

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: октреотид.

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

Каждый мл раствора содержит 0,2 мг октреотида (в виде ацетата).

Каждая ампула содержит 0,2 мг октреотида.

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

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

Каждый мл раствора содержит 0,3 мг октреотида (в виде ацетата).

Каждая ампула содержит 0,3 мг октреотида.

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

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

Каждый мл раствора содержит 0,6 мг октреотида (в виде ацетата).

Каждая ампула содержит 0,6 мг октреотида.

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 инфузий и подкожного введения.

Прозрачный бесцветный раствор без запаха.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

- Акромегалия

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

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

- Карциноидные опухоли с наличием карциноидного синдрома;
- Опухолей, характеризующихся гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида (ВИПома);
- Глюкагономы;
- Гастрономы/синдром Золлингера-Эллисона – как правило, в комбинации с ингибиторами протонной помпы и блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов;
- Инсулиномы (для контроля гипогликемии в предоперационном периоде, а также для поддерживающей терапии);
- Соматолибериномы (опухоли, характеризующиеся гиперпродукцией рилизинг-фактора ГР).

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

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Акромегалия

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 в стабильной дозе, определение концентрации ИФР-1 и/или ГР следует проводить каждые 6 месяцев. Если после одного месяца лечения препаратом ОКТРЕОТИД 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 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 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 вводят подкожно в дозе 0,1 мг 3 раза/сут на протяжении семи 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 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 внутривенной инфузии (см. раздел 4.9).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (> 65 лет)

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

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 у пациентов с нарушением функции печени.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы препарата ОКТРЕОТИД не требуется.

Дети

Опыт применения препарата ОКТРЕОТИД у детей очень ограничен.

Способ применения

Препарат ОКТРЕОТИД рекомендуется вводить подкожно или внутривенно.

Подкожное введение

Перед самостоятельным проведением подкожных инъекций препарата ОКТРЕОТИД 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. Ампулы 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 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 и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- холелитиаз,
- сахарный диабет,
- одновременное применение с препаратами с узким терапевтическим индексом, метаболизм которых осуществляется с участием изофермента цитохрома P450 (CYP) 3A4 (например, хинидин, терфинадин).

Особые указания

Общие рекомендации

При опухолях гипофиза, секретирующих ГР, необходимо тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат ОКТРЕОТИД, так как возможно увеличение размеров опухолей с развитием таких серьезных осложнений, 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 в течение длительного периода времени необходимо контролировать функцию щитовидной железы.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

При применении препарата отмечались случаи развития брадикардии (градация «часто»). Возможно возникновение необходимости уменьшения дозы бета-

адреноблокаторов, блокаторов «медленных» кальциевых каналов или препаратов, влияющих на водно-электролитный баланс.

Нарушение питания

У некоторых пациентов октреотид может изменять абсорбцию жиров в кишечнике.

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

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

На фоне применения препарата ОКТРЕОТИД 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. 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 существующей желчнокаменной болезни при применении препарата ОКТРЕОТИД.

Рекомендации при образовании камней желчного пузыря при применении препарата ОКТРЕОТИД

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 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 может приводить к прандиальной гипергликемии. При применении препарата ОКТРЕОТИД 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 существующим с сахарным диабетом 1 типа возможно изменение потребности в инсулине, в этих случаях необходим регулярный контроль концентрации глюкозы в крови.

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

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу (0,2, 0,3 или 0,6 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, инсулина или препаратов для лечения диабета при их одновременном применении с препаратом ОКТРЕОТИД.

Октреотид уменьшает всасывание циклоспорина и замедляет всасывание циметидина.

Одновременное применение октреотида и бромокриптина увеличивает биодоступность последнего.

Имеются данные, что аналоги соматостатина могут уменьшать метаболический клиренс веществ, путь превращения которых проходит с участием изоферментов CYP, что может быть обусловлено подавлением ГР. Поскольку нельзя исключить, что октреотид может также обладать этим эффектом, следует соблюдать осторожность при одновременном применении препаратов, метаболизирующихся при участии изофермента 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 за 24 ч 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 100–300 мкг/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. В исследованиях на животных введение октреотида не вызывало репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3).

Применять препарат ОКТРЕОТИД при беременности следует только в случае крайней необходимости.

Лактация

Неизвестно, проникает ли октреотид в грудное молоко у людей. В исследованиях на лактирующих животных показано выделение октреотида в грудное молоко. При необходимости применения препарата ОКТРЕОТИД в период грудного вскармливания кормление грудью следует прекратить.

Фертильность

Данные о влиянии октреотида на фертильность у людей отсутствуют. В исследованиях на животных показано отсутствие влияния октреотида на фертильность у самок и самцов (см. раздел 5.3).

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

Нет данных о влиянии препарата ОКТРЕОТИД на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентам, у которых на фоне применения препарата ОКТРЕОТИД возникло головокружение, необходимо воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Основными нежелательными реакциями, отмечавшимися при применении октреотида, были желудочно-кишечные нарушения, нарушения со стороны нервной системы, нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей, нарушения метаболизма 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

Возможные на фоне применения октреотида нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Нежелательные реакции внутри каждого системно-органного класса расположены в порядке убывания их серьезности с указанием частоты их возникновения (в рамках одной градации частоты).

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Частота неизвестна	Тромбоцитопения*
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	Аллергические реакции, реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции*
Эндокринные нарушения	Часто	Гипотиреоз, нарушение функции щитовидной железы (уменьшение концентрации тиреотропного гормона, общего и свободного тироксина)
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Гипергликемия
	Часто	Гипогликемия, нарушение толерантности к глюкозе, уменьшение аппетита
	Нечасто	Дегидратация
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Головокружение
Нарушения со стороны сердца	Часто	Брадикардия
	Нечасто	Тахикардия
	Частота неизвестна	Аритмии*

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
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, алоpecia
	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

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
	Частота неизвестна	Увеличение активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы*

*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 оценивается в 15–30 %. Частота в общей популяции – 5–20 %. Наличие камней в желчном пузыре или билиарного сладжа у пациентов, получающих терапию препаратом ОКТРЕОТИД, 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 мин. Неприятные ощущения в месте введения могут быть уменьшены введением раствора препарата

ОКТРЕОТИД 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 реакций 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 препарата Октреотид, 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 затрагивающих полость рта и дыхательные пути, а также 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 лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях

лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефоны: +7 (800) 550-99-03

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

[http: //www.roszdravnadzor.gov.ru/](http://www.roszdravnadzor.gov.ru/)

4.9. Передозировка

Симптомы

Сообщалось об отдельных случаях передозировки препаратом ОКТРЕОТИД у детей и взрослых в клинической практике. При случайном применении препарата у взрослых в дозе 2400–6000 мкг/сут внутривенно капельно (скорость инфузии 100–250 мкг/ч) или подкожно (1500 мкг 3 раза/сут), наблюдалось развитие аритмии, снижение артериального давления, внезапная остановка сердца, гипоксия головного мозга, панкреатит, стеатоз печени, диарея, слабость, заторможенность, уменьшение массы тела, гепатомегалия и лактоацидоз. Сообщалось о случаях атриовентрикулярной блокады (включая полную атриовентрикулярную блокаду) у пациентов, получающих более высокую дозу при внутривенном капельном введении (скорость инфузии 100 мкг/ч) и/или внутривенно струйно (50 мкг струйно с последующим непрерывным внутривенным капельным введением со скоростью 50 мкг/ч).

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

При подкожном введении препарата ОКТРЕОТИД 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

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 гипоталамуса и гипофиза и их аналоги; гормоны гипоталамуса; соматостатин и его аналоги; октреотид.

Код АТХ: N01CB02.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Действующее вещество препарата Октреотид, октреотид, является синтетическим октапептидом, производным естественного гормона соматостатина, обладающим сходными с ним фармакологическими эффектами, но значительно большей продолжительностью действия. Октреотид подавляет секрецию ГР, как патологически повышенную, так и вызываемую аргинином, физической нагрузкой и инсулиновой гипогликемией. Октреотид подавляет также секрецию инсулина, глюкагона, гастрина, серотонина, как патологически повышенную, так и вызываемую приемом пищи; также подавляет секрецию инсулина и глюкагона, стимулируемую аргинином. Октреотид 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 уменьшает 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 препарат 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 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 может приводить к улучшению течения заболевания. Так, при карциноидных опухолях применение препарата ОКТРЕОТИД 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 *ВИПомах* применение препарата ОКТРЕОТИД 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 препарата ОКТРЕОТИД приводит к уменьшению мигрирующей эритемы. Препарат ОКТРЕОТИД не оказывает существенного влияния на выраженность гипергликемии при сахарном диабете, при этом потребность в инсулине или пероральных гипогликемических препаратах обычно остается неизменной. Препарат вызывает уменьшение степени тяжести диареи, что сопровождается увеличением массы тела. Хотя уменьшение концентрации глюкагона в плазме крови под влиянием препарата ОКТРЕОТИД носит транзиторный характер, клиническое улучшение остается стабильным в течение всего периода применения препарата.

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

У пациентов с *инсулиномами* препарат ОКТРЕОТИД уменьшает концентрацию иммунореактивного инсулина в крови (этот эффект может быть кратковременным – около 2 ч). У пациентов с операбельными опухолями препарат 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 рилизинг-фактор гормона роста (соматолибериномами)*, препарат 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 препарата ОКТРЕОТИД 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 препарата ОКТРЕОТИД 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 препарата ОКТРЕОТИД 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 введения октреотид быстро и полностью всасывается. Максимальная концентрация октреотида в плазме крови отмечается через 30 мин.

Распределение

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

Элиминация

Средний $t_{1/2}$ октреотида после подкожной инъекции составляет 100 мин. После внутривенного введения выведение октреотида осуществляется в две фазы, с $t_{1/2} = 10$ и 90 мин соответственно. Большая часть октреотида выводится через кишечник, около 32 % выделяется в неизменном виде почками. Общий клиренс октреотида 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.

В исследованиях у животных не было выявлено отрицательного влияния октреотида на фертильность самцов и самок крыс при введении в дозе 1 мг/кг/сут.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

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

Маннитол

Молочная кислота

Натрия гидрокарбонат (для коррекции pH)

Вода для инъекций.

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

Маннитол

Молочная кислота

Натрия гидрокарбонат (для коррекции pH)

Вода для инъекций.

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

Маннитол

Молочная кислота

Натрия гидрокарбонат (для коррекции pH)

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 в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °C. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

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

1, 2, 4 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

5 или 10 ампул вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары с гофрированным вкладышем.

Упаковка для стационаров

10 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

50 или 100 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в коробку из картона гофрированного.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Приготовление раствора препарата

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

При необходимости внутривенного введения препарата ОКТРЕОТИД содержимое одной ампул, содержащих 0,5 мг октреотида, следует развести в 60 мл 0,9 % раствора натрия хлорида (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 «Эллара»

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

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

Адрес электронной почты: info@ellara.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Эллара»

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

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

Адрес электронной почты: info@ellara.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002288)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 03.05.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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