

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
Октреотид-МБ
(Octreotide-MB)

Склад:

діюча речовина: octreotide;

1 мл розчину містить октреотиду ацетат еквівалентно октреотиду 0,05 мг або 0,1 мг, або 0,5 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), кислота молочна, натрію гідрокарбонат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група.

Препарати гормонів для системного застосування. Гормони гіпофіза та гіпоталамічні гормони. Гіпоталамічні гормони. Соматостатин та аналоги. Октреотид.

Код АТХ Н01С В02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Октреотид – синтетичний октапептид, який є похідним природного гормону соматостатину і має подібні фармакологічні ефекти, але значно більшу тривалість дії. Препарат пригнічує патологічно підвищену секрецію гормону росту (ГР), а також пептидів і серотоніну, які продукуються в гастроентеропанкреатичній ендокринній системі.

У тварин октреотид є більш потужним інгібітором вивільнення гормону росту, глюкагону та інсуліну, ніж соматостатин, із більшою селективністю щодо пригнічення гормону росту і глюкагону.

У здорових осіб Октреотид-МБ пригнічує:

– секрецію гормону росту, що спричиняється аргініном, фізичним навантаженням та інсуліновою гіпоглікемією;

- секрецію інсуліну, глюкагону, гастрину та інших пептидів гастроентеропанкреатичної ендокринної системи, що спричиняється вживанням їжі, а також секрецію інсуліну і глюкагону, яка стимулюється аргініном;

- секрецію тиреотропіну, що спричиняється тиреоліберином.

На відміну від соматостатину, октреотид пригнічує ГР більше, ніж інсулін, його введення не супроводжується рикошетною гіперсекрецією гормонів (тобто гормону росту у хворих з акромегалією).

У хворих на акромегалію Октреотид-МБ знижує концентрацію ГР та інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) у плазмі крові. Пригнічення ГР на 50 % і більше відмічається у 90 % хворих; зниження рівня ГР у плазмі крові менше 5 нг/мл досягається приблизно у половини хворих. У більшості хворих на акромегалію Октреотид-МБ помітно знижує вираженість таких симптомів, як головний біль, набряклість шкіри і м'яких тканин, гіпергідроз, біль у суглобах і парестезії. У хворих із великими аденомами гіпофіза, секретуючими ГР, лікування Октреотидом-МБ може призвести до деякого зменшення розмірів пухлини.

У хворих із функціональними ендокринними пухлинами шлунково-кишкового тракту і підшлункової залози Октреотид-МБ внаслідок його різних ендокринних ефектів впливає на ряд клінічних ознак хвороби. Клінічне та симптоматичне покращення спостерігається у пацієнтів, які все ще мають симптоми, пов'язані з пухлинами, незважаючи на попереднє лікування, що може включати хірургію, емболізацію печінкових артерій та різну хіміотерапію, наприклад застосування стрептозотоцину та 5-фторурацилу.

Нижче описано ефекти Октреотиду-МБ при пухлинах різного типу.

При карциноїдних пухлинах застосування Октреотиду-МБ може призводити до зменшення вираженості таких симптомів, як відчуття припливів крові і діарея, що в багатьох випадках супроводжується зниженням концентрації серотоніну у плазмі й екскреції 5-гідроксиіндолоцтової кислоти із сечею.

При пухлинах, що характеризуються гіперпродукцією вазоактивного інтестинального пептиду (ВІП), застосування Октреотиду-МБ призводить у більшості хворих до зменшення тяжкої секреторної діареї, яка характерна для цього стану, що, в свою чергу, поліпшує якість життя хворого. Одночасно зменшуються супутні порушення електролітного балансу, наприклад гіпокаліємія, що дає змогу відмінити ентеральне і парентеральне введення рідини й електролітів. Як свідчать дані комп'ютерної томографії, у деяких хворих сповільнюється або припиняється прогресування пухлини і навіть зменшуються її розміри, особливо метастази у печінку. Клінічне покращання зазвичай супроводжується зменшенням (навіть до нормальних значень) концентрації ВІП у плазмі крові.

При глюкагономах застосування лікарського засобу у більшості випадків призводить до помітного зменшення некротизуючих мігруючих висипань, які є характерними для цього стану. Октреотид-МБ не виявляє будь-якого істотного впливу на легкий цукровий діабет, який часто спостерігається при глюкагономах і зазвичай не призводить до зниження потреби в інсуліні або пероральних цукрознижувальних препаратах. У хворих, які страждають на діарею, лікарський засіб сприяє її зменшенню, що супроводжується підвищенням маси тіла. При застосуванні Октреотиду-МБ часто відмічається швидке зниження концентрації глюкагону у плазмі крові, однак при тривалому лікуванні цей ефект не зберігається. У той же час симптоматичне поліпшення залишається стабільним тривалий час.

При *гастрономах/синдромі Золлінгера-Еллісона* терапія інгібіторами протонного насоса або антагоністами H_2 -рецепторів може знизити продукування кислоти у шлунку. Однак діарея, що також є основним симптомом, може недостатньо полегшуватися під дією інгібіторів протонної помпи або блокаторів H_2 -рецепторів. У деяких пацієнтів Октреотид-МБ може допомагати у подальшому додатково знизити гіперсекрецію кислоти в шлунку і полегшити симптоми, в тому числі діарею, за рахунок пригнічення підвищеного рівня гастрину.

У хворих з *інсуліномами* Октреотид-МБ зменшує рівень імунореактивного інсуліну в крові. Цей ефект, однак, може бути короточасним – приблизно 2 години. У хворих з операбельними пухлинами Октреотид-МБ може забезпечити відновлення і підтримання нормоглікемії у передопераційний період. У хворих з неоперабельними доброякісними і злоякісними пухлинами контроль глікемії може поліпшуватись і без одночасного тривалого зниження рівня інсуліну в крові.

У хворих із *пухлинами, які гіперпродукують рилізінг-фактор гормону росту (соматолібериномами)*, Октреотид-МБ зменшує вираженість симптомів акромегалії. Це, очевидно, пов'язано з пригніченням секреції рилізінг-фактора гормону росту і самого ГР. У подальшому може зменшитися гіпертрофія гіпофіза.

У хворих, яким *проводяться операції на підшлунковій залозі*, застосування Октреотиду-МБ під час операції і після неї знижує частоту типових післяопераційних ускладнень (наприклад, панкреатичних фістул, абсцесів, сепсису, післяопераційного гострого панкреатиту).

При *кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу і шлунка у хворих на цироз печінки* застосування препарату в комбінації зі специфічним лікуванням (наприклад, склерозуючою терапією) призводило до більш ефективної зупинки кровотечі і ранньої повторної кровотечі, зменшення об'єму трансфузій і поліпшення 5-денного виживання. Хоча механізм дії Октреотиду-МБ точно не встановлений, вважається, що препарат зменшує органний кровотік шляхом пригнічення таких вазоактивних гормонів, як ВІП і глюкагон.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після підшкірного введення октреотид швидко і повністю всмоктується. Максимальна концентрація препарату в плазмі крові досягається в межах 30 хв.

Розподіл

Зв'язування з білками плазми крові становить 65 %. Зв'язування октреотиду з форменими елементами крові вкрай незначне. Об'єм розподілу – 0,27 л/кг.

Виведення

Загальний кліренс становить 160 мл/хв. Період напіввиведення після підшкірної ін'єкції препарату – 100 хв. Після внутрішньовенного введення виведення препарату здійснюється у дві фази, з періодами напіввиведення 10 і 90 хв відповідно. Більша частина введеної дози пептиду виводиться з калом, приблизно 32 % виводиться у незміненому вигляді із сечею.

Порушення функції нирок

Порушення функції нирок не впливає на загальну експозицію (площа під кривою «концентрація-час» (AUC)) октреотиду, введеного підшкірно.

Порушення функції печінки

Здатність до елімінації може бути знижена у хворих на цироз печінки, однак це не стосується пацієнтів зі стеатозом печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

Акромегалія, для контролю основних проявів захворювання і зниження рівня гормону росту (ГР) та інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) у плазмі крові у разі, коли відсутній достатній ефект хірургічного лікування і променевої терапії. Октреотид-МБ показаний також для лікування хворих на акромегалію, які відмовилися від операції або мають протипоказання до неї, а також для короточасного лікування у проміжках між курсами променевої терапії доти, доки повністю не розвинеться її ефект.

Полегшення симптомів, пов'язаних з ендокринними пухлинами травного тракту і підшлункової залози:

- карциноїдні пухлини з наявністю карциноїдного синдрому;
- ВІПоми (пухлини, що характеризуються гіперпродукцією вазоактивного інтестинального пептиду);
- глюкагономи;
- гастриноми/синдром Золлінгера-Еллісона, зазвичай у комбінації з антагоністами гістамінових H₂-рецепторів або інгібіторами протонного насоса;
- інсуліноми (для контролю гіпоглікемії у передопераційний період, а також для підтримуючої терапії);
- соматолібериноми (пухлини, що характеризуються гіперпродукцією рилізінг-фактора гормону росту).

Октреотид-МБ не є протипухлинним препаратом, тому його застосування не може сприяти вилікуванню даної категорії хворих.

Профілактика ускладнень після операцій на підшлунковій залозі.

Припинення кровотеч і профілактика рецидивів кровотеч із варикозно розширених вен стравоходу у хворих на цироз печінки (у комбінації зі специфічними лікувальними заходами, наприклад з ендоскопічною склерозивною терапією).

Протипоказання.

Відома підвищена чутливість до октреотиду або до інших компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Може бути необхідна корекція дозування лікарських засобів, таких як блокатори β -адренорецепторів, блокатори кальцієвих каналів, або препаратів для контролю рідини і електролітного балансу при одночасному застосуванні октреотиду.

Може бути необхідна корекція дозування інсуліну та цукрознижувальних лікарських засобів при одночасному лікуванні октреотидом.

Встановлено, що октреотид знижує всмоктування циклоспорину в кишечнику і уповільнює всмоктування циметидину.

Одночасне введення октреотиду і бромокриптину збільшує біодоступність бромокриптину.

Обмежені опубліковані дані свідчать про те, що аналоги соматостатину можуть знижувати метаболічний кліренс речовин, які метаболізуються за участю ферментів цитохрому P450, що може бути обумовлено пригніченням гормону росту. Оскільки не можна виключити наявність такого впливу октреотиду, слід з обережністю застосовувати інші препарати, які метаболізуються головним чином за участю CYP 3A4, а також із вузьким терапевтичним індексом (такі як хінідин, терфенадин).

Особливості застосування.

Загальні

Оскільки іноді пухлини гіпофіза, що секретують гормон росту, можуть збільшуватися, спричиняючи серйозні ускладнення (наприклад, дефекти полів зору), важливим є ретельний моніторинг стану всіх пацієнтів. У разі появи ознак збільшення пухлини слід розглянути необхідність застосування альтернативних видів лікування.

Терапевтичний ефект зниження рівня ГР і нормалізація концентрації ІФР-1 у жінок з акромегалією може потенційно відновити фертильність. Під час лікування октреотидом жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати застосування адекватних методів контрацепції (див. також розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

У пацієнтів, які отримують тривалу терапію октреотидом, слід контролювати функцію щитовидної залози.

Протягом терапії октреотидом слід контролювати функцію печінки.

Явища, пов'язані із серцево-судинною системою

Нечасто повідомляли про випадки брадикардії. Може виникнути потреба у коригуванні дози таких препаратів, як блокатори β -адренорецепторів, блокатори кальцієвих каналів, препарати, що контролюють баланс рідини або електролітний баланс.

Випадки виникнення атріовентрикулярної блокади (включаючи повну атріовентрикулярну блокаду) спостерігались у пацієнтів, які отримували високі дози безперервної інфузії (100 мікрограмів/годину), та у пацієнтів, які отримували октреотид болюсно внутрішньовенно (50 мікрограмів болюсно, а потім 50 мікрограмів/годину безперервно інфузійно). Тому не слід перевищувати максимальну дозу 50 мікрограм/годину (див. Розділ «Спосіб застосування та дози»). Пацієнти, які отримують октреотид внутрішньовенно у високих дозах, повинні перебувати під відповідним кардіомоніторингом.

Явища, пов'язані із жовчним міхуром

Холелітіаз часто спостерігається на тлі лікування октреотидом і може асоціюватися з холециститом і розширенням жовчної протоки. У зв'язку з цим рекомендується проведення ультразвукового обстеження жовчного міхура перед початком терапії Октреотидом-МБ і кожні 6-12 місяців під час лікування.

Ендокринні пухлини ШКТ та підшлункової залози

Під час лікування ендокринних пухлин ШКТ та підшлункової залози зрідка можлива раптова втрата симптоматичного контролю з боку Октреотиду-МБ, що супроводжується швидким поверненням тяжких симптомів. При відмові від подальшого прийому препарату симптоми можуть погіршитися або рецидивувати.

Метаболізм глюкози

Зважаючи на гальмівну дію на ГР, глюкагон та інсулін, Октреотид-МБ може порушити регуляцію рівня глюкози. Може порушуватися переносимість глюкози після вживання їжі, в деяких випадках внаслідок хронічного введення препарату може виникнути персистуюча гіперглікемія. Також може спостерігатися гіпоглікемія.

У пацієнтів з інсуліномами октреотид, внаслідок його сильнішої порівняно з інсуліном відносної спроможності пригнічувати секрецію ГР та глюкагону, а також внаслідок короткої тривалості його інгібіторної дії на інсулін, може підвищитися інтенсивність та подовжитися тривалість гіпоглікемії. Ці пацієнти повинні бути під ретельним наглядом на початку терапії Октреотидом-МБ та під час кожної зміни дозування. Очевидні коливання концентрації глюкози у крові можуть бути знижені шляхом частішого введення менших доз.

Залежність пацієнтів із цукровим діабетом типу I від інсуліну або пероральних гіпоглікемічних засобів може бути знижена внаслідок введення Октреотиду-МБ. У пацієнтів без цукрового діабету та з цукровим діабетом типу II з частково інтактним резервом інсуліну введення Октреотиду-МБ може посилити глікемію після їди. Рекомендується ретельний контроль толерантності до глюкози та антидіабетичне лікування.

Варикозне розширення вен стравоходу

Оскільки епізоди кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу супроводжуються підвищеним ризиком розвитку інсулінзалежного діабету або зміни у потребі в інсуліні у пацієнтів з раніше існуючим діабетом, необхідно проводити належний моніторинг рівня глюкози у крові.

Місцеві реакції

У 52-тижневому дослідженні токсичності на щурах, переважно самцях, саркоми спостерігалися у місці підшкірної ін'єкції тільки при найвищій дозі (приблизно у 8 разів вище максимальної дози для людини відповідно до площі поверхні тіла). У 52-тижневому дослідженні токсичності на собаках гіперпластичних або неопластичних уражень у місці підшкірної ін'єкції не спостерігалось. Відсутні повідомлення про виникнення пухлин у місці ін'єкції у пацієнтів, які отримували лікування октреотидом протягом до 15 років. Вся наявна на даний час інформація свідчить, що результати дослідження на щурах є видоспецифічними і не мають значення для застосування препарату людині.

Харчування

Октреотид-МБ може порушувати у деяких хворих всмоктування жирів з їжі.

У деяких пацієнтів, які отримують лікування октреотидом, спостерігали знижені рівні вітаміну В₁₂ і аномальні результати тесту Шиллінга. У пацієнтів з авітамінозом вітаміну В₁₂ в анамнезі слід контролювати рівень цього вітаміну під час терапії Октреотидом-МБ.

Функція підшлункової залози:

Екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) спостерігалася у деяких пацієнтів, які отримували октреотидну терапію для гастроентеропанкреатичних нейроендокринних пухлин. Симптоми ЕНПЗ можуть включати стеаторею, рідкий стілець, здуття живота та втрату ваги. Скринінг та відповідне лікування ЕНПЗ відповідно до клінічних рекомендацій

слід розглянути у пацієнтів із симптомами.

Вміст натрію

Октреотид-МБ містить менш як 1 ммоль (23 мг) натрію, тобто препарат практично не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Існує обмежена кількість даних (менше 300 результатів) про лікування октреотидом вагітних жінок, однак приблизно у третині випадків результати вагітності невідомі. Більшість звітів було отримано після постмаркетингового застосування октреотиду, з них більш як у 50 % випадків йшлося про застосування препарату вагітним пацієнткам з акромегалією. Більшість жінок отримували октреотид під час першого триместру вагітності у дозах 100–1200 мкг/добу у вигляді октреотиду підшкірно або 10–40 мг/місяць у вигляді октреотиду LAR.

Приблизно у 4 % вагітностей з відомим результатом було повідомлено про вроджені аномалії дитини. У цих випадках не виявлено жодного зв'язку з прийомом октреотиду.

У дослідженнях на тваринах не було виявлено прямих або непрямих шкідливих ефектів щодо репродуктивної системи.

Як запобіжний захід бажано уникати застосування октреотиду під час вагітності.

Період годування груддю

Забороняється годувати груддю у період лікування Октреотидом-МБ. Невідомо, чи проникає октреотид у грудне молоко людини. У дослідженнях на тваринах спостерігалась екскреція октреотиду у грудне молоко.

Фертильність

Невідомо, чи впливає октреотид на фертильність людини. У самців із потомства самок, яким у період вагітності та лактації вводили октреотид, спостерігалася затримка опускання яєчок. Однак в експериментальних дослідженнях октреотид не впливав на фертильність у самців і самок щурів при дозах до 1 мг/кг маси тіла на добу.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Октреотид-МБ не має або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами. Пацієнтам слід рекомендувати проявляти обережність при керуванні автомобілем або під час роботи з іншими механізмами, якщо вони відчують запаморочення, астенію/підвищену втомлюваність або головний біль під час лікування октреотидом.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

При *акромегалії* спочатку препарат вводять по 0,05-0,1 мг підшкірно кожні 8 або 12 годин. У подальшому добір дози повинен ґрунтуватися на щомісячних визначеннях концентрації гормону росту (ГР) та інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) у крові, аналізі клінічних симптомів і переносимості препарату (цільові концентрації гормонів у крові становлять: ГР – менше 2,5 нг/мл, ІФР-1 – у межах норми). Для більшості хворих оптимальна добова доза становить 0,3 мг. Максимальна добова доза становить 1,5 мг на добу, яку не слід перевищувати. У пацієнтів, які отримують стабільну дозу октреотиду, визначати концентрації ГР та ІФР-1 потрібно кожні 6 місяців.

Якщо впродовж 3 місяців лікування Октреотидом-МБ не відмічається достатнього зниження рівня ГР і поліпшення клінічної картини захворювання, терапію слід припинити.

При *ендокринних пухлинах ШКТ і підшлункової залози* препарат вводять підшкірно у початковій дозі по 0,05 мг 1-2 рази на добу. У подальшому, залежно від досягнутого клінічного ефекту, а також впливу на рівні гормонів, що продукуються пухлиною (у випадку карциноїдних пухлин – впливу на виділення 5-гідроксиіндолоцтової кислоти із сечею), і переносимості, дозу препарату можна поступово збільшити до 0,1-0,2 мг 3 рази на добу. У виняткових випадках можуть бути потрібні вищі дози.

Підтримуючі дози препарату слід добирати індивідуально.

Якщо протягом 1 тижня лікування Октреотидом-МБ у максимально переносимій дозі поліпшення не настає, терапію слід припинити.

Для *профілактики ускладнень після операцій на підшлунковій залозі* препарат вводять підшкірно по 0,1 мг 3 рази на добу протягом 7 послідовних днів, починаючи з дня операції

(щонайменше за 1 годину до лапаротомії).

При кровотечі із варикозно розширених вен стравоходу вводять препарат у дозі 25 мкг/годину шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії протягом 5 днів. Октреотид-МБ можна розводити 0,9 % розчином натрію хлориду.

У пацієнтів із цирозом та кровотечами з варикозно розширених вен шлунка та стравоходу була відзначена хороша сприйнятливості до октреотиду при отриманні стабільної дози препарату до 50 мкг/годину у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії протягом 5 днів.

Застосування пацієнтам із порушеннями функції нирок

Порушення функції нирок не впливають на AUC октреотиду, який вводився шляхом підшкірної ін'єкції. Таким чином, коригування дози препарату не потрібне.

Застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки

У пацієнтів із цирозом печінки період напіввиведення препарату може збільшитися, що потребує коригування підтримуючої дози.

Застосування пацієнтам літнього віку

Відсутні докази зниження переносимості або необхідності коригування дозування для пацієнтів літнього віку, які отримували лікування Октреотидом-МБ.

Спосіб застосування

Октреотид-МБ можна вводити безпосередньо шляхом підшкірної ін'єкції або шляхом внутрішньовенної інфузії після розведення.

Підшкірні введення

Пацієнти, які самі вводять препарат шляхом підшкірної ін'єкції, повинні отримати точні інструкції від лікаря або медсестри.

Для того щоб зменшити дискомфорт у місці введення, рекомендується перед ін'єкцією довести температуру розчину до кімнатної. Необхідно уникати введення повторних ін'єкцій в те ж саме місце через короткий проміжок часу.

Ампули слід відкривати тільки перед введенням лікарського засобу, залишки препарату слід утилізувати.

Внутрішньовенні інфузії

Перед застосуванням лікарські засоби для парентерального введення слід уважно оглянути щодо зміни кольору та наявності твердих часток. Перед застосуванням у вигляді внутрішньовенної інфузії препарат необхідно розвести. Октреотид-МБ зберігає хімічну та фізичну стабільність протягом 24 годин у стерильному фізіологічному розчині натрію хлориду або в стерильному 5 % розчині декстрази (глюкози) у воді. Однак, оскільки Октреотид-МБ може впливати на гомеостаз глюкози, рекомендують віддавати перевагу фізіологічному розчину натрію хлориду перед розчином декстрази. Розведений розчин залишається фізично та хімічно стабільним протягом щонайменше 24 годин при температурі не вище 25 °С. З точки зору мікробіологічної безпеки, розведений розчин слід використовувати одразу. Якщо

розчин не використовують одразу, то відповідальність за тривалість та умови його зберігання до використання несе користувач.

Діти.

Дітям застосування препарату Октреотид-МБ протипоказане через відсутність клінічного досвіду.

Передозування.

Відомо про обмежену кількість випадкового передозування октреотидом дорослих та дітей. У дорослих дози знаходились у діапазоні 2400-6000 мкг/добу при введенні шляхом безперервної інфузії (100-250 мкг/годину) або підшкірно (1500 мкг 3 рази на добу). Повідомляли про такі побічні явища: аритмія, артеріальна гіпотензія, зупинка серця, гіпоксія головного мозку, панкреатит, стеатоз печінки, діарея, слабкість, сонливість, втрата маси тіла, гепатомегалія та молочний ацидоз.

У дітей дози октреотиду становили 50-3000 мкг/добу і вводилися шляхом безперервної інфузії (2,1-500 мкг/годину) або підшкірно (50-100 мкг). Єдиним небажаним явищем була легка гіперглікемія.

Випадки виникнення атріовентрикулярної блокади (включаючи повну атріовентрикулярну блокаду) спостерігались у пацієнтів, які отримували високі дози безперервної інфузії (100 мікрограмів/годину), та у пацієнтів, які отримували октреотид болюсно внутрішньовенно (50 мікрограмів болюсно, а потім 50 мікрограмів/годину безперервно інфузійно).

У пацієнтів із раком, які отримували дози октреотиду 3000-30000 мкг/добу у вигляді поділених доз підшкірно, непередбачені небажані явища не спостерігалися.

Лікування: симптоматична терапія.

Побічні реакції.

Коротка характеристика профілю безпеки препарату

До найчастіших побічних реакцій при лікуванні октреотидом належать порушення з боку травного тракту, нервової системи, печінки та жовчного міхура, метаболізму і трофіки.

Побічними реакціями, про які найчастіше повідомляли під час проведення клінічних досліджень октреотиду, були: діарея, біль у животі, нудота, метеоризм, головний біль, холелітіаз, гіперглікемія і запор. До інших побічних реакцій, про які часто повідомляли, належали: запаморочення, локальний біль, жовчні конкременти, дисфункція щитовидної залози (наприклад, знижений рівень тиреостимулюючого гормону, знижений рівень загального Т4 і знижений рівень вільного Т4), рідкі випорожнення, порушена переносимість глюкози, блювання, астения і гіпоглікемія.

У поодиноких випадках побічні реакції з боку травного тракту можуть нагадувати гостру кишкову непрохідність – прогресуюче здуття живота, виражений біль в епігастральній ділянці, болісність живота і напруженість м'язів.

Біль або відчуття гострого болю, поколювання або печіння у місці підшкірної ін'єкції з почервонінням та набряком рідко триває довше 15 хвилин. Місцевий дискомфорт можна знизити шляхом доведення температури розчину до кімнатної перед ін'єкцією або шляхом введення меншого об'єму більш концентрованого розчину.

Хоча виведення жиру з калом може збільшуватися, відсутні дані про те, що тривале лікування Октреотидом-МБ може призводити до розвитку дефіциту трофіки внаслідок порушень всмоктування (мальабсорбція).

Побічні ефекти з боку травного тракту можна зменшити, якщо не вживати їжу до або одразу після підшкірного введення Октреотиду-МБ, вводити препарат рекомендується між прийомами їжі або перед сном.

Рідко повідомляли про розвиток гострого панкреатиту. Це явище зазвичай відмічається у перші години або дні підшкірного введення Октреотиду-МБ і зникає після відміни препарату. Крім того, у хворих, які тривало підшкірно отримують Октреотид-МБ, можливий розвиток панкреатиту, обумовлений жовчнокам'яною хворобою.

У пацієнтів з акромегалією і карциноїдним синдромом спостерігали такі зміни на ЕКГ, як подовження інтервалу QT, зсуви осі, рання реполяризація, низький вольтаж, R/S перехід, раннє збільшення хвилі R, неспецифічні зміни хвилі ST-T. Взаємозв'язок між цими явищами та октреотиду ацетатом не встановлено, оскільки багато з цих пацієнтів мають основне кардіологічне захворювання (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції, наведені нижче в таблиці 1, були отримані при проведенні клінічних випробувань октреотиду.

Побічні реакції на препарат (таблиця 1) розміщені за частотою із застосуванням такої градації: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$), включаючи окремі повідомлення. В кожній частотній групі побічні реакції розташовані у порядку зниження серйозності.

Таблиця 1

Побічні реакції на препарат, про які повідомляли під час клінічних випробувань

З боку шлунково-кишкового тракту	
Дуже часто	Діарея, біль у животі, нудота, запор, метеоризм
Часто	Диспепсія, блювання, здуття живота, стеаторея, часті рідкі випорожнення, зміна забарвлення калових мас
З боку нервової системи	
Дуже часто	Головний біль
Часто	Запаморочення
З боку ендокринної системи	

Часто	Гіпотиреоз, дисфункція щитовидної залози (наприклад, знижений рівень тиреостимулюючого гормону, знижений рівень загального T4, знижений рівень вільного T4)
З боку гепатобіліарної системи	
Дуже часто	Холелітіаз
Часто	Холецистит, жовчні конкременти, гіпербілірубінемія
З боку метаболізму та харчування	
Дуже часто	Гіперглікемія
Часто	Гіпоглікемія, порушена переносимість глюкози, анорексія
Нечасто	Дегідратація
Загальні порушення та порушення у місці введення	
Дуже часто	Реакції у місці ін'єкції
Часто	Астенія
Лабораторні дослідження	
Часто	Підвищення рівнів трансаміназ
З боку шкіри і підшкірної тканини	
Часто	Свербіж, висипання, алопеція
З боку дихальної системи	
Часто	Диспное
З боку серцево-судинної системи	
Часто	Брадикардія
Нечасто	Тахікардія

Постмаркетингові дослідження

Про побічні реакції, представлені в таблиці 2, повідомляли добровільно, при цьому не завжди можна достовірно встановити частоту або причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням препарату.

Таблиця 2

Побічні реакції на препарат, описані у спонтанних повідомленнях

З боку крові та лімфатичної системи	Тромбоцитопенія
З боку імунної системи	Анафілаксія, алергія/реакції гіперчутливості
З боку шкіри та підшкірної тканини	Кропив'янка
З боку гепатобіліарної системи	Гострий панкреатит, гострий гепатит без холестази, холестатичний гепатит, холестаз, жовтяниця, холестатична жовтяниця
З боку серцево-судинної системи	Аритмія
Лабораторні показники	Підвищений рівень лужної фосфатази, підвищений рівень гаммаглутамілтрансферази

Опис окремих побічних реакцій

Реакції з боку жовчовивідних шляхів

Доведено, що аналоги соматостатину пригнічують скоротливість жовчного міхура і знижують секрецію жовчі, що може призвести до розвитку патології жовчного міхура і формування складжу. Розвиток жовчних конкрементів спостерігали у 15–30 % пацієнтів, які приймали октреотид протягом тривалого періоду. Частота цієї патології в загальній популяції (віком 40–60 років) становить 5–20 %. Формування жовчних конкрементів зазвичай не супроводжується жодними симптомами. Якщо з'являються симптоми, то слід застосувати або терапію, спрямовану на розчинення конкрементів жовчними кислотами, або хірургічне втручання.

Порушення з боку ШКТ

У поодиноких випадках побічні реакції з боку ШКТ можуть нагадувати гостру кишкову непрохідність — прогресуюче здуття живота, виражений біль в епігастральній ділянці, болісність і напруження живота.

Відомо, що при продовженні лікування препаратом частота побічних реакцій з боку ШКТ зменшується.

Побічні ефекти з боку ШКТ можна зменшити, якщо не вживати їжу до або одразу після підшкірного введення октреотиду, вводити препарат рекомендується між вживанням їжі або перед сном.

Гіперчутливість та анафілактичні реакції

У постмаркетинговий період повідомляли про випадки гіперчутливості та алергічних реакцій. Якщо такі реакції розвиваються, то вони вражають переважно шкіру, рідко – ротову порожнину та дихальні шляхи. Повідомляли про окремі випадки анафілактичного шоку.

Місцеві реакції

Біль або відчуття поколювання, пощипування або печіння у місці підшкірної ін'єкції з почервонінням та набряком рідко триває довше 15 хв. Місцевий дискомфорт може бути знижений за допомогою доведення температури розчину до кімнатної перед ін'єкцією або якщо вводити менший об'єм більш концентрованого розчину.

Порушення метаболізму та харчування

Хоча виведення жиру з калом може збільшуватися, на сьогодні відсутні дані про те, що тривале лікування октреотидом може призводити до розвитку дефіциту трофіки внаслідок порушень всмоктування (мальабсорбція).

Розлади з боку підшлункової залози

Дуже рідко повідомляли про розвиток гострого панкреатиту. Це явище зазвичай відзначається у перші години або дні підшкірного введення октреотиду і зникає після відміни препарату. Крім того, у хворих, які тривало підшкірно отримують октреотид, можливий розвиток панкреатиту, зумовлений жовчнокам'яною хворобою.

Порушення з боку серцево-судинної системи

Брадикардія є частою небажаною реакцією при лікуванні аналогами соматостатину. У

пацієнтів з акромегалією і карциноїдним синдромом спостерігали такі зміни на ЕКГ як подовження інтервалу *QT*, зсуви осі, рання реполяризація, низький вольтаж, *R/S* перехід, раннє збільшення хвилі *R*, неспецифічні зміни хвилі *ST-T*. Взаємозв'язок між цими явищами та октреотидом не встановлений, оскільки багато з цих пацієнтів мають основне кардіологічне захворювання (див. розділ «Особливості застосування»).

Тромбоцитопенія

У постмаркетинговий період повідомляли про випадки тромбоцитопенії, зокрема на тлі лікування октреотидом (внутрішньовенно) у пацієнтів із цирозом печінки. Явище минало після відміни лікування препаратом.

Термін придатності. 5 років.

У процесі використання ампули можна тримати при кімнатній температурі до 2 тижнів.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 2 °С до 8 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Октреотид ацетат є нестабільним у розчинах для повного парентерального харчування.

Не застосовувати розчинники, які не вказані в розділі «Спосіб застосування та дози». Октреотид нестабільний у розчинах для повного парентерального харчування.

Упаковка.

По 1 мл в ампулі.

По 5 ампул у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Бендаліс ГмбХ

Bendalis GmbH

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Келтенрінг 17, Оберхахінг, Баварія, 82041, Німеччина

Keltenring 17, Oberhaching, Bavaria, 82041, Germany

Заявник.

М.Біотек Лтд

M.Biotech Ltd

Місцезнаходження заявника.

Гледстоун Хауз, 77-79 Хай Стріт, Егам TW20 9ГИ, Суррей, Велика Британія

Gladstone House, 77-79 High Street, Egham TW20 9HY, Surrey, United Kingdom