

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

Октреокс, 0,05 мг/мл, раствор для инфузий и подкожного введения

Октреокс, 0,1 мг/мл, раствор для инфузий и подкожного введения

Октреокс, 0,2 мг/мл, раствор для инфузий и подкожного введения

Октреокс, 0,3 мг/мл, раствор для инфузий и подкожного введения

Октреокс, 0,5 мг/мл, раствор для инфузий и подкожного введения

Октреокс, 0,6 мг/мл, раствор для инфузий и подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: октреотид.

Октреокс, 0,05 мг/мл, раствор для инфузий и подкожного введения

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

Октреокс, 0,1 мг/мл, раствор для инфузий и подкожного введения

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

Октреокс, 0,2 мг/мл, раствор для инфузий и подкожного введения

1 мл препарата (1 флакон) содержит 0,2 мг октреотида (в виде ацетата).

Октреокс, 0,3 мг/мл, раствор для инфузий и подкожного введения

1 мл препарата (1 флакон) содержит 0,3 мг октреотида (в виде ацетата).

Октреокс, 0,5 мг/мл, раствор для инфузий и подкожного введения

1 мл препарата (1 флакон) содержит 0,5 мг октреотида (в виде ацетата).

Октреокс, 0,6 мг/мл, раствор для инфузий и подкожного введения

1 мл препарата (1 флакон) содержит 0,6 мг октреотида (в виде ацетата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инфузий и подкожного введения.

Прозрачный бесцветный раствор.

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

Препарат Октреокс показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- 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;
 - ВИПомы;
 - глюкагономы;
 - гастриномы/синдромом Золлингера-Эллисона – как правило, в комбинации с ингибиторами протонной помпы и блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов;
 - инсулиномы (для контроля гипогликемии в предоперационном периоде, а также для поддерживающей терапии);
 - соматолибериномы (опухоли, характеризующиеся гиперпродукцией релизинг-фактора ГР).

Препарат Октреокс 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 п/к 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 в день. У пациентов, получающих препарат Октреокс в стабильной дозе, определение концентрации ИФР-1 и/или ГР следует

проводить каждые 6 месяцев. Если после месяца лечения препаратом Октреокс 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 п/к 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 Октреокс 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 п/к 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 недели лечения препаратом Октреокс в дозе 0,25 мг 3 раза в день улучшения не наступает, терапию следует прекратить.

Профилактика осложнений после операций на поджелудочной железе

Для профилактики осложнений после операций на поджелудочной железе препарат вводят п/к 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 в/в инфузии в течение 5 дней. Препарат Октреокс 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, в течение 5 дней до 0,050 мг/ч в виде непрерывной в/в инфузии (см. раздел 4.9).

Особые группы пациентов

Пациенты в возрасте ≥ 65 лет

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

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозирования не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

Опыт применения препарата Октреокс у детей очень ограничен.

Способ применения

Подкожное введение

Перед самостоятельным проведением п/к инъекций препарата Октреокс врачу или медицинской сестре следует обучить пациента правильной технике проведения данной 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. Флаконы следует открывать непосредственно перед введением препарата; неиспользованный раствор следует утилизировать.

Внутривенное введение

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

Октреотид в течение 24 часов сохраняет физическую и химическую стабильность в стерильном 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе декстрозы (глюкозы). Однако, в связи с тем, что препарат Октреокс может влиять на обмен глюкозы, предпочтительно использовать физиологический раствор. Приготовленный раствор сохраняет физическую и химическую стабильность при температуре ниже 25°C по меньшей мере в течение 24 часов.

Во избежание микробного загрязнения раствор предпочтительно использовать непосредственно после приготовления. Если раствор не использован непосредственно после приготовления, его следует хранить при температуре от 2 до 8°C не более 24 часов.

Перед применением раствор следует выдержать при комнатной температуре.

Общее время между разведением, хранением в холодильнике и окончанием введения раствора не должно превышать 24 часа.

При необходимости в/в введения препарата Октреокс содержимое одного флакона, содержащего 0,5 мг октреотида, следует развести в 60 мл 0,9% раствора натрия хлорида; приготовленный раствор следует вводить в/в капельно. Инфузию повторяют необходимой

частотой в соответствии с рекомендованной длительностью лечения. Возможно в/в введение раствора препарата и в более низкой концентрации.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами за исключением упомянутых 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

При применении препарата следует соблюдать осторожность при холелитиазе, сахарном диабете; при одновременном применении с препаратами с узким терапевтическим индексом, метаболизм которых осуществляется с участием изофермента CYP3A4 (например, хинидин, терфенадин).

Общие рекомендации

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

Поскольку 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 октреотида 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 B₁₂ и отклонение показателей теста всасывания кобаламина (тест Шиллинга) от нормы.

При применении октреотида у пациентов с дефицитом витамина B₁₂ в анамнезе рекомендуется контролировать его концентрацию.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

На фоне применения октреотида 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 Октреокс. 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 препарата Октреокс

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 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 Октреокс может приводить к прандиальной гипергликемии. При применении препарата Октреокс 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Может возникнуть необходимость коррекции дозы бета-адреноблокаторов, блокаторов «медленных» кальциевых каналов, препаратов для коррекции водно-электролитного баланса при их одновременном применении с октреотидом.

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

Октреотид уменьшает всасывание циклоспорина и замедляет всасывание циметидина.

Одновременное применение октреотида и бромкриптина 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 Октреокс за 24 часа до введения оксодотреотида лютеция (^{177}Lu) – радиофармацевтического препарата, связывающего с рецепторами соматостатина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение октреотида при беременности не изучалось. Имеется ограниченный опыт применения препарата у беременных с акромегалией в клинической практике (в половине случаев исход беременности неизвестен). Большинство беременных пациенток получали терапию октреотидом в первом триместре беременности (в виде п/к инъекции в дозе 100-300 мкг/сут или в/м введения октреотида с пролонгированным высвобождением 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.

Применять препарат при беременности следует только в случае крайней необходимости.

Лактация

Неизвестно, проникает ли октреотид в грудное молоко у людей. В исследованиях у животных отмечалось выделение препарата с молоком. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

В исследованиях у животных репродуктивной токсичности 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.

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

Нет данных о влиянии терапии октреотидом 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 октреотида наблюдались диарея, боль в животе, тошнота, вздутие живота, головная боль, холелитиаз, гипергликемия и запор. Также часто отмечались головокружение, боль различной локализации, нарушение коллоидной стабильности желчи (образование микрокристаллов холестерина), нарушение функции щитовидной железы (уменьшение концентрации тиреотропного гормона, общего и свободного тироксина), мягкая консистенция стула, снижение толерантности к глюкозе, рвота, астения и гипогликемия.

Табличное резюме нежелательных реакций

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 препарата 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	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	частота неизвестна	тромбоцитопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	частота неизвестна	аллергические реакции, реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции
<i>Эндокринные нарушения</i>	часто	гипотиреоз, нарушение функции щитовидной железы (уменьшение концентрации тиреотропного гормона, общего и свободного тироксина)

<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	очень часто	гипергликемия
	часто	гипогликемия, нарушение толерантности к глюкозе, уменьшение аппетита
	нечасто	дегидратация
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	очень часто	головная боль
	часто	головокружение
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	часто	брадикардия
	нечасто	тахикардия
	частота неизвестна	аритмии
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	часто	одышка
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	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
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	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
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	часто	зуд, кожная сыпь, алоpecia
	частота неизвестна	крапивница
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	очень часто	реакции в месте введения (например, боль, парестезии, эритемы)

	часто	астения
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	часто	увеличение активности «печеночных» трансаминаз
	частота неизвестна	увеличение активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы

Описание отдельных нежелательных явлений

Нарушения со стороны ЖКТ, обмена веществ и питания

При применении препарата в редких случаях могут наблюдаться 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.

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 препарата Октреокс оценивается в 15–30 %. Частота в общей популяции – 5–20 %. Наличие камней в желчном пузыре или билиарного сладжа у пациентов, получающих терапию препаратом Октреокс, 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 Октреокс комнатной температуры или введением меньших объемов препарата с более высокой концентрацией.

Нарушения со стороны сердца

Брадикардия является часто возникающим нежелательным явлением при применении аналогов соматостатина. По данным ЭКГ исследования на фоне применения препарата у пациентов с акромегалией и карциноидным синдромом наблюдались удлинение интервала QT, отклонение электрической оси сердца, ранняя реполяризация, низковольтажный тип ЭКГ, смещение переходной зоны, ранний зубец Р и неспецифические изменения сегмента ST и зубца Т. Поскольку у данной категории пациентов отмечались сопутствующие заболевания сердца, причинно-следственная связь между применением октреотида и развитием данных нежелательных явлений не установлена.

Панкреатит

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

Реакция гиперчувствительности и анафилактические реакции

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

Тромбоцитопения

В пострегистрационном периоде применения октреотида отмечались случаи развития тромбоцитопении, в особенности при 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»:

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория

Адрес: 220045, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корпус 15, 8 этаж

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by/>

Республика Казахстан

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»
Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения
Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: 8 (7172) 78-98-28

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz/>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800-800-26-26, +996-312-21-92-88

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.kg/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Сообщалось об отдельных случаях передозировки октреотидом у детей и взрослых в клинической практике. При случайном применении препарата у взрослых в дозе 2400–6000 мкг/сут в/в капельно (скорость инфузии 100–250 мкг/час) или п/к (1000 мкг 3 раза в сутки), наблюдалось развитие аритмии, снижение артериального давления, внезапная остановка сердца, гипоксия головного мозга, панкреатит, стеатоз печени, диарея, слабость, заторможенность, уменьшение массы тела, гепатомегалия и лактоацидоз.

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

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 нежелательных реакций (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 и фармакодинамические эффекты

Действующее вещество препарата Октреокс, октреотид, является синтетическим октапептидом, производным естественного гормона соматостатина обладающим сходными с ним фармакологическими эффектами, но значительно большей продолжительностью действия. Октреотид подавляет секрецию гормона роста (ГР), как патологически повышенную, так и вызываемую аргинином, физической нагрузкой и инсулиновой гипогликемией. Октреотид подавляет также секрецию инсулина, глюкагона, гастрина, серотонина, как патологически повышенную, так и вызываемую приемом пищи; также подавляет секрецию инсулина и глюкагона, стимулируемую аргинином. Октреотид подавляет секрецию тиреотропина, вызываемую тиреолиберин.

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

размеров лечение препаратом может привести к некоторому уменьшению размеров опухоли.

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 октреотида может приводить к улучшению течения заболевания. Так, при карциноидных опухолях применение октреотида может приводить к уменьшению выраженности ощущения «приливов» крови к лицу, диареи, что во многих случаях сопровождается уменьшением концентрации серотонина в плазме крови и экскреции 5-гидроксииндолуксусной кислоты почками.

При опухолях, характеризующихся гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида (ВИПомы), применение октреотида приводит у большинства пациентов к уменьшению секреторной диареи тяжелой степени, и, соответственно, к улучшению качества жизни. Одновременно происходит уменьшение сопутствующих нарушений электролитного баланса, например, гипокалиемии, что позволяет отменить энтеральное и парентеральное введение жидкости и электролитов. У некоторых пациентов замедляется или останавливается прогрессирование опухоли, происходит уменьшение ее размеров, а также размеров метастазов в печень. Клиническое улучшение обычно сопровождается уменьшением концентрации вазоактивного интестинального пептида (ВИП) в плазме крови или ее нормализацией.

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. Препарат 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 гастриномами/синдромом Золлингера-Эллисона при применении октреотида в монотерапии или в комбинации с ингибиторами протонной помпы или блокаторами H₂-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 и злокачественными опухолями контроль гликемии может улучшаться и без одновременного продолжительного уменьшения концентрации инсулина в крови.

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

При рефрактерной диарее у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) применение октреотида приводит к полной или частичной нормализации стула примерно у 1/3 пациентов с диареей, не контролируемой адекватной терапией противомикробными и/или противодиарейными средствами.

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 препарата Октреокс 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 препарата 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 неизменном виде почками. Общий клиренс составляет 160 мл/мин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Молочная кислота

Маннитол

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 °C в оригинальной упаковке (флакон в пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Раствор для инфузий и подкожного введения.

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 1 мл препарата в бесцветные стеклянные флаконы типа I вместимостью от 2 до 4 мл, герметично укупоренные резиновыми (бромбутиловыми) пробками, обжатые алюминиевыми колпачками с предохранительными пластмассовыми крышечками типа «flip-off».

На флаконы наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1, 2, 5, 6, 10, 20 или 30 флаконов с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в пачку (если флаконов больше одного – пачка с перегородками) из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

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

Для в/в капельного введения препарата Октреокс: содержимое 1 флакона, содержащего 0,5 мг октреотида, следует развести в 60 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Поскольку октреотид может влиять на метаболизм глюкозы, препарат Октреокс не рекомендуется разводить раствором декстрозы (глюкозы).

Во избежание микробного загрязнения приготовленный раствор следует применять сразу после разведения. Неиспользованные остатки раствора следует уничтожить.

Утилизация

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

625059, Тюменская обл., г. Тюмень, тракт Велижанский 7 км, д. 2

Тел.: +7 (3452) 69-45-10

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

625059, Тюменская обл., г. Тюмень, тракт Велижанский 7 км, д. 2

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

Республика Беларусь

ТОО «Adalan»

220131, г. Минск, ул. Гамарника 30/395

Моб. тел. (24 часа): +3 752 955-12-510

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

Республика Казахстан

ТОО «Adalan»

050057, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, пав. 23, оф. 202

Тел: +7 (727)-269-54-59, +7 (727)-269-54-18

Моб. тел. (24 часа): +7 (701)-217-24-57

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz; b.satova@adalan.kz

Кыргызская Республика

ТОО «Adalan»

720016, г. Бишкек, с. Орто-Сай, ул. Иманалиева, д. 52

Моб. тел. (24 часа): +996-555-262-680

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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