

核准日期:

修改日期:

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

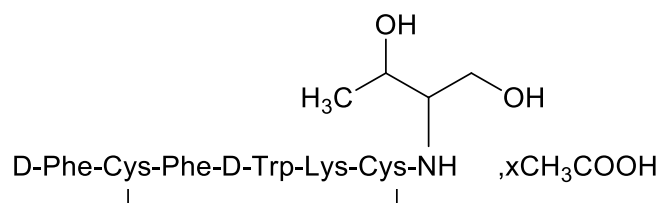
汉语拼音: Cusuan Aoqutai Zhusheye

【成份】

本品活性成分为醋酸奥曲肽。

化学名称: 醋酸奥曲肽, D-苯丙氨酰-L-半胱氨酰-L-苯丙氨酰-D-色氨酰-L-赖氨酰-L-苏氨酰-L-半胱氨酰-L-苏氨醇环(2→7)-二硫键醋酸盐

其结构式为:



分子式: $\text{C}_{49}\text{H}_{66}\text{N}_{10}\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot \text{x}\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$

分子量: $1019.26 \cdot \text{x}60.02$

辅料: 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。醋酸奥曲肽注

注射液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。

醋酸奥曲肽注射液不是抗癌药，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，醋酸奥曲肽注射液应与内窥镜硬化剂等特殊治疗联用。

【规格】

1 ml: 0.1mg (以 C₄₉H₆₆N₁₀O₁₀S₂ 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

在需要透析的重度肾衰患者中，奥曲肽的半衰期可能延长，需要调整维持剂量。

【不良反应】

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、胃肠气胀、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、泥沙样胆结石、甲状腺疾病（如促甲状腺激素[TSH]降低、总 T4 降低和游离 T4 降低）、松软便、葡萄糖耐量受损、呕吐、乏力和低血糖。

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：非常常见（ $\geq 1/10$ ）、常见（ $\geq 1/100$ ， $< 1/10$ ）、少见（ $\geq 1/1,000$ ， $< 1/100$ ）、罕见（ $\geq 1/10,000$ ， $< 1/1,000$ ）、非常罕见（ $< 1/10,000$ ），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 临床研究中报告的药物不良反应

内分泌系统疾病	
常见：	甲状腺功能减退症、甲状腺疾病（如 TSH 降低、总 T4 降低和游离 T4 降低）
代谢及营养类疾病	
非常常见：	高血糖症
常见：	低血糖、葡萄糖耐量受损、食欲减退

少见:	脱水
各类神经系统疾病	
非常常见:	头痛
常见:	头晕
心脏器官疾病	
常见:	心动过缓
少见:	心动过速
呼吸系统、胸及纵隔疾病	
常见:	呼吸困难
胃肠系统疾病	
非常常见:	腹泻、腹痛、恶心、便秘、胃肠气胀
常见:	消化不良、呕吐、腹胀、脂肪痢、松软便、粪便变色
肝胆系统疾病	
非常常见:	胆石症
常见:	胆囊炎、胆囊异常、胆结石/泥沙样胆结石、高胆红素血症
皮肤及皮下组织类疾病	
常见:	瘙痒症、皮疹、脱发
全身性疾病及给药部位各种反应	
非常常见:	注射部位反应
常见:	乏力
各类检查	
常见:	转氨酶升高

其他不良事件

注射时疼痛报告率为 7.7%。

其他不良事件 (1% - 4%)

在 1% - 4% 的患者中各观察到的其他事件 (未确定与药物的关系) 包括疲乏、无力、关节痛、背部疼痛、尿路感染、感冒症状、流感症状、注射部位血肿、青肿、水肿、潮红、视物模糊、尿频、脂肪吸收不良、毛发脱落、视觉障碍和抑郁。

其他不良事件 (< 1%)

在不到 1%的患者中报告且未确定与药物关系的事件包括：

胃肠道：肝炎、黄疸、肝酶升高、胃肠道出血、痔疮、阑尾炎、胃溃疡/消化性溃疡、胆囊息肉；

皮肤：蜂窝织炎、瘀点、荨麻疹、基底细胞癌；

肌肉骨骼：关节炎、关节渗液、肌肉痛、雷诺现象；

心血管：胸痛、呼吸短促、血栓性静脉炎、缺血、充血性心脏衰竭、高血压、高血压反应、心悸、直立性低血压；

中枢神经系统：焦虑、性欲降低、晕厥、震颤、惊厥发作、眩晕、贝尔氏麻痹、偏执、垂体卒中、眼内压升高、失忆症、听力损失、神经炎；

呼吸：感染性肺炎、肺结节、哮喘持续状态；

内分泌：乳溢、肾上腺功能减退、尿崩症、男性乳房增大、闭经、月经频发、月经频率少、阴道炎；

泌尿生殖：肾石症、血尿；

血液学：贫血、铁缺乏症、鼻衄；

其他：耳炎、过敏反应、CK 升高、体重下降。

对 20 名接受至少 6 个月治疗患者进行评价，未能证明抗体滴度超过背景水平。然而，3 名患者随后报告了奥曲肽抗体滴度，导致 2 名患者中药物作用持续时间延长。一些接受奥曲肽的患者报告了过敏样反应，包括速发过敏反应性休克。

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

血液及淋巴系统疾病 血小板减少症
免疫系统疾病 速发过敏反应、过敏/超敏反应
心脏器官疾病 心律失常

<p>肝胆系统疾病</p> <p>急性胰腺炎、急性肝炎（无胆汁淤积）、胆汁淤积性肝炎、胆汁淤积、黄疸、胆汁淤积性黄疸、胆石症、胆囊炎、胆管炎和胰腺炎，有时需要进行胆囊切除术</p>
<p>皮肤及皮下组织类疾病</p> <p>荨麻疹</p>
<p>各类检查</p> <p>血碱性磷酸酶升高、γ-谷氨酰转肽酶升高</p>
<p>胃肠系统疾病</p> <p>肠梗阻</p>

已有不良反应的描述

胃肠道疾病和营养

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、腹部触痛和腹肌紧张。

已知胃肠道不良事件的发生频率随着继续治疗时间的推移而下降。

虽然检测到大便中脂肪排泄增多，但是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。

可以通过在奥曲肽皮下注射给药前后避免进餐，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通过手术进行治疗。

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。

心脏器官疾病

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，均观测到 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、R 波提前递增和非特异性 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疾病（见【注意事项】）。

胰腺炎

长期接受奥曲肽皮下治疗的患者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。

超敏反应和速发过敏反应

上市后有报告过发生超敏反应和过敏反应。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。

血小板减少症

血小板减少症在上市后曾被报道，尤其是在接受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患者应监测甲状腺功能。

奥曲肽治疗期间，应监测肝功能。

在需要透析的重度肾衰患者中，奥曲肽的半衰期可能延长，需要调整维持剂量。

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)。此外，有患者使用奥曲肽后发生胆管炎的上市后报告，并被认为是胆石症的并发症。因此，建议在奥曲肽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，可能会突然发生奥曲肽控制症状的失控、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

由于奥曲肽对生长激素、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。在开始使用奥曲肽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。

奥曲肽给药可能会降低 I 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 II 型糖尿病患者，奥曲肽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。建议在奥曲肽治疗期间，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】

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，剂量范围为奥曲肽皮下注射 100~1200 微克/天，或善龙（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奥曲肽（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。奥曲肽治疗期间，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】

奥曲肽用于儿童的经验有限。

【老年用药】

目前尚无奥曲肽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】

奥曲肽对驾驶和操作机械能力没有影响，或者影响可以忽略不计。如果患者在奥曲肽治疗期间出现头晕、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】

在与奥曲肽联合给药时，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】**）。

在与奥曲肽联合给药时，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。

与放射性生长抑素类似物联合使用，生长抑素及其类似物如奥曲肽竞争性结合生长抑素受体，可以影响放射性生长抑素类似物的有效性。

【药物过量】

在成人和儿童中报告奥曲肽意外用药过量的数量有限。在成人中剂量范围 2400~6000 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，通过连续输注（100~250 $\mu\text{g}/\text{小时}$ ）或皮下注射（1500 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，每天 3 次）给药。报道的不良事件为心律失常、低血压、心脏停搏、脑缺氧、胰腺炎、肝脏脂肪变性、腹泻、无力、困倦、体重下降、肝肿大和乳酸酸中毒。有报道奥曲肽高剂量持续输注（100 $\mu\text{g}/\text{h}$ ）和/或静脉推注（50 μg 静脉推注后 50 $\mu\text{g}/\text{h}$ 持续输注）后，出现房室传导阻滞（包括完全性房室传导阻滞）的情况。

在儿童中，剂量范围为 50~3000 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，通过连续输注（2.1~500 $\mu\text{g}/\text{小时}$ ）或皮下注射（50~100 μg ）给药。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。接受高于推荐静脉给药剂量奥曲肽的病人有更高出现高度房室传导阻滞的风险，应该给予适当心脏监测措施。

【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。

在无菌生理盐水或 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 $^{\circ}\text{C}$ 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 $^{\circ}\text{C}$ 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，因此基本上不含有钠。

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反应，降低内脏血流量，抑制胃肠胰（GEP）内分泌系统肽类激素（胃泌素、血管活性肠肽、促胰液素、胃动素和胰多肽）和 5-羟色胺的释放。

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 85~99 周皮下注射奥曲肽，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），雄性和雌性大鼠注射部位肉瘤和鳞状细胞癌的发生率分别为 27%和 12%，溶剂对照组发生率为 8%~10%。注射部位肿瘤发病率增加可能是由于大鼠对在同一部位反复皮下注射的刺激性和高敏感性所致。轮换注射部位可避免对人体的慢性刺激。在连续使用奥曲肽长达 5 年的患者中，尚无注射部位肿瘤发生的报告。1.25mg/kg/天组中，雌性动物子宫腺癌的发生率为 15%，而生理盐水对照组为 7%，溶剂对照组为 0%。子宫内膜炎伴黄体缺失、乳腺纤维腺瘤减少以及子宫扩张的发生，提示子宫肿瘤与老年雌性大鼠中雌激素占优势相关。

【药代动力学】

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

皮下注射给药的消除半衰期为 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

在肾功能损害患者中，奥曲肽的血浆消除时间延长，全身清除率降低。轻度肾功能损害（肌酐清除率为 40-60 毫升/分钟）中，奥曲肽的 $t_{1/2}$ 为 2.4 小时，全身清除率为 8.8 升/小时；中度肾功能损害（肌酐清除率为 10 - 39 毫升/分钟）中， $t_{1/2}$ 为 3.0 小时，全身清除率为 7.3 升/小时；以及在不需要透析的重度肾功能损害患者（肌酐清除率 < 10 毫升/分钟）中， $t_{1/2}$ 为 3.1 小时，全身清除率为 7.6 升/小时。在需要透析的重度肾衰患者中，全身清除率降至健康受试者的约一半（从约 10 升/小时降至 4.5 升/小时）。肝硬化，而非脂肪肝，可能会使患者的消除能力下降。

【贮藏】

避光，密闭，在 2-8℃ 保存，不得冷冻。

【包装】

中硼硅玻璃管制注射剂瓶，注射液用覆乙烯四氟乙烯共聚物膜溴化丁基橡胶塞，10 瓶/盒

【有效期】

12 个月

【执行标准】

【批准文号】

【上市许可持有人】

企业名称：四川汇宇制药股份有限公司
注册地址：四川省内江市市中区汉阳路 333 号 3 幢
邮政编码：641000
联系方式：028-86021875；0832-8808022（药物警戒）
传 真：0832-8808111
网 址：<http://www.huiyupharma.com>
如有问题可与药品上市许可持有人联系

【生产企业】

企业名称：四川汇宇制药股份有限公司
生产地址：四川省内江市市中区汉阳路 333 号 3 幢
邮政编码：641000
联系方式：028-86021875；0832-8808022（药物警戒）
传 真：0832-8808111
网 址：<http://www.huiyupharma.com>