

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ОКТРИН
(OCTRINUM)

Состав:

действующее вещество: octreotide;

1 мл препарата содержит 100 мкг октреотида (в виде октреотида ацетата) в пересчете на безводный;
вспомогательные вещества: кислота молочная, маннит (Е 421), натрия гидрокарбонат, вода для инъекций.

Лекарственная форма. Раствор для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа. Препараты гормонов для системного применения. Гормоны гипоталамуса. Гормоны, тормозящие рост. Код АТС Н 01С В02.

Клинические характеристики.**Показания.**

Акромегалия – для контроля основных признаков заболевания и снижения уровня гормона роста (ГР) в плазме в тех случаях, когда отсутствует достаточный эффект от хирургического лечения и лучевой терапии. Окترین показан также для лечения больных акромегалией, которые отказались от операции или имеют противопоказания к ней, а также для кратковременного лечения в промежутках между курсами лучевой терапии до тех пор, пока полностью не разовьётся эффект.

Уменьшение симптомов, связанных с эндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы:

- карциноидальные опухоли с наличием карциноидного синдрома;
- ВИПомы (опухоли, которые характеризуются гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида);
- глюкагономы;
- гастриномы/синдром Золлингера-Эллисона;
- инсулиномы (для контроля гипогликемии в предоперационный период, а также для поддерживающей терапии);
- соматолибериномы (опухоли, которые характеризуются гиперпродукцией релизинг-фактора гормона роста).

Окترین не является противоопухолевым препаратом и его применение не может привести к излечению данной категории больных.

Рефрактерная диарея у больных СПИДом. Профилактика осложнений после операций на поджелудочной железе. Остановка кровотечений и профилактика рецидивов кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени.

Противопоказания.

Детский возраст. Повышенная чувствительность к октреотиду или другим компонентам препарата.

Способ применения и дозы. Препарат обычно вводят подкожно (инъекции болезненны). В отдельных случаях используют внутривенное капельное введение.

При *акромегалии* сначала препарат вводят подкожно по 0,05–0,1 мг с интервалом 8 - 12 часов. Далее дозу уточняют на основании определения концентрации гормона роста, инсулиноподобного фактора

роста 1 (ИФР 1), клинической симптоматики и переносимости препарата. Обычно оптимальная суточная доза составляет 0,2 – 0,3 мг. Максимальная суточная доза – 1,5 мг.

Если в течение 3-х месяцев лечения нет положительной динамики, лечение прекращают.

При *эндокринных опухолях ЖКТ и поджелудочной железы* вводят подкожно в начальной дозе по 0,05 мг 1–2 раза в сутки. Далее, учитывая клинический эффект (уровень опухолепродуцирующих гормонов, при карциноидных опухолях – уровня выделений с мочой 5-гидроксииндолуксусной кислоты), а также учитывая переносимость препарата, дозу можно постепенно увеличить до 0,1–0,2 мг 3 раза в сутки. В исключительных случаях могут потребоваться более высокие дозы. Поддерживающую дозу устанавливают индивидуально. Если на протяжении одной недели лечения в максимально переносимой дозе улучшение не наступает (снижение выраженности приливов и диареи, концентрации серотонина в плазме и экскреции 5-гидроксииндолуксусной кислоты с мочой), терапию следует прекратить.

Для *профилактики осложнений после операций на поджелудочной железе* препарат вводят подкожно в дозе 0,1 мг за 1 час до лапаротомии, затем после операции вводят подкожно по 0,1 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней. Суточная доза обычно не должна превышать 0,75 мг для взрослых.

Для *остановки кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода* препарат вводят внутривенно в виде продолжительной непрерывной инфузии в дозе 0,025 мг/час в течение 5 суток. Препарат разводят 0,9 % изотоническим раствором натрия хлорида.

При *рефрактерной диарее у больных СПИДом* препарат вводят подкожно в начальной дозе 0,1 мг 3 раза в сутки. Если после одной недели лечения диарея не стихает, дозу следует увеличить индивидуально, вплоть до 0,25 мг 3 раза в сутки. Коррекцию дозы проводят с учетом динамики стула и переносимости препарата. Если в течение недели лечения в дозе 0,25 мг 3 раза в сутки улучшение не наблюдается, терапию следует прекратить. На сегодняшний день нет данных, которые свидетельствовали бы, что у людей пожилого возраста снижено восприятие Октрина и для них нужна замена режима дозирования.

У больных циррозом печени наблюдалась хорошая переносимость Октрина, который применялся на протяжении 5 дней до 50 мкг/час в виде непрерывной внутривенной инфузии в связи с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода.

Применение у пациентов с нарушением функции печени.

У пациентов с циррозом печени период полураспада препарата может увеличиться, что потребует корректировки поддерживающей дозы.

Применение у пациентов с нарушением функции почек.

Нарушение функции почек не влияет на общую экспозицию (площадь под кривой «концентрация - время (AUC)) октреотида, который вводится путём подкожной инъекции. Поэтому корректирование дозы Октрина не требуется.

Побочные реакции. К наиболее частым побочным реакциям при лечении октреотидом относятся нарушения со стороны ЖКТ, нервной системы, печени и жёлчного пузыря, метаболизма и трофики. Диарея, боль в животе, тошнота, метеоризм, головная боль, холелитиаз, гипергликемия, запор, головокружение, локальная боль, жёлчные конкременты, дисфункция щитовидной железы (например, сниженный уровень тиреостимулирующего гормона, сниженный уровень общего Т4 и сниженный уровень свободного Т4), жидкий стул, нарушенная переносимость глюкозы, рвота, астения и гипогликемия.

В единичных случаях побочные реакции со стороны ЖКТ могут напоминать острую кишечную непроходимость – прогрессирующее вздутие живота, выраженная боль в эпигастральной области, болезненность живота и мышечное «напряжение».

Боль или ощущение острой боли, покалывание или жжение в месте подкожной инъекции, с покраснением и отёком, редко длится более 15 минут. Местный дискомфорт может быть снижен с помощью доведения температуры раствора до комнатной перед инъекцией или путём введения меньшего объёма более концентрированного раствора.

Хотя выведение жира с калом может увеличиваться, отсутствуют данные о том, что длительное

лечение Октрином может приводить к развитию дефицита трофики вследствие нарушений всасывания (мальабсорбция).

Побочные эффекты со стороны ЖКТ можно уменьшить, если не принимать пищу до или сразу после подкожного введения Октрина; вводить препарат рекомендуется между приёмами пищи или перед сном.

Редко сообщалось о развитии острого панкреатита. Это явление обычно отмечается в первые часы или дни подкожного введения Октрина и исчезает после отмены препарата. Кроме того, у больных, которые длительно подкожно применяют Окtrin, возможно развитие панкреатита, обусловленного желчнокаменной болезнью.

У пациентов с акромегалией и карциноидным синдромом наблюдались такие изменения на ЭКГ: увеличение интервала QT, смещение оси, ранняя реполяризация, низкий вольтаж, R/S переход, раннее увеличение волны R, неспецифические изменения волны ST-T. Взаимосвязь между этими явлениями и октреотидом не установлена, поскольку многие из указанных пациентов имели основным кардиологическое заболевание (см. раздел «Особенности применения»).

Побочные реакции на препарат размещены с учётом проявления их частоты: *очень частые* ($\geq 1/10$); *частые* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *нечастые* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), *редкие* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), *редкостные* ($< 1/10\ 000$), включая отдельные сообщения. В каждой частотной группе побочные реакции размещены в порядке снижения их серьёзности.

Таблица 1

| | |
|--|--|
| <p>Нарушения со стороны ЖКТ</p> <p>очень частые:</p> <p>частые:</p> | <p>диарея, боль в животе, тошнота, запор, метеоризм;</p> <p>диспепсия, рвота, вздутие живота, стеаторея, частые жидкие испражнения, обесцвечивание каловых масс.</p> |
| <p>Нарушения со стороны нервной системы</p> <p>очень частые:</p> <p>частые:</p> | <p>головная боль;</p> <p>головокружение.</p> |
| <p>Нарушения со стороны эндокринной системы</p> <p>частые:</p> | <p>гипотериоз, дисфункция щитовидной железы (например, сниженный уровень тиреостимулирующего гормона, сниженный уровень общего T4, сниженный уровень свободного T4).</p> |
| <p>Нарушения со стороны гепатобилиарной системы</p> <p>очень частые:</p> <p>частые:</p> | <p>холелитиаз.</p> <p>холецистит, желчные конкременты, гипербилирубинемия.</p> |
| <p>Нарушения метаболизма</p> <p>очень частые:</p> <p>частые:</p> <p>нечастые:</p> | <p>гипергликемия.</p> <p>гипогликемия, нарушенная переносимость глюкозы, анорексия;</p> <p>дегидратация.</p> |

| | |
|---|-------------------------------|
| Общие нарушения и реакции в месте введения очень частые: | боль в месте инъекции. |
| Лабораторные исследования частые: | повышение уровня трансаминаз. |
| Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани частые: | зуд, высыпания, аллопеция. |
| Нарушения со стороны дыхательной системы частые: | диспноє. |
| Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы частые: нечастые: | брадикардия; тахикардия. |

Побочные реакции на препарат, описанные в отдельных сообщениях

Таблица 2

| | |
|---|--|
| Нарушения со стороны иммунной системы | анафилаксия, аллергия/реакции гиперчувствительности. |
| Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани | крапивница. |
| Нарушения со стороны гепатобилиарной системы | острый панкреатит, острый гепатит без холестаза, холестатический гепатит. Холестаз, желтуха, холестатическая желтуха. |
| Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы | аритмия. |
| Нарушения лабораторных показателей | повышенный уровень щелочной фосфатазы, повышенный уровень гаммаглутамил-трансферазы. |

Передозировка. Возможны следующие симптомы: уменьшение частоты сердечных сокращений, спастические боли в животе, ощущение пустоты в желудке, приливы крови к лицу. Сообщалось о таких побочных явлениях: аритмия, артериальная гипотензия, остановка сердца, гипоксия мозга, панкреатит, гепатитный стеатоз, диарея, слабость, сонливость, потеря массы тела, гепатомегалия и молочный ацидоз. Лечение симптоматическое.

Применение в период беременности или кормления грудью. Опыт применения препарата для беременных женщин и кормящих грудью матерей отсутствует. Окترین можно назначать беременным женщинам только по жизненным показаниям. Неизвестно, попадает ли октреотид в материнское молоко. В случае необходимости применения препарата в период лактации кормление грудью необходимо прекратить.

Дети. Исследования относительно применения препарата в педиатрической практике не проводились. Поэтому применение Окترینа для детей противопоказано.

Особенности применения. Препарат применяют под тщательным наблюдением врача с Инструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

проведением соответствующих лабораторных исследований.

При лечении больных с опухолями гипофиза, в случае увеличения размера опухоли и связанного с ним нарушения зрения необходимо рассмотреть вопрос о использовании других методов лечения.

При лечении больных с инсуломами, выявлены существенные колебания концентрации глюкозы в крови можно снизить путем более частых введений препарата.

Частоту побочных эффектов со стороны ЖКТ можно уменьшить, увеличивая время между введением препарата и приемом пищи.

Подкожное введение.

Пациенты, которые самостоятельно вводят препарат с помощью подкожной инъекции, должны получить точные инструкции от врача.

Для того, чтобы уменьшить дискомфорт в месте введения, рекомендуется перед инъекцией доводить температуру раствора до комнатной. Необходимо избегать введения повторных инъекций в одно и то же место через короткий промежуток времени.

Ампулы следует открывать только перед введением, остатки препарата следует утилизировать.

Внутривенные инфузии.

Разведенный раствор остаётся физически и химически стабильным на протяжении, как минимум, 24 часов при температуре не выше 25 °С.

Общие.

Поскольку опухоли гипофиза, секретирующие гормон роста, иногда могут увеличиваться, вызывать серьёзные осложнения (например, сужение поля зрения), существенным является тщательный мониторинг состояния всех пациентов. В случае появления признаков увеличения опухоли следует рассмотреть необходимость применения альтернативных видов лечения.

Терапевтическая польза от снижения уровня гормона роста и нормализация концентрации инсулиноподобного фактора может восстановить фертильность у женщин с акромегалией. Женщинам детородного возраста во время лечения октреотидом следует применять адекватные методы контрацепции (см. также раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

У пациентов, которые получают длительную терапию октреотидом, следует контролировать функцию щитовидной железы.

Явления, связанные с сердечно-сосудистой системой.

Нечасто сообщалось о случаях брадикардии. Может понадобиться коррекция дозы таких препаратов, как бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, препараты, контролирующие баланс жидкости или электролитный баланс.

Явления, связанные с желчным пузырём.

Перед началом терапии необходимо проведение ультразвукового обследования желчного пузыря пациента. В процессе лечения ультразвуковое исследование следует проводить каждые 6-12 месяцев. В случае выявления камней вопрос назначения препарата необходимо решать с учётом соотношения польза/риск.

Опухоли гастро-энтеро-панкреатической эндокринной системы.

Во время лечения опухолей гастро-энтеро-панкреатической системы изредка может происходить внезапная потеря симптоматического контроля со стороны Октрина, сопровождающаяся быстрым возвратом тяжелых симптомов.

Метаболизм глюкозы.

Учитывая тормозящее действие на гормон роста, глюкагон и инсулин, Октрин может нарушить регуляцию уровня глюкозы. Может нарушаться переносимость глюкозы после приёма пищи; в некоторых случаях вследствие хронического введения препарата может возникнуть персистирующая гипергликемия.

У пациентов с инсулиномами октреотид, вследствие его более сильной (сравнительно с инсулином) относительной способности подавлять секрецию гормона роста и глюкагона, а также вследствие короткой продолжительности его ингибиторного действия на инсулин, может повыситься интенсивность и увеличиться длительность гипогликемии. Эти пациенты должны быть под тщательным наблюдением во время начала терапии Октрином и во время каждого изменения

дозирования. Очевидные колебания концентрации глюкозы в крови могут быть снижены посредством более частого введения меньших доз.

Зависимость пациентов с сахарным диабетом I типа от инсулина может быть снижена путём введения Октрина. У пациентов без диабета и с диабетом типа II с частично интактным резервом инсулина введение Октрина может привести к повышению гликемии после еды. Рекомендуется тщательный контроль толерантности к глюкозе и антидиабетическое лечение.

Варикоз вен пищевода.

Поскольку эпизоды кровотечения из варикозных вен пищевода сопровождаются повышенным риском развития инсулинозависимого диабета и изменением необходимости в инсулине для пациентов с ранее существовавшим диабетом, необходимо проводить соответствующий мониторинг уровней глюкозы в крови.

Трофика.

Октреотид может нарушать у некоторых больных всасывание диетических жиров.

У некоторых пациентов с авитаминозом витамина B₁₂ в анамнезе следует контролировать уровень этого витамина во время терапии Октрином.

Применение у людей пожилого возраста.

Отсутствуют доказательства снижения переносимости или необходимости корректирования доз препарата у пациентов пожилого возраста.

Применение у пациентов с нарушением функции печени.

У пациентов с циррозом печени период полураспада препарата может увеличиться, что требует корректировки поддерживающей дозы.

Применение у пациентов с нарушением функции почек.

Нарушение функции почек не влияет на общую экспозицию (AUC) октреотида, который вводится путём подкожной инъекции. Поэтому корректирование дозы Октрина не требуется.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Учитывая, что при применении препарата могут возникать побочные реакции (головокружение и пр.), во время его приёма следует воздерживаться от управления автотранспортом и выполнения других работ, требующих концентрации внимания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. При одновременном приеме с препаратом следует учитывать:

- возможность снижения всасывания циклоспорина и замедления всасывания циметидина;
- возможность повышения биодоступности бромокриптина;
- необходимость корректирования доз применяемых мочегонных, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, инсулина, пероральных гипогликемических препаратов;
- аналоги соматостатина могут снижать метаболический клиренс веществ, метаболизирующихся с помощью ферментов цитохрома P450, что, возможно, обусловлено угнетением гормона роста. Поскольку нельзя исключить возможность такого влияния октреотида, следует осторожно применять другие препараты, которые метаболизируются, главным образом, при участии CYP-3A4, а также препараты с узким терапевтическим индексом (например, хинидин, терфенадин).

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика. Октреотид - синтетический октапептид, который является производным естественного гормона соматостатина и обладает сходным с ним фармакологическим действием при значительно большей его продолжительности. Препарат подавляет патологически повышенную секрецию гормона роста, а также пептидов и серотонина, продуцируемых в гастро-энтеро-панкреатической эндокринной системе.

У здоровых лиц октреотид подавляет:

- секрецию гормона роста, вызываемую аргинином, физической нагрузкой и инсулиновой

гипогликемией;

- секрецию инсулина, глюкагона, гастрин и других пептидов гастро-энтеро-панкреатической эндокринной системы, вызываемую приемом пищи, а также секрецию инсулина и глюкагона, стимулируемую аргинином;

- секрецию тиреотропина, вызываемую тиреолиберином;

- у больных *акромегалией* снижает концентрацию гормона роста и/или соматомедина С в плазме крови. Клинически значимое снижение концентрации гормона роста (на 50 % и более) отмечается почти у всех больных, а нормализация уровня в плазме (менее 5 нг/мл) - примерно у половины больных. При этом у большинства больных снижается выраженность симптомов: головной боли, отежности кожи и мягких тканей, повышенного потоотделения, боли в суставах и парестезий. У больных с большими аденомами гипофиза октреотид может привести к некоторому уменьшению размеров опухоли.

При *карциноидных опухолях* уменьшает выраженность таких симптомов, как приливы и диарея, что во многих случаях сопровождается снижением концентрации серотонина в плазме и экскреции 5-гидроксииндолуксусной кислоты с мочой.

При *опухолях, гиперпродуцирующих вазоактивный интестинальный пептид (виомы)*, уменьшает тяжелую секреторную диарею и снижает сопутствующие нарушения электролитного баланса; может обусловить замедление или остановку прогрессирования опухоли (особенно метастазы в печень) и даже уменьшение ее размеров. Клиническое улучшение обычно сопровождается снижением (вплоть до нормального значения) концентрации вазоактивного интестинального пептида (ВИП) в плазме.

При *глюканоммах* уменьшает некротизирующую мигрирующую сыпь, не оказывая при этом влияния на выраженность сахарного диабета и не приводя к снижению потребности в инсулине или пероральных сахароснижающих препаратах.

При *гастриномах, синдроме Золлингера-Эллисона* (при монотерапии или в комбинации с блокаторами H₂-рецепторов) снижает кислотопродукцию в желудке, концентрацию гастрин в плазме, уменьшает выраженность клинической симптоматики, в том числе приливов и диареи.

При *инсулиномах* уменьшает уровень иммунореактивного инсулина в крови (на период до 2 ч.), при операбельных опухолях обеспечивает восстановление и поддержание нормогликемии в предоперационном периоде; при неоперабельных доброкачественных и злокачественных опухолях обеспечивает контроль гликемии без одновременного продолжительного снижения уровня инсулина в крови.

При *рефрактерной диарее в случае СПИДа* приводит к полной или частичной нормализации стула примерно у 1/3 больных.

При *операциях на поджелудочной железе* снижает частоту послеоперационных осложнений (панкреатических свищей, абсцессов, сепсиса, послеоперационного острого панкреатита).

При *кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени* 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.

У больных с *функциональными эндокринными опухолями ЖКТ и поджелудочной железы* Октрин вследствие его различных эндокринных эффектов влияет на ряд клинических признаков болезни. Клиническое и симптоматическое улучшение наблюдается у пациентов, которые всё ещё имеют симптомы, связанные с опухолями, несмотря на предыдущее лечение, которое может включать хирургию, эмболизацию печеночных артерий и различную химиотерапию, например, применение стрептозотоцина и 5-фторурацила.

У больных с *опухолями, которые гиперпродуцируют релизинг-фактор гормона роста (соматолибериномами)*, Октрин уменьшает выраженность симптомов акромегалии. Это, очевидно, связано с угнетением секреции релизинг-фактора гормона роста и самого гормона роста. В дальнейшем может уменьшиться гипертрофия гипофиза.

Фармакокинетика. После подкожного введения препарат быстро и полностью всасывается. Максимальная концентрация в плазме достигается в пределах 30 мин. Связывание с белками плазмы

УТВЕРЖДЕНО Сторінка 8 з 8. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України
составляет 65 %. Связывание с форменными элементами крови - крайне незначительно. Объем распределения составляет 0,27 л/кг. Общий клиренс - 160 мл/мин. Период полувыведения после подкожной инъекции составляет 100 мин. После внутривенного введения препарат выводится в две фазы (с периодами полувыведения 10 и 90 мин). Большая часть введенной дозы пептида выводится с калом, приблизительно 32% выводится в неизменённом виде с мочой. Нарушенная функция почек не влияет на общую экспозицию (AUC) октреотида, введенного подкожно. Способность к элиминации может быть снижена у больных циррозом печени.

Фармацевтические характеристики:

основные физико-химические свойства: прозрачная, бесцветная жидкость.

Несовместимость. Октреотида ацетат является нестабильным в растворах для полного парентерального питания. Не применять растворители, которые не указаны в разделе «Способ применения и дозы».

Срок годности. 3 года.

Условия хранения. Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Приготовленный раствор остается физически и химически стабильным в течение 24 часов при температуре не выше 25 °С.

Упаковка. По 1 мл в ампуле. По 5 ампул в картонной пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ОАО «Биофарма».

Местонахождение. Украина, 03038, г. Киев-38, ул. Н. Амосова, 9.