

## **Состав**

*действующее вещество:* октреотид;

1 предварительно заполненных шприцах (1 мл) содержит октреотида ацетата эквивалентно октреотида 0,1 мг;

*вспомогательные вещества:* кислота молочная, натрия хлорид, натрия гидроксид, вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

Раствор для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачный раствор, свободный от видимых частиц.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Препараты гормонов для системного применения. Гипоталамические гормоны. Соматостатин и аналог октреотида. Код АТХ N01C B02.

## **Фармакодинамика**

Октреотид - синтетический октапептид, который является производным природного гормона соматостатина и имеет подобные фармакологические свойства, но значительно большую продолжительность действия. Препарат подавляет патологически повышенную секрецию гормона роста (ГР), а также пептидов и серотонина, которые продуцируются в гастроэнтеропанкреатической эндокринной системе.

У животных октреотид является более мощным ингибитором высвобождения гормона роста, глюкагона и инсулина, чем соматостатин, с большей селективностью в отношении угнетение гормона роста и глюкагона.

*У здоровых добровольцев октреотид подавляет:*

- секрецию гормона роста, стимулируется аргинином, гипогликемией, вызванной физической нагрузкой и инсулином;
- постпрандиальную секрецию инсулина, глюкагона, гастрина и других пептидов гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы, а также секрецию инсулина и глюкагона,
- стимулируемую аргинином;

- секрецию тиреотропного гормона (ТТГ), вызываемого тиреолиберинном.

В отличие от соматостатина, октреотид подавляет гормон роста больше, чем инсулин, его введение не сопровождается рикошетной гиперсекрецией гормонов (то есть гормона роста у больных акромегалией).

У больных акромегалией октреотид снижает концентрацию ГР и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в плазме крови. Снижение уровня ГР на 50 % и более отмечается у 90% пациентов; снижение уровня ГР в плазме крови менее 5 нг/мл достигается примерно у половины пациентов. У большинства пациентов октреотид заметно снижает выраженность таких симптомов как головная боль, отек кожи и мягких тканей, гипергидроз, боль в суставах, парестезии. У пациентов с аденомами гипофиза больших размеров лечение октреотидом может привести к уменьшению размеров опухоли.

У пациентов с функциональными эндокринными опухолями ЖКТ и поджелудочной железы октреотид, благодаря своим различным эндокринным эффектам, меняет ряд клинических характеристик. Клиническое и симптоматическое улучшение наблюдается у пациентов, которые все еще имеют симптомы, связанные с опухолями, несмотря на предыдущее лечение, которое может включать хирургическое вмешательство, эмболизацию печеночных артерий и различную химиотерапию, например применение стрептозотоцину и 5-фторурацила.

Ниже описаны эффекты октреотида при опухолях разного типа.

### Карциноидные опухоли

Применение октреотида может привести к уменьшению выраженности таких симптомов как ощущения приливов и диарея, что во многих случаях сопровождается уменьшением концентрации серотонина в плазме крови и снижением экскреции 5-гидроксииндолуксусной кислоты с мочой.

Опухоли, характеризующиеся гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида (ВИП)

Биохимической характеристикой этих опухолей является избыточное продуцирование вазоактивного интестинального пептида (ВИП). В большинстве случаев применение октреотида приводит к уменьшению тяжелой секреторной диареи, которая характерна для этого состояния, что, в свою очередь, улучшает качество жизни больного. Одновременно уменьшаются сопутствующие нарушения электролитного баланса, например гипокалиемия, что позволяет отменить энтеральное и парентеральное введение жидкости и электролитов. Как свидетельствуют данные компьютерной томографии, у некоторых больных

происходит замедление или прекращение прогрессирования опухоли и даже уменьшение ее размеров, особенно метастазов в печень. Клиническое улучшение обычно сопровождается уменьшением (даже до нормы) концентрации вазоактивного интестинального пептида в плазме крови.

### Глюкагономы

При глюкагономах применение октреотида в большинстве случаев приводит к заметному уменьшению некротизирующих мигрирующих высыпаний, которые являются характерными для этого состояния. Октреотид не проявляет какого-либо существенного влияния на сахарный диабет легкой степени, который часто наблюдающегося при глюкагономах, и обычно не приводит к снижению потребности в инсулине или пероральных сахароснижающих препаратах. У пациентов, страдающих диареей, октреотид способствует ее уменьшению, что сопровождается повышением массы тела. При применении октреотида часто отмечается быстрое снижение концентрации глюкагона в плазме крови, однако в большинстве случаев при длительном лечении этот эффект не сохраняется, несмотря на длительное симптоматическое улучшение.

### Гастрономы / синдром Золлингера-Эллисона

Применение в комбинации с ингибиторами протонной помпы или антагонистами H<sub>2</sub>-рецепторов может уменьшить гиперсекрецию кислоты в желудке. Однако диарея, что также является основным симптомом, может недостаточно ослаблены под действием ингибиторов протонной помпы или блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов. У некоторых пациентов октреотид может помогать в дальнейшем дополнительно уменьшить гиперсекрецию кислоты в желудке и облегчить симптомы, в том числе диарею, за счет угнетения повышенных уровней гастрина.

### Инсулиномы

Назначение октреотида обуславливает уменьшение уровня иммунореактивного инсулина в крови. Этот эффект, однако, может быть кратковременным (Продолжительность – 2 часа). У пациентов с операбельными опухолями октреотид может обеспечить восстановление и поддержание нормогликемии в предоперационный период. У пациентов с неоперабельными доброкачественными и злокачественными опухолями контроль гликемии может улучшаться и без одновременного стойкого снижения уровня инсулина в крови.

### Осложнения после хирургического вмешательства на поджелудочной железе

У пациентов, которым проводят операции на поджелудочной железе, применение октреотида во время и после операции снижает частоту типичных

послеоперационных осложнений (например панкреатических фистул, абсцессов, сепсиса, послеоперационного острого панкреатита).

### Кровотечения из варикозно расширенных вен желудка и пищевода

При кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени применение октреотида в комбинации со специфическим лечением (например склерозующей терапией) приводит к более эффективной остановке кровотечения и раннего повторного кровотечения, уменьшению объема трансфузий и улучшению пятидневной выживаемости. Хотя механизм действия октреотида точно не установлен, считается, что препарат уменьшает органной кровоток путем подавления вазоактивных гормонов (таких как ВИП и глюкагон).

У больных с опухолями, которые гиперпродуцируют рилизинг-фактор гормона роста (соматолибериномы), октрестатин уменьшает выраженность симптомов акромегалии. Это, очевидно, связано с подавлением секреции рилизинг-фактора гормона роста и самого ГР. В дальнейшем может уменьшиться гипертрофия гипофиза.

## **Фармакокинетика**

### Абсорбция

После подкожного введения октреотид быстро и полностью всасывается. Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается в течение 30 минут.

### Распределение

Объем распределения составляет 0,27 л/кг, а общий клиренс в организме составляет 160 мл/мин. Связывание с белками плазмы крови - примерно 65%. Количество октреотида, связанного с форменными элементами крови, незначительно.

### Выведение

Период полувыведения после подкожного введения - 100 минут.

После внутривенного введения выведение препарата осуществляется в две фазы с периодами полувыведения 10 и 90 минут соответственно. Большая часть введенной дозы пептида выводится с калом, около 32 % выводится в неизменном виде с мочой.

### Особые группы пациентов

Нарушение почечной функции не влияет на общую экспозицию (площадь под кривой «концентрация-время») октреотида, введенного подкожно.

Способность к выведению препарата может уменьшаться у пациентов с циррозом печени, но не у пациентов с жировым гепатозом.

### Данные доклинических исследований безопасности

Исследования острой токсичности, токсичности при повторных введениях, генотоксичности, канцерогенности и репродуктивной токсичности на животных не выявили особых оговорок относительно безопасности для человека.

При исследовании репродуктивной функции у животных не выявлено признаков тератогенного действия, влияния на эмбрион/плод или признаков других репродуктивных нарушений при применении октреотида родительскому поколению в дозе 1 мг/кг/сутки. Было отмечено некоторое замедление физиологического роста у потомства крыс, но оно было транзиторным и обусловленным угнетением ГР за избыточную фармакодинамическую активность.

Специфических исследований у крыс ювенильного возраста не было проведено. В исследованиях пре- и постнатального развития наблюдалось уменьшение роста и созревания в потомстве F1 самок, которым вводили октреотид в период беременности или кормления грудью. Опоздание опускания яичек наблюдалось у самцов потомства F1, однако фертильность пораженных самцов оказалась нормальной. Таким образом, вышеописанные явления были транзиторными и считаются последствиями угнетения секреции ГР.

### **Показания**

Акромегалия-для контроля основных проявлений заболевания и снижения уровней гормона роста (ГР) и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в плазме крови в тех случаях, когда отсутствует достаточный эффект от хирургического лечения и лучевой терапии. Октрестатин показан также для лечения больных акромегалией, отказавшихся от операции или имеющих противопоказания к ней, а также для кратковременного лечения в промежутках между курсами лучевой терапии, пока полностью не разовьется ее эффект.

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

- карциноидные опухоли с наличием карциноидного синдрома;
- ВИПомы (опухоли, характеризующиеся гиперпродукцией вазоактивного синтетического пептида);

- глюкагономы;
- гастриномы/синдром Золлингера-Эллисона – обычно в комбинации с антагонистами гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов или ингибиторами протонного насоса;
- инсулиномы (для контроля гипогликемии в предоперационный период, а также для поддерживающей терапии);
- соматолибериномы(опухоли, характеризующиеся гиперпродукцией).

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

- Профилактика осложнений после операций на поджелудочной железе.
- Прекращение кровотечений и профилактика рецидивов кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени — в комбинации со специфическими лечебными мероприятиями, например с эндоскопической склерозирующей терапией.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к октреотиду или к любым другим компонентам препарата.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

При сопутствующем назначении Октрестатина может возникнуть необходимость в коррекции дозы таких лекарственных средств как β-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, препараты, контролируют водно-электролитный баланс.

Может возникнуть потребность в коррекции дозы инсулина и сахароснижающих препаратов при одновременном их назначении с Октрестатином.

Установлено, что октреотид снижает всасывание циклоспорина в кишечнике и замедляет всасывание циметидина.

Одновременное введение октреотида и бромокриптина увеличивает биодоступность бромокриптина.

Ограниченные опубликованные данные свидетельствуют о том, что аналоги соматостатина могут снижать метаболический клиренс веществ, которые метаболизируются с участием ферментов цитохрома P450, что может быть обусловлено угнетением гормона роста. Поскольку нельзя исключить наличие такого влияния октреотида, следует с осторожностью применять другие

препараты, которые метаболизируются главным образом с участием CYP 3A4, а также препараты с узким терапевтическим индексом (например хинидин, терфенадин).

## **Особенности применения**

### Общие

Поскольку иногда опухоли гипофиза, секретирующие гормон роста, могут увеличиваться, вызывая серьезные осложнения (например, дефекты поля зрения), важным является тщательный мониторинг состояния пациента. В случае появления признаков увеличения опухоли следует рассмотреть необходимость применения альтернативных видов лечения.

Терапевтическая польза снижения уровня гормона роста (ГР) и нормализация концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) у женщин с акромегалией может потенциально восстановить фертильность. Во время лечения октреотидом женщинам репродуктивного возраста следует рекомендовать применение адекватных методов контрацепции.

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

Во время лечения октреотидом следует контролировать функцию печени.

### Явления, связанные с сердечно-сосудистой системой

Часто сообщали о случаях брадикардии. Может возникнуть потребность в корректировке дозы таких препаратов, как  $\beta$ -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, препараты, контролирующие баланс жидкости или электролитный баланс (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### Явления, связанные с желчным пузырем

Октреотид подавляет секрецию холецистокинина, что приводит к уменьшению сократимости желчного пузыря и повышению риска сладжу и образования конкрементов. У 15-30 % пациентов, получающих октреотид подкожно в течение длительного времени, наблюдается образование камней в желчном пузыре. Распространенность этой патологии в общей популяции населения (в возрасте от 40 до 60 лет) составляет от 5 до 20 %. В связи с этим рекомендуется проведение ультразвукового обследования желчного пузыря перед началом терапии Октрестатином и каждые 6-12 месяцев во время лечения. Наличие желчных камней у пациентов, которые получали лечение Октрестатином, в большинстве

случаев не сопровождалось появлением симптомов; при клинических проявлениях желчекаменную болезнь следует лечить или путем применения желчных кислот, растворяющих камни, или хирургическими методами.

### Эндокринные опухоли ЖКТ и поджелудочной железы

Во время лечения опухолей гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы изредка возможна внезапная потеря симптоматического контроля со стороны октреотида, что сопровождается быстрым возвращением тяжелых симптомов. При отмене лечения симптомы могут ухудшиться или рецидивировать.

### Метаболизм глюкозы

Несмотря на тормозящее действие на гормон роста, глюкагон и инсулин, октреотид может влиять на регуляцию уровня глюкозы. Может нарушаться переносимость глюкозы после приема пищи, и в некоторых случаях вследствие длительного введения препарата может возникнуть персистирующая гипергликемия. Также сообщали о случаях гипогликемии.

У пациентов с инсулиномами октреотид, вследствие его более сильной, по сравнению с инсулином, относительной способности подавлять секрецию ГР и глюкагона, а также вследствие короткой продолжительности его ингибиторного действия на инсулин, может увеличить глубину и продолжительность гипогликемии. Эти пациенты должны быть под тщательным наблюдением в начале терапии Октрестатином и во время каждой смены дозировки. Значительные колебания концентрации глюкозы в крови могут быть снижены путем более частого введения меньших доз.

Зависимость пациентов с сахарным диабетом I типа от инсулина или пероральных гипогликемических средств может уменьшаться под влиянием октреотида. У пациентов без сахарного диабета и с сахарным диабетом II типа с частично интактным резервом инсулина введение октреотида 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 инсулинзависимого диабета или изменением в потребности в инсулине у пациентов с ранее существующим диабетом, необходимо проводить надлежащий мониторинг уровня глюкозы в крови.

### Местные реакции



В 52-недельном исследовании токсичности на крысах, преимущественно самцах, саркомы наблюдались в месте подкожной инъекции только при введении высокой дозы (примерно в 8 раз превышала максимальную дозу для человека при расчете по площади поверхности тела). В 52-недельном исследовании токсичности на собаках гиперпластических или неопластических поражений в месте подкожной инъекции не наблюдалось. Отсутствуют сообщения о возникновении опухолей в месте инъекции у пациентов, получавших лечение Октрестатином в течение периода до 15 лет. Вся имеющаяся в настоящее время информация свидетельствует, что результаты исследования на животных являются видоспецифическими и не имеют значения для применения препарата человеку (см. раздел «фармакокинетика. Данные доклинических исследований безопасности»).

### Питание

У некоторых пациентов октреотид может нарушать всасывание пищевых жиров из пищи.

У некоторых пациентов, которые получают лечение Октрестатином, наблюдали снижены уровни витамина В12 и аномальные результаты теста Шиллинга. У пациентов с дефицитом витамина В12 в анамнезе следует контролировать уровень этого витамина во время терапии Октрестатином.

### *Содержание натрия*

Лекарственное средство содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, то есть препарат практически не содержит натрия.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Октреотид не имеет или имеет незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами. Пациентам следует рекомендовать проявлять осторожность при управлении автомобилем или во время работы с другими механизмами, если они испытывают головокружение, астению/повышенную усталость или головную боль во время лечения Октрестатином.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### Беременность

Имеются ограниченные данные (менее 300 случаев беременности) опыт применения октреотида у беременных, однако в трети случаев результаты беременности неизвестны. Большинство сообщений было получено в ходе постмаркетинговых исследований, из них более чем в 50% случаев речь шла о применении октреотида беременным с акромегалией. Большинство женщин получали октреотид во время II триместра беременности в дозах 100-1200 мкг/сут в виде октреотида подкожно или 10-40 мг/месяц в виде октреотида пролонгированного действия. Врожденные аномалии наблюдались в 4 % случаев с известными результатами.

Однако причинно-следственной связи с применением октреотида не установлено.

В исследованиях на животных не отмечено прямых или косвенных вредных эффектов при исследовании репродуктивной токсичности.

Лучше избегать применения октреотида в период беременности с целью предотвращения негативных последствий.

#### Кормление грудью

Неизвестно, проникает ли октреотид в грудное молоко человека. В исследованиях на животных наблюдалась экскреция октреотида в грудное молоко. Пациентам запрещается кормить грудью во время лечения Октрестатином.

#### Фертильность

Неизвестно, влияет ли октреотид на фертильность человека. У самцов из потомства самок, которым в период беременности и лактации вводили октреотид, наблюдалась задержка опускания яичек. Однако в экспериментальных исследованиях октреотид не влиял на фертильность у самцов и самок крыс при дозах до 1 мг/кг массы тела в сутки.

### **Способ применения и дозы**

#### Дозировка

##### *Акромегалия*

Сначала препарат вводить по 0,05-0,1 мг подкожно каждые 8 или 12 часов. В дальнейшем дозу корректировать в зависимости от концентрации гормона роста (ГР) и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в крови (целевые концентрации гормонов в крови составляют: ГР – менее 2,5 нг/мл, ИФР-1 – в

пределах нормы), переносимости препарата и клинического эффекта. Для большинства больных оптимальная суточная доза составляет 0,3 мг.

Максимальная суточная доза составляет 1,5 мг в сутки, которую не следует превышать. Пациентам, получающим стабильную дозу Окстрестатину, уровень ГР и ИФР-1 следует определять каждые 6 месяцев.

Если в течение 3 месяцев лечения октреотидом не отмечается достаточного снижения уровня гормона роста и улучшения клинической картины заболевания, терапию следует прекратить.

При *эндокринных опухолях ЖКТ и поджелудочной железы* препарат вводить подкожно в начальной дозе 0,05 мг 1-2 раза в сутки. В дальнейшем в зависимости от достигнутого клинического эффекта, а также влияния на уровни гормонов, вырабатываемых опухолью (в случае карциноидном опухолей — на выведение с мочой 5-гидроксииндолуксусной кислоты), и переносимости, дозу препарата можно постепенно увеличить до 0,1–0,2 мг 3 раза в сутки. В исключительных случаях могут потребоваться более высокие дозы.

Поддерживающую дозу препарата следует подбирать индивидуально.

Если в течение одной недели лечение Окстрестатином в случае карциноидных опухолей в максимально переносимой дозе улучшения не наступает, терапию следует прекратить.

Для *профилактики осложнений после операций на поджелудочной железе* препарат вводить подкожно по 0,1 мг 3 раза в сутки в течение 7 последовательных дней, начиная со дня операции (минимум за 1 час до лапаротомии).

*Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка*

Препарат вводить в дозе 25 мкг/ч путем непрерывной внутривенной инфузии в течение 5 дней. Октреотид можно разводить 0,9 % раствором натрия хлорида.

У больных циррозом печени с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода была отмечена хорошая переносимость препарата, который применяли в течение 5 дней в дозах до 50 мкг/ч в виде непрерывной внутривенной инфузии.

*Пациенты пожилого возраста*

Отсутствуют доказательства снижения переносимости или необходимости в корректировке дозировки для пациентов пожилого возраста, получавших лечение Окстрестатином.

### *Пациенты с нарушениями функции печени*

У пациентов с циррозом печени период полувыведения препарата может удлиняться, что приводит к необходимости коррекции поддерживающих доз.

### *Пациенты с нарушениями функции почек*

Нарушение функции почек не влияет на общую концентрацию (площадь под кривой «концентрация – время») октреотида, введенного подкожно, поэтому коррекция дозы Октрестатину не нужна.

### *Применение при подкожном способе введения*

Подкожно Октрестатин следует вводить без предварительного разведения или растворения.

### *Применение при внутривенном способе введения*

При эндокринных опухолях ЖКТ и поджелудочной железы, когда нужно получить быстрый эффект (внутривенное болюсное применение): Октрестатин следует растворить в 0,9 % растворе натрия хлорида для инъекций в соотношении, не превышающем 1:100.

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

Если препарат нужно вводить путем внутривенной инфузии, содержимое шприца 500 мкг следует растворить в 60 мл раствора натрия хлорида, а полученный раствор вводить с помощью инфузионной помпы. Эту процедуру следует повторять столько раз, сколько необходимо до завершения назначенного лечения. Октрестатин можно вводить в более низких концентрациях.

### Способ применения

Октрестатин можно вводить непосредственно путем подкожной инъекции или путем внутривенной инфузии после разведения.

*Подкожное введение.* Пациент, который собирается вводить препарат путем подкожной инъекции самостоятельно, должен получить точные указания от врача или медицинской сестры.

Чтобы уменьшить местные неприятные ощущения, рекомендуется подождать перед введением, пока раствор не приобретет комнатную температуру. Следует избегать нескольких инъекций в одно и то же место с небольшими интервалами.

*Внутривенная инфузия.* Перед применением лекарственные средства для парентерального введения следует внимательно осмотреть относительно изменения цвета и наличия твердых частиц. Перед применением в виде внутривенной инфузии препарат необходимо развести. Октрестатин сохраняет химическую и физическую стабильность в течение 24 часов в стерильном изотоническом растворе натрия хлорида или в стерильном 5 % растворе декстрозы (глюкозы) в воде. Однако, поскольку Октрестатин может влиять на гомеостаз глюкозы, рекомендуют отдавать предпочтение физиологическому раствору натрия хлорида перед раствором декстрозы. Разбавленный раствор сохраняет физическую и химическую стабильность не менее 24 часов при температуре до 25 °С. С точки зрения микробиологической безопасности разбавленный раствор следует использовать сразу. Если раствор не использовать сразу, то ответственность за продолжительность и условия его хранения до использования несет пользователь.

## **Дети**

Детям применение лекарственного средства противопоказано из-за отсутствия клинического опыта.

## **Передозировка**

Известно об ограниченном количестве случайной передозировки октреотида у взрослых и детей. Для взрослых пациентов дозы были в диапазоне 2400-6000 мкг/сут при введении путем непрерывной инфузии (100-250 мкг/час) или подкожно (1500 мкг 3 раза в сутки). Сообщали о таких побочных явлениях: аритмия, артериальная гипотензия, остановка сердца, гипоксия головного мозга, панкреатит, стеатоз печени, диарея, слабость, сонливость, потеря массы тела, гепатомегалия и молочный ацидоз.

Для детей дозы составляли 50-3000 мкг в сутки, их вводили путем непрерывной инфузии (2,1-500 мкг/час) или подкожно (50-100 мкг). Единственным нежелательным явлением была легкая гипергликемия.

У пациентов, больных раком, которые получали дозы октреотида 3000-30 000 мкг в сутки подкожно за несколько введений, непредвиденные нежелательные явления не наблюдались.

*Лечение:* терапия симптоматическая.

## **Побочные реакции**

### Краткий обзор профиля безопасности

К наиболее частых побочных реакций при лечении октреотидом относятся нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, нервной системы, печени и желчного пузыря, метаболизма и питания.

Побочными реакциями, о которых чаще всего сообщалось во время проведения клинических испытаний октреотида, были: диарея, боль в животе, тошнота, метеоризм, головная боль, холелитиаз, гипергликемия и запор. К другим побочным реакциям, о которых часто сообщали, относились: головокружение, локализованная боль, садж желчи, дисфункция щитовидной железы (например снижение уровня тиреостимулирующего гормона, снижение уровня общего  $T_4$  и снижение уровня свободного  $T_4$ ), жидкий стул, нарушенная переносимость глюкозы, рвота, астения и гипогликемия.

Побочные реакции, приведенные ниже в таблице 1, были получены при проведении клинических испытаний Октрестатину.

Побочные реакции на препарат (таблица 1) размещены по частоте в порядке убывания частоты, используя следующую классификацию: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); редкие ( $< 1/10000$ ), включая отдельные сообщения. В каждой частотной группе побочные реакции расположены в порядке уменьшения проявлений.

Таблица 1

Побочные реакции на препарат, о которых сообщали в клинических испытаниях

<i>Со стороны пищеварительного тракта</i>	
Очень часто	Диарея, боль в животе, тошнота, запор, метеоризм.
Часто	Диспепсия, рвота, вздутие живота, стеаторея, жидкий стул, изменение окраски каловых масс.
<i>Со стороны нервной системы</i>	

Очень часто	Головная боль.
Часто	Головокружение.
<i>Со стороны эндокринной системы</i>	
Часто	Гипотиреоз, дисфункция щитовидной железы (например, снижение уровня тиреостимулирующего гормона, снижение общего T <sub>4</sub> и снижение уровня свободного T <sub>4</sub> ).
<i>Со стороны гепатобилиарной системы</i>	
Очень часто	Холелитиаз.
Часто	Холецистит, сладж желчи, гипербилирубинемия.
<i>Со стороны метаболизма</i>	
Очень часто	Гипергликемия.
Часто	Гипогликемия, нарушение переносимости глюкозы, анорексия.
Нечасто	Дегидратация.
<i>Общие нарушения и состояние места введения</i>	
Очень часто	Реакции в месте инъекции.
Часто	Астения.
<i>Лабораторные исследования</i>	
Часто	Повышение уровней трансаминаз.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки*

Часто	Зуд, сыпь, алопеция.
-------	----------------------

*Со стороны системы дыхания*

Часто	Диспное.
-------	----------

*Со стороны сердца*

Часто	Брадикардия.
-------	--------------

Нечасто	Тахикардия.
---------	-------------



О побочных реакциях, указанных в таблице 2, сообщали добровольно в спонтанных сообщениях, при этом не всегда можно достоверно установить частоту или причинно-следственную связь с применением препарата.

Таблица 2

Побочные реакции на препарат, информация о которых получена из спонтанных сообщений

<i>Со стороны системы крови</i>	Тромбоцитопения
<i>Со стороны иммунной системы</i>	Анафилаксия, аллергия / реакции гиперчувствительности.
<i>Со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>	Крапивница.
<i>Со стороны гепатобилиарной системы</i>	Острый панкреатит, острый гепатит без холестаза, холестатический гепатит, холестаз, желтуха, холестатическая желтуха.
<i>Со стороны сердца</i>	Аритмии.
<i>Лабораторные показатели</i>	Повышение уровня щелочной фосфатазы, повышенный уровень гаммаглутамилтрансферазы

#### Описание отдельных побочных реакций

##### *Со стороны желчевыводящих путей*

Доказано, что аналоги соматостатина подавляют сократимость желчного пузыря и снижают секрецию желчи, что может привести к развитию патологии желчного пузыря и формированию сладжу. Развитие желчных конкрементов наблюдали у 15-30 % пациентов, получавших октреотид подкожно в течение длительного периода. Частота этой патологии в общей популяции (возрастом 40-

60 лет) составляет 5-20 %. Формирование желчных конкрементов обычно не сопровождается никакими симптомами. Если появляются симптомы, то следует применить либо терапию, направленную на растворение конкрементов желчными кислотами, либо хирургическое вмешательство.

### *Со стороны пищеварительного тракта*

В единичных случаях побочные реакции со стороны пищеварительного тракта могут напоминать острую кишечную непроходимость, а именно – прогрессирующее вздутие живота, выраженная боль в эпигастральной области, болезненность и напряжение живота.

Известно, что при продолжении лечения препаратом частота побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта уменьшается.

Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта можно уменьшить, если не употреблять в пищу до или сразу после подкожного введения Октрестатину, вводить препарат рекомендуется между приемами пищи или перед сном.

### *Гиперчувствительность и анафилактические реакции*

В постмаркетинговый период сообщали о случаях гиперчувствительности и аллергических реакций. Если такие реакции развиваются, то они поражают преимущественно кожу, редко ротовую полость и дыхательные пути. Сообщали об отдельных случаях анафилактического шока.

### *Местные реакции*

Боль или ощущение покалывания, пощипывания или жжения в месте подкожной инъекции с покраснением и отеком редко длится дольше 15 минут. Местный дискомфорт может быть снижен с помощью доведения температуры раствора до комнатной перед инъекцией или если вводить меньший объем более концентрированного раствора.

### *Со стороны метаболизма*

Хотя выведение жира с калом может увеличиваться, в настоящее время отсутствуют данные о том, что длительное лечение октреотидом может приводить к развитию дефицита питания вследствие мальабсорбции.

### *Нарушения со стороны поджелудочной железы*

Очень редко сообщалось о развитии острого панкреатита в первые часы или дни подкожного введения Октрестатину, что исчезал после отмены препарата. Кроме того, у больных, длительно подкожно получающих Октрестатин, возможно развитие панкреатита, обусловленное желчекаменной болезнью.

#### *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*

Брадикардия является частой нежелательной реакцией при лечении аналогами соматостатина. У пациентов с акромегалией и карциноидным синдромом наблюдали такие изменения на ЭКГ как удлинение интервала QT, смещения оси, ранняя реполяризация, низкий вольтаж, R / S переход, раннее увеличение волны R, неспецифические изменения волны ST-T. Взаимосвязь между этими явлениями и октреотидом не установлен, поскольку многие из этих пациентов имеют основное кардиологическое заболевание (см. раздел «Особенности применения»).

#### *Тромбоцитопения*

В постмаркетинговый период сообщалось о случаях тромбоцитопении, в частности на фоне лечения Октрестатином (внутривенно) у пациентов с циррозом печени. Явление проходило после отмены лечения препаратом.

#### *Сообщение о подозрительных нежелательных реакциях*

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет большое значение. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения пользы и риска применения лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях через Национальную систему сообщений.

#### **Срок годности**

3 года.

#### **Условия хранения**

Хранить в холодильнике при температуре 2-8 °C.

Не замораживать.

Хранить предварительно наполненные шприцы в оригинальной упаковке в защищенном от света, недоступном для детей месте.

В процессе использования препарат можно хранить при температуре ниже 30 оС до 30 дней.

### **Несовместимость.**

Октреотида ацетат является нестабильным в растворах для полного парентерального питания.

Не применять растворители, кроме указанных в разделе «Способ применения и дозы».

### **Упаковка**

По 1 мл препарата в предварительно наполненном шприце вместимостью 1 мл.

По 5 предварительно наполненных шприцев, упакованных в непрозрачный белый блистер из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой, в пачке из картона.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Италфармако С.п.А.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Виале Фульвио Тесте, 330-20126 Милан, Италия.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).