно перед введением препарата, неиспользованное количество раствора утилизируют.

Внутривенное введение

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

Полученный раствор вводят с помощью инфузомата. Приготовленный раствор следует вводить в/в капельно. Инфузию повторяют с необходимой частотой в соответствии с рекомендованной длительностью терапии. Возможно в/в введение препарата и в более низкой концентрации.

Перед в/в введением ампулу следует внимательно осмотреть на предмет повреждения, изменения цвета раствора, наличия посторонних частиц и выдержать при комнатной температуре.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к октреотиду и/или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- возраст до 18 лет;
- период лактации (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При применении препарата следует соблюдать осторожность:

- при холелитиазе (желчнокаменная болезнь);

- при сахарном диабете;
- в период беременности (см. раздел 4.6);
- при одновременном применении с препаратами с узким терапевтическим индексом, метаболизм которых осуществляется с участием изофермента CYP3A4 (например, хинидин, терфенадин);
- у пациентов с опухолью гипофиза, секретирующей ГР.

При опухолях гипофиза, секретирующих ГР, необходимо тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат 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 уменьшение концентрации ГР и нормализация концентрации ИФР-1 на фоне терапии октреотидом может приводить к восстановлению способности к деторождению у женщин с акромегалией, при применении препарата пациенткам детородного возраста следует применять надежные способы контрацепции (см. раздел 4.6).

Во время длительной терапии октреотидом необходимо контролировать функцию щитовидной железы.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

При применении препарата отмечались случаи развития брадикардии (градиация «часто»).

Возможно возникновение необходимости уменьшения дозы бета-адреноблокаторов, блокаторов «медленных» кальциевых каналов или препаратов, влияющих на водно-электролитный баланс (см. раздел 4.5).

Нарушение питания

У некоторых пациентов октреотид может изменять абсорбцию жиров в кишечнике.

На фоне применения октреотида отмечалось уменьшение концентрации витамина В12 и отклонение показателей теста всасывания кобаламина (тест Шиллинга) от нормы.

При применении препарата ОКТРЕОТИД 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. Октреотид угнетает секрецию холецистокинина, что приводит к снижению сократительной способности желчного пузыря и повышенному риску образования осадка и камней. Частота образования желчных камней во время терапии октреотидом оценивается в интервале от 15 до 30 %. Заболеваемость в общей

популяции составляет от 5 до 20 %. Поэтому всем пациентам следует проводить ультразвуковое исследование желчного пузыря перед началом лечения, а также каждые 6–12 месяцев применения препарата ОКТРЕОТИД. Наличие желчных камней у пациентов, получающих октреотид, в значительной степени протекает бессимптомно; симптомные камни следует лечить либо путем растворяющей терапии желчными кислотами (например, хенодеоксихолевая кислота в дозе 7,5 мг/кг в сутки в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой в той же дозе) под ультразвуковым контролем – до полного исчезновения камней, либо хирургическим способом.

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, хенодезоксихолевая кислота в сочетании с урсодезоксихолевой 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 нарушения толерантности к глюкозе после еды, 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 действия 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 или 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.

В период лечения необходим систематический контроль концентрации глюкозы в крови, особенно у пациентов с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода при циррозе печени.

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 диагностированным сахарным диабетом 1 типа возможно изменение потребности в инсулине, в этих случаях необходим систематический 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 натрия (23 мг) на дозу (0,05 мг, 0,1 мг или 0,5 мг), 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, диуретиков, препаратов для коррекции водно-электролитного баланса 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 циклоспорина в кишечнике 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 (может быть обусловлено подавлением ГР). Поскольку нельзя исключить подобные эффекты октреотида, следует соблюдать осторожность при применении препаратов, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4 и имеющих узкий диапазон терапевтических концентраций (например, хинидин, терфенадин).

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение октреотида при беременности не изучалось. Имеется ограниченный опыт применения октреотида 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 п/к введения октреотида в дозе 100–300 мкг/сут или при в/м введении суспензии октреотида в дозе 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.

В исследованиях на 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 ОКТРЕОТИД в период беременности следует только по абсолютным показаниям.

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

Лактация

Неизвестно, проникает ли октреотид в грудное молоко человека.

В исследованиях у животных отмечалось выделение препарата с молоком (у лактирующих крыс).

При необходимости применения препарата ОКТРЕОТИД в период лактации грудное вскармливание следует прекратить (см. раздел 4.3).

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, нервной системы, печени и желчевыводящих путей, обмена веществ и питания.

В клинических исследованиях при применении октреотида наиболее часто наблюдались диарея, боль в животе, тошнота, метеоризм, головная боль, холелитиаз, гипергликемия и запор. Также часто отмечались головокружение, боль различной локализации, нарушение коллоидной стабильности желчи (образование микрокристаллов холестерина), нарушение функции щитовидной железы (снижение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), общего и свободного тироксина), мягкая консистенция стула, снижение толерантности к глюкозе, рвота, астения и гипогликемия.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота НР была определена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): 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).

Следующие НР отмечались в ходе клинических исследований и пострегистрационного применения октреотида. НР представлены в соответствии с системно-органной классификацией в порядке уменьшения значимости.

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, алоpecia, кожная сыпь
	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 «печеночных» трансаминаз
	Частота неизвестна	Увеличение активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы*

*НР, выявленные в пострегистрационном периоде наблюдения на основании отдельных спонтанных сообщений и случаев, описанных в литературе (частота неизвестна)

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 эпигастриальной области, болезненность при пальпации и напряжение мышц передней брюшной стенки (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 нарушения всасывания (мальабсорбция). Вероятность возникновения таких НР может быть уменьшена путем введения препарата между приемами 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 п/к инъекции могут возникать боль или чувствительность при введении препарата, покалывание или чувство жжения, также могут возникать покраснение или отек. Длительность явлений редко превышает 15 минут. Неприятные ощущения в месте введения могут быть уменьшены введением раствора препарата комнатной температуры или введением меньших объемов препарата с более высокой концентрацией.

Нарушения со стороны сердца

Брадикардия является часто возникающей НР при применении аналогов соматостатина. Также наблюдались изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) при длительном применении у пациентов с акромегалией и карциноидным синдромом (удлинение интервала QT, отклонение электрической оси сердца, ранняя реполяризация, низковольтажный тип ЭКГ, смещение переходной зоны, ранний зубец Р и неспецифичные изменения сегмента ST и зубца Т). Поскольку у данной категории пациентов отмечались сопутствующие заболевания сердца, причинно-следственная связь между применением октреотида и развитием данных НР не установлена.

Панкреатит

При длительном п/к применении октреотида отмечались случаи панкреатита, обусловленного холелитиазом. Сообщалось об очень редких случаях развития острого панкреатита, который развивался в первые часы или дни после п/к введения октреотида и разрешался самостоятельно после отмены препарата. Кроме того, есть сообщения о панкреатите, вызванном образованием желчных камней у пациентов, длительное время получавших п/к инъекции октреотида.

Реакция гиперчувствительности и анафилактические реакции

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

Тромбоцитопения

В пострегистрационном применении октреотида отмечались случаи развития тромбоцитопении (особенно при в/в 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 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»:

<http://www.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/сутки в/в капельно (скорость инфузии 100–250 мкг/ч) или п/к (1000 мкг 3 раза/сут) наблюдалось развитие аритмии, снижение артериального давления, внезапная остановка сердца, гипоксия головного мозга, панкреатит, гепатит, стеатоз печени, диарея, слабость, заторможенность, вялость, уменьшение массы тела, гепатомегалия и лактоацидоз.

Сообщалось о случаях атриовентрикулярной блокады (включая полную атриовентрикулярную блокаду) у пациентов, получающих более высокую дозу при в/в

капельном введении (скорость инфузии 100 мкг/ч) и/или в/в струйно (50 мкг струйно с последующим непрерывным в/в капельным введением со скоростью 50 мкг/ч).

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

При п/к введении октреотида в дозе 3000–30000 мкг/сут (разделенной на несколько введений) у онкологических пациентов не выявлено каких-либо непредвиденных НР (за исключением указанных в разделе 4.8).

Лечение

Симптоматическое. Пациенты, в/в 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

Механизм действия

Действующее вещество препарата ОКТРЕОТИД, октреотид, является синтетическим октапептидом, производным естественного гормона соматостатина, обладающим сходными с ним фармакологическими эффектами, но значительно большей продолжительностью действия. Октреотид подавляет секрецию 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 также 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 по механизму отрицательной обратной связи (например, ГР у пациентов с акромегалией).

Кроме того, считается, что механизм действия октреотида связан с уменьшением органного кровотока посредством подавления таких вазоактивных гормонов как вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) и глюкагон.

Фармакодинамические эффекты

У пациентов с *акромегалией* октреотид снижает концентрацию ГР и 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 снижал выраженность клинических симптомов заболевания – головной боли, отечности мягких тканей, гипергидроза, парестезии, утомляемости, боли в суставах и карпального туннельного синдрома. У пациентов с аденомой гипофиза больших размеров применение октреотида может привести к некоторому уменьшению размеров опухоли.

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.

При *карциноидных опухолях* применение октреотида может приводить к уменьшению выраженности симптомов заболевания, особенно «приливов» крови к лицу и диареи. Во многих случаях клиническое улучшение сопровождается снижением концентрации серотонина в плазме крови и экскреции 5-гидроксииндолуксусной кислоты почками.

При *ВИПом*ах применение октреотида в большинстве случаев приводит к уменьшению секреторной диареи тяжелой степени, и, соответственно, к улучшению качества жизни пациента. 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 ВИП в плазме крови или ее нормализацией.

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

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

У пациентов с *инсулиномами* октреотид уменьшает концентрацию иммунореактивного инсулина в крови (этот эффект может быть кратковременным – около 2 ч). 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 снижения концентрации инсулина в крови.

У пациентов с редко встречающимися *соматолибериномами* октреотид уменьшает выраженность симптомов акромегалии. Это связано с подавлением секреции рилизинг-фактора ГР и самого ГР. В дальнейшем может уменьшиться гипертрофия гипофиза.

При *рефрактерной диарее у пациентов со 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.

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).

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

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 п/к инъекции октреотида составляет 100 мин. После в/в введения выведение октреотида осуществляется в 2 фазы, с периодами полувыведения 10 и 90 мин соответственно. Большая часть октреотида выводится через кишечник, около 32 % – в неизмененном виде почками. Общий клиренс составляет 160 мл/мин.

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов снижается клиренс октреотида, а период полувыведения увеличивается.

Пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек не влияет на суммарное воздействие октреотида при п/к введении.

Пациенты с нарушением функции печени

Способность к элиминации может быть снижена у пациентов с циррозом печени, но не у пациентов с жировым гепатозом.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

ОКТРЕОТИД, 0,05 мг/мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Маннитол;

Молочная кислота;

Натрия гидрокарбоната раствор 10 %;

Вода для инъекций.

ОКТРЕОТИД, 0,1 мг/мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Маннитол;

Молочная кислота;

Натрия гидрокарбоната раствор 10 %;

Вода для инъекций.

ОКТРЕОТИД, 0,5 мг/мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Маннитол;

Молочная кислота;

Натрия гидрокарбоната раствор 10 %;

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Приготовленный раствор

Приготовленный раствор препарата годен в течение 5 суток.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 мл в ампулы с точкой или кольцом излома нейтрального стекла с классом сопротивления гидролизу HGA1 (первый гидролитический).

5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной (ПВХ).

1, 2, 4 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

5 или 10 ампул вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары с гофрированным вкладышем.

Упаковка для стационаров

10 контурных ячейковых упаковок вместе с 10 инструкциями по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

50 или 100 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкциями по применению в количестве, равном количеству контурных ячейковых упаковок, помещают в коробку из картона гофрированного.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

При необходимости в/в введения препарата ОКТРЕОТИД содержимое 1 ампулы, содержащей 0,5 мг октреотида, следует развести в 60 мл 0,9 % раствора натрия хлорида; приготовленный раствор следует вводить в/в капельно. Возможно в/в введение препарата и в более низкой концентрации. Препарат следует разводить в 0,9 % растворе натрия хлорида или 5 % растворе декстрозы (глюкозы). Однако, в связи с тем, что препарат ОКТРЕОТИД может влиять на обмен глюкозы, предпочтительно использовать физиологический раствор. Во избежание микробного загрязнения разведенный раствор должен быть использован непосредственно сразу после приготовления. Неиспользованные остатки раствора следует уничтожить.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Эллара»

601122, Владимирская обл., Петушинский район, г. Покров, ул. Франца Штольверка, д. 20

Тел./факс: +7 (49243) 6-42-22, +7 (49243) 6-42-24

Адрес электронной почты: info@ellara.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Эллара»

601122, Владимирская обл., Петушинский район, г. Покров, ул. Франца Штольверка, д. 20

Тел./факс: +7 (49243) 6-42-22, +7 (49243) 6-42-24

Адрес электронной почты: info@ellara.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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