

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

Октреотид-АМЕДАРТ, 0,05 мг/мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Октреотид-АМЕДАРТ, 0,1 мг/мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Октреотид-АМЕДАРТ, 0,5 мг/мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: октреотид

Октреотид-АМЕДАРТ, 0,05 мг/мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Каждый 1 мл (1 флакон) препарата содержит 0,05 мг октреотида (в виде ацетата).

Октреотид-АМЕДАРТ, 0,1 мг/мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

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

Октреотид-АМЕДАРТ, 0,5 мг/мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Каждый 1 мл (1 флакон) препарата 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.

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

Препарат Октреотид-АМЕДАРТ 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 (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.
 - Гастрономы/синдромом 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-АМЕДАРТ 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 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

При акромегалии первоначально препарат вводят по 0,05–0,1 мг подкожно с интервалами 8 или 12 ч. 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/сут. У пациентов, получающих препарат Октреотид-АМЕДАРТ в стабильной дозе, определение концентрации ИФР-1 и/или ГР следует проводить каждые 6 месяцев. Если после месяца лечения препаратом Октреотид-АМЕДАРТ 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-АМЕДАРТ 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 одной 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 одной недели лечения препаратом Октреотид-АМЕДАРТ в дозе 0,25 мг 3 раза/сут улучшения не наступает, терапию следует прекратить.

Профилактика осложнений после операций на поджелудочной железе

Для профилактики осложнений после операций на поджелудочной железе препарат Октреотид-АМЕДАРТ 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 путем непрерывной внутривенной инфузии в течение 5 дней. Препарат Октреотид-АМЕДАРТ можно 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 Октреотид-АМЕДАРТ, в течение 5 дней до 0,050 мг/ч в виде непрерывной внутривенной инфузии (см. раздел 4.9).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

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

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы препарата Октреотид-

АМЕДАРТ не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку имеются данные об увеличении периода полувыведения ($t_{1/2}$) октреотида у пациентов с циррозом печени, рекомендуется коррекция поддерживающей дозы препарата Октреотид-АМЕДАРТ у пациентов с нарушением функции печени.

Дети

Опыт применения препарата Октреотид-АМЕДАРТ у детей очень ограничен.

Способ применения

Препарат Октреотид-АМЕДАРТ рекомендуется вводить подкожно или внутривенно.

Подкожное введение:

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

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

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. Флаконы следует открывать непосредственно перед введением препарата; неиспользованный раствор следует утилизировать.

Внутривенное введение

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

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

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 принимать с осторожностью при одновременном применении с препаратами с узким терапевтическим индексом, метаболизм которых осуществляется с участием изофермента CYP3A4 (например, хинидин, терфенадин).

Особые указания

Общие рекомендации

При опухолях гипофиза, секретирующих ГР, необходимо тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат Октреотид-АМЕДАРТ, 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.

При применении препарата Октреотид-АМЕДАРТ в течение длительного периода времени необходимо контролировать функцию щитовидной железы.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

При применении препарата отмечались случаи развития брадикардии (грация «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 В₁₂ и отклонение показателей теста всасывания кобаламина (тест Шиллинга) от нормы.

При применении препарата Октреотид-АМЕДАРТ у пациентов с дефицитом витамина В₁₂ в анамнезе рекомендуется контролировать его концентрацию.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

На фоне применения препарата Октреотид-АМЕДАРТ часто отмечалось возникновение камней желчного пузыря, сопровождающегося 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 препарата Октреотид-АМЕДАРТ. 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 препарата Октреотид-АМЕДАРТ.

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

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 препаратом Октреотид-АМЕДАРТ с быстрым возникновением рецидива и развитием тяжелой симптоматики.

Метаболизм глюкозы

В связи с ингибирующим влиянием препарата 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 препарата Октреотид-АМЕДАРТ может приводить к прандиальной гипергликемии. При применении препарата Октреотид-АМЕДАРТ 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 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 натрия (23 мг) на дозу, 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 препаратом Октреотид-АМЕДАРТ.

Может возникнуть необходимость коррекции дозы инсулина или препаратов для лечения диабета при их одновременном применении с препаратом Октреотид-АМЕДАРТ.

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 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 радиоактивных аналогов соматостатина.

Следует избегать применения препарата Октреотид-АМЕДАРТ 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 дозе 0,1–0,3 мг/сут подкожно в первом триместре беременности. Приблизительно в 70 % случаев с известным исходом пациентки самостоятельно приняли решение продолжать терапию препаратом во время беременности. У большинства пациенток (случаи с известным исходом) беременность завершилась рождением здоровых детей, однако сообщалось также о нескольких самопроизвольных абортах в первом триместре и случаях искусственного прерывания беременности.

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

Применять препарат Октреотид-АМЕДАРТ при беременности следует только в случае крайней необходимости.

В исследованиях на животных введение октреотида не вызывало репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3).

Лактация

Неизвестно, проникает ли октреотид в грудное молоко у людей. В исследованиях у животных отмечалось выделение октреотида в грудное молоко. При необходимости применения препарата Октреотид-АМЕДАРТ в период грудного вскармливания кормление грудью 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 препарата Октреотид-АМЕДАРТ на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Основными нежелательными явлениями (НЯ), отмечавшимися при применении октреотида были нарушения со стороны ЖКТ и нервной системы, нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей, обмена веществ и питания.

В клинических исследованиях наиболее часто при применении препарата Октреотид-АМЕДАРТ 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

Нежелательные явления приведены в соответствии с системно-органной классификацией и с распределением по частоте возникновения. В каждой частотной группе побочные действия представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Частота побочных эффектов определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$) и частота неизвестна (невозможно оценить частоту из доступных данных).

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательная реакция
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 «печеночных» трансаминаз
	Частота неизвестна	Увеличение активности щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтрансферазы*

**Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационного применения октреотида на основании отдельных спонтанных сообщений и случаев, описанных в литературе (частота неизвестна).*

Описание отдельных нежелательных реакций

Желудочно-кишечные нарушения, нарушения метаболизма 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 возрастать, 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 путем введения препарата между приемами пищи или перед сном.

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 и возникновению осадка. Частота камнеобразования в желчном пузыре на фоне применения препарата Октреотид-АМЕДАРТ оценивается в 15–30 %. Частота в общей популяции – 5–20 %. Наличие камней в желчном пузыре или билиарного сладжа у пациентов, получающих терапию препаратом Октреотид-АМЕДАРТ, 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 отек, длительность явлений редко превышает 15 минут. Неприятные ощущения в месте введения могут быть уменьшены введением раствора препарата Октреотид-АМЕДАРТ комнатной температуры или введением меньших объемов препарата с более высокой концентрацией.

Нарушения со стороны сердца

Брадикардия является часто возникающей нежелательной реакцией при применении аналогов соматостатина. По данным электрокардиографического (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 подкожном применении препарата Октреотид 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 препарата Октреотид 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 препарата Октреотид 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 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 препаратом Октреотид-АМЕДАРТ у детей и взрослых в клинической практике. При случайном применении препарата у взрослых в дозе 2,4–6,0 мг/сут внутривенно капельно (скорость инфузии 0,1–0,25 мг/час) или подкожно (1,5 мг 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 0,1 мг/час) и/или внутривенно струйно (0,05 мг струйно с последующим непрерывным внутривенным капельным введением со скоростью 0,05 мг/час).

При случайном применении препарата Октреотид-АМЕДАРТ у детей в дозе 0,05–3,0 мг/сут внутривенно капельно (скорость инфузии 0,0021–0,5 мг/час) или подкожно (0,05–0,1 мг), отмечалась только умеренно выраженная гипергликемия.

При подкожном введении препарата Октреотид-АМЕДАРТ в дозе 3,0–30,0 мг/сут (разделенной на несколько введений) у онкологических пациентов не выявлено каких-либо непредвиденных нежелательных реакций (за исключением указанных в разделе 4.8.).

Лечение

В случае передозировки пациенту следует назначать симптоматическое лечение. 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 гипоталамуса и их аналоги; гормоны гипоталамуса; соматостатин и его аналоги.

Код АТХ: N01CB02

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Действующее вещество препарата Октреотид-АМЕДАРТ, 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 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).

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 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.

При *секретирующих эндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта ЖКТ и поджелудочной железы* в случаях недостаточной эффективности проведенной терапии (хирургическое вмешательство, эмболизация печеночной артерии, химиотерапия, в том числе стрептозотоцином и 5-фторурацилом) применение препарата Октреотид-АМЕДАРТ 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 и экскреции 5- гидроксиндолуксусной кислоты почками.

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 до нормальных значений.

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.

У пациентов с *гастроиномами/синдромом Золлингера-Эллисона* при применении октреотида в виде 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».

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 или злокачественными опухолями контроль гликемии может улучшаться и без одновременного продолжительного снижения концентрации инсулина в крови.

У пациентов с редко встречающимися *опухолями, гиперпродуцирующими рилизинг-фактор ГР (соматолибериномами)*, октреотид уменьшает выраженность симптомов акромегалии. Это связано с подавлением секреции рилизинг-фактора гормона роста 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. 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 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 внутривенного (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.

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях у животных репродуктивной токсичности октреотида не выявлено. У некоторых особей крыс было зафиксировано преходящее замедление роста, возможно, являющееся особенностью эндокринного профиля данных вида.

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

Октреотид-АМЕДАРТ, 0,05 мг/мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Маннитол

Молочная кислота

Натрия гидрокарбонат

Вода для инъекций

Октреотид-АМЕДАРТ, 0,1 мг/мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Маннитол

Молочная кислота

Натрия гидрокарбонат

Вода для инъекций

Октреотид-АМЕДАРТ, 0,5 мг/мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Маннитол

Молочная кислота

Натрия гидрокарбонат

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 мл препарата во флакон из бесцветного стекла (тип I) вместимостью 4 мл, укупоренный пробкой из бутилкаучука с фторполимерным покрытием, обжатым алюминиевым колпачком с пластмассовой предохранительной крышкой или без нее.

На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или самоклеящуюся этикетку.

По 2, 5, 6, 10, 20, 30 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

Приготовление раствора препарата

Для инфузий препарат Октреотид-АМЕДАРТ следует разводить в 0,9 % растворе натрия хлорида или 5 % растворе декстрозы (глюкозы). Однако, в связи с тем, что препарат Октреотид-АМЕДАРТ может влиять на обмен глюкозы, предпочтительно использовать физиологический раствор.

При необходимости внутривенного введения препарата Октреотид-АМЕДАРТ содержимое флаконов, содержащих 0,5 мг октреотида, следует развести в 60 мл 0,9 % раствора натрия хлорида; приготовленный раствор следует вводить внутривенно капельно. Возможно внутривенное введение раствора препарата и в более низкой концентрации.

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

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ», Россия

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел: +7 (495) 741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ», Россия

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел: +7 (495) 741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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