

核准日期：2006年10月27日
修改日期：2009年6月17日



注射用醋酸奥曲肽微球说明书

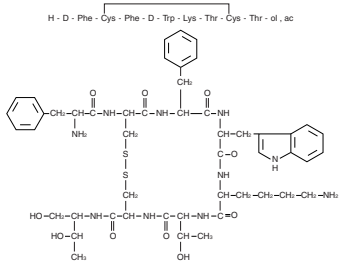
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

【药品名称】

通用名称：注射用醋酸奥曲肽微球
商品名称：善龙/Sandostatin® LAR®
英文名称：Octreotide Acetate Microspheres for Injection
汉语拼音：Zhusheyong cusuan aoqutai Weiqiu

【成份】

本品活性成分为醋酸奥曲肽。
化学名称：醋酸奥曲肽
化学结构式：



分子式：C₄₉H₆₆N₁₀O₁₀S₂，nCH₃COOH
分子量：1019.3，按游离肽计
本品所含辅料为：甘露醇、DL-丙交酯-co-乙交酯共聚物。

【性状】

本品为白色或类白色粉末。

【适应症】

肢端肥大症

用于下列肢端肥大症患者的治疗：

- 皮下注射善宁已充分控制病情。
- 不适合外科手术、放疗或治疗无效的患者，或在放疗充分发挥疗效前，处于潜在反应阶段的患者（见剂量/用法）
- 胃肠胰内分泌肿瘤

伴有功能性胃肠胰内分泌肿瘤症状的患者，已经用皮下注射善宁治疗得到充分控制。

- 伴有类癌综合征特征的类癌。
- 血管活性肠肽瘤
- 胰高糖素瘤
- 胃泌素瘤/卓-艾综合征
- 胰岛索瘤（用于术前低血糖的控制和维持治疗）
- 生长激素释放因子腺瘤

【规格】

(1)10毫克，(2)20毫克，(3)30毫克。

【用法用量】

本品仅能通过臀部肌肉深部注射给药。重复注射应轮流选择左、右臀部肌肉。

本品肌肉注射的使用方法指导

仅用于臀部肌肉深部注射。仅在马上要注射前准备，须由有经验的医务人员严格按下列指导操作。

	将本品置于室温下，使其温度与室温相同。揭开装有本品药粉的瓶帽，将轻敲小瓶以确保粉末在小瓶的底部。
	去掉装有溶剂的注射器的帽，在注射器上安装上针头。
	消毒药瓶的橡胶塞。将针头从本品小瓶的橡皮塞中心插入。

	小心地将溶剂沿小瓶内壁注入小瓶，不可搅动药粉。溶剂不可直接注射在药粉上。拔出针头。
	不要晃动小瓶直到本品粉末完全被溶剂浸湿(至少2-5分钟)。检查瓶底和瓶内壁药粉是否浸润，但不可倒置药品。如果仍有未浸润，可继续放置至完全浸润。
	一旦完全浸湿，轻旋小瓶30-60秒直至形成均一奶状悬浮液。不要猛烈地摇晃小瓶。不要倒置药瓶，避免形成絮状凝结构而不能使用。
	立即将针头从橡皮塞插入。针头朝下，小瓶呈45度角斜置，缓慢将瓶内所有的液体吸入注射器。不可倒置药瓶，因为这样可能影响抽样量。在瓶内壁和瓶底残留少量悬浮液是正常的。这已作为过量灌装考虑在内。
	立即更换针头（包装内提供）
	悬浮液准备完成后，必须尽快注射。如需要，可轻转倒置注射器以保证悬浮液的均一。排出空气。
	消毒注射部位。将针头扎入左侧或右侧臀部肌肉并回抽以确保没有穿入血管。深部肌肉缓慢注射。如果针头堵塞，用同一型号(1.1mm x 40mm)的新针头替换。本品仅能通过臀部肌肉深部注射给药，而决不能静脉注射。如果穿入血管要更换注射部位。反复注射应当轮流选择左侧或右侧不同的臀部肌肉注射。

肢端肥大症

对使用标准剂量皮下注射善宁已完全控制的患者，本品的推荐初始剂量为20毫克，每4周给药一次，共3月。治疗可以在最后一次皮下注射善宁后一天开始。此后剂量应根据血清GH和胰岛素生长因子-1（IGF-1）的水平以及临床症状和体征决定。

如果3月后临床症状和体征以及生化参数（GH和IGF-1）尚未完全控制（GH>2.5μg/L）

时，剂量应当增至30毫克，每4周给药一次。如GH 2.5μg/L，则继续使用20毫克治疗，每4周给药一次。

如果使用20毫克治疗3月后，GH的浓度持续低于1μg/L，IGF-1的浓度正常以及临床上肢端肥大症的不可逆的症状和体征消失，本品的剂量可降至10毫克。鉴于如此低的剂量，要密切观察监测血清GH和IGF-1的浓度以及临床症状和体征。

持续使用本品而未改变剂量的患者，应每6个月评价GH和IGF-1。

对于不适合外科手术、放疗或治疗无效的患者，或在放疗发挥充分疗效前病情处于潜在反应阶段的患者，建议在开始上述使用本品治疗前，先短期使用皮下注射善宁以评估奥曲肽治疗的耐受性和疗效。

胃胰胰内分泌肿瘤
已使用皮下注射善宁治疗的患者：对于皮下注射善宁能够控制症状的患者，建议本品的初始剂量为20毫克，每4周给药一次。应继续维持原有皮下注射善宁的有效剂量治疗至第一次注射本品后至少2周（有的患者则需维持3-4周）。

从未使用皮下注射善宁治疗的患者：建议开始使用本品治疗前，应短期（约2周）每日3次皮下注射善宁0.1毫克，以评估奥曲肽治疗反应和全身耐受性。剂量调整

使用本品治疗3个月后，对于症状和生化指标已完全控制的患者，本品剂量可以降低至10毫克，每4周给药一次。

使用本品治疗3个月症状仅部分控制的患者，剂量可以增至30毫克，每4周给药一次。使用本品治疗胃胰胰肿瘤期间，患者的症状会一度更明显。此时建议加用皮下注射善宁，其剂量与使用本品之前相同。这对于治疗的最初2月使血奥曲肽达到治疗水平尤为重要。肾功能损害患者的使用

当皮下注射善宁治疗时，肾功能损害不会影响到奥曲肽的曲线下面积（AUC）。因此本品的剂量不必调整。

肝功能损害患者的使用

通过皮下和静脉途径给予善宁的研究发现肝硬化患者的清除力可能下降，而脂肪肝患者则不然。鉴于奥曲肽较宽的治疗窗，肝硬化患者的本品的剂量不需调整。

【不良反应】

最常见的不良反应为注射部位的局部反应和胃肠道症状。本品临床试验中报道的最常见的不良反应为腹泻、腹痛、胃肠胀气以及注射部位局部疼痛或刺激。

类似急性肠梗阻的间歇性胃肠副作用，如伴有进行性腹部膨胀、严重的上腹痛、肌紧张和肌卫，可能在10%的患者中出现，这些症状通常随着治疗的进行而减轻。

表1中列出了奥曲肽临床研究中和自发报告的不良反

应：列出的不良反应（表1）按发生率排序，最常见的不良反应排第一位，按照如下分类：非常常见（1/10）、常见（1/100，<1/10）、少见（1/1,000，<1/100）、罕见（1/10,000，<1/1,000）、非常罕见（<1/10,000），包括独立报告。在每个发生率组，不良反应按照严重性降低的顺序排列。

免疫系统紊乱	罕见：过敏、皮疹
	非常罕见：过敏反应
内分泌紊乱	
非常罕见：低血糖症、高血糖症	
心脏紊乱	
少见：心动过缓、心动过速	
呼吸紊乱	
非常罕见：呼吸困难	
胃肠紊乱	
常见：腹泻、腹胀疼痛、便秘、胃肠胀气	
罕见：脂肪泻、恶心、呕吐、腹胀	
非常罕见：急性胰腺炎、食欲减退、便秘	
肝胆紊乱	
少见：胆囊炎	
罕见：胆结石	
非常罕见：非胆汁淤积性急性肝炎、高胆红素血症、碱性磷酸酶、-谷氨转氨酶和转氨酶增高	

皮肤和皮下组织紊乱	少见：短暂头发脱落
一般状况和注射部位	
常见：注射部位局部疼痛、肿胀和刺激	

虽然大脂肪排出量可能增加，但目前无资料证实长期使用奥曲肽治疗会由于吸收不良导致营养缺乏。个别罕见病例胃肠道反应类似急性肠梗阻，伴有进行性腹部膨胀、严重的上腹痛、肌紧张和腹胀。

有报道极少数患者在接受皮下注射善宁治疗后的最初几小时或几天发生急性胰腺炎，在停药后消失。也有报道长期使用善宁的患者会因胆石症导致胰腺炎的发生。上市后信息

在本品上市之后观察到下列不良反应。少数情况下报道有甲状腺功能紊乱，功能不足或亢进。

某些奥曲肽治疗的患者报道出现消化不良的体征。

接受奥曲肽治疗的患者中报道有心律失常。在奥曲肽治疗期间报道有其它心电图变化，例如QT间期延长、电轴位移、早复极、低电压、R/S转换、R波变化和非特异性ST-T波变化。由于许多肢端肥大症和类癌患者用药之前就患有心脏病，因此这些不良反应与奥曲肽之间的关联尚没有建立。

【禁忌】

对于奥曲肽或制剂中任何成分过敏者。

【注意事项】

常规

由于分泌GH的垂体瘤有增大的可能，从而导致严重的并发症（如视野受限），因此要密切监察所有的患者，一旦发现有肿瘤增大的证据，建议改用其它的治疗方法。

心血管相关事件

已报道有心动过缓的少见病例。可能需要调整β受体阻断剂、钙通道阻断剂药物的剂量，或调整水和电解质平衡。

胆囊和相关事件

已报道长期皮下注射善宁治疗的患者中有15-30%的患者有胆石形成，一般人群（40岁-60岁）的发病率为5-20%。长期使用本品治疗的胆端肥大症和胃肠胰内分泌肿瘤患者的资料显示：与皮下注射善宁的患者相比，使用本品治疗没有导致胆囊结石发生率的增加。然而仍建议在使用本品治疗前和治疗后约每隔6个月进行胆囊超声检查。治疗期间发生的胆囊结石通常是无症状的；有症状的结石应当使用药物（胆酸）或手术治疗。

糖代谢

对于胰岛素依赖的I型糖尿病患者，本品可能影响机体对血糖的调节功能，所需胰岛素治疗量可能会有所降低。皮下注射善宁治疗，对于非糖尿病患者和有部分胰岛受损的II型糖尿病患者，可能导致餐后血糖升高，因此建议注意监测糖耐量以及相应降糖治疗。

胰岛素瘤患者：由于奥曲肽抑制生长激素和胰高糖素的作用强于对胰岛素的抑制，且对胰岛素的抑制时间较短，因此奥曲肽有可能加重并延长低血糖的发作。应密切观察此类患者。

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。

其他事项

配伍

注射用本品微球仅能单剂使用，而不能与其他物质稀释或混合。因此没有与其他溶液和物质的配伍数据记录。

避免儿童误服。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

动物生殖研究显示对胎儿无任何危害。但目前尚无使用本品治疗妊娠和哺乳妇女的经验。此类患者仅在绝对需要的情况下

方可使用。

【儿童用药】

目前尚无儿童使用本品的经验。

【老年用药】

皮下注射善宁的研究发现，65岁以上的患者的剂量不需要调整。因此这些患者也不须调整本品的剂量。

【药物相互作用】

已发现奥曲肽可降低肠道对环孢素的吸收，也可减慢对西咪替丁的吸收。

同时使用奥曲肽及溴隐亭，可以增加溴隐亭的生物利用度。

少数发表的数据显示，生长抑素类似物由于对生长激素的抑制作用可能减慢通过细胞色素P450酶代谢的物质的清除。虽然尚不能断言奥曲肽具有这样的作用，但对同时使用主要通过CYP3A4代谢且治疗指数窄的药物，如奎尼丁和特非那定等时，应特别注意。

【药物过量】

目前没有过量使用本品的资料，但给与癌症患者每2周使用本品剂量达90毫克后没有出现非预期的反应。曾经报道一成年患者在单剂静脉推注1.0毫克后的症状和体征：短暂的心率下降、面部潮红、腹部痉挛、腹泻、胃内空虚感及恶心。以上所有症状及体征于24小时内消失。如有过量，须进行对症治疗。

【药理毒理】

奥曲肽是一种人工合成的天然生长抑素的八肽衍生物，它保留了与生长抑素相同的药理作用，但作用持久。它能抑制生长激素（GH）以及胃肠胰（GEP）内分泌系统产生的多肽和血清素的病理性分泌增加。

在动物体内，奥曲肽较生长抑素有更强的抑制生长激素、胰高糖素和胰岛素释放的作用，以及对GH和胰高糖素有更高的选择性。

健康受试者的研究表明，奥曲肽与生长

抑素相似，它可以抑制：

- 由精氨酸、运动或胰岛素导致的低血糖引起的生长激素释放。

- 餐后的胰岛素、胰高糖素、胃泌素以及GEP系统其他肽类的分泌，以及由精氨酸导致的胰岛素和胰高糖素的分泌。

- 由促甲状腺激素释放激素（TRH）刺激引起的促甲状腺素（TSH）的释放。

与生长抑素不同，奥曲肽抑制GH的作用优于对胰岛素的抑制，且给药后不会伴有激素反弹性的分泌增加（例如胆端肥大患者中的GH）。

对于胆端肥大症患者，本品一注射用长效奥曲肽微球—适合每4周重复给药，能够持续产生有治疗作用的血清奥曲肽水平，从而保持持续地降低GH的水平并使血清GF-1正常。在多数患者，本品能明显改善他们的临床症状，例如头痛、多汗、感觉障碍、疲劳、关节痛以及腕管综合征。已有报道，在给予本品后，少数GH分泌性垂体腺瘤患者的瘤体缩小。

胃肠胰内分泌系统功能性肿瘤的患者使用本品后能够持续控制原有疾病的相关症状。奥曲肽对不同类型的胃肠胰内分泌肿瘤的治疗作用如下：

- 类癌

奥曲肽能改善症状，特别是潮红和腹泻，并使某些患者的血浆血清素水平下降和尿中5-羟吲哚乙酸的分泌量减少。

- 血管活性肠肽瘤

该类肿瘤最主要的生化特征是过量产生血管活性肠肽（VIP），它的临床特征是严重的分泌性腹泻。对于大多数患者，奥曲肽能缓解腹泻，从而提高患者的生活质量。奥曲肽也可改善相应的电解质紊乱（例如低血钾），从而可暂停胃肠内外电解质的补充治疗。计算机断层扫描提示：有些患者用药后肿瘤生长延缓或停滞，甚至缩小，尤其是伴有肝转移的患者。临床症状的改善也伴有血浆VIP水平的降低甚至正常。

- 胰高糖素瘤

大多数使用奥曲肽的患者可以使该病特

征性的坏死游走性皮疹有所改善，而对此类患者易并发的轻度糖尿病几乎没有影响。因此，胰岛素和口服降糖药的剂量通常不需减少。奥曲肽的治疗可使已存在的腹泻有所好转，而使患者体重增加。奥曲肽通常可使血浆胰高糖素的水平迅速降低，虽然可持续改善临床症状，但这一作用并不持久。

- 胃泌素瘤/卓-艾综合征

对因慢性胃泌素刺激所导致的胃酸分泌过多引起的反复发作的消化不良溃疡，选择性H₂受体拮抗剂和抗酸剂治疗并非全部有效，而且某些明显的腹泻症状很少缓解。对于此类患者，单独使用奥曲肽或与H₂受体拮抗剂联合使用，能降低半数以上的患者胃酸的过多分泌，并改善临床症状（包括腹泻）。并能缓解其它可能由肿瘤分泌导致的症状（如潮红）。奥曲肽可使某些患者的血浆胃泌素水平降低。

- 胰岛素瘤

奥曲肽可使血液循环中免疫反应性胰岛素水平降低。对于可手术切除肿瘤患者，术前使用奥曲肽有助于恢复和维持正常血糖。对于不能手术切除的良、恶性肿瘤患者，奥曲肽可改善血糖的调节，即使循环中胰岛素水平不能持续下降。

- 生长激素释放因子腺瘤

这是一种能单纯产生生长激素释放因子（GFR）或同时分泌其它具有生物活性肽的罕见肿瘤。两例病人中的一例由于本品的治疗而改善了肢端肥大症的临床症状。此作用可能是因抑制GFR和GH的分泌而产生的。它可能使增大的垂体缩小。

【药代动力学】

单次肌肉注射本品后，血清中奥曲肽浓度在给药后1小时内迅速达到第一次峰值，随后24小时内奥曲肽水平逐渐下降至不可测得的低水平。在第一天达到峰值随后的7天，多数患者的奥曲肽保持在治疗水平之下。此后，奥曲肽血浓度再次升高并于第14天左右达到平台，并于此后的3-4周内保持相对稳定。

第一天的峰值水平较平台期水平低。在第一天药物释放量不到总药量的0.5%。约在第42天后，奥曲肽的浓度伴随多聚体基质的终末降解相而缓慢下降。

胆端肥大症的患者，给予单剂10、20及30毫克本品后，奥曲肽的平台浓度分别可达358ng/L、926ng/L及1710ng/L。以4周为间隔注射3次后，达到的稳态血浆奥曲肽浓度约高1.6-1.8倍，多次注射本品20及30毫克后则分别达到1557ng/L及2384ng/L。

类癌患者以4周为间隔多次注射本品10、20及30毫克后，血浆奥曲肽的平均（中位）稳态浓度随剂量呈线性增加，分别为1231（894）ng/L、2620（2270）ng/L以及3928（3010）ng/L。

每月注射本品达28月后，奥曲肽的蓄积并未象期望的那样的超过重叠释放水平。

注射本品后，奥曲肽的药代动力学反映了它从多聚体基质中释放的特性和生物降解物。一旦释放进入全身循环，奥曲肽的分布与已知的皮下注射给药的药代动力学特点一致。稳定状态时奥曲肽的分布容积为0.27L/Kg，总体清除率为160毫升/分。血浆蛋白结合率65%，与血细胞结合的奥曲肽可忽略不计。

【贮藏】

为延长贮存期，本品小瓶应当保存在2-8℃的冰箱内并避免冷冻和光照。注射前约24小时，本品应放置在25℃以下。配制后的本品溶液应当立即使用。

【包装】

1瓶/盒（内附2个针头和1支预充式注射器，内含2.5ml溶剂）。

【有效期】

36个月

【执行标准】

进口药品注册标准JX20050124

【批准文号】

10mg: 进口药品注册证号：H20080223

20mg: 进口药品注册证号：H20080224

30mg: 进口药品注册证号：H20080225

【生产企业】

公司名称：Novartis Pharma Schweiz AG, Switzerland.

生产企业：

微球生产厂：Sandoz GmbH, Austria
溶剂生产厂：Solvay Biologicals B.V., Netherlands

联系地址：北京市昌平区安西路31号

邮政编码：102200

联系电话：8008101555

传真：010-65057099

网 址：www.novartis.com.cn