

# 醋酸奥曲肽注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

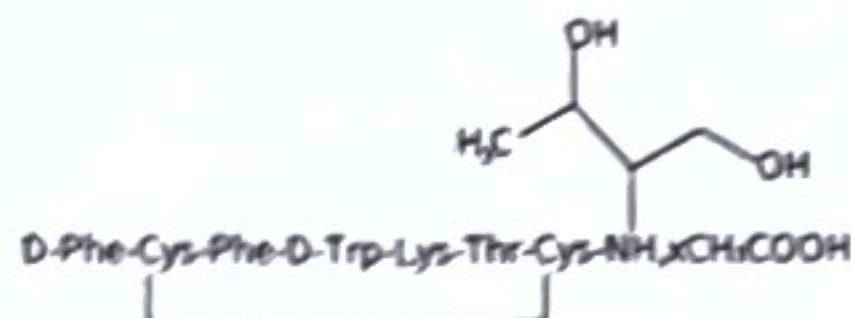
## 【药品名称】

通用名称:醋酸奥曲肽注射液  
英文名称:Octreotide Acetate Injection  
汉语拼音:Cusuan Aoqutai Zhushuye

## 【成份】

本品主要成份为醋酸奥曲肽。  
化学名称:醋酸奥曲肽, D-苯丙氨酸-L-半胱氨酸-L-苯丙氨酸-D-色氨酸-L-缬氨酸-L-苏氨酸-N-[(1R,2R)-2-羟基-1-(羟甲基)丙基]-L-半胱氨酸胺环(2→7)-二硫键醋酸盐。

化学结构式:



分子式: C<sub>49</sub>H<sub>66</sub>N<sub>10</sub>O<sub>10</sub>S<sub>2</sub> · xC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>  
分子量: 1019.26 · x60.02  
辅料为:乳酸、甘露醇、碳酸氢钠、注射用水。

## 【性状】

本品为无色的澄明液体。

## 【适应症】

控制手术治疗或放射治疗不能充分控制病情的肢端肥大症患者的症状并降低患者的生长激素(GH)和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)血浆水平。本品也可治疗不能或不愿手术的肢端肥大症患者,或者治疗放射治疗尚未生效的间歇期肢端肥大症患者。  
缓解与功能性胃肠胰腺(GEP)内分泌肿瘤有关的症状,如具有类癌综合征表现的类癌瘤。  
本品不是抗癌药,不能治愈这些患者。  
预防胰腺手术后并发症。  
肝硬化患者胃-食管静脉曲张所致出血的紧急治疗,止血和预防再出血,本品应与内窥镜硬化剂等特殊治疗联用。

## 【规格】

1ml:0.1mg(以C<sub>49</sub>H<sub>66</sub>N<sub>10</sub>O<sub>10</sub>S<sub>2</sub>计)

## 【用法用量】

### 肢端肥大症

开始每8小时或12小时皮下注射一次,每次0.05-0.1毫克,然后每月依循环GH、IGF-1水平和临床反应及耐受性做相应调整(目标:GH小于2.5纳克/毫升;IGF正常范围)。多数病人每日最适剂量为0.2-0.3毫克。对长期接受同一剂量治疗的病人每6个月测定一次GH浓度。

每日不得超过1.5毫克的剂量,通过监测血浆GH水平,治疗数月后可酌情减量。如果用药1个月内仍无GH水平的降低和无临床反应,应考虑停药。

### 胃肠胰内分泌肿瘤

最初皮下注射每日一到两次,每次0.05毫克,根据临床反应和肿瘤分泌的激素浓度(在类癌的情况下,根据5-羟吲哚乙酸的尿液排泄量)以及耐受性,渐增至每次0.1-0.2毫克,每日三次。个别病例可能需要更高的剂量。维持剂量因个体差异而定。  
如果用药后1周内临床症状和实验室检查未改善,应停药。

### 预防胰腺手术后并发症

皮下注射每日三次,每次0.1毫克,连续7天,第一次用药至少在术前1小时进行。

### 食管-胃静脉曲张出血

连续静脉滴注0.025毫克/小时,最多治疗5天。奥曲肽可用生理盐水稀释。  
在食管-胃静脉曲张出血的肝硬化患者中,可给予奥曲肽连续静脉滴注,0.05毫克/小时持续5天。

### 特殊病人用药剂量

#### 肝功能不全

肝硬化病人的药物半衰期延长,所以需要改变维持剂量。

#### 肾功能不全

肾功能不良对皮下给药后的总暴露量(AUC)无影响,所以不需要调整奥曲肽的用量。

## 【不良反应】

据国外文献报道

### 安全性特征总结

奥曲肽治疗期间最常报告的不良反应包括胃肠道疾病、神经系统疾病、肝胆疾病以及代谢和营养疾病。

奥曲肽临床试验中最常见的不良反应为腹泻、腹痛、恶心、胀气、头痛、胆石症、高血糖症和便秘。其他常见不良反应为头晕、局部疼痛、胆泥形成、甲状腺功能障碍(如促甲状腺激素(TSH)降低、总T4降低和游离T4降低)、稀便、糖耐量受损、呕吐、无力和低血糖症。

### 临床研究中的不良反应列表

根据MedDRA系统器官分类在表1中列出了奥曲肽临床研究中的不良反应。按照频率对药物不良反应进行排序,采用下列规定:十分常见(≥1/10),常见(≥1/100, <1/10),偶见(≥1/1000, <1/100),罕见(≥1/10000, <1/1000),十分罕见(<1/10000),包括个别报告。在各个频率组内,不良反应按照严重程度以降序排列。

表1 临床研究中报告的不良反应

内分泌疾病	
常见:	甲状腺功能减退、甲状腺功能不全(如TSH下降、总T4下降和游离T4下降)
代谢和营养障碍	
十分常见:	高血糖症
常见:	低血糖症、糖耐量受损、厌食症
偶见:	脱水
神经系统疾病	
十分常见:	头痛
常见:	头晕
心脏疾病	

常见:	心动过缓
偶见:	心动过速
呼吸系统病变	
常见:	呼吸困难
胃肠道疾病	
十分常见:	腹泻、腹痛、恶心、便秘、胀气
常见:	消化不良、呕吐、腹胀、脂肪痢、稀便、大便变色
肝胆疾病	
十分常见:	胆石症
常见:	胆囊炎、胆泥形成、高胆红素血症
皮肤和皮下组织病变	
常见:	疼痛、皮疹、脱发
全身疾病和给药部位病变	
十分常见:	注射部位反应
常见:	无力
检查	
常见:	转氨酶水平升高

## 上市后

表2中列出的不良反应来自自发报告和文献,不能可靠地确定频率或与药物暴露的因果关系。  
在每个系统器官分类中,药物不良反应按严重程度降序排列。

表2来源于自发报告和文献的药物不良反应

血液和淋巴系统疾病	血小板减少
免疫性疾病	过敏反应、过敏/超敏反应
心脏疾病	心律失常
肝胆疾病	急性胰腺炎、急性肝炎(无胆汁淤积)、淤胆型肝炎、胆汁淤积、黄疸、胆汁淤积性黄疸
皮肤和皮下组织病变	荨麻疹
检查	碱性磷酸酶水平升高,γ-谷氨酰转氨酶水平升高

已有不自反的描述

### 胃肠道疾病和胃排空

在罕见的病例中,胃肠道不良反应可能类似于急性肠梗阻,伴有进行性腹胀、严重上腹痛、腹部压痛和肌紧张。

已知胃肠道不良事件的发生率随着继续治疗时间的推移而下降。

虽然检测到粪便中脂肪排泄增多,但目前并无证据表明长期使用奥曲肽会因吸收不良而导致营养不良。

可以通过在本品皮下注射给药后避免进食,即在两餐之间或睡觉前给药,来降低胃肠道不良反应的发生。

### 胆囊和相关事件

研究表明,生长抑素类似物抑制胆囊收缩,并减少胆汁分泌。这可能造成胆囊异常或胆泥。奥曲肽抑制胆囊收缩素的分泌,导致胆囊收缩能力下降,胆泥和结石形成的风险升高。估计奥曲肽治疗患者胆结石的发生率为15-30%,一般人群的发生率为5-20%。奥曲肽治疗患者的胆石症或胆泥大多数没有症状,对有症状的胆石症应采用胆酸溶石治疗或手术进行治疗。

### 注射部位反应

皮下注射部位疼痛、刺痛或烧灼感,伴有红肿,极少持续15分钟以上。可以通过在注射前使药液达到室温或采用浓溶液减少注射体积来减轻局部不适。

### 心脏疾病

心动过缓是一种使用生长抑素类似物的常见不良反应。在肢端肥大症和类癌综合征患者中,均观察到ECG变化如QT间期延长、电轴偏移、早期复极化、低电压、R/S转换、ST段提前和非特异性ST-T波改变。尚未确定这些事件与醋酸奥曲肽的关系,因为这些患者大部分患有基础心脏病(见【注意事项】)。

### 胰腺炎

长期接受醋酸奥曲肽皮下治疗的曾经报告胆石症引起的胰腺炎。在非常罕见的病例中,曾经报告在接受奥曲肽皮下注射治疗的前数小时或数天内发生急性胰腺炎,停药后恢复。此外,长期接受醋酸奥曲肽皮下治疗的曾经报告胆石症引起的胰腺炎。

### 超敏和过敏反应

上市后有报告发生过超敏和变态反应。这些反应(如发生)最常影响皮肤,罕有影响口腔和呼吸道。曾有个别过敏性休克的报道。

### 血小板减少

血小板减少在上市后曾被报道,尤其是在接受醋酸奥曲肽静脉注射治疗的肝硬化患者中。不良反应在停止本品治疗后可逆。

## 【禁忌】

对奥曲肽或任一赋形剂过敏者禁用。

## 【注意事项】

### 特殊警告和注意事项

由于GH分泌型垂体瘤可能增大而引起严重并发症(如视野缺损),所以,应对所有患者进行密切监测。如果出现肿瘤增大的证据,建议转为其它治疗方法。

女性肢端肥大症患者GH水平降低和IGF-1正常化可能会使其恢复生育能力。奥曲肽治疗期间,应建议具有生育能力的女性患者在必要时采取适宜的避孕措施(见【孕妇及哺乳期妇女用药】)。

长期接受奥曲肽治疗的应监测甲状腺功能。

奥曲肽治疗期间,应监测肝功能。

### 心血管相关事件

常见心动过缓的病例报告。可能需要对如β阻滞剂、钙通道阻滞剂或控制液体和电解质平衡的药物进行剂量调整(见【药物相互作用】)。

### 胆囊和相关事件

胆石症是醋酸奥曲肽治疗期间一种非常常见的事件,可能伴发胆囊炎和胆管扩张(参见不良反应)。因此,建议在本品治疗前和治疗期间每隔6-12个月进行胆囊超声检查。

### GEP内分泌肿瘤

在GEP内分泌肿瘤治疗期间,可能会突然发生本品控制症状的失控,使得严重症状迅速复发的罕见情况。如果停止治疗,症状可能会恶化或复发。

### 葡萄糖代谢

由于本品对生长激素、胰高血糖素和胰岛素具有抑制作用,可能会影响血糖调节。餐后糖耐受量可能受损,在某些情况下,长期给药可能会引起持续高血糖状态。也曾经报告过低血糖症。

在胰岛素瘤患者中,由于奥曲肽对GH和胰高血糖素分泌的抑制作用大于胰岛素,并且对胰岛素的抑制作用持续时间较短,可能会增加低血糖的程度并延长持续时间。在开始使用本品治疗期间和每次调整剂量时,应对这些患者进行密切监测。通过降低给药剂量、增加给药次数,可能会减少血糖水平的明显波动。

本品给药可能会降低1型糖尿病患者对胰岛素的需要量。对于非糖尿病和具有部分胰岛素储备功能的2型糖尿病患者,本品给药可能会引起餐后血糖升高。因此,建议监测糖耐量和降糖药物治疗。

### 食管静脉曲张

由于食管静脉曲张出血后发生胰岛素依赖型糖尿病以及已有糖尿病患者胰岛素需要量变化的风险升高,必须密切监测血糖水平。

### 局部反应

在大鼠的52周毒性研究中,以雄性为主,只有最高剂量组(根据体表面积,约为人类最大剂量的8倍)在皮下注射部位出现肉瘤。在犬的52周毒性研究中,皮下注射部位未出现增生或肿瘤病变。在使用醋酸奥曲肽治疗长达15年的患者中,尚无注射部位肿瘤形成的报告。目前获得的所有信息均显示大鼠的异常结果是种属特异性的,对药物在人类中的使用没有意义(见【药理毒理】)。

### 营养

奥曲肽可能会改变部分患者的膳食脂肪吸收。

在部分接受奥曲肽治疗的患者中,观察到维生素B12水平抑制和希林试验(Schilling test)结果异常。建议在本品治疗期间,对曾经有过维生素B12缺乏史的患者进行维生素B12水平监测。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

据国外文献报道

#### 妊娠

奥曲肽在妊娠妇女中使用的数据非常有限(不超过300例妊娠),且约1/3病例的妊娠结局不详。大部分报告是在奥曲肽上市使用后接收到的,50%以上来自肢端肥大症患者。大多数妇女是在妊娠的前三个月暴露于奥曲肽,剂量范围为醋酸奥曲肽皮下注射100-1200微克/天,或长效奥曲肽10-40毫克/月。在妊娠结局已知的病例中大约有4%报告了先天异常,未确定这些病例与奥曲肽存在因果关系。有一些病例在孕早期发生自然流产,另有一些病例接受了人工流产。

作为预防措施,妊娠期间最好避免使用本品(见【注意事项】)。

#### 哺乳

尚不清楚奥曲肽是否经人乳汁分泌。动物研究显示奥曲肽经乳汁分泌。本品治疗期间,患者不应哺乳。

#### 生育能力

尚不清楚奥曲肽对人类生育能力是否有影响。

### 【儿童用药】

本品用于儿童的经验有限。

### 【老年用药】

目前尚无本品治疗老年患者耐受性下降或需要改变剂量的证据。

### 【对驾驶和操控机器能力的影响】

本品对驾驶和操作机械能力没有影响,或者影响可以忽略不计。如果患者在本品治疗期间出现头晕、无力/疲劳或头痛,建议他们在驾驶或操作机械时应小心。

### 【药物相互作用】

在与本品联合给药时,可能需要对药物如β-阻滞剂、钙通道阻滞剂或控制液体和电解质平衡的药物进行剂量调整(见【注意事项】)。

在与本品联合给药时,可能需要对胰岛素和降糖药进行剂量调整(见【注意事项】)。

已经发现奥曲肽能够降低环孢菌素的肠吸收和延迟西咪替丁的肠吸收。

奥曲肽与溴隐亭联合给药可以增加溴隐亭的生物利用度。

仅有的少量已出版数据显示生长抑素类似物可能会降低已知通过细胞色素P450酶代谢的化合物的代谢清除率,这可能是由于其抑制生长激素分泌引起的。由于无法排除奥曲肽也可能具有此作用,因此,与其他主要通过CYP3A4代谢且治疗指数低的药物(如奎尼丁、特非那定)合用时应小心。

### 【药物过量】

曾经报告过少数成人和儿童患者奥曲肽意外过量的病例。报道的不良事件为心律失常、低血压、心脏骤停、脑缺氧、胰腺炎、肝脏脂肪变性、腹泻、无力、嗜睡、体重下降、肝肿大和乳酸酸中毒。

儿童患者用药过量,唯一报告的不良事件为轻度的高血糖症。

对过量用药者采取对症治疗。

### 【使用注意事项】

#### 皮下注射给药

对自行用药的病人,医生或护士必须给予正确指导。

药液应达到室温再用,以减少局部不适感,避免同一部位短期多次注射。

直到马上用药前方可打开安瓿。任何剩余不用的药液都应抛弃。

为防止污染,多剂药瓶不应穿刺超过10次。

#### 静脉滴注

使用前应用肉眼观察是否有颜色改变和颗粒出现。

在无茵生理盐水或5%葡萄糖溶液中奥曲肽可保持理化性质稳定达24小时。但由于奥曲肽会影响葡萄糖体内平衡,故建议使用生理盐水而不用葡萄糖。尽管在25°C以下稀释药液可维持理化活性达24小时,但考虑到微生物的污染,配制好的药液应当立即使用。如果不立即使用,应保存于2~8°C的条件下,使用前药液需达到室温。重新配制药液,用溶媒稀释,冰箱保存直至用药结束时间不应超过24小时。

需静脉滴注奥曲肽时,通常应将0.5毫克奥曲肽溶于60毫升生理盐水中,并用输液泵滴注直到疗程结束。奥曲肽也可低浓度静滴。

将药物置于儿童无法触及的地方。

注射用醋酸奥曲肽溶液中含有不超过1毫摩尔(23毫克)钠盐,因此基本上不含钠。

醋酸奥曲肽在全胃肠外营养(TPN)溶液中是不稳定的。

### 【药理毒理】

#### 药理作用

奥曲肽是人工合成的天然生长抑素的八肽衍生物,其药理作用与生长抑素相似,对生长激素(GH)、胰高血糖素和胰岛素的抑制作用比生长抑素更强。奥曲肽抑

制促黄体生成素对促性腺激素释放激素的响应,降低内脏血流量,抑制胃肠胰(GEP)内分泌系统肽和5-羟色胺的病理性分泌增加。

### 毒理研究

**遗传毒性:**动物试验未见奥曲肽遗传毒性。

**生殖毒性:**大鼠给予奥曲肽剂量达1mg/kg/天,剂量按体表面积计算相当于人暴露量的7倍,对大鼠生育力未见影响。大鼠和兔给予奥曲肽,剂量按体表面积计算相当于人用最高推荐剂量的16倍,对胎仔未见影响。

**致癌性:**小鼠连续85~89周皮下给予奥曲肽,剂量高达2mg/kg/天(按体表面积计算约为人暴露量的8倍),未见致癌作用。大鼠皮下注射给予奥曲肽,最高剂量为1.25mg/kg/天(按体表面积计算约为人暴露量的10倍),可见注射部位出现肉瘤和鳞状细胞瘤,雄、雌动物的发生率分别为27%和12%,溶剂对照组发生率为8%~10%。人连续使用奥曲肽5年,注射部位未见肿瘤发生。1.25mg/kg/天组中,雌性动物子宫腺瘤的发生率为15%,而生理盐水组为7%,溶剂对照组为0%。雌性动物发生子宫腺瘤可能与老年动物中雌激素水平有关。

### 【药代动力学】

据国外文献报道

#### 吸收

奥曲肽皮下注射后吸收迅速且完全,30分钟内血浆浓度达到峰值。

#### 分布

分布容积是0.27升/千克,总体清除率是160毫升/分钟,血浆蛋白结合率达65%,与血细胞结合的奥曲肽可忽略不计。

#### 消除

皮下注射给药的清除半衰期为100分钟。静脉注射后其消除呈双相,半衰期分别为10分钟和90分钟。大部分肽经粪便排泄,约32%在尿中以原型排出。

#### 特殊患者人群

肾功能损伤并不影响皮下注射给予奥曲肽的总暴露水平(AUC)。

肝硬化,而非脂肪肝,可能会使患者的消除能力下降。

### 【贮藏】

遮光,密闭,2~8°C保存。

### 【包装】

中硼硅玻璃安瓿,5支/盒。

### 【有效期】

36个月。

### 【执行标准】

YBH14362021

### 【批准文号】

国药准字H20041557

### 【药品上市许可持有人】

企业名称:国药一心制药有限公司

注册地址:长春双阳经济开发区怡心路111号

联系电话:0431-85101171

### 【生产企业】

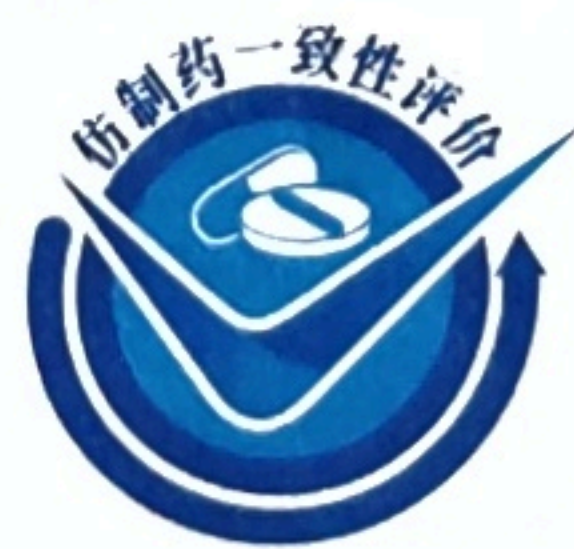
企业名称:国药一心制药有限公司

生产地址:长春双阳经济开发区怡心路111号

邮政编码:130616

电话:0431-85101171 85101175

网址:www.a-think.com.cn



国药一心制药有限公司

Sinopharm A-THINK Pharmaceutical Co., Ltd.