

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

## ОКТРЕОТИД (OCTREOTIDE)

### **Склад:**

діюча речовина: octreotide;

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий розчин вільний від видимих часток.

### **Фармакотерапевтична група.**

Препарати гормонів для системного застосування. Гіпоталамічні гормони. Соматостатин і аналог октреотиду. Код АТХ Н01С В02.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка*

Октреотид – синтетичний октапептид, який є похідним природного гормону соматостатину і має подібні фармакологічні властивості, але значно більшу тривалість дії. Препарат пригнічує патологічно підвищену секрецію гормону росту (ГР), а також пептидів і серотоніну, які продукуються в гастроентеропанкреатичній ендокринній системі.

У тварин октреотид є більш потужним інгібітором вивільнення гормону росту, глюкагону та інсуліну, ніж соматостатин, з більшою селективністю відносно пригнічення гормону росту і глюкагону.

У здорових добровольців октреотид пригнічує:

- секрецію гормону росту, що стимулюється аргініном, фізичним навантаженням та інсуліновою гіпоглікемією;
- постпрандіальну секрецію інсуліну, глюкагону, гастрину та інших пептидів гастроентеропанкреатичної ендокринної системи, а також секрецію інсуліну і глюкагону, що стимулюється аргініном;
- секрецію тиреотропіну, що стимулюється тиреоліберином.

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

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

У хворих з функціональними пухлинами гастроентеропанкреатичної ендокринної системи октреотид внаслідок його різних ендокринних ефектів впливає на ряд клінічних показників. Клінічне та симптоматичне покращення спостерігається у пацієнтів, які все ще мають симптоми, пов'язані з пухлинами, незважаючи на попереднє лікування, що може включати хірургічні методи лікування, емболізацію печінкових артерій та різну хіміотерапію, наприклад застосування стрептозотоцину та 5-фторурацилу.

#### Вплив октреотиду на різні типи пухлин:

##### Карциноїдні пухлини

Застосування октреотиду може призвести до зменшення вираженості таких симптомів, як відчуття припливів і діарея, що в багатьох випадках супроводжується падінням концентрації серотоніну у плазмі крові та зниженням екскреції 5-гідроксііндолацтової кислоти з сечею.

##### Відоми

Біохімічною характеристикою цих пухлин є надлишкове продукування вазоактивного інтестинального пептиду (ВІП). У більшості випадків застосування октреотиду призводить до зменшення тяжкої секреторної діареї, яка характерна для цього стану, що, в свою чергу, поліпшує якість життя хворого. Одночасно зменшуються супутні порушення електролітного балансу, наприклад гіпокаліємія, 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, зазвичай, супроводжується зменшенням (навіть до нормальних показників) концентрації вазоактивного інтестинального пептиду у плазмі крові.

#### Глюкагономи

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

#### Гастрономи/синдром Золлінгера – Еллісона

Застосування в комбінації з інгібіторами протонної помпи або антагоністами H<sub>2</sub>-рецепторів може зменшити гіперсекрецію кислоти у шлунку. Однак діарея, яка також є яскраво вираженим симптомом, може не зменшитись під впливом інгібіторів протонної помпи чи антагоністів H<sub>2</sub>-рецепторів. Октреотид може сприяти ще більшому зменшенню гіперсекреції соляної кислоти та полегшити інші симптоми, в тому числі діарею, оскільки він знижує концентрацію гастрину у деяких пацієнтів.

#### Інсуліноми

Призначення октреотиду зумовлює зменшення рівня імунореактивного інсуліну в крові. Цей ефект, однак, може бути короточасним (тривалість – 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.

#### Ускладнення після оперативних втручань на підшлунковій залозі

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

#### Кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу і шлунка

При кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу і шлунка у хворих на цироз печінки застосування октреотиду у комбінації зі специфічним лікуванням (наприклад склерозуючою терапією) призводить до більш ефективної зупинки кровотечі і 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 вазоактивних гормонів (таких як ВІП і глюкагон).

#### Лікування аденоми гіпофіза, що секретує тиреотропний гормон.

Терапевтичний ефект октреотиду вивчали у проспективному дослідженні за участю 21 пацієнта та доповнили даними 37 опублікованих випадків. Серед 42 пацієнтів при оцінці біохімічних показників у 81% пацієнтів (n=34) відмітили задовільні результати (принаймні 50% зменшення рівня тиреотропного гормону та подальше зменшення рівнів тиреоїдних гормонів), тоді як у 67% (n=28) спостерігалася нормалізація рівнів тиреотропного та тиреоїдних гормонів. У цих пацієнтів відповідь утримувалася протягом всього періоду лікування (до 61 місяця, середня тривалість – 15,7 місяця).

Щодо клінічних симптомів чітке покращення було зафіксовано у 19 із 32 пацієнтів із клінічною гіперфункцією щитовидної залози. В 11 випадках спостерігалася зменшення об'єму пухлини на понад 20%, а у 4 випадках (15%) – на понад 50%. Найбільш раннє зменшення повідомлялося після 14 днів терапії.

#### Фармакокінетика.

#### Всмоктування

Після підшкірного введення октреотид швидко та повністю всмоктується. Максимальна концентрація препарату у плазмі досягається протягом 30 хвилин.

## Розподіл

Об'єм розподілу дорівнює 0,27 л/кг, а загальний кліренс в організмі становить 160 мл/хв. Зв'язування із білками плазми – приблизно 65%. Кількість октреотиду, зв'язаного із форменними елементами крові, незначна.

## Виведення

Період напіввиведення після підшкірного введення – 100 хвилин.

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.

## Особливі групи пацієнтів

Порушення ниркової функції не впливає на загальну експозицію (площа під кривою «концентрація – час») октреотиду, введеного підшкірно.

Здатність до виведення препарату може зменшуватися у пацієнтів із цирозом печінки, але не у пацієнтів із жировим гепатозом.

## ***Дані доклінічних досліджень безпеки***

Дослідження гострої токсичності, токсичності при повторних введеннях, генотоксичності, канцерогенності та репродуктивної токсичності на тваринах не виявили особливих застережень щодо безпеки для людини.

При дослідженні репродуктивної функції у тварин не виявлено ознак тератогенної дії, впливу на ембріон/плід чи ознак інших репродуктивних порушень при застосуванні октреотиду батьківському поколінню у дозі 1 мг/кг/добу. Було відмічено певне сповільнення фізіологічного росту у потомства щурів, але воно було транзиторним та зумовленим пригніченням ГР через надлишкову фармакодинамічну активність.

Специфічних досліджень у щурів ювенільного віку не було проведено. У дослідженнях пре- та постнатального розвитку спостерігалось зменшення росту та дозрівання у потомстві F1 самок, яким вводили октреотид під час вагітності та періоду лактації. Запізнення опускання яєчок спостерігалось у самців потомства F1, проте фертильність уражених самців виявилася нормальною. Таким чином, вищеописані явища були транзиторними та вважаються наслідками пригнічення секреції ГР.

## Канцерогенність /хронічна токсичність

У щурів, що отримували октреотиду ацетат в добовій дозі до 1,25 мг/кг маси тіла, переважно у самців, спостерігалось виникнення фібросарком у місці підшкірного введення через 52, 104 та 113/116 тижнів. Місцеві пухлини також виникали і в контрольній групі щурів, однак розвиток цих пухлин пов'язували із фіброплазією, спричиненою постійним подразненням у місці ін'єкції, посиленням введенням кислого розчину молочної кислоти / манітолу, що використовується як розчинник. Ця неспецифічна реакція тканини, ймовірно, є характерною для щурів. Неопластичні утворення не спостерігалися ані у мишей, що отримували щоденні підшкірні ін'єкції октреотиду у дозі до 2 мг/кг протягом 98 тижнів, ані у собак, яким щоденно вводили препарат підшкірно протягом 52 тижнів.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

- *Симптоматичний контроль і зниження рівнів гормону росту (ГР) та інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) у плазмі пацієнтів з акромегалією, стан яких недостатньо контролюється хірургічним втручанням або променевою терапією.*

Октреотид також показаний для пацієнтів з акромегалією, для яких хірургічне втручання є неприйнятним, та для пацієнтів, які уникають останнього, або в перехідний період до досягнення ефективного рівня променевої терапії.

- *Полегшення симптомів, пов'язаних з функціональними ендокринними пухлинами травного тракту, такими як карциноїдні пухлини з наявністю карциноїдного синдрому.* Октреотид не є протипухлинним препаратом і його застосування не може привести до виліковування даної категорії хворих.

- *Профілактика ускладнень після операції на підшлунковій залозі.*

*Заходи з припинення кровотеч і запобігання виникненню кровотеч із варикозно розширених вен стравоходу у хворих на цироз печінки (у комбінації зі специфічними лікувальними заходами, наприклад з ендоскопічною склерозивною терапією).*

Лікування аденоми гіпофіза, спричиненої секрецією тиреостимулюючого гормону (TSH):

- коли секреція не нормалізувалася після операції та/або променевої терапії;
- у пацієнтів, яким оперативне втручання не показано;
- у опромінених пацієнтів доти, доки променева терапія ефективна.

### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до октреотиду або інших компонентів препарату.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

При супутньому призначенні Октреотиду може виникнути необхідність у корекції дози таких лікарських засобів, як бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, препаратів, що контролюють водно-електролітний баланс.

Може виникнути потреба в корекції дози інсуліну та цукрознижувальних препаратів при одночасному їх призначенні з Октреотидом.

Встановлено, що октреотид знижує всмоктування циклоспорину у кишечнику та уповільнює всмоктування циметидину.

Одночасне введення октреотиду і бромокриптину збільшує біодоступність бромокриптину.

Обмежені опубліковані дані свідчать про те, що аналоги соматостатину можуть знижувати метаболічний кліренс речовин, які метаболізуються за участю ферментів цитохрому P450, що може бути зумовлено пригніченням гормону росту. Оскільки не можна виключити наявність такого впливу октреотиду, слід з обережністю застосовувати інші препарати, які метаболізуються головним чином з участю CYP 3A4, а також препарати із вузьким терапевтичним індексом (наприклад хінідин, терфенадин).

### **Особливості застосування.**

#### Загальні

Оскільки іноді пухлини гіпофіза, що секретують гормон росту, можуть збільшуватися, спричиняючи серйозні ускладнення (наприклад дефекти полів зору), важливим є ретельний моніторинг стану пацієнта. У разі появи ознак збільшення пухлини слід розглянути необхідність застосування альтернативних видів лікування.

Терапевтична користь зниження рівня гормону росту (ГР) і нормалізація концентрації інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) у жінок з акромегалією може потенційно відновити фертильність. Під час лікування октреотидом жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати застосування адекватних методів контрацепції.

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

Під час лікування октреотидом слід контролювати функцію печінки.

#### Явища, пов'язані з серцево-судинною системою

Часто повідомляли про випадки брадикардії. Може виникнути потреба у коригуванні дози таких препаратів, як бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, препарати, що контролюють баланс рідини або електролітний баланс (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Явища, пов'язані із жовчним міхуром

Октреотид пригнічує секрецію холецистокініну, що призводить до зменшення скоротливості жовчного міхура та підвищення ризику сладжу та утворення конкрементів. У 15-30 % пацієнтів, які отримують октреотид, спостерігається утворення каменів у жовчному міхурі. Розповсюдженість цієї патології в загальній популяції населення становить від 5 до 20 %. У зв'язку з цим рекомендується проведення ультразвукового обстеження жовчного міхура перед початком терапії Октреотидом і кожні 6 – 12 місяців під час лікування. Наявність жовчних каменів у пацієнтів, які отримували лікування Октреотидом, у більшості випадків не супроводжувалось появою симптомів; при клінічних проявах жовчнокам'яну хворобу слід лікувати або шляхом застосування жовчних кислот, що розчиняють камені, або хірургічними методами.

#### Пухлини гастроентеропанкреатичної ендокринної системи

Під час лікування пухлин гастроентеропанкреатичної ендокринної системи зрідка можлива раптова втрата симптоматичного контролю з боку октреотиду, що супроводжується швидким поверненням тяжких симптомів. При відміні лікування симптоми можуть погіршитися або рецидивувати.

#### Метаболізм глюкози

Зважаючи на гальмівну дію на гормон росту, глюкагон та інсулін, октреотид може вплинути на регуляцію рівня глюкози. Може порушуватися переносимість глюкози після прийому їжі, і в деяких випадках внаслідок тривалого введення препарату може виникнути персистуюча гіперглікемія. Також повідомлялось про випадки гіпоглікемії.

У пацієнтів з інсуліномами октреотид, внаслідок його сильнішої, порівняно з інсуліном, відносної спроможності пригнічувати секрецію ГР та глюкагону, а також внаслідок короткої тривалості його інгібіторної дії на інсулін, може збільшити глибину та тривалість гіпоглікемії. Ці пацієнти повинні бути під ретельним наглядом на початку терапії Октреотидом та під час кожної зміни дозування. Значні коливання концентрації глюкози у крові можуть бути знижені шляхом частішого введення менших доз.

У пацієнтів з цукровим діабетом типу I потреба в інсуліні може бути знижена при введенні Октреотиду. У пацієнтів без діабету та з діабетом типу II з частково інтактним резервом інсуліну введення Октреотиду може призвести до підвищення постпрандіального рівня глюкози. Рекомендується ретельний контроль толерантності до глюкози та гіпоглікемічної терапії.

#### Варикоз вен стравоходу

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

#### Місцеві реакції

У 52 – тижневому дослідженні токсичності на щурах, переважно самцях, саркоми спостерігалися у місці підшкірної ін'єкції тільки при введенні найвищої дози (приблизно в 8 разів перевищувала максимальну дозу для людини при розрахунку за площею поверхні тіла).

У 52 – тижневому дослідженні токсичності на собаках гіперпластичних або неопластичних уражень у місці підшкірної ін'єкції не спостерігалось. Відсутні повідомлення про виникнення пухлин у місці ін'єкції у пацієнтів, які отримували лікування Октреотидом протягом періоду до 15 років. Уся наявна на даний час інформація свідчить, що результати дослідження на щурах є видоспецифічними і не мають значення для застосування препарату людині (див. розділ «Фармакокінетика. Дані доклінічних досліджень безпеки»).

#### Живлення

У деяких пацієнтів октреотид може порушувати всмоктування харчових жирів.

У деяких пацієнтів, які отримують лікування Октреотидом, спостерігали знижені рівні вітаміну B<sub>12</sub> та аномальні результати тесту Шиллінга. У пацієнтів з авітамінозом вітаміну B<sub>12</sub> в анамнезі слід контролювати рівень цього вітаміну під час терапії Октреотидом.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

Є обмежені дані (менш ніж 300 випадків вагітності) досвіду застосування октреотиду вагітним, однак у третині випадків результати вагітності невідомі. Більшість повідомлень була отримана в ході постмаркетингових досліджень, більше 50% випадків застосування було у пацієток з акромегалією. Більшість жінок отримували октреотид під час I триместру вагітності у дозах 100 – 1200 мкг/добу у вигляді октреотиду підшкірно або 10 – 40 мг/місяць у вигляді октреотиду пролонгованої дії. Вроджені аномалії спостерігалися у 4% випадків з відомими результатами. Проте причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням октреотиду не встановлено.

У дослідженнях на тваринах не відзначалося прямих чи непрямих шкідливих ефектів при дослідженні репродуктивної токсичності.

Краще уникати застосування Октреотиду під час вагітності з метою запобігання негативним наслідкам.

#### Годування груддю

Невідомо, чи октреотид проникає у грудне молоко людини. У дослідженнях на тваринах спостерігалась екскреція октреотиду у грудне молоко. Пацієнтам забороняється годувати груддю під час лікування Октреотидом.

#### Фертильність

Невідомо, чи октреотид впливає на людську фертильність. У разі застосування препарату у період вагітності або лактації у потомства чоловічої статі спостерігалася затримка опускання яєчок. Хоча в експериментальних дослідженнях октреотид не впливав на фертильність у самців і самок щурів при дозах до 1 мг/кг маси тіла на добу.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.* Октреотид не має або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами. Пацієнтам слід рекомендувати проявляти обережність при керуванні автомобілем або під час роботи з іншими механізмами, якщо вони відчувають запаморочення, астенію/втому або головний біль під час лікування Октреотидом.

### **Спосіб застосування та дози.**

#### Дозування

##### *Акромегалія*

Спочатку препарат вводять по 0,05 – 0,1 мг підшкірно кожних 8 або 12 годин. У подальшому дозу корегують залежно 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. Пацієнтам, що отримують стабільну дозу Октреотиду, рівень ГР слід визначати кожні 6 місяців.

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

##### *Пухлини гастроентеропанкреатичної ендокринної системи*

При ендокринних пухлинах *травного тракту* і підшлункової залози препарат вводять підшкірно у початковій дозі по 0,05 мг 1 – 2 рази на добу. У подальшому залежно від досягнутого клінічного ефекту, впливу на рівні гормонів, що продукуються пухлиною (у разі 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 бути потрібні вищі дози. Підтримуючу дозу препарату слід добирати індивідуально.

Якщо протягом одного тижня лікування Октреотидом у максимально переносимій дозі поліпшення не настає, терапію слід припинити.

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

##### *Кровотеча із варикозно розширених вен стравоходу та шлунка*

Препарат вводять у дозі 25 мкг/год шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії протягом 5 днів. Октреотид можна розводити 0,9 % розчином натрію хлориду.

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

##### *Лікування аденом гіпофіза, що секретують тиреотропний гормон*

Найбільш часто ефективною дозою є доза 100 мкг тричі на день у формі підшкірної ін'єкції. Таку дозу можна корегувати залежно від рівня тиреотропного та тиреоїдних гормонів. Ефективність слід оцінювати після щонайменше 5 днів терапії.

##### *Пацієнти літнього віку*

Відсутні докази зниження переносимості або необхідності у коригуванні дозування для пацієнтів літнього віку, які отримували лікування Октреотидом.

##### *Діти*

Досвід застосування Октреотиду дітям обмежений.

##### *Пацієнти з порушенням функції печінки*

У пацієнтів із цирозом печінки період напіввиведення препарату може подовжуватися, що призводить до необхідності корекції підтримуючих доз.

##### *Пацієнти з порушенням функції нирок*

Порушення функції нирок не впливає на загальну концентрацію (площа під кривою «концентрація – час») октреотиду, введеного підшкірно, тому корекція дози Октреотиду не потрібна.

### *Застосування при підшкірному способі введення*

Підшкірно Октреотид слід вводити без попереднього розведення чи розчинення.

### *Застосування при внутрішньовенному способі введення:*

При ендокринних пухлинах ШКТ і підшлункової залози, коли потрібно отримати швидкий ефект (внутрішньовенне болосне застосування): Октреотид слід розчинити у 0,9% розчині натрію хлориду для ін'єкцій у співвідношенні, що не перевищує 1:100.

### *Кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка*

Коли препарат вводять шляхом внутрішньовенної інфузії, вміст шприца 500 мкг слід розчинити у 60 мл розчину натрію хлориду, а отриманий розчин вводити за допомогою інфузійної помпи. Цю процедуру слід повторювати стільки разів, скільки необхідно до завершення призначеного лікування. Октреотид можна вводити у нижчих концентраціях.

### *Діти.*

Досвід застосування Октреотиду дітям обмежений.

### **Передозування.**

Відомо про обмежену кількість випадкового передозування октреотиду у дорослих та дітей. У дорослих дози були у діапазоні 2400 – 6000 мкг/добу при введенні шляхом безперервної інфузії (100 – 250 мкг/год) або підшкірно (1500 мкг 3 рази на добу). Повідомляли про такі побічні явища: аритмія, артеріальна гіпотензія, зупинка серця, гіпоксія мозку, панкреатит, гепатитний стеатоз, діарея, слабкість, сонливість, втрата маси тіла, гепатомегалія та молочний ацидоз.

У дітей дози становили 50 – 3000 мкг на добу і вводилися шляхом безперервної інфузії (2,1 – 500 мкг/год) або підшкірно (50 – 100 мкг). Єдиним небажаним явищем була легка гіперглікемія.

У пацієнтів з раком, які отримували дози октреотиду 3000 – 30 000 мкг на добу підшкірно за кілька введень, непередбачені небажані явища не спостерігалися.

*Лікування:* терапія симптоматична.

### **Побічні реакції.**

#### Короткий огляд профілю безпеки

До найчастіших побічних реакцій при лікуванні октреотидом належать порушення з боку шлунково-кишкового тракту, нервової системи, печінки та жовчного міхура, метаболізму і живлення.

Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялося під час проведення клінічних випробувань октреотиду, були: діарея, біль у животі, нудота, метеоризм, головний біль, холелітіаз, гіперглікемія і запор. До інших побічних реакцій, про які часто повідомляли, належали: запаморочення, локалізований біль, садж жовчі, дисфункція щитовидної залози (наприклад зниження рівня тиреостимулюючого гормону, зниження рівня загального T<sub>4</sub> і зниження рівня вільного T<sub>4</sub>), рідкі випорожнення, порушена переносимість глюкози, блювання, астенія і гіпоглікемія.

Побічні реакції, наведені нижче у таблиці 1, були отримані при проведенні клінічних випробувань Октреотиду.

Побічні реакції на препарат (таблиця 1) розміщені за частотою в порядку зменшення частоти, використовуючи наступну класифікацію: *дуже часто* ( $\geq 1/10$ ); *часто* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); *нечасто* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); *рідко* ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); *рідкісні* ( $< 1/10000$ ), включаючи окремі повідомлення. У кожній частотній групі побічні реакції розташовані в порядку зменшення тяжкості.

Таблиця 1. Побічні реакції на препарат, про які повідомляли у клінічних випробуваннях

<i>З боку травного тракту</i>	
Дуже часто	Діарея, біль у животі, нудота, запор, метеоризм.
Часто	Диспепсія, блювання, здуття живота, стеаторея, рідкі випорожнення, зміна кольору калових мас.
<i>З боку нервової системи</i>	
Дуже часто	Головний біль.
Часто	Запаморочення.
<i>З боку ендокринної системи</i>	

Часто	Гіпотиреоз, дисфункція щитовидної залози (наприклад зниження рівня тиреостимулюючого гормону, зниження рівня загального T <sub>4</sub> та зниження рівня вільного T <sub>4</sub> ).
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	
Дуже часто	Холелітіаз.
Часто	Холецистит, сладж жовчі, гіпербілірубінемія.
<i>З боку метаболізму та живлення</i>	
Дуже часто	Гіперглікемія.
Часто	Гіпоглікемія, порушення переносимості глюкози, анорексія.
Нечасто	Дегідратація.
<i>Загальні порушення та стан місця введення</i>	
Дуже часто	Реакції у місці ін'єкції.
Часто	Астенія.
<i>Лабораторні дослідження</i>	
Часто:	Підвищення рівнів трансаміназ.
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	
Часто	Свербіж, висип, алопеція.
<i>З боку системи дихання</i>	
Часто	Диспное.
<i>З боку серця</i>	
Часто	Брадикардія.
Нечасто	Тахікардія.

#### Постмаркетингові дослідження

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

Таблиця 2. Побічні реакції на препарат, інформація про які отримана зі спонтанних повідомлень

<i>Імунні розлади</i>	Анафілаксія, алергія/реакції гіперчутливості.
<i>Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	Кропив'янка.
<i>Гепатобіліарні розлади</i>	Гострий панкреатит, гострий гепатит без холестази, холестатичний гепатит, холестаз, жовтяниця, холестатична жовтяниця.
<i>Порушення з боку серця</i>	Аритмії.
<i>Порушення лабораторних показників</i>	Підвищення рівня лужної фосфатази, підвищений рівень гаммаглутамілтрансферази.

#### Опис окремих побічних реакцій

##### *Порушення з боку шлунково-кишкового тракту*

У поодиноких випадках побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту можуть нагадувати гостру кишкову непрохідність, а саме прогресуюче здуття живота, виражений біль в епігастральній ділянці, болісність живота і м'язова «напруженість».

Відомо, що при продовженні лікування препаратом частота побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту зменшується.

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.



### *Реакції*

Біль або відчуття поколювання, свербіж або печіння у місці підшкірної ін'єкції з почервонінням та набряком рідко триває довше 15 хвилин. Місцевий дискомфорт може бути знижений при доведенні температури розчину до кімнатної перед ін'єкцією або при введенні меншого об'єму більш концентрованого розчину.

### *Порушення метаболізму та живлення*

Хоча виведення жиру з калом може збільшуватися, відсутні дані про те, що тривале лікування октреотидом може призводити до розвитку дефіциту живлення внаслідок мальабсорбції.

### *Порушення з боку підшлункової залози*

Дуже рідко повідомляли про розвиток гострого панкреатиту у перші години або дні підшкірного введення Октреотиду, що зникав після відміни препарату. Крім того, у хворих, які тривало підшкірно отримують Октреотид, можливий розвиток панкреатиту, зумовлений жовчнокам'яною хворобою.

### *Порушення з боку серцево-судинної системи*

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 зубця R, неспецифічні зміни інтервалу ST – T. Взаємозв'язок між цими явищами та октреотиду ацетатом не встановлений, оскільки багато з цих пацієнтів мають фонові кардіологічні захворювання (див. розділ «Особливості застосування»).

### **Умови зберігання.**

Зберігати в холодильнику при температурі 2 – 8 °С.

Не заморожувати.

**Категорія відпуску.** За рецептом.