

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ОКТРЕОКС

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 007815-240122

СОГЛАСОВАНО

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Октреокс

**Международное непатентованное наименование:** октреотид

**Лекарственная форма:** раствор для внутривенного и подкожного введения

**Состав**

*1 мл препарата содержит:*

Компонент	Количество					
<i>Действующее вещество:</i>						
Октреотида ацетат	50	100	200	300	500	600
в пересчете на октреотид	мкг	мкг	мкг	мкг	мкг	мкг
<i>Вспомогательные вещества:</i>						
молочная кислота	3,4 мг	3,4 мг	3,4 мг	3,4 мг	3,4 мг	3,4 мг
маннитол	45,0 мг	45,0 мг	45,0 мг	45,0 мг	45,0 мг	45,0 мг
натрия гидрокарбонат	q. s. до рН 3,9-4,5	q. s. до рН 3,9-4,5	q. s. до рН 3,9-4,5	q. s. до рН 3,9-4,5	q. s. до рН 3,9-4,5	q. s. до рН 3,9-4,5
вода для инъекций	до 1 мл	до 1 мл	до 1 мл	до 1 мл	до 1 мл	до 1 мл

**Описание:** прозрачный бесцветный раствор.

**Фармакотерапевтическая группа:** соматостатина аналог синтетический.

**Код АТХ:** N01CB02

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Октреотид - это синтетический октапептид, являющийся производным естественного гормона соматостатина и обладающий сходными с ним фармакологическими свойствами, но значительно большей продолжительностью действия. Октреотид подавляет секрецию гормона роста (ГР), а также пептидов и серотонина, продуцируемых секреторными эндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы. У здоровых добровольцев октреотид, подобно соматостатину, подавлял секрецию ГР, вызываемую аргинином, физической нагрузкой и инсулиновой гипогликемией. Октреотид

подавляет секрецию инсулина, глюкагона, гастрина, серотонина, как патологически повышенную, так и вызываемую приемом пищи; он также подавляет секрецию инсулина и глюкагона, стимулируемую аргинином. Кроме того, октреотид подавляет секрецию тиреотропина, вызываемую тиреолиберинном.

В отличие от соматостатина, октреотид подавляет секрецию ГР в большей степени, чем секрецию инсулина, и его применение не сопровождается эффектом гиперсекреции гормонов по механизму отрицательной обратной связи (например, ГР у пациентов с акромегалией).

Применение октреотида до и после хирургических вмешательств на поджелудочной железе снижало частоту типичных послеоперационных осложнений (например, формирования свищей поджелудочной железы, абсцессов и развития сепсиса и послеоперационного острого панкреатита).

#### *Акромегалия*

У пациентов с акромегалией октреотид снижает концентрацию ГР и инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) в плазме крови. У большинства пациентов октреотид снижал выраженность клинических симптомов заболевания - головной боли, гипергидроза, парестезии, утомляемости, боли в суставах и карпального туннельного синдрома. У отдельных пациентов с аденомой гипофиза, применение октреотида приводило к уменьшению размеров опухоли.

#### *Секретирующие эндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы*

У пациентов с секретирующими эндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы в случаях недостаточной эффективности проведенной терапии (хирургическое вмешательство, эмболизация печеночной артерии, химиотерапия, в том числе стрептозотоцином и фторурацилом) применение октреотида может приводить к улучшению течения заболевания. Влияние октреотида на размер, прогрессирование и метастазирование опухоли четко не доказаны.

#### *Карциноидные опухоли*

Применение октреотида может приводить к уменьшению выраженности симптомов заболевания, особенно "приливов" крови к лицу и диареи. Во многих случаях клиническое улучшение сопровождается снижением концентрации серотонина в плазме и экскреции 5-гидроксииндолуксусной кислоты почками.

#### *Опухоли, характеризующиеся гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида (ВИПомы)*

Применение октреотида при ВИПоме в большинстве случаев приводит к уменьшению

тяжелой секреторной диарее, типичной для этого заболевания, 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. У некоторых пациентов замедлялось или останавливалось прогрессирование опухоли, происходило уменьшение ее размеров, а также размеров метастазов в печень. Клиническое улучшение обычно сопровождается уменьшением концентрации вазоактивного интестинального пептида (ВИП) в плазме до нормальных значений.

#### *Глюкагонома*

Применение октреотида в большинстве случаев приводит к значительному уменьшению мигрирующей эритемы, которая характерна для этого заболевания. Октреотид не оказывает существенного влияния на выраженность гипергликемии при сахарном диабете, при этом потребность в инсулине и пероральных гипогликемических препаратах обычно остается неизменной. Октреотид значительно уменьшает диарею, что сопровождается повышением массы тела. Хотя снижение концентрации глюкагона в плазме крови под влиянием октреотида носит транзиторный характер, клиническое улучшение остается стабильным в течение всего периода применения препарата.

У пациентов с *гастрономами/синдромом Золлингера-Эллисона* при применении октреотида в виде монотерапии или в комбинации с ингибиторами протонной помпы или блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов возможно снижение гиперсекреции соляной кислоты в желудке, снижение концентрации гастрина в плазме крови, а также уменьшение выраженности диареи и "приливов" крови к лицу.

У пациентов с *инсулиномами* октреотид уменьшает концентрацию иммунореактивного инсулина в крови (этот эффект может быть кратковременным - около 2 ч). У пациентов с операбельными опухолями октреотид может обеспечить восстановление и поддержание нормогликемии в предоперационном периоде. У пациентов с неоперабельными доброкачественными или злокачественными опухолями контроль гликемии может улучшаться и без одновременного продолжительного снижения концентрации инсулина в крови.

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

#### *Профилактика осложнений после операций на поджелудочной железе*

Исследования показали, что применение октреотида во время операции на поджелудочной

железе или после нее снижает частоту типичного послеоперационного осложнения, такого как образование свищей. Частота других послеоперационных осложнений, таких как развитие абсцесса, повышающего риск сепсиса и острого панкреатита, снижается в меньшей степени. В исследования принимали участие пациенты с проведенной плановой резекцией поджелудочной железы и/или панкреатоюностомией по поводу опухолей поджелудочной железы, периампулярной карциномы или хронического панкреатита.

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

После подкожного введения октреотид быстро и полностью всасывается. Максимальная концентрация октреотида ( $C_{max}$ ) в плазме достигается в течение 30 мин.

#### *Распределение*

Связывание с белками плазмы крови составляет 65%. Октреотид практически не связывается с форменными элементами крови. Объем распределения составляет 0,27 л/кг.

#### *Выведение*

Большая часть октреотида выводится через кишечник, около 32 % - в неизменном виде почками. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) после подкожного введения октреотида составляет 100 мин. После внутривенного введения (в/в) выведение октреотида осуществляется в две фазы с  $T_{1/2}$  - 10 и 90 мин, соответственно. Общий клиренс составляет 160 мл/мин.

У пациентов с нарушением функции почек подкожное введение октреотида не оказывает влияния на общую экспозицию - площадь по кривой "концентрация - время" (AUC). Выведение октреотида может снизиться у пациентов с циррозом печени, но не меняется у пациентов со стеатогепатозом.

#### *Фармакокинетика октреотида в особых клинических группах пациентов*

У пожилых пациентов снижается клиренс октреотида, а  $T_{1/2}$  – увеличивается.

### **Показания к применению**

#### *Акромегалия*

Для контроля основных проявлений заболевания и уменьшения концентрации ГР и 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 ЖКТ и поджелудочной железы - для контроля симптомов:

- Карциноидные опухоли с наличием карциноидного синдрома.
- ВИПомы.

- Глюкагономы.
- Гастрономы/синдромом Золлингера-Эллисона - как правило, в комбинации с ингибиторами протонной помпы и блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов.
- Инсулиномы (для контроля гипогликемии в предоперационном периоде, а также для поддерживающей терапии).
- Соматолибериномы (опухоли, характеризующиеся гиперпродукцией рилизинг-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 профилактики рецидивов кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у пациентов с циррозом печени* в комбинации со специфическими лечебными мероприятиями, например, эндоскопической склерозирующей терапией.

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к октреотиду и/или к любому вспомогательному веществу в составе препарата.

Период грудного вскармливания.

### **С осторожностью**

- холелитиаз (желчно-каменная болезнь);
- сахарный диабет;
- в период беременности (см. раздел «Применение во время беременности и в период грудного вскармливания»);
- при одновременном применении с препаратами с узким терапевтическим индексом, метаболизм которых осуществляется с участием изофермента CYP3A4 (например, хинидина, терфенадина);
- у пациентов с опухолью гипофиза, секретирующей ГР.

### **Применение во время беременности и в период грудного вскармливания**

#### *Беременность*

Адекватных контролируемых клинических исследований применения октреотида у беременных не проводилось. Имеются ограниченные клинические данные о пострегистрационном применении октреотида у беременных, примерно в половине случаев исходы беременности неизвестны. Более 50 % случаев применения октреотида во время беременности – у пациенток с акромегалией. Большинство пациенток получали октреотид

в I триместре в виде п/к инъекции в дозе 100-300 мкг/сутки или в/м введения октреотида с пролонгированным высвобождением в дозе 20-30 мг/месяц. Врожденных пороков или аномалий развития плода не наблюдалось, зарегистрированы случаи спонтанных аборт в течение I триместра беременности. В исследованиях на животных не выявлено токсического действия октреотида в отношении репродукции, за исключением временной задержки роста плодов. Применять препарат Октреокс в период беременности следует только по абсолютным показаниям. Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом должны пользоваться надежными методами контрацепции.

#### *Период грудного вскармливания*

Исследования на животных выявили, что октреотид проникает в молоко лактирующих крыс. В связи с отсутствием данных о проникновении октреотида в грудное молоко человека, нельзя исключить риск для новорожденных детей при грудном вскармливании. При необходимости терапии препаратом Октреокс от грудного вскармливания следует отказаться.

### **Способ применения и дозы**

#### Режим дозирования

##### *Акромегалия*

Начальная доза препарата составляет 50-100 мкг и вводится подкожно (п/к) с интервалом 8 или 12 ч. В дальнейшем дозу подбирают на основании ежемесячной оценки концентрации ГР и ИФГ-1 в плазме крови (целевые концентрации: ГР <2,5 нг/мл; ИФГ- в пределах нормы), анализе клинических симптомов и переносимости препарата.

У большинства пациентов оптимальная суточная доза составляет 200 - 300 мкг. Не следует превышать максимальную суточную дозу, составляющую 1500 мкг. У пациентов, получающих препарат Октреокс в стабильной дозе, определение концентрации ГР в плазме крови следует проводить каждые 6 месяцев. Если через 1 месяц терапии препаратом Октреокс не отмечается достаточного снижения концентрации ИФР-1 и/или ГР и улучшения клинической картины заболевания, лечение следует прекратить.

При неэффективности терапии в начальной дозе октреотида 50-100 мкг п/к с интервалами 8 или 12 часов, можно перейти на п/к введение препарата Октреокс в дозировке 300 мкг/мл или 600 мкг/мл: по 300 мкг 2-3 раза в сутки или 600 мкг 1-2 раза в сутки соответственно.

##### *При секретирующих эндокринных опухолях ЖКТ и поджелудочной железы*

Начальная доза препарата составляет 50 мкг и вводится п/к 1 или 2 раза в сутки. В дальнейшем, в зависимости от достигнутого клинического эффекта, влияния на концентрацию гормонов, продуцируемых опухолью (в случае карциноидных опухолей оценивают экскрецию 5-гидроксиндолуксусной кислоты почками) и переносимости, можно

перейти на п/к введение препарата Октреокс в дозировке 300 мкг/мл или 600 мкг/мл: по 300 мкг 2 раза в сутки или 600 мкг 1 раз в сутки. В исключительных случаях могут потребоваться более высокие дозы октреотида. Поддерживающую дозу препарата следует подбирать индивидуально.

Если терапия карциноидных опухолей препаратом Октреокс в максимально переносимой дозе октреотида в течение 1 недели не была эффективной, лечение следует прекратить.

#### *Рефрактерная диарея, ассоциированная со СПИД*

Препарат Октреокс вводят п/к в начальной дозе 100 мкг 3 раза в сутки. При неэффективности начальной терапии октреотидом в течение 1 недели, дозу препарата можно увеличить индивидуально, вплоть до 750 мкг в сутки и перевести пациента на введение препарата Октреокс в дозировке 300 мкг/мл, 500 мкг/мл или 600 мкг/мл. Коррекцию дозы препарата проводят с учетом динамики стула и переносимости. Если в течение 1 недели терапии препаратом Октреокс в суточной дозе до 750 мкг улучшения не наступает, терапию октреотидом следует прекратить.

#### *Профилактика осложнений после операций на поджелудочной железе*

Препарат Октреокс вводится п/к в дозе 100 мкг 3 раза в сутки в течение 7 суток, начиная со дня операции (первая доза октреотида вводится не позже чем за 1 час до оперативного вмешательства).

#### *Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка*

Препарат вводят в дозе 25 мкг/ч путем непрерывной внутривенной (в/в) инфузии в течение 5 суток. 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 суток до 50 мкг/ч в виде непрерывной в/в инфузии.

#### ***Применение препарата в особых клинических группах пациентов***

##### *У детей и подростков до 18 лет*

Опыт применения октреотида у детей крайне ограничен.

##### *У пациентов в возрасте $\geq 65$ лет*

Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

##### *У пациентов с нарушением функции почек*

Коррекции дозы октреотида у пациентов с почечной недостаточностью не требуется.

##### *У пациентов с нарушением функции печени*

У пациентов с циррозом печени может увеличиться длительность  $T_{1/2}$  октреотида, что требует коррекции поддерживающей дозы.

### Способ применения

Препарат Октреокс следует вводить подкожно или внутривенно капельно.

Перед применением раствор следует проверить на предмет прозрачности, наличия посторонних частиц и изменения цвета раствора.

#### *Подкожное введение:*

Пациенты, которые самостоятельно проводят п/к введение препарата Октреокс, должны получить подробные инструкции от врача или медработника. Следует избегать многократных инъекций препарата в одно и то же место в течение короткого периода времени. Флаконы следует открывать непосредственно перед введением препарата; неиспользованные остатки раствора следует утилизировать. Препарат Октреокс не следует разводить для п/к введения.

#### *Внутривенное введение:*

Для в/в капельного введения препарата Октреокс: содержимое 1 флакона, содержащего 500 мкг октреотида, следует развести в 60 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Приготовленный раствор предпочтительно вводить непосредственно после разведения. Раствор должен быть комнатной температуры. Инфузию повторяют с необходимой частотой в соответствии с рекомендованной длительностью терапии. Возможно введение раствора препарата и в более низкой концентрации. 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.

### **Побочное действие**

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.

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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ), включая отдельные сообщения.

*Нарушения со стороны ЖКТ:* очень часто – диарея, боль в животе, тошнота, запор, вздутие живота; часто – диспепсия, рвота, чувство наполнения/тяжести в животе, стеаторея, мягкая консистенция стула, обесцвечивание стула.

*Нарушения со стороны нервной системы:* очень часто - головная боль; часто - головокружение.

*Нарушения со стороны эндокринной системы:* часто – гипотиреоз, нарушение функции щитовидной железы (уменьшение концентрации тиреотропного гормона, общего и свободного тироксина).

*Нарушения обмена веществ и питания:* очень часто - гипергликемия; часто - гипогликемия, нарушение толерантности к глюкозе, уменьшение аппетита; нечасто - дегидратация.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* очень часто - холелитиаз; часто - холецистит, нарушение коллоидной стабильности желчи (образование микрокристаллов холестерина), гипербилирубинемия.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* часто - зуд, кожная сыпь, алопеция.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто - одышка.

*Нарушения со стороны сердца:* часто - брадикардия; нечасто - тахикардия.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* очень часто – реакции в месте введения (например, боль, парестезии, эритемы); часто - астения.

*Лабораторные и инструментальные данные:* часто - увеличение активности «печеночных» трансаминаз.

*Нежелательные явления, выявленные в постмаркетинговом периоде на основании отдельных спонтанных сообщений и случаев, описанных в литературе (частота неизвестна).*

Поскольку данные о нежелательных явлениях в постмаркетинговом периоде были получены на основании добровольных спонтанных сообщений из популяции неизвестной численности, оценить частоту их встречаемости невозможно (частота неизвестна).

Нежелательные явления классифицированы по системам органов, в пределах каждой системы органов нежелательные явления расположены в порядке уменьшения их значимости.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* – тромбоцитопения.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* аллергические реакции, реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* крапивница.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* острый гепатит без явлений холестаза, холестатический гепатит, холестаз, желтуха, холестатическая желтуха.

*Нарушения со стороны ЖКТ:* острый панкреатит.

*Лабораторные и инструментальные данные:* увеличение активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы.

*Нарушения со стороны сердца:* аритмии.

*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 «Особые указания»).

*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.

*Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.*

#### **Передозировка**

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 (1500 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 «Побочное действие»).

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.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

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 бромокриптина увеличивает биодоступность последнего.

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

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

Следует избегать применения препарата Октреокс за 24 часа до введения оксодотреотида лютеция ( $^{177}\text{Lu}$ ) – радиофармацевтического препарата, связывающего с рецепторами соматостатина.

## **Особые указания**

### *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 (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 В<sub>12</sub> и отклонение показателей теста всасывания кобаламина (тест Шиллинга) от нормы.

При применении октреотида у пациентов с дефицитом витамина В<sub>12</sub> 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.

### *Влияние на фертильность*

Неизвестно, влияет ли октреотид на фертильность у людей. В исследованиях у животных не было выявлено отрицательного влияния на фертильность мужских и женских особей крыс при применении октреотида в дозе 1 мг/кг массы тела в день.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Нет данных о влиянии терапии октреотидом на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

### **Форма выпуска**

Раствор для внутривенного и подкожного введения, 50 мкг/мл, 100 мкг/мл, 200 мкг/мл, 300 мкг/мл, 500 мкг/мл, 600 мкг/мл.

### *Первичная упаковка лекарственного препарата.*

По 1 мл препарата в бесцветные стеклянные флаконы типа I, 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 инструкцией по применению помещают в пачку (если флаконов больше одного – пачка с перегородками) из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац или другого аналогичного качества. Пачки помещают в групповую упаковку.

### **Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Производитель**

ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия.

г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2.

**Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей**

ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия,

625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2,

Тел: 8-800-100-1550,

[www.pharmasyntez.com](http://www.pharmasyntez.com)

Представитель

ООО «Фармасинтез-Тюмень»



Н.Ю. Малых