

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «12» октября 2023 г.
№ №N068245

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Октра®

Международное непатентованное название

Октреотид

Лекарственная форма, дозировка

Раствор для внутривенного и подкожного введения, 0,1 мг/мл, 1 мл

Фармакотерапевтическая группа

Гормональные препараты системного действия, исключая половые гормоны и инсулины. Гипоталамо-гипофизарные гормоны и их аналоги. Гормоны гипоталамуса. Соматостатин и аналоги. Октреотид.
КОД АТХ H01CB02

Показания к применению

- *Акромегалия:*
 - для контроля симптомов заболевания и снижения уровней гормона роста и инсулиноподобного фактора роста в плазме, когда отсутствует достаточный эффект от хирургического лечения или лучевой терапии;
 - при отказе от операции или имеющих противопоказаний к ней, в промежуточный период между курсами лучевой терапии до тех пор, пока полностью не разовьется ее эффект.
- *Облегчение симптомов эндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы:*
 - карциноидные опухоли с наличием карциноидного синдрома;

- ВИПомы (которые характеризуются гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида);
- глюкагономы;
- гастриномы/синдром Золлингера-Эллисона – обычно в комбинации с ингибиторами протонной помпы или блокаторами гистаминовых H₂-рецепторов;
- инсулиномы (для контроля гипогликемии в предоперационный период, а также для поддерживающей терапии);
- опухоли, гиперпродуцирующие рилизинг-фактор гормона роста.

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

- *Профилактика осложнений после операции на поджелудочной железе.*
- *Варикозное расширение вен пищевода и желудка у больных циррозом печени (остановка кровотечения и профилактика рецидивов).* Препарат Октра® применяют в комбинации со специфическими лечебными мероприятиями, например, эндоскопической склерозирующей терапией.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к октреотиду или к любому из вспомогательных веществ

Необходимые меры предосторожности при применении

Общее

При опухолях гипофиза, секретирующих ГР, необходимо тщательное наблюдение за больными, получающими препарат Октра®, так как возможно увеличение размеров опухолей с развитием таких серьезных осложнений, как сужение полей зрения. В этих случаях следует рассмотреть необходимость применения других методов лечения.

Терапевтическая полезность снижения уровня ГР и нормализации концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) у пациенток с акромегалией может потенциально восстановить фертильность. Пациентки детородного возраста должны быть осведомлены о необходимости применения адекватных мер контрацепции, при необходимости, во время терапии октреотидом.

Следует вести наблюдение за функцией щитовидной железы у пациентов, проходящих длительное лечение препаратом Октра®.

Необходимо исследовать функцию печени во время терапии октреотидом.

Метаболизм глюкозы

У больных с инсулиномами на фоне лечения октреотидом может отмечаться увеличение выраженности и продолжительности гипогликемии (это связано с более выраженным подавляющим влиянием на секрецию ГР и глюкагона, чем на секрецию инсулина, а также с меньшей длительностью ингибирующего воздействия на секрецию инсулина). За такими больными следует внимательно наблюдать в начале лечения препаратом Октра®, а также при каждом изменении дозы препарата.

Существенные колебания концентрации глюкозы в крови можно попытаться снизить путем введения меньших и более частых доз препарата Октра®.

У больных сахарным диабетом типа I препарат Октра® может снижать потребность в инсулине. Сообщалось о развитии гипокалиемии.

У больных без сахарного диабета или с сахарным диабетом типа II при частично сохраненной секреции инсулина введение препарата Октра® может приводить к постпрандиальному повышению глюкозы в крови. Следовательно, рекомендуются тщательный контроль толерантности к глюкозе и антидиабетическая терапия.

После кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка повышен риск развития инсулинзависимого сахарного диабета, а также возможны изменения потребности в инсулине у больных, страдающих сахарным диабетом типа I. Поэтому у данных пациентов особенно важен систематический контроль концентрации глюкозы в крови.

Нарушения со стороны желчевыводящих путей

Аналоги соматостатина ингибируют сократимость желчного пузыря и уменьшают секрецию желчи, что может привести к нарушениям в работе желчного пузыря, образованию билиарного сладжа или камней в желчном пузыре. Частота развития холелитиаза в этой популяции во время лечения препаратом Октра® оценивается в 15–30 % по сравнению с 5–20 % в общей популяции. На фоне лечения Октра® холелитиаз в большинстве случаев протекает бессимптомно.

Сообщалось о расширении желчных протоков на фоне терапии препаратом Октра®, следовательно, рекомендуется провести исходное ультразвуковое исследование желчного пузыря до назначения препарата Октра® и проводить повторные ультразвуковые исследования желчного пузыря с интервалами 6-12 месяцев во время лечения препаратом Октра®.

Панкреатит

Сообщалось об очень редких случаях острого панкреатита, развивавшегося в первые часы или дни п/к применения препарата Октра® и исчезавшего после отмены препарата. Кроме того, при длительном п/к применении препарата Октра® отмечались случаи панкреатита, связанного с холелитиазом.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

На фоне терапии аналогами соматостатина частым нежелательным явлениям является брадикардия. В связи с этим может возникнуть необходимость коррекции дозы для таких препаратов, как бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов или препараты, применяемые для контроля водно-электролитного баланса.

По данным ЭКГ исследования на фоне применения препарата у пациентов с акромегалией и карциноидным синдромом также наблюдались удлинение интервала QT, отклонение электрической оси сердца, ранняя реполяризация, низковольтный тип ЭКГ, смещение переходной зоны, ранний зубец Р и неспецифические изменения сегмента ST и зубца Т.

Поскольку у данной категории больных имеются заболевания сердца, причинно-следственная связь между применением октреотида и развитием данных нежелательных явлений не установлена.

Октреотид может снизить частоту сердечных сокращений и в очень высоких дозах может вызвать нарушение сердечного ритма. Ваш врач должен контролировать частоту сердечных сокращений во время лечения.

Эндокринные опухоли ЖКТ и поджелудочной железы

При лечении эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы препаратом Октра® в редких случаях может наступить потеря симптоматического контроля препаратом Октра® с внезапным рецидивом острых симптомов заболевания.

Реакции гиперчувствительности

Имелись постмаркетинговые сообщения о гиперчувствительности и аллергических реакциях. Они были больше связаны с кожными реакциями; в редких случаях были поражены слизистая ротовой полости и дыхательный тракт. Поступали отдельные сообщения о развитии анафилактического шока.

Другие взаимодействия

У некоторых пациентов на фоне приема октреотида также отмечалось снижение уровня витамина В₁₂ и отклонение от нормы показателей теста Шилинга. При применении препарата Октра® у пациентов с дефицитом витамина В₁₂ в анамнезе рекомендуется контролировать его концентрацию. Следует вести наблюдение за функцией щитовидной железы у пациентов, проходящих длительное лечение препаратом Октра®.

У некоторых пациентов октреотид может изменять абсорбцию жиров. Выведение жиров с калом может увеличиваться. Тем не менее до настоящего времени нет доказательств того, что длительное лечение октреотидом может приводить к развитию дефицита питательных веществ вследствие нарушения всасывания (мальабсорбции).

Терапевтическая полезность снижения уровня гормона роста (ГР) и нормализации концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) у пациенток с акромегалией может потенциально восстановить фертильность. Пациентки детородного возраста должны быть осведомлены о необходимости применения адекватных мер контрацепции во время терапии октреотидом по показаниям.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одной единице дозы, то есть почти не содержит натрия.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Фармакокинетические взаимодействия

При одновременном применении препарата Октра® необходима коррекция доз бета-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов, или препаратов для контроля водно-электролитного баланса.

При одновременном применении препарата Октра® рекомендуется коррекция доз инсулина и антидиабетических лекарственных средств.

Препарат Октра® уменьшает кишечное всасывание циклоспорина и замедляет кишечное всасывание циметидина.

Одновременное применение октреотида и бромокриптина увеличивает биодоступность бромокриптина.

Имеются ограниченные данные о том, что аналоги соматостатина могут уменьшать метаболический клиренс веществ, метаболизирующихся с участием цитохрома P450, что может быть обусловлено супрессией гормона роста. Поскольку нельзя исключить возможного наличия данного эффекта у октреотида, следует соблюдать осторожность при назначении других лекарственных средств, метаболизирующихся путем СУР3А4 и имеющих узкий диапазон терапевтического действия (например: хинидин, терфенадин).

Совместное применение радиофармацевтических препаратов, связанных с аналогами соматостатина (пептидная рецепторная радионуклидная терапия, ПРРТ)

Октра® и его аналоги (например, октреотид) селективно связываются с рецепторами соматостатина и поэтому могут ухудшать эффективность соответствующих радиофармпрепаратов (например, (¹⁷⁷Lu)-оксодотреотид). Поэтому препарат Октра® не следует вводить за 24 часа до применения ПРРТ.

Специальные предупреждения

Применение в педиатрии

Детям применение препарата Октра® противопоказано из-за отсутствия клинического опыта.

Во время беременности или лактации

Беременность

Отсутствуют адекватные и строго контролируемые исследования среди беременных женщин. Имеются данные об ограниченном воздействии при беременности у пациенток с акромегалией, при этом в половине случаев исход беременности неизвестен. Большинство женщин были подвержены воздействию октреотида в течение первого триместра беременности в пределах доз от 100 до 300 мкг/сутки препарата Октра® в виде подкожной инъекции. Примерно в двух третьих случаях с известным исходом женщины предпочли продолжить терапию октреотидом во время беременности. В большинстве случаев с известным исходом отмечено рождение здоровых новорожденных, однако также имели место некоторое количество самопроизвольных абортов во время первого триместра и несколько искусственных абортов.

Случаи врожденных аномалий или пороков, обусловленных применением октреотида, в рамках сообщений с исходом беременности отмечены не были.

Препарат Октра® должен назначаться беременным женщинам только в особых обстоятельствах по абсолютным показаниям.

Лактация

Запрещается кормить грудью в период лечения препаратом Октра®. Неизвестно, проникает ли октреотид в материнское молоко человека. В исследованиях на животных наблюдалась экскреция октреотида в грудное молоко.

Фертильность

Неизвестно, влияет ли октреотид на человеческую фертильность.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

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

Рекомендации по применению

Режим дозирования

При *акромегалии* сначала препарат вводить по 0,05-0,1 мг подкожно каждые 8 или 12 часов. В дальнейшем подбор дозы должен основываться на ежемесячных определениях концентрации гормона роста (ГР) в крови и инсулиноподобного фактора роста, анализе клинических симптомов и переносимости препарата (целевые концентрации гормонов составляют: ГР – менее 2,5 нг/мл, ИФР-1 – в пределах нормы). Для большинства пациентов оптимальная суточная доза составляет 0,3 мг. Максимальная суточная доза составляет 1,5 мг, которую не следует превышать. У пациентов, получающих стабильную дозу препарата Октра®, определение концентрации ГР следует проводить каждые 6 месяцев.

Если после одного месяца лечения препаратом Октра® 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 по 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 карциноидных опухолей – на выведение с мочой 5-гидроксииндолуксусной кислоты), дозу препарата можно постепенно увеличить до 0,2 мг 3 раза в сутки.

В исключительных случаях могут потребоваться более высокие дозы.

Поддерживающие дозы препарата следует подбирать индивидуально.

Если в течение одной недели лечения препаратом Октра® карциноидных опухолей улучшения не наступает, дальнейшая терапия не рекомендуется.

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

При кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода вводить препарат в дозе 0,025 мг/час путем непрерывной внутривенной инфузии на протяжении 5 дней.

Препарат Октра® можно разводить 0,9 % изотоническим раствором натрия хлорида.

Применение в педиатрии

Опыт применения препарата Октра® у детей ограничен.

Применение людям пожилого возраста

Отсутствуют доказательства снижения переносимости или необходимости в коррекции дозировки у пациентов пожилого возраста, получавших лечение препаратом Октра®.

Применение пациентам с нарушением функции печени

У пациентов с циррозом печени может увеличиваться период полувыведения препарата, обуславливая необходимость корректировки поддерживающего дозирования. Препарат Октра® хорошо переносился при введении путем непрерывной в/в инфузии в дозах до 0,050 мг/час в течение 5 дней пациентам с циррозом печени и кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

Применение пациентам с нарушением функции почек

Нарушение функции почек не влияет на суммарное воздействие (AUC) октреотида, вводимого в виде подкожной инъекции, и, следовательно, коррекция дозы препарата Октра® не требуется.

Метод и путь введения

Подкожные введения

Пациентам, которые сами вводят препарат путем подкожной инъекции, необходимо получить точные инструкции от врача или медсестры.

Перед введением раствор должен иметь комнатную температуру, что способствует уменьшению неприятных ощущений в месте введения. Не следует вводить препарат в одно и то же место с короткими промежутками времени.

Ампулы следует вскрывать непосредственно перед применением, при этом неиспользованную часть раствора необходимо утилизировать.

Побочные действия со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) можно уменьшить, если делать подкожные инъекции препарата Октра® задолго до или намного позже приема пищи, т. е. посредством введения инъекции между приемами пищи или перед сном.

Внутривенные инфузии

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

Для внутривенного введения препарат Октра® следует разводить физиологическим раствором в объемном соотношении не менее 1:1 и не более 1:9. Разведение препарата Октра® раствором глюкозы не рекомендуется.

Длительность лечения

Длительность лечения определяется лечащим врачом.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы

Сообщалось об ограниченном количестве случаев непреднамеренной передозировки препаратом Октра® у взрослых и детей. У взрослых пациентов дозы в пределах от 2400-6000 мкг/сутки вводились в виде непрерывной инфузии (100-250 мкг/час) или подкожно (1500 мкг трижды в сутки). Отмечены следующие побочные действия: аритмия, гипотензия, остановка сердца, гипоксия мозга, панкреатит, стеатоз печени, диарея, слабость, летаргия, уменьшение массы тела, гепатомегалия и лактацидоз.

У пациентов, получавших 100 мкг/час непрерывной инфузии и/или болюсный октреотид внутривенно (50 мкг болюса с последующей непрерывной инфузией 50 мкг/час) были зарегистрированы атриовентрикулярные блокады (включая полную атриовентрикулярную блокаду).

У детей дозы в пределах от 50-3000 мкг/сутки вводились в виде непрерывной инфузии (2,1-500 мкг/час) или подкожно (50-100 мкг). Единственное отмеченное побочное действие представлено легкой гипергликемией.

Непредвиденные побочные действия у онкологических пациентов, получавших препарат Октра® в дозах 3000-30000 мкг/сутки в виде разделенных общих доз, отсутствовали.

Лечение: симптоматическое.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Обратитесь к врачу за советом прежде, чем применять лекарственный препарат.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Наиболее часто отмечаемые побочные действия по результатам клинических исследований октреотида являются: диарея, боль в животе, тошнота, метеоризм, головная боль, холелитиаз, гипергликемия и запор.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и питания

В редких случаях нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта могут напоминать острую непроходимость кишечника с прогрессирующим вздутием живота, острую боль в эпигастриальной области, абдоминальной болезненностью при давлении и болезненное напряжение брюшной стенки.

Тромбоцитопения

Имелись постмаркетинговые сообщения о развитии тромбоцитопении, особенно на фоне лечения препаратом Октра® (в/в), у пациентов с циррозом печени. После прекращения лечения данное явление проходило.

Реакции в месте инъекции

В месте подкожной инъекции отмечались парестезия, боль, ощущения покалывания или жжения с покраснением и опуханием. Эти симптомы редко длились более 15 минут. Местный дискомфорт можно уменьшить посредством применения раствора комнатной температуры или посредством инъекции меньшего объема более концентрированного раствора.

Нежелательные явления, которые развивались в ходе клинических исследований или в постмаркетинговом периоде на фоне приема октреотида, перечислены ниже с учетом класса системы органов MedDRA и частоты возникновения. Побочные реакции представлены в следующем порядке: Очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $1/1000$); очень редко ($1/10000$), неизвестно (преимущество на основе спонтанных постмаркетинговых сообщений; точная частота оценке не подлежит).

Очень часто:

- гипергликемия
- головная боль
- диарея, боль в области живота, тошнота, метеоризм, запор
- холелитиаз
- реакции в месте инъекции (10-30% в зависимости от дозы и интервалом между инъекциями, например, боль, парестезия, эритема)

Часто:

- гипотериоз, дисфункция щитовидной железы (снижение концентрации ТТГ, снижение концентрации общего и свободного гормона Т4)
- гипогликемия, нарушение переносимости глюкозы, снижение аппетита
- головокружение
- брадикардия
- одышка
- диспепсия, рвота, вздутие живота, стеаторея, изменение цвета стула
- повышенный уровень трансаминаз, гипербилирубинемия, холецистит
- зуд, сыпь на коже, облысение
- астения

Нечасто:

- обезвоживание
- тахикардия
- острый панкреатит

Неизвестно:

- тромбоцитопения
- реакции гиперчувствительности (включая анафилактические реакции)
- аритмия

- повышенный уровень щелочной фосфатазы, повышенный уровень гамма-глутамилтрансферазы, желтуха, холестаз, холестатическая желтуха, холестатический гепатит, острый гепатит без холестаза
- крапивница

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Один мл раствора содержит

активное вещество - октреотида ацетат (в пересчете на 100 % вещество) - 0,1 мг,

вспомогательные вещества: маннит (Е 421), натрия гидрокарбонат, кислота молочная, вода для инъекций.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Прозрачный бесцветный раствор.

Форма выпуска и упаковка

По 1 мл раствора в ампуле стеклянной с кольцом излома или точкой излома. На ампулу наклеивают этикетки-самоклейки.

По 5 ампул вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона с гофрированной вкладкой.

Или по 5 ампул вкладывают в контурную ячейковую упаковку из пленки полимерной.

По 1 контурной ячейковой упаковке с ампулами вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Срок хранения

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Сведения о производителе

АО «Фармак», Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.

Тел.: +38 (044) 496 87 87, адрес электронной почты: info@farmak.ua

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Фармак», Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 63.

Тел.: +38 (044) 496 87 87, факс: +38 (044) 239 19 40

адрес электронной почты: info@farmak.ua

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Представительство АО «Фармак» в Республике Казахстан

Республика Казахстан, г. Алматы, индекс 050051, ул. Фонвизина, 22.

Тел.: +7 (771) 765 43 94, электронный адрес: phv@farmak.kz