

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ОКТРА®

(OCTRA)

Склад:

діюча речовина: octreotide;

1 мл розчину містить октреотиду ацетату 0,1 мг у перерахуванні на 100 % речовину;

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

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Препарати гормонів для системного застосування, за винятком статевих гормонів та інсуліну. Гормони гіпоталамуса, гіпофіза та їх аналоги. Гіпоталамічні гормони. Соматостатин та аналоги. Октреотид. Код АТХ N01C B02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Октра® - 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 добровольців октреотид пригнічує: секрецію гормону росту, що стимулюється аргініном, фізичним навантаженням та інсуліновою гіпоглікемією; секрецію інсуліну, глюкагону, гастрину та інших пептидів гастроентеропанкреатичної ендокринної системи, що стимулюється вживанням їжі, а також секрецію інсуліну і глюкагону, що стимулюється аргініном; секрецію тиреотропіну, що спричиняється тиреоліберинном.

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

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

У хворих із функціональними ендокринними пухлинами шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і підшлункової залози октреотид 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 хірургічні методи лікування, емболізацію печінкових артерій та різну хіміотерапію, наприклад застосування стрептозотоцину та 5-фторурацилу.

При карциноїдних пухлинах застосування октреотиду може призвести до зменшення вираженості таких симптомів, як відчуття припливів і діарея, що в багатьох випадках супроводжується зниженням концентрації серотоніну у плазмі крові та екскрецією 5-гідроксііндолоцтової кислоти зі сечею.

При пухлинах, що характеризуються гіперпродукцією вазоактивного інтестинального пептиду (ВІП), застосування октреотиду призводить у більшості хворих до зменшення тяжкої секреторної діареї, яка характерна для цього стану, що, в свою чергу, поліпшує якість життя хворого. Одночасно відбувається зменшення супутніх порушень електролітного балансу, наприклад гіпокаліємії, що дає змогу відмінити ентеральне і парентеральне введення рідини й електролітів. Як свідчать дані комп'ютерної томографії, у деяких хворих відбувається сповільнення або зупинка росту пухлини і навіть зменшення її розмірів, особливо метастазів у печінку. Клінічне покращення зазвичай супроводжується зменшенням (навіть до норми) концентрації вазоактивного інтестинального пептиду у плазмі крові.

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

При гастриномах/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 може допомагати у подальшому додатково знизити гіперсекрецію кислоти в шлунку і полегшити симптоми, у тому числі й щодо діареї за рахунок пригнічення підвищеного рівня гастрину.

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

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

У хворих, яким проводять операцію на підшлунковій залозі, застосування октреотиду під час операції і після неї знижує частоту типових післяопераційних ускладнень (наприклад, панкреатичних фістул, абсцесів, сепсису, післяопераційного гострого панкреатиту).

При кровотечі із варикозно розширених вен стравоходу і шлунка у хворих на цироз печінки застосування октреотиду в комбінації зі специфічним лікуванням (наприклад, склерозуючою терапією) призводило до більш ефективної зупинки кровотечі і попередження ранньої повторної кровотечі, зменшення об'єму трансфузій і поліпшення п'ятиденного виживання. Хоча механізм дії октреотиду 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 у плазмі крові досягається в межах 30 хвилин.

Розподіл. Зв'язування з білками плазми крові становить 65 %. Зв'язування октреотиду з клітинами крові дуже незначне. Об'єм розподілу – 0,27 л/кг.

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

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти з порушеннями функції нирок

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

Пацієнти з порушеннями 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 тих випадках, коли відсутній достатній ефект від хірургічного лікування і променевої терапії. Октра® показана також для лікування хворих на акромегалію, які відмовилися від операції або мають протипоказання до неї, а також для короткочасного лікування у проміжках між курсами променевої терапії, поки повністю не розвинеться її ефект.

· *Полегшення симптомів, пов'язаних з ендокринними пухлинами шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і підшлункової залози:*

- карциноїдні пухлини з наявністю карциноїдного синдрому;
- ВІПоми (пухлини, що характеризуються гіперпродукуванням 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 підтримувальної терапії);
- соматолібериноми (пухлини, що характеризуються гіперпродукцією рилізінг-фактора гормону росту).

Октра® не є протипухлинним препаратом, і його застосування не може призвести до виліковування 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 склерозуючою 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 бета-адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів або препаратів для контролю рідини та електролітного балансу при одночасному застосуванні октреотиду.

Може бути необхідна корекція дозування інсуліну та цукрознижувальних лікарських засобів при одночасному застосуванні октреотиду.

Встановлено, що октреотид знижує всмоктування циклоспорину у кишечнику та 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 з участю ферментів цитохрому P450, що може бути зумовлено пригніченням секреції ГР. Оскільки не можна виключити наявність такого впливу в октреотиду, слід з обережністю застосовувати інші препарати, які метаболізуються головним чином з участю CYP 3A4, а також із вузьким терапевтичним індексом (наприклад, хінідин, терфенадин).

Особливості застосування.

Загальні

Оскільки іноді пухлини гіпофіза, що секретують ГР, можуть збільшуватися, спричиняючи серйозні ускладнення (наприклад, дефекти полів зору), суттєвим є ретельний моніторинг стану всіх пацієнтів. У випадку появи ознак збільшення розміру 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 використання адекватних методів контрацепції (див. також розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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

Протягом терапії октреотидом слід контролювати функцію печінки.

Явища, пов'язані зі серцево-судинною системою

Часто повідомлялося про випадки брадикардії. Може знадобитися коригування дози таких препаратів як бета-адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів, препаратів, що контролюють баланс рідини та електролітний баланс.

Серцево-судинні порушення

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. Крім того, повідомлялося про випадки

холангіту як ускладнення холелітіазу у пацієнтів, які приймали октреотид в постмаркетинговий період. У зв'язку з цим рекомендується проведення ультразвукового обстеження жовчного міхура перед початком терапії октреотидом і приблизно через кожні 6–12 місяців у період його застосування.

Ендокринні пухлини ШКТ та підшлункової залози

Під час лікування ендокринних пухлин ШКТ та підшлункової залози зрідка може відбуватися раптова втрата симптоматичного контролю з боку препарату Октра[®], що супроводжується швидким поверненням тяжких симптомів. При відмові від подальшого прийому препарату симптоми можуть погіршитися або рецидивувати.

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, рідкі випорожнення, здуття живота та втрату ваги. Скринінг та відповідне лікування ЕНПЗ відповідно до клінічних рекомендацій слід розглянути у пацієнтів із симптомами.

Метаболізм глюкози

Зважаючи на гальмівну дію препарату на гормон росту, глюкагон та інсулін, Октра[®] може впливати на регулювання обміну глюкози. Може порушуватися переносимість глюкози після вживання їжі, і в деяких випадках внаслідок хронічного введення препарату може виникнути персистуюча гіперглікемія. Також може спостерігатися гіпоглікемія.

У пацієнтів з інсуліномами при отриманні октреотиду, внаслідок його сильнішої, порівняно з інсуліном, відносної спроможності пригнічувати секрецію ГР та глюкагону, а також внаслідок короткої тривалості його інгібуючої дії на інсулін може підвищитися інтенсивність та подовжитися тривалість гіпоглікемії. Ці пацієнти повинні бути під ретельним наглядом на початку лікування препаратом Октра[®] та під час кожної зміни дозування. Очевидне коливання концентрації глюкози у крові може бути знижено завдяки частішому введенню препарату в менших дозах.

Залежність пацієнтів із цукровим діабетом I типу від інсуліну або пероральних гіпоглікемічних засобів може зменшуватися під впливом препарату Октра[®]. У пацієнтів без цукрового діабету або з цукровим діабетом II типу з частково інтактним резервом інсуліну введення препарату Октра[®] може призвести до підвищення глікемії після їди. Рекомендується ретельний контроль толерантності до глюкози та антидіабетичне лікування.

Варикозне розширення вен стравоходу

Оскільки кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу підвищують ризик розвитку інсулінозалежного цукрового діабету та можуть змінювати потребу в інсуліні у пацієнтів з діабетом, належне спостереження за концентрацією глюкози в крові є обов'язковим.

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 періоду до 15 років. Уся наявна на даний час інформація свідчить, що результати дослідження на щурах є видоспецифічними і не мають значення для застосування препарату у людини.

Харчування

Октреотид може порушувати у деяких хворих всмоктування жирів з їжі.

У деяких пацієнтів, які отримують лікування октреотидом, спостерігали знижений рівень вітаміну B₁₂ та аномальні результати тесту Шиллінга. У пацієнтів з авітамінозом вітаміну B₁₂ в анамнезі слід контролювати рівень цього вітаміну під час застосування октреотиду.

Лікарський засіб містить менше 1 ммоль/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Існує обмежена кількість даних (менше 300 результатів) щодо лікування октреотидом вагітних жінок, однак приблизно у третини випадків результати вагітності невідомі. Більшість звітів було отримано після постмаркетингового застосування октреотиду, і частка вагітних жінок серед пацієнток з акромегалією склала більше 50 %. Більшість жінок отримували октреотид під час I триместру вагітності у дозах 100–1200 мкг/добу підшкірно або 10–40 мг/місяць у вигляді Сандостатину® LAR. Приблизно у 4 % вагітностей з відомим результатом було зафіксовано вроджені аномалії дитини. У цих випадках не виявлено жодного зв'язку з прийомом октреотиду.

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

Як запобіжний захід бажано уникати призначення препарату Октра® у період вагітності.

Лактація

Забороняється годувати груддю у період застосування препарату. Невідомо, чи проникає октреотид у материнське молоко людини. У дослідженнях на тваринах спостерігалася 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 під час керування автотранспортом або іншими механізмами.

Октра® не має або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та 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 застосування препарату.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

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

Якщо упродовж 3 місяців застосування препарату не відзначається достатнього зниження рівня ГР і поліпшення клінічної картини захворювання, терапію слід припинити.

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

Підтримуючі дози препарату слід добирати індивідуально.

Якщо протягом одного тижня застосування препарату Октра® у максимально переносимій дозі карциноїдних пухлин поліпшення не настає, подальша терапія не рекомендується.

Для *профілактики ускладнень після операцій на підшлунковій залозі* препарат вводити підшкірно по 0,1 мг 3 рази на добу протягом 7 наступних днів, починаючи з дня операції (щонайменше за 1 годину до лапаротомії).

При *кровотечі із варикозно розширених вен стравоходу* вводити препарат у дозі 25 мкг/годину шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії протягом 5 днів. Препарат Октра® 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 Октри® 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 впливає на загальну експозицію (площа під кривою «концентрація-час» (AUC)) октреотиду, який вводився шляхом підшкірної ін'єкції. Таким чином, коригування дози препарату Октра® не потрібне.

Застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки

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

Застосування людям літнього віку

Відсутні докази зниження переносимості або необхідності у коригуванні дозування у пацієнтів літнього віку, які застосовували препарат Октра®.

Спосіб застосування

Препарат Октра® можна вводити безпосередньо шляхом підшкірної ін'єкції або шляхом внутрішньовенної інфузії після розведення.

Ампула (0,1 мг/1 мл) призначена лише для одноразового застосування, її слід відкривати безпосередньо перед введенням та утилізувати невикористаний вміст ампули.

Підшкірне введення. Пацієнт, який збирається вводити препарат шляхом підшкірної ін'єкції самостійно, повинен отримати точні вказівки від лікаря або медичної сестри.

Щоб зменшити місцеві неприємні відчуття, рекомендують зачекати перед введенням, доки розчин не набуде кімнатної температури. Слід уникати виконання декількох ін'єкцій в одне й те ж саме місце з невеликими інтервалами.

Внутрішньовенна інфузія. 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. Препарат Октра® зберігає хімічну та фізичну стабільність протягом 24 годин у стерильному фізіологічному розчині натрію хлориду або в стерильному 5 % розчині декстрози (глюкози) у воді. Однак, оскільки препарат Октра® може впливати на гомеостаз глюкози, рекомендують віддавати перевагу фізіологічному розчину натрію хлориду перед розчином декстрози. Розведений розчин зберігає фізичну та хімічну стабільність щонайменше протягом 24 годин при температурі до 25 °C. 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 Октра® протипоказане через відсутність клінічного досвіду.

Передозування.

Відомо про обмежену кількість випадкового передозування октреотиду у дорослих та дітей. У дорослих дози знаходилися 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. Повідомлялося про атріовентрикулярну блокаду (включаючи повну атріовентрикулярну блокаду) у пацієнтів, які отримували високі дози безперервної інфузії

(100 мкг/год) та/або яким октреотид вводили внутрішньовенно болюсно (50 мкг болюсно, а потім 50 мкг/год безперервної інфузії).

Для дітей дози становили 50–3000 мкг/добу, їх вводили шляхом безперервної інфузії (2,1–500 мкг/годину) або підшкірно (50–100 мкг). Єдиним небажаним явищем була легка гіперглікемія.

У пацієнтів, хворих на рак, які отримували дози октреотиду 3000–30000 мкг/добу у вигляді поділених доз підшкірно, непередбачені небажані явища не спостерігалися.

Лікування: симптоматичне.

Пацієнти, які отримували октреотид внутрішньовенно у дозах, що перевищують рекомендовану дозу, мають підвищений ризик розвитку атріовентрикулярних блокад вищого ступеня та повинні перебувати під відповідним контролем серцевої діяльності.

Побічні реакції.

Коротка характеристика профілю безпеки препарату

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

Побічні реакції, про які найчастіше повідомляли під час проведення клінічних випробувань октреотиду: 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, зниження рівня тиреотропного гормону, зниження рівня загального Т4 і зниження рівня вільного Т4), рідкі випорожнення, порушена переносимість глюкози, блювання, астенія і гіпоглікемія.

Інформацію про побічні реакції, наведені у таблиці 1, було отримано під час проведення клінічних випробувань октреотиду.

Побічні реакції на препарат викладено за частотою: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$); дуже рідко ($\leq 1/10000$), включаючи окремі повідомлення. У кожній частотній групі побічні реакції зазначено відповідно до тяжкості.

Таблиця 1

Побічні реакції на октреотид, про які повідомляли у клінічних випробуваннях

З боку ШКТ	
Дуже часто	Діарея, біль у животі, нудота, запор, метеоризм.
Часто	Диспепсія, блювання, здуття живота, стеаторея, 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, зниження рівня тиреотропного гормону, зниження рівня загального T4, зниження рівня 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 рівня трансаміназ.
З боку шкіри і підшкірної клітковини	
Часто	Свербіж, висипання, алопеція.
З боку дихальної системи	
Часто	Диспное.
З боку серцево-судинної системи	
Часто	Брадикардія.
Нечасто	Тахікардія.

Постмаркетингові дослідження

Про побічні реакції, зазначені у таблиці 2, повідомляли добровільно у спонтанних повідомленнях, при цьому не завжди можна достовірно встановити частоту та причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням препарату.

Таблиця 2

Побічні реакції на октреотид, 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 холестазу, холестатичний гепатит, холестаз, жовтяниця, холестатична жовтяниця.
З боку серцево-судинної системи	Аритмія.
Порушення лабораторних показників	Підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази.

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. Зафіксовано 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, дотепер 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.

Повідомлення про підозрювані небажані реакції

Повідомлення про підозрювані небажані реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користі та ризику застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані небажані реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

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

Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, за винятком зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози». Октреотид нестабільний у розчинах для повного парентерального харчування.

Упаковка. По 1 мл в ампулі. По 5 ампул у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.