

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
03.08.11 № 461
Реєстраційне посвідчення
№ UA/11626/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
16.08.13 № 727

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ОКТРА®
(OCTRA)

Склад:

діюча речовина: octreotide;

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

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

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Препарати гормонів для системного застосування. Гіпоталамічні гормони. Гормони, що гальмують ріст. Код АТС Н01С В02.

Клінічні характеристики.

Показання.

– Акромегалія – для контролю основних проявів захворювання і зниження рівнів гормону росту (ГР) та інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) у плазмі у тих випадках, коли відсутній достатній ефект від хірургічного лікування і променевої терапії. Препарат показаний 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 доти, 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 гіперпродукцією вазоактивного інтестинального пептиду); глюкагономи; гастриноми/синдром Золлінгера-Еллісона - зазвичай у комбінації з антагоністами гістамінових H₂-рецепторів або інгібіторами протонного насоса; інсуліноми (для контролю гіпоглікемії у передопераційний період, а також для підтримуючої терапії); соматолібериноми (пухлини, що характеризуються гіперпродукцією рилізінг-фактора гормону росту). Октра® не є протипухлинним препаратом, і його застосування не може призвести до виліковування даної категорії хворих.

– Рефрактерна діарея у хворих на СНІД.

– Профілактика ускладнень після операцій на підшлунковій залозі.

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

Протипоказання.

Відома підвищена чутливість до октреотиду або інших компонентів препарату.



Спосіб застосування та дози.

Препарат вводиться підшкірно або внутрішньовенно.

При *акромегалії* спочатку препарат вводять по 0,05-0,1 мг (0,5-1 мл) підшкірно (п/ш) з інтервалами 8 або 12 годин. У подальшому доза залежить від концентрації гормону росту (ГР) та інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) у крові (цільові концентрації гормонів у крові становлять: ГР – менше 2,5 нг/мл, ІФР-1 – у межах норми), переносимості препарату та клінічного ефекту. Для більшості хворих оптимальна добова доза становить 0,3 мг. Максимальна добова доза становить 1,5 мг на добу, яку не слід перевищувати.

Якщо впродовж 3 місяців лікування Октрою® не відмічається достатнього зниження рівня гормону росту і поліпшення клінічної картини захворювання, терапію слід припинити.

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

Якщо протягом одного тижня лікування Октрою® у максимальній переносимій дозі поліпшення не настає, терапію слід припинити.

При *рефрактерній діарейі у хворих на СНІД* препарат вводять п/ш у початковій дозі по 0,1 мг 3 рази на добу. Якщо після одного тижня лікування діарея не припиняється, дозу препарату слід збільшити індивідуально, навіть до 0,25 мг (2,5 мл) 3 рази на добу. Корекцію дози проводять з урахуванням клінічного ефекту і переносимості препарату. Якщо протягом одного тижня лікування Октрою® у дозі 0,25 мг (2,5 мл) 3 рази на день поліпшення не настає, терапію слід припинити.

Для *профілактики ускладнень після операцій на підшлунковій залозі* препарат вводять п/ш 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* вводять препарат у дозі 25 мкг/год шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії протягом 5 днів. Октру® можна розводити 0,9 % розчином натрію хлориду.

У хворих на цироз печінки була відмічена добра переносимість препарату, який застосовувався протягом 5 днів у дозах до 50 мкг/год у вигляді безперервної в/в інфузії, у зв'язку з кровотечею із варикозно розширених вен стравоходу.

Побічні реакції.

Побічні реакції розміщені за частотою виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$), включаючи окремі повідомлення.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто – діарея, біль у животі, нудота, метеоризм, холелітаз; часто – диспепсія, блювання, здуття живота, стеаторея, часті рідкі випорожнення, знебарвлення калових мас, холецистит, утворення жовчних конкрементів, гіпербілірубінемія; у поодиноких випадках – прогресуюче здуття живота, виражений біль в епігастральній ділянці, біль у животі та м'язова «напруга»; частота не встановлена – гострий панкреатит, гострий гепатит без холестаза, холестатичний гепатит. Холестаз, жовтяниця, холестатична жовтяниця.

Побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту можна зменшити, якщо не вживати їжі до або одразу після підшкірного введення октреотиду, вводити препарат рекомендується між прийомами їжі або перед сном.

Порушення з боку нервової системи: дуже часто – головний біль; часто – запаморочення, астения.

КОНТРОЛЬНИЙ

Порушення з боку ендокринної системи: часто – гіпотиреоз, дисфункція щитовидної залози (наприклад знижений рівень тиреостимулюючого гормону, знижений рівень загального Т4, знижений рівень вільного Т4).

Порушення метаболізму: дуже часто – гіперглікемія; часто – гіпоглікемія, порушення толерантності до глюкози, анорексія; нечасто – дегідратація.

Загальні порушення і порушення у місці введення: дуже часто – біль у місці ін'єкції.

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

Лабораторні дослідження: часто – підвищення рівня трансаміназ; частота не встановлена – підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня гаммаглутамілтрансферази.

Порушення з боку шкіри і підшкірної тканини: часто – свербіж, висипання, алопеція; частота не встановлена - кропив'янка.

Порушення з боку системи дихання: часто – диспное.

Порушення з боку серцево-судинної системи: часто – брадикардія; нечасто – тахікардія; частота не встановлена – аритмія. 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 застосуванням октреотиду не встановлений, оскільки багато з цих пацієнтів мають основне кардіологічне захворювання (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення з боку імунної системи: реакції гіперчутливості, анафілаксія.

Передозування.

Симптоми: аритмія, гіпотензія, зупинка серця, гіпоксія мозку, панкреатит, стеатоз, діарея, слабкість, сонливість, втрата маси тіла, гепатомегалія та молочний ацидоз, гіперглікемія.

Лікування симптоматичне.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Можливість застосування октреотиду вагітним жінкам не вивчалася, тому у період вагітності Октру® призначають тільки за життєвими показаннями.

Невідомо, чи потрапляє октреотид у материнське молоко. У разі необхідності застосування препарату, жінкам, що годують груддю, на період лікування необхідно припинити годування груддю.

Діти.

Дітям застосування препарату Октра® протипоказане через відсутність даних стосовно застосування октреотиду у педіатричній практиці.

Особливості застосування.

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

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

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

Внутрішньовенні інфузії. Розведений розчин залишається фізично та хімічно стабільним протягом щонайменше 24 годин при температурі не вище 25 °С.

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

КОНТРОЛЬНИЙ

Терапевтична користь зниження рівня гормону росту і нормалізація концентрації інсуліноподібного фактора росту 1 у жінок з акромегалією може потенційно відновити фертильність. Під час лікування октреотидом жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати застосування адекватних методів контрацепції (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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

Явища, пов'язані з серцево-судинною системою. Нечасто повідомлялося про випадки брадикардії. Може знадобитися коригування дози таких препаратів, як бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, препаратів, що контролюють баланс рідини або електролітний баланс.

Явища, пов'язані із жовчним міхуром. У 15-30 % пацієнтів, які отримують октреотид підшкірно тривалий час, спостерігається утворення каменів у жовчному міхурі. У більшості випадків утворення жовчних каменів не супроводжувалося появою симптомів. У зв'язку з цим рекомендується проведення ультразвукового обстеження жовчного міхура перед початком терапії Октрою® і кожні 6-12 місяців лікування.

При клінічних проявах жовчнокам'яну хворобу слід лікувати або шляхом застосування жовчних кислот, що розчиняють камені, або хірургічними методами.

Пухлини гастро-ентеро-панкреатичної ендокринної системи. Під час лікування пухлин гастро-ентеро-панкреатичної ендокринної системи зрідка може відбуватися раптова втрата симптоматичного контролю з боку Октри®, що супроводжується швидким поверненням тяжких симптомів.

Метаболізм глюкози. Октреотид гальмує секрецію гормону росту, глюкагону та інсуліну. Тому може порушуватися переносимість глюкози після прийому їжі і в деяких випадках внаслідок тривалого введення препарату може виникнути персистуюча гіперглікемія.

У пацієнтів з інсуліномами може підвищитися інтенсивність та подовжитися тривалість гіпоглікемії. Ці пацієнти потребують ретельного нагляду особливо на початку терапії Октрою® та під час кожної зміни дозування. Очевидні коливання концентрації глюкози у крові можуть бути знижені завдяки частішому введенню менших доз.

У пацієнтів з цукровим діабетом I типу доза інсуліну може бути знижена. У пацієнтів без діабету та з діабетом типу II з частково інтактним резервом інсуліну введення Октри® може призвести до підвищення глікемії після їжі. Рекомендується ретельний контроль толерантності до глюкози та антидіабетичне лікування.

Варикозне розширення вен стравоходу. Оскільки епізоди кровотечі з варикозних вен стравоходу супроводжуються підвищеним ризиком розвитку інсулінзалежного діабету або зміною потреби в інсуліні у пацієнтів з раніше наявним діабетом, необхідно проводити належний моніторинг рівня глюкози у крові.

Місцеві реакції. Відсутні повідомлення про виникнення пухлин у місці ін'єкції у пацієнтів, які отримували лікування октреотидом тривалістю до 15 років.

Трофіка. У деяких хворих октреотид може порушувати всмоктування жирів.

У деяких пацієнтів спостерігали знижений рівень вітаміну В₁₂ і аномальні результати тесту Шиллінга. У пацієнтів з авітамінозом вітаміну В₁₂ в анамнезі слід контролювати рівень цього вітаміну під час терапії Октрою®.

Пацієнти літнього віку. Відсутні дані щодо необхідності коригування дози пацієнтам літнього віку.

Пацієнти з порушенням функції печінки. У пацієнтів з цирозом печінки період напіввиведення препарату може збільшитися, що потребує коригування підтримуючої дози.

Пацієнти з порушенням функції нирок. При порушенні функції нирок коригувати дозу октреотиду, який вводиться підшкірно, не потрібно.

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

КОНТРОЛЬНИЙ

Враховуючи, що у чутливих хворих при застосуванні препарату можуть виникнути побічні реакції (запаморочення та інші), на час прийому препарату слід утриматися від керування автотранспортом та виконання інших робіт, що потребують концентрації уваги.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Встановлено, що октреотид знижує всмоктування циклоспорину в кишечнику та сповільнює всмоктування циметидину.

Однчасне введення октреотиду і бромокриптину збільшує біодоступність бромокриптину.

Аналоги соматостатину можуть знижувати метаболічний кліренс речовин, які метаболізуються за участі ферментів цитохрому P450, що може бути обумовлено пригніченням секреції гормону росту, тому слід з обережністю застосовувати інші препарати, які метаболізуються головним чином за участі CYP 3A4, а також із вузьким терапевтичним індексом (наприклад хінідин, терфенадин).

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 гастро-ентеро-панкреатичній ендокринній системі.

У здорових осіб октреотид пригнічує: секрецію гормону росту, що стимулюється аргініном, фізичним навантаженням та інсуліновою гіпоглікемією; секрецію інсуліну, глюкагону, гастрину та інших пептидів гастро-ентеро-панкреатичної ендокринної системи, що стимулюється прийомом їжі, а також секрецію інсуліну і глюкагону, що стимулюється аргініном; секрецію тиреотропіну, що стимулюється тиреоліберіном.

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

У хворих з функціональними ендокринними пухлинами шлунково-кишкового тракту і підшлункової залози октреотид внаслідок його різноманітних 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 різноманітну хіміотерапію, наприклад застосування стрептозотоцину та 5-фторурацилу.

При карциноїдних пухлинах застосування октреотиду може призвести до зменшення вираженості таких симптомів, як відчуття припливів крові і діарея, що в багатьох випадках супроводжується зниженням концентрації серотоніну у плазмі крові та екскрецією 5-гідроксііндолацтової кислоти з 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. Однчасно відбувається зменшення супутніх порушень електролітного балансу, наприклад гіпокаліємії, що дає змогу відмінити ентеральне і парентеральне введення рідини і електролітів. У деяких хворих відбувається сповільнення або зупинка росту пухлини і навіть зменшення її розмірів, особливо метастазів у печінку. Клінічне покращення звичайно

КОНТРОЛЬНИЙ

супроводжується зменшенням (навіть до нормальних значень) концентрації вазоактивного інтестинального пептиду у плазмі.

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 легкий цукровий діабет, який часто спостерігається при глюкагономах і зазвичай не призводить до зниження потреби в інсуліні або пероральних цукрознижувальних препаратах. У хворих, які страждають на діарею, октреотид сприяє її зменшенню, що супроводжується підвищенням маси тіла. При застосуванні октреотиду часто відмічається швидке зниження концентрації глюкагону у плазмі, однак при тривалому лікуванні цей ефект не зберігається. У той же час симптоматичне поліпшення залишається стабільним тривалий час.

При гастриномах/синдромі Золлінгера-Еллісона октреотид, що застосовується як монотерапія або в комбінації з інгібіторами протонного насоса або антагоністами H_2 -рецепторів, може знизити секрецію кислоти у шлунку і призвести до клінічного покращення, у тому числі і щодо діареї. Можливе також зменшення вираженості й інших симптомів, очевидно пов'язаних із синтезом пептидів пухлиною, у тому числі припливів. У деяких випадках відмічається зниження концентрації гастрину в плазмі.

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

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

При рефрактерній діарей у пацієнтів з синдромом набутого імунodefіциту (СНІД) застосування октреотиду призводить до повної або часткової нормалізації випорожнень приблизно в 1/3 хворих, які страждають на діарею, що не контролюється адекватною терапією протимікробними та/або протидіарейними засобами.

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 5-денного виживання. Хоча механізм дії октреотиду точно не встановлений, вважається, що препарат зменшує органний кровотік шляхом пригнічення таких вазоактивних гормонів, як ВІП і глюкагон.

Фармакокінетика. Після підшкірного введення октреотид швидко і повністю всмоктується. Максимальна концентрація препарату в плазмі досягається в межах 30 хв. Зв'язування з білками плазми становить 65 %. Зв'язування октреотиду з клітинами крові вкрай незначне. Об'єм розподілу – 0,27 л/кг. Загальний кліренс становить 160 мл/хв. Період напіввиведення після підшкірної ін'єкції препарату – 100 хв. Після внутрішньовенного введення виведення препарату здійснюється у дві фази з періодами напіввиведення 10 і 90 хв відповідно. Більша частина введеної дози пептиду виводиться з калом, приблизно 32 % виводиться у незміненому вигляді з сечею. Порушена функція нирок не впливає на загальну експозицію (площа під кривою «концентрація-час») октреотиду, введеного підшкірно. Здатність до елімінації може бути знижена у хворих на цироз печінки.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.



Несумісність. Октреотиду ацетат є нестабільним у розчинах для повного парентерального харчування. Не застосовувати розчинники, які не зазначені у розділі «Спосіб застосування та дози».

Термін придатності. 2 роки. Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати в захищеному від світла місці при температурі від 2°C до 8 °C. Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.

Дата останнього перегляду. 16.08.2013.

КОНТРОЛЬНИЙ