

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

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

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: октреотид.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

Содержимое флакона

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

Растворитель

Прозрачный бесцветный раствор.

Восстановленная суспензия

Гомогенная суспензия белого или белого с желтоватым оттенком цвета. При стоянии

суспензия осаждается, но легко ресуспендируется при встряхивании.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

- Акромегалия

При отсутствии достаточного эффекта, полной неэффективности или наличии противопоказаний к проведению хирургического лечения или лучевой терапии, лечение в период после лучевой терапии до развития ее максимального эффекта.

- Секретирующие эндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы – для обеспечения адекватного контроля клинических симптомов заболевания:
 - карциноидные опухоли с проявлениями карциноидного синдрома;
 - ВИПомы;
 - глюкагономы;
 - гастриномы/синдром Золлингера-Эллисона;
 - инсулиномы – для контроля гипогликемии в предоперационном периоде, а также для поддерживающей терапии;
 - соматолибериномы (опухоли, характеризующиеся гиперпродукцией релизинг-фактора гормона роста (ГР)).
- Нейроэндокринные секретирующие и несекретирующие распространенные опухоли, исходящие из тощей, подвздошной, слепой, восходящей ободочной, поперечной ободочной кишки и червеобразного отростка, а также метастатические опухоли с неуточненным первичным очагом.
- Гормонорезистентный рак предстательной железы:
 - в составе комбинированной терапии на фоне хирургической или медикаментозной кастрации.
- Профилактика развития острого послеоперационного панкреатита: при обширных хирургических операциях на брюшной полости и торакоабдоминальных вмешательствах (в том числе по поводу рака желудка, пищевода, ободочной кишки, поджелудочной железы, первичного и вторичного опухолевого поражения печени).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Акромегалия

Рекомендуемая начальная доза препарата Октреотид-депо составляет 20 мг каждые 4 недели в течение 3 месяцев. У пациентов, ранее получавших подкожные (п/к) инъекции препарата Октреотид, начинать лечение препаратом Октреотид-депо можно на следующий день после последнего п/к введения препарата Октреотид. В дальнейшем дозу корректируют с учетом концентрации ГР и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в плазме крови, а также клинических симптомов. Если после 3-х месяцев лечения не удалось достичь адекватного клинического и биохимического контроля (в частности, если концентрация ГР остается выше

2,5 мкг/л), дозу можно увеличить до 30 мг, вводимых каждые 4 недели. Если после 3-х месяцев лечения не удалось достичь адекватного клинического и биохимического контроля (увеличена концентрация ГР и ИФР-1), дозу можно увеличить до 40 мг, вводимых каждые 4 недели.

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

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

Эндокринные опухоли ЖКТ и поджелудочной железы

Начальная доза препарата Октреотид-депо составляет 20 мг каждые 4 недели. В случае предшествующего лечения препаратом Октреотид п/к инъекции его следует проводить в течение 2 недель после первой инъекции препарата Октреотид-депо.

При наличии адекватного контроля клинических проявлений и биохимических показателей после 3 месяцев лечения препаратом дозу можно уменьшить до 10 мг один раз в 4 недели. При недостаточном контроле заболевания после 3 месяцев лечения дозу препарата можно увеличить до 30 мг один раз в 4 недели.

При усилении симптомов, характерных для эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы, в отдельные дни на фоне лечения препаратом Октреотид-депо возможно дополнительное введение препарата Октреотид в дозе, применявшейся до перехода на лечение препаратом Октреотид-депо. Данное усиление симптомов чаще всего развивается в первые 2 месяца лечения до достижения терапевтической концентрации октреотида.

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

Рекомендуемая доза препарата Октреотид-депо составляет 30 мг, вводится один раз в 4 недели.

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

Гормонорезистентный рак предстательной железы

Рекомендуемая начальная доза препарата Октреотид-депо составляет 20 мг каждые 4 недели в течение 3 месяцев. В дальнейшем дозу корректируют с учетом динамики концентрации простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке, а также клинических симптомов. Если после 3 месяцев лечения не удалось достичь адекватного клинического и биохимического эффекта (снижения ПСА), дозу можно увеличить до 30 мг, вводимых каждые 4 недели. Лечение препаратом Октреотид-депо сочетают с применением дексаметазона, который назначают внутрь по следующей схеме: 4 мг в сутки в течение 1 месяца, затем 2 мг в сутки в течение 2 недель, затем 1 мг в сутки (поддерживающая доза).

Лечение препаратом Октреотид-депо и дексаметазоном пациентов, которым ранее проводили медикаментозную антиандрогенную терапию, сочетают с применением аналога гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). При этом инъекцию аналога ГнРГ (депо-формы) проводят 1 раз в 4 недели.

Пациентам, получающим препарат Октреотид-депо, определение концентраций ПСА следует проводить каждый месяц.

Профилактика острого послеоперационного панкреатита

Для профилактики послеоперационного панкреатита препарат Октреотид-депо в дозе 10 или 20 мг вводится однократно не ранее, чем за 5 дней и не позднее, чем за 10 дней до предполагаемого оперативного вмешательства.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

По данным исследования, при п/к введении октреотида не требуется коррекции дозы у пациентов в возрасте ≥ 65 лет. Таким образом, не требуется коррекции дозы препарата Октреотид-депо у данной категории пациентов.

Пациенты с почечной недостаточностью

При п/к введении препарата Октреотид-депо не отмечается изменения AUC (площади под кривой «концентрация-время») у пациентов с нарушением функции почек. Таким образом, не требуется коррекции дозы препарата Октреотид-депо у данной категории пациентов.

Пациенты с печеночной недостаточностью

По данным исследования, при п/к и внутривенном (в/в) введении октреотида выведение может быть нарушено у пациентов с циррозом печени в отличие от пациентов с жировой дистрофией печени. Благодаря широкому терапевтическому диапазону препарата Октреотид-депо, не требуется коррекции его дозы у пациентов с циррозом печени.

Дети

Существует ограниченный опыт применения октреотида у детей. Безопасность и эффективность октреотида у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены.

Способ применения

Препарат Октреотид-депо следует вводить только глубоко внутримышечно (в/м), в ягодичную мышцу. При повторных инъекциях левую и правую стороны следует чередовать. С целью минимизации риска развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта инъекции следует проводить через как можно больший промежуток времени после приема пищи, т.е. между приемами пищи или перед сном.

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

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует с осторожностью применять препарат Октреотид-депо при холелитиазе, сахарном диабете; при одновременном применении с препаратами с узким терапевтическим индексом, метаболизм которых осуществляется с участием изофермента CYP3A4 (например, хинидин, терфинадин), при беременности и в период грудного вскармливания. При опухолях гипофиза, секретирующих ГР, необходимо тщательное наблюдение за пациентами, так как возможно увеличение размеров опухоли с развитием таких серьезных осложнений, как сужение полей зрения. В этих случаях следует рассмотреть необходимость применения других методов лечения.

На фоне применения октреотида отмечалось снижение концентрации витамина B₁₂ и отклонение показателей теста всасывания цианокобаламина (тест Шиллинга) от нормы. При

применении депо-формы октреотида у пациентов с дефицитом витамина В₁₂ в анамнезе рекомендуется контролировать его концентрацию.

Меры предосторожности при применении

Общие рекомендации

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

Поскольку снижение концентрации гормона роста и нормализация концентрации ИФР-1 на фоне терапии октреотидом может приводить к восстановлению репродуктивной функции у женщин с акромегалией, при применении препарата пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует применять надежные методы контрацепции.

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

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

При применении препарата часто отмечалось развитие брадикардии.

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

На фоне терапии октреотидом очень часто отмечается развитие холелитиаза, который может сопровождаться холестазом и расширением желчных протоков. Кроме того, в пострегистрационный период сообщалось о случаях холангита, являющегося осложнением холелитиаза, у пациентов, принимающих депо-форму октреотида.

Всем пациентам следует проводить ультразвуковое исследование желчного пузыря перед началом лечения депо-формой октреотида, а также каждые 6 месяцев в процессе лечения.

Нарушение питания

У некоторых пациентов октреотид может изменять абсорбцию жиров в кишечнике.

На фоне применения октреотида отмечалось снижение концентрации витамина В₁₂ и отклонение показателей теста всасывания цианокобаламина (тест Шиллинга) от нормы. При применении депо-формы октреотида у пациентов с дефицитом витамина В₁₂ в анамнезе рекомендуется контролировать его концентрацию.

Метаболизм глюкозы

В связи с ингибирующим влиянием препарата на ГР, глюкагон и инсулин, возможно развитие нарушения метаболизма глюкозы в виде постпрандиального нарушения толерантности к глюкозе, а в некоторых случаях – развитие персистирующей гипергликемии в результате длительного применения препарата. Отмечены также случаи развития гипогликемии.

У пациентов с сахарным диабетом 1 типа депо-форма октреотида может влиять на обмен глюкозы и уменьшать потребность в инсулине.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и пациентов без нарушений углеводного обмена, п/к инъекции октреотида могут приводить к увеличению постпрандиальной гликемии. В связи с этим рекомендуется контролировать концентрацию глюкозы в крови и в случае необходимости корректировать гипогликемическую терапию.

У пациентов с инсулиномами на фоне лечения октреотидом может отмечаться увеличение выраженности и продолжительности гипогликемии (это связано с более выраженным подавляющим влиянием на секрецию ГР и глюкагона, чем на секрецию инсулина, а также с меньшей длительностью ингибирующего воздействия на секрецию инсулина). Следует тщательно наблюдать таких пациентов.

Рекомендации по своевременному выявлению камней желчного пузыря и ведению пациентов во время лечения депо-формой октреотида

1. Всем пациентам следует проводить ультразвуковое исследование желчного пузыря перед началом лечения.
2. Во время лечения депо-формой октреотида следует проводить повторное ультразвуковое исследование желчного пузыря предпочтительно с интервалом в 6 месяцев.
3. При наличии камней желчного пузыря до начала терапии препаратом, возможность проведения терапии следует оценивать индивидуально, исходя из отношения возможного риска к потенциальной пользе.

Нет данных об ухудшении течения уже существующей желчнокаменной болезни при применении депо-формы октреотида.

Рекомендации при образовании камней желчного пузыря при применении депо-формы октреотида

1. Бессимптомные камни желчного пузыря.

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

2. Камни желчного пузыря с клинической симптоматикой.

В зависимости от соотношения польза/риск следует прекратить или продолжить терапию препаратом. Лечение пациента с камнями желчного пузыря, сопровождающимися клинической симптоматикой, должно соответствовать принятым стандартам терапии. Медикаментозное лечение включает применение комбинаций препаратов желчных кислот (например, хенодезоксихолевая кислота в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой или монотерапия урсодезоксихолевой кислотой) с ультразвуковым контролем до полного исчезновения камней.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 дозу (10 мг, 20 мг, 30 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, препаратов для коррекции водно-электролитного баланса при их одновременном применении с октреотидом.

Может возникнуть необходимость коррекции дозы инсулина или гипогликемических препаратов при их одновременном применении с октреотидом.

Октреотид уменьшает всасывание из кишечника циклоспорина и замедляет всасывание циметидина.

Одновременное применение октреотида и бромокриптина увеличивает биодоступность последнего.

Имеются данные о том, что аналоги соматостатина могут уменьшать метаболический клиренс веществ, метаболизм которых осуществляется с участием ферментов системы цитохрома P450, что может быть обусловлено подавлением ГР. Поскольку нельзя исключить, что октреотид может также обладать этим эффектом, следует соблюдать осторожность при применении препаратов, метаболизирующихся при участии изофермента CYP3A4 и имеющих узкий диапазон терапевтических концентраций (например, хинидин, терфенадин).

Совместное применение с аналогами соматостатина, меченными радиоактивным изотопом

Соматостатин и его аналоги, такие как октреотид, конкурентно связываются с рецепторами соматостатина и могут влиять на эффективность радиоактивных аналогов соматостатина.

Не следует применять депо-форму октреотида как минимум в течение 4 недель до начала применения оксодотреотида лютеция (^{177}Lu) – радиофармацевтического препарата, связывающегося с рецепторами соматостатина (препарат Лютатера®). При необходимости пациенты могут применять аналоги соматостатина короткого действия, однако следует избегать их применения за 24 часа до введения оксодотреотида лютеция (^{177}Lu).

После приема оксодотреотида лютеция (^{177}Lu) возобновление применения депо-формы октреотида возможно в течение 4–24 часов и вновь должно быть прекращено за 4 недели до следующего приема оксодотреотида лютеция (^{177}Lu).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение октреотида при беременности не изучалось. Имеется ограниченный опыт применения препарата у беременных пациенток с акромегалией в клинической практике (в половине случаев исход беременности неизвестен). Большинство беременных пациенток получали терапию октреотидом в первом триместре беременности (октреотид 100–300 мкг/сут подкожно (п/к) или депо-форма октреотида 20–30 мг в месяц).

Приблизительно в 70 % случаев с известным исходом пациентки самостоятельно приняли решение продолжать терапию препаратом во время беременности. У большинства пациенток (случаи с известным исходом) беременность завершилась рождением здоровых детей, однако сообщалось также о нескольких самопроизвольных абортах в первом триместре и случаях искусственного прерывания беременности.

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

Применять препарат во время беременности следует только в случае крайней необходимости (см. раздел 5.3.).

Лактация

Неизвестно, проникает ли октреотид в грудное молоко у человека. При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания кормление грудью следует прекратить (см. раздел 5.3.).

Фертильность

Неизвестно, влияет ли октреотид на фертильность у людей (см. раздел 5.3.).

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Основными нежелательными явлениями (НЯ), отмечавшимися при применении октреотида были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и нервной системы, нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей, а также нарушения со стороны обмена веществ и питания.

В клинических исследованиях наиболее часто при применении препарата наблюдались диарея, боль в животе, тошнота, вздутие живота, головная боль, холелитиаз, гипергликемия и запор.

Также часто отмечались головокружение, боль различной локализации, нарушение коллоидной стабильности желчи (образование микрокристаллов холестерина), нарушения функции щитовидной железы (снижение концентрации тиреотропного гормона, общего и свободного тироксина), мягкая консистенция стула, снижение толерантности к глюкозе, рвота, астения и гипогликемия.

Табличное резюме нежелательных реакций

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

Для определения частоты нежелательных явлений, выявленных в ходе клинических исследований, использованы следующие критерии:

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).

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Частота неизвестна	Тромбоцитопения*
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	Анафилактические реакции*, аллергические реакции/реакции гиперчувствительности*
Эндокринные нарушения	Часто	Гипотиреоз/нарушение функции щитовидной железы (снижение концентрации тиреотропного гормона, общего и свободного тироксина)
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Гипергликемия
	Часто	Гипогликемия, нарушение толерантности к глюкозе, анорексия

	Нечасто	Дегидратация
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Головокружение
Нарушения со стороны сердца	Часто	Брадикардия
	Нечасто	Тахикардия
	Частота неизвестна	Аритмия*
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Одышка
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Диарея, боль в животе, тошнота, запор, вздутие живота
	Часто	Диспепсия, рвота, чувство наполнения/тяжести в животе, стеаторея, мягкая консистенция стула, изменение цвета стула
	Редко	Болезненность при пальпации живота.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень часто	Холелитиаз
	Часто	Холецистит, нарушение коллоидной стабильности желчи (образование микрокристаллов холестерина), гипербилирубинемия
	Частота неизвестна	Острый панкреатит*, 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	Реакция в месте введения: покалывание, жжение, гиперемия, боль и отечность в месте инъекции (продолжающиеся, как правило, не более 15 минут после инъекции и менее выраженные при введении суспензии препарата)

		комнатной температуры или при введении меньшего объема суспензии с большой концентрацией)
	Часто	Астения
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Увеличение активности «печеночных» трансаминаз
	Частота неизвестна	Увеличение активности щелочной фосфатазы и гамма- глутамилтрансферазы*

* – Нежелательные реакции в постмаркетинговом периоде, получены на основании добровольных спонтанных сообщений из популяции неизвестной численности.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушения метаболизма и питания

При применении препарата в редких случаях могут отмечаться явления, напоминающие острую кишечную непроходимость: прогрессирующее вздутие живота, выраженная боль в эпигастриальной области, напряжение брюшной стенки и мышечный дефанс.

Несмотря на то, что выведение жиров с калом может увеличиваться, до настоящего времени нет доказательств того, что длительное лечение октреотидом может приводить к развитию дефицита питания вследствие нарушений всасывания (мальабсорбция).

Нарушение со стороны желчного пузыря и сопутствующие реакции

Аналоги соматостатина демонстрируют способность ингибировать сокращение желчного пузыря и снижение секреции желчи, что может привести к нарушению функции желчного пузыря и возникновению осадка.

У 15–30 % пациентов, получавших лечение октреотидом п/к в течение длительного времени, было отмечено появление камней в желчном пузыре. Распространенность в общей популяции (возраст 40–60 лет) составляет 5–20 %. Опыт длительного применения депо-формы октреотида у пациентов с акромегалией и опухолями ЖКТ и поджелудочной железы свидетельствует о том, что применение депо-формы октреотида, в сравнении с п/к введением октреотида, не приводит к увеличению частоты образования камней желчного пузыря.

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

Панкреатит

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

Нарушения со стороны сердца

Брадикардия является часто возникающим нежелательным явлением 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,

низковольтный тип ЭКГ, смещение переходной зоны, раннее нарастание высоты зубца R на ЭКГ в грудных отведениях и неспецифические изменения сегмента ST и зубца T. Поскольку у данной категории пациентов отмечались сопутствующие заболевания сердца, причинно-следственная связь между применением октреотида ацетата и развитием данных нежелательных явлений не установлена.

Реакции гиперчувствительности и анафилактические реакции

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

Реакции в месте введения

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

Тромбоцитопения

Случаи развития тромбоцитопении были отмечены в ходе пострегистрационного применения октреотида, в особенности при в/в введении у пациентов с циррозом печени, и при применении депо-формы октреотида. 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.

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

или npr@roszdravnadzor.gov.ru.

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

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

При применении депо-формы октреотида в дозе от 60 мг в месяц до 90 мг каждые 2 недели у пациентов со злокачественными новообразованиями препарат в целом переносился хорошо; однако отмечались следующие нежелательные явления: частое мочеиспускание, повышенная утомляемость, депрессия, тревога и снижение концентрации внимания.

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

Препарат Октреотид-депо синтетический октапептид, являющийся производным естественного гормона соматостатина и обладающий сходными с ним фармакологическими эффектами, но значительно большей продолжительностью действия. Депо-форма октреотида подавляет патологически повышенную секрецию ГР, а также высвобождение ГР, вызываемое аргинином, физической нагрузкой и инсулиновой гипогликемией. Препарат подавляет также секрецию пептидов гастро-энтеро-панкреатической системы (например, вызываемую приемом пищи секрецию инсулина, глюкагона, гастрина) и серотонина. Также депо-форма октреотида подавляет секрецию инсулина и глюкагона, стимулируемую аргинином. Кроме того, депо-форма октреотида подавляет секрецию тиреотропина, вызываемую тиреолиберинном.

В отличие от соматостатина, октреотид подавляет секрецию ГР в большей степени, чем секрецию инсулина, и его введение не сопровождается эффектом рикошета в виде гиперсекреции гормонов (например, ГР у пациентов с акромегалией).

Фармакодинамические эффекты

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

У большинства пациентов с акромегалией депо-форма октреотида существенно уменьшает выраженность таких симптомов, как головная боль, повышенное потоотделение, парестезии, чувство усталости, боли в костях и суставах, карпальный туннельный синдром. В отдельных клинических случаях лечение депо-формой октреотида пациентов с аденомами гипофиза, секретирующими ГР, приводило к уменьшению размеров опухолей.

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

Депо-форма октреотида в дозе 30 мг каждые 4 недели замедляет рост опухоли у пациентов с секретирующими и несекретирующими распространенными (метастатическими) нейроэндокринными опухолями тощей, подвздошной, слепой, восходящей ободочной, поперечной ободочной кишки и червеобразного отростка, или метастазами нейроэндокринных опухолей без первично выявленного очага. Препарат достоверно увеличивал время до прогрессирования у данной категории пациентов: медиана времени до прогрессирования составила 14,3 мес по сравнению с 6 мес в группе плацебо. Через 6 мес лечения стабилизация наблюдалась у 66 % пациентов в группе депо-формы октреотида и 37 % пациентов в группе плацебо. Препарат был эффективен в увеличении времени до прогрессирования, как для секретирующих, так и для несекретирующих нейроэндокринных опухолей.

При карциноидных опухолях применение октреотида может приводить к уменьшению выраженности симптомов заболевания, в первую очередь, таких как приливы и диарея. Во

многих случаях клиническое улучшение сопровождается снижением концентрации серотонина в плазме и экскреции 5-гидроксииндолуксусной кислоты с мочой.

При опухолях, характеризующихся гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида (ВИПомы), применение октреотида приводит у большинства пациентов к уменьшению тяжелой секреторной диареи, которая характерна для данного состояния, что, в свою очередь, приводит к улучшению качества жизни пациента. Одновременно происходит уменьшение сопутствующих нарушений электролитного баланса, например, гипокалиемии, что позволяет отменить энтеральное и парентеральное введение жидкости и электролитов. По данным компьютерной томографии у некоторых пациентов отмечается замедление или остановка прогрессирования опухоли и уменьшение ее размеров, и особенно метастатических очагов в печени. Клиническое улучшение обычно сопровождается уменьшением (вплоть до нормальных значений) концентрации вазоактивного интестинального пептида (ВИП) в плазме.

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

При гастриномах/синдроме Золлингера-Эллисона при применении октреотида в качестве монотерапии или в комбинации с блокаторами H₂-рецепторов и ингибиторами протонного насоса возможно снижение образования соляной кислоты в желудке и развитие клинического улучшения, включая снижение проявлений диареи. Возможно также уменьшение выраженности и других симптомов, вероятно связанных с синтезом пептидов опухолью, в том числе приливов. У некоторых пациентов отмечается снижение концентрации гастрина в плазме.

У пациентов с инсулиномами октреотид уменьшает уровень иммунореактивного инсулина в крови.

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После в/м введения концентрация депо-формы октреотида в сыворотке достигает кратковременного начального пика в течение 1 часа, после чего прогрессивно снижается в течение 24 часов до неопределяемых значений. После начального пика, отмечаемого в 1-й день, концентрация октреотида в последующие 7 дней у большинства пациентов остается в пределах субтерапевтических значений.

После этого концентрации октреотида вновь возрастают, достигают “плато” примерно на 14-й день и остаются относительно постоянными в течение последующих 3–4 недель. Значение пика концентрации в 1-й день ниже, чем уровни, отмечаемые в фазу “плато”. В 1-й день высвобождается не более 0,5 % от всего количества активного вещества. Примерно после 42-го дня концентрации октреотида медленно снижаются, что происходит одновременно с конечным этапом деградации полимерного матрикса лекарственной формы.

После введения пациентам акромегалией депо-формы октреотида в разовых дозах 10 мг, 20 мг и 30 мг концентрации октреотида в фазе “плато” составили 358 нг/л, 926 нг/л и 1710 нг/л соответственно. Равновесные концентрации октреотида в сыворотке, достигнутые после проведения трех инъекций депо-формы октреотида в дозах 20 мг и 30 мг с 4-недельными интервалами, были примерно в 1,6–1,8 раза выше и составили 1557 нг/л и 2384 нг/л соответственно.

У пациентов с карциноидными опухолями, которым были проведены многократные инъекции депо-формы октреотида в дозах 10, 20 и 30 мг с 4-недельными интервалами, средние (и медианные) значения равновесной концентрации октреотида в сыворотке возрастали линейно по мере увеличения дозы и составили 1231 (894) нг/л, 2620 (2270) нг/л и 3928 (3010) нг/л соответственно. При применении депо-формы октреотида в течение 28 месяцев (1 инъекция в месяц) не было выявлено кумуляции октреотида сверх той, которую можно ожидать вследствие частичного перекрывания фармакокинетических кривых. Фармакокинетический профиль октреотида после инъекции отражает профиль его высвобождения из полимерного матрикса и его биodeградацию.

Распределение

После высвобождения в системный кровоток распределение октреотида происходит в соответствии с его фармакокинетическими свойствами, которые описаны для лекарственной формы для п/к введения. Объем распределения октреотида при равновесном состоянии составляет 0,27 л/кг. Связь с белками плазмы составляет 65 %. С форменными элементами крови октреотид не связывается.

Элиминация

Общий плазменный клиренс составляет 160 мл/мин.

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях у животных репродуктивной токсичности не выявлено.

У некоторых особей крыс было зафиксировано переходящее замедление роста, возможно являющееся особенностью эндокринного профиля данного вида.

В исследованиях у животных отмечалось проникновение октреотида в молоко.

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

DL-молочной и гликолевой кислот сополимер

Маннитол

Кармеллоза натрия

Полисорбат 80

Растворитель для приготовления суспензии (маннитол раствор для инъекций 0,8 %):

Маннитол

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Срок годности лиофилизата 3 года.

Срок годности растворителя 5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре не выше 8 °С.

Растворитель: в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

Лиофилизат, содержащий 10 мг, 20 мг или 30 мг октреотида, помещают во флаконы темного нейтрального стекла или темного стекла первого гидролитического класса, укупоренные пробками лиофильными из бромбутилового каучука, и обкатанные алюминиево-пластиковыми колпачками. На флаконы наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 2,0 мл растворителя (маннитол раствор для инъекций 0,8 %) помещают в ампулы из бесцветного нейтрального стекла или из стекла первого гидролитического класса, имеющие кольцо натяжения для вскрытия или точку разлома. На каждую ампулу наклеивают самоклеящуюся этикетку.

В контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки из полиэтилентерефталата и покровного материала помещают:

- 1 флакон с препаратом;
- 1 ампулу с растворителем (2 мл);
- 1 шприц однократного применения, вместимостью 5 мл;
- 1 стерильную иглу для инъекции размером 0,8 × 40 мм (упакованную в упаковку в комплекте со шприцем);
- 1 стерильную иглу для растворителя размером 1,2 × 50 мм;
- 2 спиртовые салфетки.

На покровный материал наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Комплект рассчитан на одну инъекцию.

1 контурную ячейковую упаковку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную. На пачку наносят маркировку типографским способом.

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

Флакон с препаратом, шприц и иглы уничтожают отдельно.

Правила приготовления суспензии и введения препарата

- Препарат вводится только внутримышечно.
- Суспензию для в/м инъекции готовят с помощью прилагаемого растворителя непосредственно перед введением.
- Препарат должен готовиться и вводиться только специально обученным медицинским персоналом.
- Перед инъекцией ампулу с растворителем и флакон с препаратом необходимо достать из холодильника и довести до комнатной температуры (требуется 30–50 мин).
- Флакон с препаратом Октреотид-депо держите строго вертикально. Легко постукивая по флакону, добейтесь, чтобы весь лиофилизат находился на дне флакона.
- Вскройте упаковку со шприцом, присоедините к шприцу иглу размером 1,2 × 50 мм для забора растворителя.
- Вскройте ампулу с растворителем и наберите в шприц все содержимое ампулы с растворителем, установите шприц на дозу 2,0 мл.
- Снимите пластиковую крышечку с флакона, содержащего лиофилизат.
- Продезинфицируйте резиновую пробку флакона спиртовой салфеткой. Введите иглу во флакон с лиофилизатом через центр резиновой пробки и осторожно введите растворитель по внутренней стенке флакона, не касаясь иглой содержимого флакона. Выньте шприц из флакона.
- Флакон должен оставаться неподвижным до полного пропитывания растворителем лиофилизата и образования суспензии (примерно на 3–5 минут). После чего, не переворачивая флакон, следует проверить наличие сухого лиофилизата у стенок и дна флакона. При обнаружении сухих остатков лиофилизата оставляют флакон до полного пропитывания.
- После того, как Вы убедились в отсутствии остатков сухого лиофилизата, содержимое флакона следует осторожно перемешать круговыми движениями в течение 30–60 секунд до образования однородной суспензии. Не переворачивайте и не встряхивайте флакон, это может привести к выпадению хлопьев и непригодности суспензии.
- Быстро вставьте иглу через резиновую пробку во флакон. Затем срез иглы опускают вниз и, наклонив флакон под углом 45 градусов, медленно наберите в шприц суспензию полностью. Не переворачивайте флакон при наборе. Небольшое количество препарата может оставаться на стенках и дне флакона. Расход на остаток на стенках и дне флакона учитывается.
- Сразу после набора суспензии замените иглу с розовым павильоном на иглу с зеленым павильоном (0,8 × 40 мм), аккуратно переверните шприц и удалите из шприца воздух.
- Суспензию препарата Октреотид-депо следует вводить немедленно после приготовления.
- Суспензия препарата Октреотид-депо не должна смешиваться ни с каким другим лекарственным средством в одном шприце.
- При помощи спиртовой салфетки продезинфицируйте место инъекции.
- Введите иглу глубоко в ягодичную мышцу, затем слегка оттяните поршень шприца назад, чтобы убедиться в том, что нет повреждений сосуда. Введите суспензию внутримышечно медленно с постоянным нажимом на поршень шприца.
- При попадании в кровеносный сосуд следует поменять место инъекции и иглу.
- При закупоривании иглы, заменяют ее другой иглой такого же диаметра.
- При повторных инъекциях левую и правую стороны следует чередовать.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фарм-Синтез»

Юридический адрес: 121357, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Можайский, ул. Вере́йская, д. 29, стр. 134, этаж 4, ком. 22

Телефон: +7 (495) 796-94-33

Адрес электронной почты: info@pharm-sintez.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фарм-Синтез»

Юридический адрес: 121357, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Можайский, ул. Вере́йская, д. 29, стр. 134, этаж 4, ком. 22

Адрес: 121357, Россия, г. Москва, ул. Вере́йская, д. 29, стр. 134, офис А403

Телефон: +7 (495) 796-94-33

Адрес электронной почты: info@pharm-sintez.ru; npr@pharm-sintez.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Октреотид-депо доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).