

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению препарата**  
**ГЕНФАСТАТ (GENFASTAT)**

**Торговое название препарата:** Генфастат

**Международное непатентованное название:** Октреотид

**Лекарственная форма:** раствор для внутривенного и подкожного введения

**Состав:**

В 1 мл раствора содержится:

*Активное вещество:* Октреотида ацетат - 50, 100, 200 и 500 мкг;

*Вспомогательные вещества:* ледяная уксусная кислота, натрия ацетат тригидрат, натрия хлорид, фенол (только в дозе 200 мкг), вода для инъекций.

**Описание:** Прозрачная бесцветная жидкость

**Фармакотерапевтическая группа:** соматостатин (синтетический аналог).

**Код АТХ:** N01CB02.

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **Фармакодинамика**

Октреотид - синтетический октапептид, являющийся производным естественного гормона соматостатина и обладающий сходными с ним фармакологическими эффектами, но значительно большей продолжительностью действия.

Препарат подавляет патологически повышенную секрецию гормона роста (ГР), а также пептидов и серотонина, продуцируемых в гастро-энтеро-панкреатической эндокринной системе. У здоровых лиц октреотид, подобно соматостатину, подавляет секрецию ГР, вызываемую аргинином, физической нагрузкой и инсулиновой гипогликемией; секрецию инсулина, глюкагона, гастрина и других пептидов гастро-энтеро-панкреатической эндокринной системы, вызываемую приемом пищи, а также секрецию инсулина и глюкагона, стимулируемую аргинином; секрецию тиреотропина, вызываемую тиреолиберинем. Подавляющее действие на секрецию ГР у октреотида, в отличие от соматостатина, выражено в значительно большей степени, чем на секрецию инсулина. Введение октреотида не сопровождается феноменом гиперсекреции гормонов по механизму отрицательной обратной связи.

У больных акромегалией введение октреотида обеспечивает в подавляющем большинстве случаев стойкое снижение уровня ГР и нормализацию концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1).

У большинства больных акромегалией октреотид существенно уменьшает выраженность таких симптомов, как головная боль, повышенное потоотделение, парестезии, усталость, боли в костях и суставах, периферическая нейропатия. Сообщалось, что лечение октреотидом отдельных больных с аденомами гипофиза, секреторными ГР, приводило к уменьшению размеров опухоли.

При карциноидных опухолях применение октреотида может приводить к уменьшению выраженности симптомов заболевания, в первую очередь, таких как приливы и диарея. Во многих случаях клиническое улучшение сопровождается снижением концентрации серотонина в плазме крови и экскреции 5-гидроксииндолуксусной кислоты с мочой.

При опухолях, характеризующихся гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида (ВИПоМы), применение октреотида приводит у большинства больных к уменьшению тяжелой секреторной диареи, которая характерна для данного состояния, что, в свою очередь, приводит к улучшению качества жизни больного. Одновременно происходит уменьшение сопутствующих нарушений электролитного баланса, например, гипокалиемии, что позволяет отменить энтеральное и парентеральное введение жидкости и электролитов. По данным компьютерной томографии у некоторых больных происходит замедление или остановка прогрессирования опухоли, и даже уменьшение ее размеров, особенно метастазов в печень. Клиническое улучшение обычно сопровождается уменьшением (вплоть до нормальных значений) концентрации вазоактивного интестинального пептида (ВИП) в плазме крови.

При глюкагономах применение октреотида в большинстве случаев приводит к заметному уменьшению некротизирующей мигрирующей сыпи, которая характерна для данного состояния. Октреотид не оказывает сколько-нибудь существенного влияния на выраженность сахарного диабета, часто наблюдающегося при глюкагономах, и обычно не приводит к снижению потребности в инсулине или пероральных гипогликемических препаратах. У больных, страдающих диареей, октреотид вызывает ее уменьшение, что сопровождается повышением массы тела. При применении октреотида часто отмечается быстрое снижение концентрации глюкагона в плазме, однако при длительном лечении этот эффект не сохраняется. В то же время симптоматическое улучшение остается стабильным длительное время.

При гастриномах/синдроме Золлингера-Эллисона октреотид, применяемый в качестве монотерапии или в комбинации с блокаторами  $H_2$ -рецепторов и ингибиторами протонного насоса, может снизить образование соляной кислоты в желудке и привести к клиническому улучшению, в т.ч. и в отношении диареи. Возможно также уменьшение выраженности и других симптомов, вероятно связанных с синтезом пептидов опухоли, в т.ч. приливов. В некоторых случаях отмечается снижение концентрации гастрина в плазме крови.

У больных с инсулиномами октреотид уменьшает уровень иммунореактивного инсулина в крови. У больных с операбельными опухолями октреотид может обеспечить восстановление и поддержание нормогликемии в предоперационном периоде. У больных с неоперабельными доброкачественными и злокачественными опухолями контроль гликемии может улучшаться и без одновременного продолжительного снижения уровня инсулина в крови.

У больных с редко встречающимися опухолями, гиперпродуцирующими рилизинг-фактор гормона роста (соматолибериномами), октреотид уменьшает выраженность симптомов акромегалии. Это, по-видимому, связано с подавлением секреции рилизинг-фактора гормона роста и самого гормона роста. В дальнейшем возможно уменьшение размеров гипофиза, которые до начала лечения были увеличены.

**Фармакокинетика.** После подкожного введения препарат быстро и полностью всасывается. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (5.2 мг/мл при дозе 0.1 мг) - 30 мин. Связь с белками плазмы - 65%, с форменными элементами крови - крайне незначительная. Объем распределения составляет 0.27 л/кг. Общий клиренс - 160 мл/мин. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет 100 мин. Большая часть препарата выводится кишечником, около 32% выводятся в неизменном виде почками. После в/в введения выведение осуществляется в 2 фазы, с  $T_{1/2}$  - 10 и 90 мин соответственно. У пожилых пациентов снижается клиренс октреотида, а  $T_{1/2}$  увеличивается. При тяжелой хронической почечной недостаточности клиренс уменьшается в 2 раза.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

- Акромегалия (когда адекватный контроль проявлений заболевания осуществляется за счет подкожного введения октреотида, при отсутствии достаточного эффекта от хирургического лечения и лучевой терапии; для подготовки к хирургическому лечению,

для лечения между курсами лучевой терапии до развития стойкого эффекта, у неоперабельных больных).

- В терапии эндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы:
- карциноидные опухоли с явлениями карциноидного синдрома;
- инсулиномы;
- ВИПомы;
- гастриномы (синдром Золлингера-Эллисона);
- глюкагономы (для контроля гипогликемии в предоперационном периоде, а также для поддерживающей терапии).
- Соматолибериномы (опухоли, характеризующиеся гиперпродукцией рилизинг-фактора гормона роста).
- Профилактика осложнений после операций на поджелудочной железе; остановка кровотечений и профилактика повторного кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода при циррозе печени (в комбинации с эндоскопической склерозирующей терапией).

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Повышенная чувствительность к октреотиду или другим компонентам препарата.

**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** холелитиаз, сахарный диабет, беременность и лактация.

## **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ**

Опыт применения октреотида у беременных женщин ограничен. Октреотид следует использовать при беременности только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, попадает ли препарат в грудное молоко, поэтому следует соблюдать осторожность при применении октреотида для лечения кормящих матерей.

## **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Препарат предназначен для подкожного (п/к) и внутривенного (в/в) введения.

Начальная доза составляет 50 мкг/сут п/к 1 или 2 раза в день. После этого количество инъекций и дозировка могут быть постепенно увеличены, исходя из переносимости, клинического ответа и воздействия на уровни гормонов, вырабатываемых опухолью (в случае карциноидных опухолей - воздействие на выведение с мочой 5-гидроксииндолуксусной кислоты). Препарат обычно применяют 2-3 раза в день.

*При акромегалии* препарат вводится подкожно в начальной дозе 50-100 мкг, с интервалами 8 или 12 ч. В дальнейшем подбор дозы основан на ежемесячных определениях концентрации гормона роста в крови, анализе клинических симптомов и переносимости препарата. У большинства больных суточная доза составляет 200-300 мкг. Не следует превышать максимальную дозу, составляющую 1500 мкг/сут. Если после 3 мес. лечения не отмечается достаточного снижения гормона роста и улучшения клинической картины заболевания, терапию следует прекратить.

*При эндокринных опухолях гастроэнтеро-панкреатической системы* – препарат вводят п/к в начальной дозе по 50 мкг 1-2 раза в сутки. В дальнейшем, в зависимости от достигнутого эффекта, влияния на концентрацию гормонов, продуцируемых опухолью (в случае карциноидных опухолей - влияния на выделение 5-гидроксииндолуксусной кислоты с мочой), и

переносимости, дозу можно постепенно увеличить до 100-200 мкг 3 раза в день.

*Для профилактики осложнений после операций на поджелудочной железе* - п/к, первую дозу 100 мкг за 1 ч до лапаротомии, после операции - по 100 мкг 3 раза в сутки, на протяжении 7 последующих дней. В исключительных случаях могут потребоваться более высокие дозы. Поддерживающие дозы препарата следует подбирать индивидуально.

В случае, если терапия в максимально переносимой дозе не эффективна в течение 1 недели, терапию следует прекратить.

*Для остановки кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода* - в/в капельно со скоростью 25 мкг/ч в течение 5 дней.

При п/к введении следует избегать многократных инъекций препарата в одно и то же место в течение короткого периода времени.

При в/в введении препарата непосредственно перед использованием содержимое флакона для однократного применения или флакона для многократного использования необходимо развести в физиологическом растворе. Объем разведения будет зависеть от используемой системы вливания, и его следует изменять, чтобы обеспечить непрерывное введение октреотида с рекомендованной скоростью. После того, как препарат был разведен, полученный раствор следует использовать в течение 24 часов. Необходимо уничтожить неиспользованный раствор.

Флакон с препаратом для многократного использования (200 мкг/мл) после первого вскрытия следует хранить в холодильнике при температуре 2-8 °С и использовать в течение 15 дней.

Перед применением раствора его необходимо проверить на предмет прозрачности, наличия частиц, осадка, изменения цвета и протекания, во всех случаях, когда это позволяет сделать раствор и материал упаковки. Нельзя применять препарат, если он является мутным, содержит частицы, осадок, если его цвет изменился или видны следы от потеков.

## **ПРИМЕНЕНИЕ У ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ**

В настоящее время нет данных, которые бы свидетельствовали о необходимости коррекции дозы препарата у **лиц пожилого возраста и у больных с нарушением функции почек.**

Поскольку имеются данные об увеличении периода полувыведения октреотида у больных циррозом печени, рекомендуется коррекция поддерживающей дозы у **больных с нарушением функции печени.**

Опыт применения октреотида у **детей** ограничен.

## **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

*Местные реакции:* возможны боль, ощущение зуда, или жжение, краснота или припухлость в месте п/к инъекции (обычно проходят в течение 15 минут). Выраженность местных реакций можно уменьшить, если использовать раствор комнатной температуры, или вводить меньший объем более концентрированного раствора.

*Со стороны ЖКТ:* анорексия, тошнота, рвота, спастические боли в животе, вздутие живота, избыточное газообразование, жидкий стул, диарея, стеаторея. Хотя выделение жира с калом может возрастать, на сегодняшний день нет доказательств того, что длительное лечение октреотидом может приводить к развитию дефицита питания вследствие нарушений всасывания (мальабсорбция). В редких случаях могут отмечаться явления, напоминающие острую кишечную непроходимость: прогрессирующее вздутие живота, выраженная боль в эпигастриальной области, напряжение брюшной стенки. Длительное использование октреотида может приводить к образованию камней в желчном пузыре. Частоту побочных эффектов со стороны ЖКТ можно уменьшить, увеличивая промежутки времени между приемами пищи и введением октреотида.

*Со стороны поджелудочной железы:* сообщалось о редких случаях острого панкреатита, развившегося в первые часы или дни применения октреотида. При длительном применении отмечались случаи панкреатита, связанного с холелитиазом.

*Со стороны печени:* имеются отдельные сообщения о развитии нарушений функции печени (острый гепатит без холестаза с нормализацией показателей трансаминаз после отмены октреотида); медленное развитие гипербилирубинемии, сопровождающееся повышением показателей щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы и, в меньшей степени, других трансаминаз.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* в отдельных случаях – брадикардия.

*Со стороны обмена веществ:* поскольку октреотид оказывает подавляющее влияние на образование ГР, глюкагона и инсулина, он может влиять на обмен глюкозы. Возможно, снижение толерантности к глюкозе после приема пищи. При длительном применении октреотида п/к в некоторых случаях может развиться стойкая гипергликемия. Наблюдались также состояния гипогликемии.

*Прочие:* в редких случаях сообщалось о временном выпадении волос после введения октреотида. Имеются отдельные сообщения о развитии реакций повышенной чувствительности: редко – кожные аллергические реакции; в отдельных случаях – анафилактические реакции.

### **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

Дозы октреотида до 2000 мкг в виде п/к инъекции 3 раза в течение нескольких месяцев переносились хорошо.

Максимальная разовая доза при в/в болюсном введении взрослому пациенту составляла 1000 мкг.

При этом отмечались такие симптомы, как уменьшение частоты сердечных сокращений, "приливы" крови к лицу, абдоминальная боль спастического характера, диарея, тошнота, ощущение пустоты в желудке. Все эти симптомы разрешились в течение 24 часов от момента введения препарата.

Одному пациенту методом длительной инфузии по ошибке была введена избыточная доза октреотида (250 мкг/ч вместо 25 мкг/ч), что не сопровождалось побочными эффектами.

При острой передозировке не было отмечено каких-либо опасных для жизни реакций.

При передозировке - лечение симптоматическое.

### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

Октреотид уменьшает всасывание циклоспорина, замедляет всасывание циметидина.

При одновременном применении октреотида и бромкриптина биодоступность последнего повышается.

Необходима коррекция режима дозирования одновременно применяемых диуретиков, бета-адреноблокаторов, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, инсулина, пероральных гипогликемических лекарственных средств, глюкагона.

Есть данные, что аналоги соматостатина могут уменьшать метаболизм лекарственных средств, метаболизирующихся ферментами цитохрома P450 (может быть обусловлено супрессией гормона роста). Поскольку невозможно исключить подобные эффекты октреотида, ЛС, метаболизирующиеся ферментами системы цитохрома P450 и имеющие узкий терапевтический диапазон доз, следует назначать с осторожностью.

### **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

При опухолях гипофиза, секретирующих ГР, необходимо тщательное наблюдение за больными, 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.

У больных сахарным диабетом 1 типа октреотид может влиять на обмен глюкозы и, следовательно, снижать потребность во вводимом инсулине. Для пациентов с сахарным диабетом 2 типа и

пациентов без сопутствующего нарушения углеводного обмена подкожные инъекции октреотида могут приводить к постпрандиальной гликемии. В связи с этим рекомендуется регулярно контролировать уровень гликемии и в случае необходимости корректировать гипогликемическую терапию.

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). Показано систематическое наблюдение за этими больными.

До назначения октреотида больные должны пройти исходное УЗИ желчного пузыря. Во время лечения октреотидом следует проводить повторные УЗИ желчного пузыря, предпочтительно, с интервалами 6-12 мес.

Если камни желчного пузыря обнаружены еще до начала лечения, необходимо оценить потенциальные преимущества терапии октреотидом по сравнению с возможным риском, связанным с наличием желчных камней.

В настоящее время не имеется каких-либо свидетельств того, что октреотид неблагоприятно влияет на течение или прогноз уже имеющейся желчнокаменной болезни.

*Ведение больных, у которых камни желчного пузыря образуются в процессе лечения октреотидом.*

*а) Бессимптомные камни желчного пузыря.*

Применение октреотида можно прекратить или продолжить - в соответствии с оценкой соотношения польза/риск. В любом случае не требуется никаких других мер, кроме продолжения проведения осмотров, сделав их, при необходимости, более частыми.

*б) Камни желчного пузыря с клинической симптоматикой.*

Применение октреотида можно прекратить или продолжить - в соответствии с оценкой соотношения польза/риск. В любом случае больного следует лечить так же, как и в других случаях желчнокаменной болезни с клиническими проявлениями. Медикаментозное лечение включает применение комбинаций препаратов желчных кислот (например, хенодесоксихолевая кислота в дозе 7.5 мг/кг/сут в сочетании с урсодесоксихолевой кислотой в той же дозе) под ультразвуковым контролем - до полного исчезновения камней.

***Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами***

Не имеется данных о влиянии октреотида на способность водить автомобиль и работать с механизмами.

## **ФОРМА ВЫПУСКА**

Раствор для внутривенного и подкожного введения 50 мкг/мл, 100 мкг/мл, 200 мкг/мл и 500 мкг/мл. По 1 мл препарата (50 мкг/мл, 100 мкг/мл и 500 мкг/мл) или 5 мл (200 мкг/мл) во флаконе коричневого стекла, укупоренного резиновой крышкой, закатанного алюминиевым колпачком и закрытого пластиковой крышкой для контроля первого вскрытия.

5 флаконов (для дозировок 50 мкг/мл, 100 мкг/мл и 500 мкг/мл) вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

1 флакон (для дозировки 200 мкг/мл) вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

## **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать.

**ХРАНИТЬ В НЕДОСТУПНОМ ДЛЯ ДЕТЕЙ МЕСТЕ.**

**СРОК ГОДНОСТИ**

2 года. Не использовать по истечении срока годности.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**

По рецепту.