

**УТВЕРЖДЕНО**  
**Приказ Министерства**  
**здравоохранения Украины**  
**03.08.11 № 461**  
**Регистрационное удостоверение**  
**№ UA/11626/01/01**

**ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ**  
**Приказ Министерства**  
**здравоохранения Украины**  
**16.08.13 № 727**

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению препарата**

**ОКТРА**  
**(ОСТРА)**

**Состав:**

*действующее вещество:* octreotide;

1 мл раствора содержит октреотида ацетата 0,1 мг в пересчёте на 100 % вещество;

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

**Лекарственная форма.** Раствор для инъекций.

**Фармакотерапевтическая группа.** Препараты гормонов для системного применения. Гипоталамические гормоны. Гормоны, тормозящие рост. Код АТС Н01С В02.

**Клинические характеристики.**

**Показания.**

- Акромегалия – для контроля основных проявлений заболевания и снижения уровней гормона роста (ГР) и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в плазме в тех случаях, когда отсутствует достаточный эффект от хирургического лечения и лучевой терапии. Препарат показан также для лечения больных акромегалией, которые отказались от операции или имеют противопоказания к ней, а также для кратковременного лечения в промежутках между курсами лучевой терапии до тех пор, пока полностью не разовьётся её 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 интестинального 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 рилизинг-фактора гормона роста). Октра не является противоопухолевым препаратом, и его применение не может привести к излечиванию данной категории больных.
- Рефрактерная диарея у больных СПИДом.
- Профилактика осложнений после операции на поджелудочной железе.
- Остановка кровотечения и профилактика рецидивов кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени (в комбинации со

КОНТРОЛЬНИЙ

специфическими лечебными мероприятиями, например с эндоскопической склерозирующей терапией).

### **Противопоказания.**

Известная повышенная чувствительность к октреотиду или другим компонентам препарата.

### **Способ применения и дозы.**

Препарат вводится подкожно или внутривенно.

При *акромегалии* сначала препарат вводят по 0,05-0,1 мг (0,5-1 мл) подкожно (п/к) с интервалами 8 или 12 часов. В дальнейшем доза зависит от концентрации гормона роста (ГР) и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в крови (целевые концентрации гормонов в крови составляют: ГР – меньше 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.

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

При *эндокринных опухолях ЖКТ и поджелудочной железы* препарат вводят подкожно в начальной дозе по 0,05 мг (0,5 мл) 1-2 раза в сутки. В дальнейшем в зависимости от достигнутого клинического эффекта, влияния на уровень гормонов, вырабатываемых опухолью (в случае карциноидных опухолей – влияния на выделение 5-гидроксииндолуксусной кислоты с мочой) и переносимости препарата дозу можно постепенно увеличить до 0,1-0,2 мг 3 раза в сутки. В исключительных случаях могут понадобиться дозы выше. Поддерживающую дозу препарата следует подбирать индивидуально. Если на протяжении одной недели лечения Октрой в максимально переносимой дозе улучшение не наступает, терапию следует прекратить. При *рефрактерной диарее у больных СПИДом* препарат вводят п/к в начальной дозе по 0,1 мг 3 раза в сутки. Если после недели лечения диарея не прекращается, дозу препарата следует увеличить индивидуально, даже до 0,25 мг (2,5 мл) 3 раза в сутки. Коррекцию дозы проводят с учётом клинического эффекта и переносимости препарата. Если в течение одной недели лечения Октрой в дозе 0,25 мг (2,5 мл) 3 раза в день улучшение не наступает, терапию следует прекратить.

Для *профилактики осложнений после операций на поджелудочной железе* препарат вводят п/к по 0,1 мг 3 раза в сутки на протяжении 7 следующих дней, начиная со дня операции (не позже, чем за 1 час до лапаротомии).

При *кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода* вводят препарат в дозе 25 мкг/час путём непрерывной внутривенной инфузии на протяжении 5 дней. Октру можно разводить 0,9 % раствором натрия хлорида.

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

### **Побочные реакции.**

Побочные реакции распределены по частоте возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), включая отдельные сообщения.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто – диарея, боль в животе, тошнота, метеоризм, холелитиаз; часто – диспепсия, рвота, вздутие живота, стеаторея, частые жидкие испражнения, обесцвечивание каловых масс, холецистит, образование жёлчных конкрементов, гипербилирубинемия; в единичных случаях – прогрессирующее вздутие живота, выраженная боль в эпигастральной области, боль в животе и мышечное «напряжение»; частота не установлена – острый панкреатит, острый гепатит без холестаза, холестатический гепатит. Холестаз, желтуха, холестатическая желтуха.

КОНТРОЛЬНИЙ

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

*Нарушения со стороны нервной системы:* очень часто – головная боль; часто – головокружение, астения.

*Нарушения со стороны эндокринной системы:* часто – гипотиреоз, дисфункция щитовидной железы (например сниженный уровень тиреостимулирующего гормона, сниженный уровень общего Т4, сниженный уровень свободного Т4).

*Нарушения метаболизма:* очень часто – гипергликемия; часто – гипогликемия, нарушение толерантности к глюкозе, анорексия; нечасто – дегидратация.

*Общие нарушения и нарушения в месте введения:* очень часто – боль в месте введения. Боль или ощущение острой боли, покалывание или жжение в месте подкожной инъекции с покраснением и отёком редко длятся дольше 15 минут. Местный дискомфорт можно уменьшить, если нагреть раствор перед инъекцией до комнатной температуры или путём введения меньшего объёма более концентрированного раствора.

*Лабораторные исследования:* часто – повышение уровня трансаминаз; частота не установлена – повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение уровня гаммаглутамилтрансферазы.

*Нарушение со стороны кожи и подкожной ткани:* часто – зуд, сыпь, алоpecia; частота не установлена – крапивница.

*Нарушения со стороны системы дыхания:* часто – диспноэ.

*Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто – брадикардия; нечасто – тахикардия; частота не установлена – аритмия. У пациентов с акромегалией и карциноидным синдромом наблюдались такие изменения на ЭКГ, как удлинение интервала QT, смещение оси, ранняя реполяризация, низкий вольтаж, R/S переход, раннее увеличение волны R, неспецифические изменения волны ST-T. Взаимосвязь между этими явлениями и применением октреотида не установлена, поскольку многие из этих пациентов имеют основное кардиологическое заболевание (см. раздел «Особенности применения»).

*Нарушения со стороны иммунной системы:* реакции гиперчувствительности, анафилаксия.

### ***Передозировка.***

*Симптомы:* аритмия, гипотензия, остановка сердца, гипоксия мозга, панкреатит, стеатоз, диарея, слабость, сонливость, потеря массы тела, гепатомегалия и молочный ацидоз, гипергликемия.

*Лечение* симптоматическое.

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

Возможность применения октреотида беременным женщинам не изучалась, поэтому в период беременности Октру назначают только по жизненным показаниям.

Неизвестно, попадает ли октреотид в материнское молоко. В случае необходимости применения препарата, кормящим грудью женщинам необходимо прекратить грудное вскармливание.

### ***Дети.***

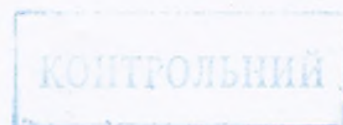
Детям применение препарата Октра противопоказано из-за отсутствия данных относительно применения октреотида в педиатрической практике.

### ***Особенности применения.***

*Подкожное введение.* Пациенты, которые сами вводят препарат путём подкожной инъекции должны получить точные инструкции от врача или медсестры.

Чтобы уменьшить дискомфорт в месте введения, рекомендуется перед инъекцией довести температуру раствора до комнатной. Необходимо избегать введения повторных инъекций в то же самое место через короткий промежуток времени.

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



*Внутривенные инфузии.* Разведённый раствор остаётся физически и химически стабильным на протяжении минимум 24 часов при температуре не выше 25 °С.

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

Терапевтическая польза снижения уровня гормона роста и нормализация концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 у женщин с акромегалией может потенциально восстановить фертильность. Во время лечения октреотидом женщинам репродуктивного возраста следует рекомендовать применение адекватных методов контрацепции (см. также раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

У пациентов, длительно принимающих терапию октреотидом, следует контролировать функцию щитовидной железы.

*Явления, связанные с сердечно-сосудистой системой.* Нечасто сообщалось о случаях брадикардии. Может понадобиться корректировка дозы таких препаратов, как бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, препаратов, контролирующих баланс жидкости или электролитный баланс.

*Явления, связанные с жёлчным пузырём.* У 15-30 % пациентов, получающих октреотид подкожно длительное время, наблюдается образование камней в жёлчном пузыре. В большинстве случаев образование жёлчных камней не сопровождалось появлением симптомов. В связи с этим рекомендуется проведение ультразвукового обследования жёлчного пузыря перед началом терапии Октрой и каждые 6-12 месяцев лечения. При клинических проявлениях желчекаменную болезнь следует лечить или путём применения жёлчных кислот, растворяющих камни, или хирургическими методами.

*Опухоли гастро-энтеро-панкреатической эндокринной системы.* Во время лечения опухолей гастро-энтеро-панкреатической эндокринной системы изредка может неожиданно теряться симптоматический контроль со стороны Октры, что сопровождается быстрым возвращением тяжёлых симптомов.

*Метаболизм глюкозы.* Октреотид тормозит секрецию гормона роста, глюкагона и инсулина. Поэтому может нарушаться переносимость глюкозы после приёма пищи и в некоторых случаях вследствие длительного введения препарата может возникнуть персистирующая гипергликемия.

У пациентов с инсулиномами может повышаться интенсивность и длительность гипогликемии. Эти пациенты требуют тщательного наблюдения особенно в начале терапии Октрой и во время каждого изменения дозирования. Очевидные колебания концентрации глюкозы в крови могут быть снижены благодаря более частому введению меньших доз.

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

*Варикозное расширение вен пищевода.* Поскольку эпизоды кровотечения из варикозных вен пищевода сопровождаются повышенным риском развития инсулинозависимого диабета или изменением потребности в инсулине у пациентов с ранее существующим диабетом, необходимо проводить надлежащий мониторинг уровня глюкозы в крови.

*Местные реакции.* Отсутствуют сообщения о возникновении опухолей в месте инъекции у пациентов, которые получают лечение октреотидом на протяжении до 15 лет.

*Трофика.* У некоторых больных октреотид может нарушать всасывание жиров.

У некоторых пациентов наблюдали сниженный уровень витамина В<sub>12</sub> и аномальные результаты теста Шиллинга. У пациентов с авитаминозом витамина В<sub>12</sub> в анамнезе следует контролировать уровень этого витамина во время терапии Октрой.

*Пациентам пожилого возраста.* Отсутствуют данные о необходимости коррекции дозы пациентам пожилого возраста.



*Пациенты с нарушением функции печени.* У пациентов с циррозом печени период полувыведения препарата может увеличиваться, что требует корректировки поддерживающей дозы.

*Пациенты с нарушением функции почек.* При нарушении функции почек корректировать дозу октреотида, который вводится подкожно, не нужно.

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

Учитывая, что у чувствительных больных при применении препарата могут возникнуть побочные реакции (головокружение и другие), на время приёма препарата следует воздержаться от управления автотранспортом и выполнения других работ, требующих концентрации внимания.

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

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

Одновременное введение октреотида и бромокриптина увеличивает биодоступность бромокриптина. Аналоги соматостатина могут снижать метаболический клиренс веществ, которые метаболизируются с участием ферментов цитохрома P450, что может быть обусловлено угнетением секреции гормона роста, поэтому следует с осторожностью применять другие препараты, которые метаболизируются главным образом с участием CYP 3A4, а также с узким терапевтическим индексом (например хинидин, терфенадин).

***Фармакологические свойства.***

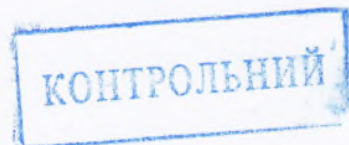
*Фармакодинамика.* Октра – синтетический октапептид, который является производным природного гормона соматостатина и имеет подобные фармакологические эффекты, но значительно большую длительность действия. Препарат угнетает патологически повышенную секрецию гормона роста (ГР), а также пептидов и серотонина, которые продуцируются в гастро-энтеро-панкреатической эндокринной системе.

У здоровых лиц октреотид угнетает: секрецию гормона роста, которая стимулируется аргинином, физической нагрузкой и инсулиновой гипогликемией; секрецию инсулина, глюкагона, гастрина и других пептидов гастро-энтеро-панкреатической эндокринной системы, которая стимулируется приёмом пищи, а также секрецию инсулина и глюкагона, которая стимулируется аргинином; секрецию тиреотропина, которая стимулируется тиреолиберином. В отличие от соматостатина, октреотид угнетает 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 I в плазме крови. Угнетение ГР на 50 % и более отмечается у 90 % больных; снижение уровня ГР в плазме крови менее 5 нг/мл достигается приблизительно у половины больных. У большинства больных акромегалией октреотид заметно снижает выраженность таких симптомов, как головная боль, отёчность кожи и мягких тканей, гипергидроз, боль в суставах и парестезии. У больных с большими аденомами гипофиза лечение октреотидом может привести к уменьшению размеров опухоли.

У больных с функциональными эндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы октреотид вследствие его разнообразных эндокринных эффектов влияет на ряд клинических признаков болезни. Клиническое и симптоматическое улучшение наблюдается у пациентов, которые всё ещё имеют симптомы, связанные с опухолью, несмотря на предыдущее лечение, которое может включать хирургические методы лечения, эмболизацию печёночных артерий и разнообразную химиотерапию, например, применение стрептозотоцина и 5-фторурацила.

При карциноидных опухолях применение октреотида может привести к уменьшению выраженности таких симптомов, как ощущение приливов крови и диарея, что во многих



случаях сопровождается снижением концентрации серотонина в плазме крови и экскрецией 5-гидроксииндолуксусной кислоты с мочой.

*При опухолях, характеризующихся гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида (ВИП), применение октреотида приводит у большинства больных к уменьшению тяжёлой секреторной диареи, которая характерна для этого состояния, что, в свою очередь, улучшает качество жизни больного. Одновременно происходит уменьшение сопутствующих нарушений электролитного баланса, например гипокалиемии, что даёт возможность отменить энтеральное и парентеральное введение жидкости и электролитов. У некоторых больных происходит замедление или остановка роста опухоли и даже уменьшение её размеров, особенно метастазов в печень. Клиническое улучшение обычно сопровождается уменьшением (даже до нормальных значений) концентрации вазоактивного интестинального пептида в плазме.*

*При глюкономах 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 лёгкий сахарный диабет, который часто наблюдается при глюкономах и обычно не приводит к снижению потребности в инсулине или пероральных сахароснижающих препаратах. У больных, страдающих диареей, октреотид способствует её уменьшению, что сопровождается повышением массы тела. При применении октреотида часто отмечается быстрое снижение концентрации глюкогона в плазме, однако при длительном лечении этот эффект не сохраняется. В то же время симптоматическое улучшение сохраняется стабильным длительное время.*

*При гастриномах/синдроме Золлингера-Эллисона октреотид, применяющийся как монотерапия или в комбинации с ингибиторами протонного насоса или антагонистами H<sub>2</sub>-рецепторов, может снизить секрецию кислоты в желудке и привести к клиническому улучшению, в том числе и относительно диареи. Возможно также уменьшение выраженности и других симптомов, очевидно связанных с синтезом пептидов опухолью, в том числе приливов. В некоторых случаях отмечается снижение концентрации гастрина в плазме.*

*У больных с инсулиномами октреотид уменьшает уровень иммунореактивного инсулина в крови. Этот эффект, однако, может быть кратковременным – приблизительно 2 часа. У больных с операбельными опухолями октреотид может обеспечить восстановление и поддержание нормогликемии в предоперационный период. У больных с неоперабельными доброкачественными и злокачественными опухолями контроль гликемии может улучшаться и без одновременного длительного снижения уровня инсулина в крови.*

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

*При рефрактерной диарее у пациентов с синдромом приобретённого иммунодефицита (СПИД) применение октреотида приводит к полной или частичной нормализации испражнений примерно у 1/3 больных, страдающих диареей, которая не контролируется адекватной терапией противомикробными и/или противодиарейными средствами.*

*У больных, которым проводят операцию на поджелудочной железе, применение октреотида во время операции и после неё снижает частоту типичных послеоперационных осложнений (например панкреатических фистул, абсцессов, сепсиса, послеоперационного острого панкреатита).*

*При кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени применение октреотида в комбинации со специфическим лечением (например склерозирующей терапией) приводило к более эффективной остановке кровотечения и предупреждению раннего повторного кровотечения, уменьшению объёма трансфузий и улучшению 5-дневного выживания. Хотя механизм действия октреотида точно не установлен, считается, что препарат уменьшает органный кровоток путём угнетения таких вазоактивных гормонов, как ВИП и глюкогон.*

*Фармакокинетика.* После подкожного введения октреотид быстро и полностью всасывается. Максимальная концентрация препарата в плазме достигается в пределах 30 мин. Связывание с



белками плазмы составляет 65 %. Связывание октреотида с клетками крови крайне незначительно. Объём распределения – 0,27 л/кг. Общий клиренс составляет 160 мл/мин. Период полувыведения после подкожной инъекции препарата – 100 мин. После внутривенного введения выведение препарата осуществляется в две фазы с периодами полувыведения 10 и 90 мин соответственно. Большая часть введённой дозы пептида выводится с калом, приблизительно 32 % выводится в неизменённом виде с мочой. Нарушенная функция почек не влияет на общую экспозицию (площадь под кривой «концентрация-время») октреотида, введённого подкожно. Способность к элиминации может быть снижена у больных циррозом печени.

**Фармацевтические характеристики.**

**Основные физико-химические свойства:** прозрачный бесцветный раствор.

**Несовместимость.** Октреотида ацетат нестабилен в растворах для полного парентерального питания. Не применять растворители, не указанные в разделе «Способ применения и дозы».

**Срок годности.** 2 года. Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения.** Хранить в защищённом от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

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

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** ПАО «Фармак».

**Местонахождение.** Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 63.

**Дата последнего пересмотра.** 16.08.2013.

КОНТРОЛЬНИЙ