

局部反应

一项在大鼠中(主要为雄性)52周的毒性研究表明,仅在最高剂量组(约为人体剂量的40倍)中观察到皮下注射部位出现肉瘤。在狗52周的毒性研究中,皮下注射部位没有发现增生性或新生的损伤。在接受本品治疗长达15年的患者中没有在注射部位形成肿瘤的报道。目前所有已知的信息表明,在大鼠中的发现为种属特异的,对于本品在人体中的使用无参考意义。

营养

某些患者中,奥曲肽可能改变膳食脂肪的吸收。
在某些接受奥曲肽治疗的患者中已观察到维生素B₁₂水平下降和Schilling's检验异常。对于维生素B₁₂缺乏的患者,在使用本品治疗期间,建议注意监测维生素B₁₂水平。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

在妊娠期妇女中,尚未进行过适当设计、严格对照的研究。从上市后经中可以看出来,肢端肥大症患者中仅报道了有限的数据。在妊娠期用药的病例,但有半数病例的妊娠结果都未知。大部分在妊娠期前3个月使用奥曲肽的妇女,其剂量范围是奥曲肽(善宁)皮下注射0.1~0.3毫克/天或20~30毫克/月的长效制剂的奥曲肽(善龙)。在大约三分之二的已知病例中,女性患者选择在她们妊娠期继续使用奥曲肽治疗。在大部分已知的病例中都报道正常生产了新生儿,但是也有一些发生在妊娠早期的自然流产以及少数人工流产。

在报告了妊娠结果的病例中,没有报道由于使用奥曲肽治疗而导致先天性异常或畸形。

动物试验发现,除了暂时生长发育迟缓之外,奥曲肽对妊娠、胚胎/胎儿发育、分娩或出生后发育没有直接或间接的有害作用。

只有在必须使用的情况下才能向妊娠期妇女给予这种药物。

哺乳

奥曲肽是否会通过人乳汁分泌尚未知。动物研究已经显示奥曲肽被分泌到了

乳汁中。患者在接受奥曲肽治疗过程中不应进行母乳喂养。

【儿童用药】

奥曲肽用于儿童的经验有限。

【老年用药】

与其他病人相比,尚无证据表明老年人不能耐受奥曲肽或需要不同的剂量。

【对驾驶和操控机器能力的影响】

没有数据显示奥曲肽治疗会对驾驶和操控机器能力有影响。

【药物相互作用】

奥曲肽与溴隐亭合用会增加溴隐亭的生物利用度。

仅有少量已出版的数据表明,生长抑素类似物会降低细胞色素P450酶参与代谢物质的清除率。这是由于其抑制生长激素分泌造成的,所以不排除奥曲肽也会有此作用。与其它主要通过CYP3A4代谢且疗效范围较窄的药物如特非那定合用时应小心。

奥曲肽可减少肠道对环孢素的吸收,也可推迟对西咪替丁的吸收。

【药物过量】

在成人及儿童中,报道过少数奥曲肽意外过量的病例。成人的剂量范围在2.4~6.0毫克/天,持续输注(100~250微克/小时)或皮下注射(每次1500微克,一天三次)给药。报告的不良事件包括心律失常、低血压、心脏停搏、脑部缺氧、胰腺炎、肝炎脂肪变性、腹泻、乏力、嗜睡、体重减轻、肝肿大以及乳酸中毒。

儿童的剂量范围在0.05~3.0毫克/天,持续输注(2.1~500微克/小时)或皮下注射(50~100微克)给药。唯一报告的不良事件为轻度的高血糖。

在接受剂量为3.0~30毫克/天的单次皮下注射奥曲肽的癌症患者中,没有任何意外不良事件的报告。

对过量用药者应采取对症治疗。

【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变化和颗粒出现。

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使用葡萄糖。尽管在25℃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。如果不能立即使用,应保存于2~8℃的条件下。使用前药液需达到室温。重新配制药液、用溶液稀释、冰箱保存直至用药结束时间不应超过24小时。

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。

注射用醋酸钠奥曲肽溶液中含有不超过1mmol(23mg)钠盐,因此基本上不含钠。

醋酸钠奥曲肽在全胃肠外营养(TPN)溶液中是不稳定的。

【药理毒理】

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但作用持续时间更长。它抑制生长激素(GH)和胃肠胰(GEP)内分泌系统肽的病理生理分泌增加。

在动物体内,奥曲肽在抑制生长激素、胰高糖素和胰岛素释放方面比生长抑素更强,而且对生长激素和胰高糖素选择性更高。

奥曲肽对健康受试者表现出如下的抑制作用:

-抑制精氨酸、运动或胰岛素诱发的低血糖症引起的生长激素的释放。

-抑制餐后胰岛素、胰高糖素、胃泌素和GEP系统其它肽类的释放以及精氨酸引起的胰岛素和胰高糖素的释放。

-抑制由促甲状腺素释放激素(TRH)引起的促甲状腺素(TSH)的释放。

与生长抑制素相比,奥曲肽对生长激素分泌的抑制比胰高糖素分泌的抑制更强,而且不引起激素的反弹性高分泌(例如:肢端肥大症中的生长激素)。

对肢端肥大症患者,奥曲肽可以降低血浆生长激素和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的浓度。几乎90%的病入的血浆水平下降50%或更多,且半数病例生长激素降至5ng/ml以下。

多数病人的临床症状有明显减轻,如头痛,皮肤增厚,软组织水肿,多汗,关节疼痛和感觉异常等。此外,奥曲肽可使垂体大腺瘤病人的瘤体缩小。

对功能性GEP内分泌肿瘤的患者,奥曲肽通过其广泛的活性使多种临床症状得到改善。对曾接受过手术、肝动脉栓塞、化疗(链脲霉素或5-氟尿嘧啶等)后仍有与肿瘤相关的严重症状者,奥曲肽可起到良好的改善作用。

奥曲肽对不同肿瘤的作用如下:
类癌综合征

奥曲肽可改善潮红和腹泻等症状,并使一些患者血浆5-羟色胺浓度下降以及尿中5-羟吲哚乙酸排出减少。

血管活性肠肽瘤(VIP瘤)

此类肿瘤主要的生化特征是血管活性肠肽(VIP)的过量产生。

临床上的主要表现为严重的分泌性腹泻。在大多数病例中,奥曲肽会缓解症状,进而改善病人的生活质量。同时伴随的水电解质失衡(如低钾血症)也会得到缓解,从而可以停止胃肠或肠外的替代治疗。一些病人用药后经计算机断层扫描显示肿瘤生长减缓或停止,甚至缩小,特别是某些肝转移患者更为明显。临床好转通常伴有血浆VIP浓度的降低,甚至正常。

胰高糖素瘤(Glucagonomas)

该病的特征为坏死松懈性游走性皮疹,奥曲肽可使大多数患者的该类病症得到明显改善。奥曲肽对该类患者易合并的胰岛素糖尿病的影响甚微,故通常无需减少胰岛素或口服降糖药用量。本品使那些受影响患者的腹泻减少因而造成相应体重增加。多数情况下奥曲肽会使血浆胰

高糖素浓度立即下降,但这种作用并不持久,尽管如此,患者的症状却能继续改善。

胃泌素瘤(Zollinger-Ellison综合征)

由于慢性胃泌素刺激所致胃酸分泌过多引起的复发性消化性溃疡,并非对质子泵抑制剂或H₂受体阻断剂全部有效而且某些明显的腹泻症状也很少缓解。奥曲肽与质子泵抑制剂或H₂受体阻断剂合用,可抑制胃酸的过多分泌,使半数此类病人临床症状(包括腹泻)得到改善。并可能缓解其它可能由肿瘤产生的肽类造成的症状(如潮红)。

一些病人的血浆胃泌素浓度降低。

胰岛素瘤(Insulinoma)

奥曲肽可使循环系统中免疫反应性胰岛素水平降低。但这种作用一般比较短暂(约2小时)。对可以手术的肿瘤患者,术前使用奥曲肽有助于获得并维持正常的血糖。某些无法手术的良性或恶性肿瘤患者,即使不伴有血浆胰岛素浓度的持续降低,奥曲肽也会改善血糖调节。

生长激素释放因子瘤(GRFoma)

这是一种仅分泌生长激素释放因子(GRF)或同时伴有其他生物活性肽类分泌的少见肿瘤。有两例病人中的一例由于奥曲肽的治疗而改善了肢端肥大样临床症状,其原因可能缘于GRF和GH分泌受到抑制,同时可能使垂体缩小。

预防胰腺手术后并发症

进行胰腺手术的患者,围手术期和术后使用奥曲肽可减少典型的术后并发症的发生(如胰瘘、脓肿继发感染等,急性胰腺炎等)。

食管-胃静脉曲张出血

一项临床研究结果表明,奥曲肽合并硬化剂治疗肝硬化所致的食管-胃静脉曲张出血,会加强对出血的控制并预防早期再出血的发生,从而减少输血量,提高5天存活率。奥曲肽此种作用的确切机制尚不清楚,但有提示认为它通过防止血管活性激素如VIP和胰高糖素等的分泌而减少内脏血流。

【药代动力学】

吸收:

奥曲肽皮下注射后吸收迅速而完全,30分钟内血浆浓度达峰值。

分布

分布容积是0.27升/千克,总体廓清率是160毫升/分。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。大部分经粪便排泄,约32%在尿中以原型排出。

特殊人群

肾功能衰竭

肾功能损害对皮下给药的奥曲肽总暴露水平(AUC)无影响。

肝功能衰竭

肝硬化,而非脂肪肝,会使奥曲肽的清除降低30%。

【贮藏】

保存于2~8℃冰箱中,防冷冻和避光。需每日使用时,安瓿和多剂药瓶可分别于30℃和25℃以下储存2周。

超过包装上所印制的有效期(=EXP)后不应再使用。

【包装】

玻璃安瓿,5支/盒。

【有效期】

36个月

【执行标准】

进口药品注册标准JX20050200

【批准文号】

进口药品注册证号:H20090948

【生产企业】

公司名称: Novartis Pharma Schweiz AG, Switzerland

生产厂名称: Novartis Pharma Stein AG, Switzerland

联系地址: 北京市昌平区永安路31号

邮政编码: 102200

联系电话: 8008101555

传真: 010-65057099

网址: <http://www.pharma-novartis.com.cn>