

善得定（Sandostatin LAR）的藥丸，每盒含有100mg的藥丸。

## 善得定 長效緩釋注射劑 10/20/30 毫克 Sandostatin® LAR® Microspheres for Injection 10 mg/ 20 mg/ 30 mg 合成之 somatostatin 胜肽衍生物 本藥限由醫師使用

**組成及劑型**
活性物質為 octreotide\* 游離胜肽。10、20 或 30 mg，為總重之 4.15%；或等於總重 4.65% 之 octreotide acetate。
粉末及注射用溶劑
粉末：白色至灰白色粉末。
注射用溶劑：澄清無色溶液。
Sandostatin® LAR® 是一種 octreotide 的長效儲存型注射劑(long-acting depot injection)。在肌肉注射之前，藥粉粉末（注射用懸浮微粒）才被懸浮於溶媒中。Sandostatin LAR 懸浮液每劑含鈉量少於 1 mmol (23 mg)，即「無鈉」溶液。
賦形劑列表，參見「賦形劑」部分。
並非所有的國家都有各種劑型、劑量。

**適應症**
肢端肥大症，功能性胃、腸、胰臟內分泌腫瘤。治療有晚期間腸 (midgut) 或已排除原位非為間腸處而原位不明之分化良好 (well-differentiated) 的神經內分泌瘤患者。
說明：
治療下列各種的肢端肥大症 (Acromegaly) 病患
— 曾以 Sandostatin 做皮下注射治療並得到良好控制的患者
— 曾接受手術、放射線治療但均未能得到良好治療效果者；或者作為在接受放射線治療而未達最佳療效前的暫時性治療（見“劑量及用藥方式”）
治療患有晚期間腸 (midgut) 或已排除原位非為間腸處而原位不明之分化良好 (well-differentiated) 的神經內分泌瘤患者。
治療患有功能性胃-腸-胰內分泌腫瘤 (functional gastro-entero-pancreatic endocrine tumours) 且症狀已受到 Sandostatin 皮下注射治療並得到良好控制的患者
— carcinoid tumours 類癌腫瘤
— VIPomas 腸血管活化多胜肽瘤
— Glucagonomas 升糖素瘤
— Gastrinomas 胃泌素瘤 /Zollinger-Ellison syndrome
— Insulinomas 胰島素瘤，手術前的低血糖控制及維持性治療
— GRFomas 生長激素釋放因子瘤
目前資料未支持以 Sandostatin 做為患有胰臟神經內分泌瘤患者之抗癌治療。

**劑量及用藥方式**
Sandostatin LAR 只能以臀部肌肉深層注射的方式給藥，而臀部肌肉的注射部位應左右側交替使用（參見「使用及操作方法」）。
**肢端肥大症**
對於皮下注射 Sandostatin 並得到良好控制的患者，建議開始每隔四週注射一劑 20 mg Sandostatin LAR，為期 3 個月。Sandostatin 皮下注射的最後一劑當日即可使用 Sandostatin LAR 繼續治療，爾後劑量調整必須依據患者血清中生長激素 (GH)、類胰島素生長因子 1 (IGF 1，somatomedin C) 濃度及病患的臨床症狀而定。
若在此三個月中，患者的症狀及生化檢驗數值 (GH；IGF 1) 並沒有得到充分的控制 (GH 濃度仍高於 2.5 microgram/L)，則 Sandostatin LAR 的使用劑量可調高至 40 mg 每四週注射一次。
對於血清 GH 濃度一直保持在 1 microgram/L 以下患者，且 IGF 1 濃度維持正常，在以 20 mg 治療 3 個月後，大部分可回復性的肢端肥大症症狀都消失了，則可以 Sandostatin LAR 10 mg 每四週注射一次。然而，對於這類型的患者仍建議需嚴密的監控其在低劑量 Sandostatin LAR 下血清 GH 及 IGF 1 濃度的變化及臨床上症狀。
對以 Sandostatin LAR 控制穩定的患者，須每六個月做一次 GH 及 IGF1 的評估。對於曾接受手術、放射線治療但均未能得到良好治療效果，或作為在接受放射線治療而尚未達最佳療效前的暫時性治療的患者，建議在開始施打 Sandostatin LAR 前先以皮下注射 Sandostatin 的方式評估患者對藥物的反應及其對藥物的全身性耐受程度。
治療患有晚期間腸或已排除原位為非間腸處而原位不明之分化良好的神經內分泌瘤患者
建議劑量為每四週注射一次 Sandostatin LAR 30mg（參見藥效學）。在腫瘤無惡化期間仍應持續以 Sandostatin LAR 控制腫瘤。

**胃-腸-胰內分泌腫瘤**
治療功能性胃-腸-胰內分泌腫瘤引起的症狀
對於經皮下注射 Sandostatin 症狀獲得良好控制的患者，建議起初每四週注射一劑 20 mg 的 Sandostatin LAR；在第一次注射 Sandostatin LAR 後的兩星期內，仍應持續注射原先有效的皮下注射劑量。
對於沒有接受過 Sandostatin 皮下注射的患者，建議開始接受短期 (約 2 週) 的 Sandostatin 皮下注射治療，劑量為 0.1 mg，每日 3 次，如此可以在施用 Sandostatin LAR 前評估患者對 octreotide 的反應及其全身性的耐受程度。
若患者在 3 個月的療程後，症狀及生化檢驗指標都獲得控制，則 Sandostatin LAR 的劑量可以降至 10 mg，每四週注射一次。
若患者在 3 個月的治療之後，症狀只有部份受到控制，則 Sandostatin LAR 的使用劑量可以增加至 30 mg，每四週注射一次。
在 Sandostatin LAR 治療過程中，若胃-腸-胰內分泌腫瘤的相關症狀再次加重，建議給予額外 Sandostatin 皮下注射，其劑量為使用 Sandostatin LAR 之前原先所使用的 Sandostatin 劑量；這種狀況主要會出現於 octreotide 尚未達到治


**NOVARTIS**
衛署藥輸字第 022656 號
衛署藥輸字第 022657 號
衛署藥輸字第 022655 號

療濃度前的最初 2 個月內。
使用於腎功能不全之病患
由於腎功能不全並不影響患者接受 Sandostatin 皮下注射治療的 octreotide 曲線下面積 (AUC)，因此 Sandostatin LAR 的劑量也沒有調整的必要。
使用於肝功能不全之病患
在一項以 Sandostatin 做皮下注射及靜脈輸注的研究結果顯示，肝硬化的患者對 Sandostatin 的排除能力可能有下降的現象，但在脂肪肝疾病的患者則否；由於 octreotide 具有寬廣的治療區間 (wide therapeutic window)，肝硬化的病患不需要調整 Sandostatin LAR 使用劑量的必要性。
用於年長者
根據 Sandostatin 皮下注射的研究，年齡大於 65 歲的患者並沒有調整劑量的必要，因此 Sandostatin LAR 使用於此年齡層的患者亦無須調整使用劑量。
用於孩童
目前 Sandostatin LAR 用於孩童的經驗非常有限。

### 禁忌症

已知對 octreotide 或對本製品賦形劑之其他成份過敏者（參見「賦形劑」）。

### 特別警告和使用注意事項

#### 一般

由於生長激素分泌性腦垂體腫瘤有時會擴大並造成嚴重的併發症 (如視野缺損)，因此必須小心監控所有的病人，如果出現腫瘤擴大的跡象，建議應改變治療方式。
生長激素 (GH) 量降低以及類胰島素生長因子 1 (IGF-1) 濃度正常化的治療效益，讓肢端肥大症女性患者有可能恢復生育力。在 octreotide 治療期間，若有必要則應建議具生育能力的女性患者使用合適的避孕方法（參見「懷孕及授乳」）。
接受長期 octreotide 治療患者應監控其甲狀腺功能。

#### 心血管相關情況

已出現心律徐緩的案例報告（頻率：常見）。β 阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑或控制體液和電解質平衡的藥劑等，皆必須調整劑量。
**膽囊及相關情況**
有 15～30% 長期接受 Sandostatin 皮下注射的患者據報產生膽結石，其發生率 (年齡介於 40-60 歲) 約為 5-20%。然而，長期接受 Sandostatin LAR 治療的肢端肥大症及胃-腸-胰內分泌腫瘤的病患，相較於 Sandostatin 皮下注射，並沒有增加膽結石發生率的情形，不過仍然建議應於使用 Sandostatin LAR 前以及用藥後每 6 個月須分別進行超音波檢查。如果真的出現膽結石，通常是沒有症狀的，至於出現症狀的結石，則必須進行膽酸溶解治療或手術治療。（參見「接受 Sandostatin LAR 治療的病患在發生膽結石時的治療建議」）。

**葡萄糖代謝**
Sandostatin LAR 會對生長激素、升糖激素和胰島素的釋放產生抑制作用，因此可能會影響葡萄糖的調控。餐後葡萄糖的耐受性也可能會受損，而且在某些情況下長期使用可能引發持續性高血糖症。也曾通報有低血糖症。
對於有第一型糖尿病患者，由於 Sandostatin LAR 可能影響血糖的調節，因此胰島素的需要量會減少；而對於非糖尿病患者及仍有部份完整胰島素功能的第二型糖尿病患者，Sandostatin 皮下注射可能會導致飯後血糖上升，因此建議應對患有糖尿病的患者監控葡萄糖耐受性以及抗糖尿病的治療。
由於 octreotide 抑制胰島素的程度相對於抑制生長激素及升糖激素的程度低上許多，而且 octreotide 對胰島素的抑制作用時間也較短，因此對患有胰島素瘤 (insulinomas) 的患者而言，octreotide 可能會延長低血糖發生的時間並增加其嚴重程度，因此這些病患必須有嚴加監控。

**營養**
octreotide 會改變某些患者的食物脂肪吸收。
某些接受 octreotide 治療的患者，可觀察到維他命 B<sub>12</sub> 值減少以及 Schilling 檢驗異常。有維他命 B<sub>12</sub> 不足病史的患者，建議在 Sandostatin LAR 治療期間，監測維他命 B<sub>12</sub> 值。

### 交互作用

如果與 Sandostatin LAR 併用，調整以下藥品的劑量，可能是必要的：β-受體拮抗劑、鈣離子通道抑制劑或控制液體和電解質平衡的製劑（詳見警語與注意事項乙節）。
如果與 Sandostatin LAR 併用，可能需要調整胰島素和抗糖尿病藥品的劑量（詳見警語與注意事項乙節）。
octreotide 已知會降低 ciclosporin 及延緩 cimetidine 在小腸的吸收。
octreotide 伴隨 bromocriptine 的使用，則會增加 bromocriptine 的生物可用率。
有少許資料顯示體抑素 (Somatostatin) 的類似物會降低經由 P450 代謝的藥物之代謝清除率，這可能是由於抑制生長激素的作用所導致；因為 octreotide 不能排除此種特性，故與其它經 CYP3A4 代謝並有較低治療指數的藥物 (如 quinidine, terfenadine) 併用時，須特別注意！

### 懷孕、授乳及生育力

### 懷孕

目前未有對懷孕女性進行適當且控制良好的研究。目前已有少數肢端肥大症患者於懷孕接觸本藥物的上市後經驗數據，然而，絕大多數這些案例中懷孕的結果未知。大部份女性在懷孕初期 3 個月接觸 octreotide，劑量範圍有 Sandostatin 皮下注射 100-300 micrograms/ 日或 20-30 mg/ 月的 Sandostatin LAR。在已知結果中約 2/3 的病例，選擇於懷孕期持續 octreotide 治療。在大部份已知結果的病例中，有正常新生兒，也有數個在懷孕初期 3 個月自然流產的病例通報，也有少數人工流產的例子。
目前呈報懷孕的案例中未有因為使用 octreotide 而有先天性異常或畸形發生者。
在動物試驗研究中顯示，在大鼠的後代觀察到暫時性生長遲滯現象，可能的原因是特定物種的內分泌特性。（詳見非臨床安全性資料乙節）
Sandostatin 只有在不得已的情況下方能開此藥方給懷孕婦女（參見「特別警告和使用注意事項」）。
**授乳**
目前並不清楚是否 octreotide 會分泌至人類乳汁。動物研究顯示 octreotide 會分泌至乳汁。患者在 Sandostatin 治療期間不應哺乳。
**生育力**
目前並不清楚 octreotide 是否會影響人類的生育力。在每天 1 毫克 / 每公斤體重的劑量下，octreotide 不會損害雄性與雌性大鼠的生育力。（詳見非臨床安全性資料乙節）

### 對駕駛或操作機器者的影響

目前並沒有有關 Sandostatin LAR 對駕駛或操作機器能力影響的數據存在。

### 不良反應

#### 安全性資料摘要

octreotide 療法最常呈報的不良反應包括胃腸道不適、神經系統障礙、肝膽失調、以及代謝和營養失調。臨床試驗上施用 octreotide 最常呈報的不良反應有腹瀉、腹痛、噁心、胃腸脹氣、頭痛、膽石症、高血糖和便秘。其他常見的通報不良反應有暈眩、局部性疼痛、膽泥、甲狀腺功能失常 (例如促甲狀腺素釋放激素 (TSH) 的降低、整體四碘甲狀腺素 (T4) 的下降、以及游離型四碘甲狀腺素 (T4) 的下降)、軟便、葡萄糖耐性障礙、嘔吐、全身無力以及低血糖症。亦有少數的胃腸道副作用可能類似急性腸阻塞伴有漸進性腹脹、嚴重胃上部疼痛、腹部壓痛以及腹部緊縮。
雖然排泄物脂肪排出量值可能升高，但迄今並無證據顯示長期以 octreotide 治療會導致吸收不良造成營養缺乏。
在極少數的個案當中，曾有急性胰臟炎的報告，在使用 Sandostatin 皮下注射治療的前幾小時或幾天內發生，停藥後便復原。此外，長期使用 Sandostatin 皮下注射治療的病人，亦有膽石症引起之胰臟炎的報告出現。
在肢端肥大和類癌症族群病人當中，可能會觀察到心電圖的變化，例如：QT 間期延長、心軸偏離、提早再極化、低電位、R/S 波置換、R 波提早出現以及非專一性 ST-T 波改變等。以上事件與 octreotide acetate 之關係目前並不明確，因為這些病人本身即患有心臟病 (參見「使用的特別警告及注意事項」)。
下表 1 列出的藥物不良反應，是從 octreotide 的臨床試驗不良反應通報中累積得出：
臨床試驗中通報的藥物不良反應 (表 1)，依據 MedDRA 系統分類。在每一項器官分類中，不良反應依據發生頻率來分級，第一個為最常發生的不良反應。在每個頻率內，不良反應依嚴重性遞減排列。此外，藥物不良反應的頻率分級，使用下列一般分級方式 (CIOMS III) : 極常見 (≥1/10)；常見 (≥1/100，<1/10)；不常見 (≥1/1,000，<1/100)；少見 (≥1/10,000，<1/1,000)；極少見 (<1/10,000)。

<b>胃腸失調</b> 極常見： 常見：	腹瀉，腹部疼痛，噁心，便秘，胃腸氣脹。消化不良，嘔吐，腹部鼓脹，脂肪病，軟便，糞便顏色改變。
<b>神經系統失調</b> 極常見： 常見：	頭痛。暈眩。
<b>內分泌失調</b> 常見：	甲狀腺低下症，甲狀腺官能障礙 (例如 TSH 降低、整體 T4 降低、以及游離型 T4 降低)。
<b>肝膽失調</b> 極常見： 常見：	膽石症。膽囊炎，膽泥，高血膽紅素症。
<b>代謝和營養性失調</b> 極常見： 常見： 少見：	血糖過高。血糖過低，葡萄糖耐性障礙，食慾減低。脫水。
<b>一般性失調與施用部位</b> 極常見： 常見：	注射部位局部性疼痛。虛弱
<b>診查中</b> 常見：	轉胺酶濃度提高。
<b>皮膚和皮下組織失調</b> 常見：	皮膚搔癢，皮疹，禿髮。
<b>呼吸系統失調，胸腔及橫膈膜</b> 常見：	呼吸困難。
<b>心臟功能失調</b> 常見： 少見：	心跳徐緩。心搏過速。

### 自發性通報與文獻上 (發生頻率未知) 的藥物不良反應

以下的藥品不良反應，來自彙整 Sandostatin LAR 上市後自發性通報的和文獻發表的不良反應。自動呈報的不良反應列於表 2，由於呈報屬自願性質且人口數未知，故不能完全建立確實的發生頻率或接觸藥物的因果關係。藥物不良反應為依據 MedDRA 系統分類。在每個頻率內，不良反應依嚴重性遞減排列。

<b>免疫功能失調</b>	過敏反應，過敏 / 過敏反應過度反應
<b>皮膚與皮下組織失調</b>	蕁麻疹
<b>肝膽失調</b>	急性胰臟炎，急性肝炎無膽汁積，膽汁積性肝炎。膽汁積，黃疸，膽汁積性黃疸。
<b>心臟功能失調</b>	心律不整。
<b>診查中</b>	鹼性磷酸鹽酶濃度增加，γ- 麩胺醯轉氨酶濃度增加。

### 藥物過量

目前為止有少數的 Sandostatin LAR 使用過量意外報告。Sandostatin LAR 劑量範圍有 100 mg 至 163 mg/ 月。唯一呈報的不良事件為熱潮紅。
目前有癌症患者接受 Sandostatin LAR 劑量達 60 mg/ 月和 90 mg/2 星期的報告。這些劑量一般來說算是可耐受量，然而，亦有頻尿、疲勞、憂鬱、焦慮以及注意力不集中這些不良事件的通報病例。藥物過量的處理視症狀而定。

**臨床藥學**
**作用機轉**
octreotide 係天然的體抑素 (somatostatin) 之合成八胜肽衍生物，octreotide 和天然物具有類似的藥理作用，但是有顯著更長的作用時間。octreotide 可以抑制生長激素以及抑制由胃腸胰臟內分泌系統產生之胜肽類與血清素 (serotonin) 的病理性過度分泌。
對於動物，octreotide 對於生長激素、升糖激素及胰島素的釋放是一種比體抑素更強效的抑制劑，且它對生長激素及升糖激素的抑制有高度的選擇性。
在健康的受試者，octreotide 如同體抑素，能抑制：

- 受精胺酸、運動或胰島素引發之低血糖現象而刺激分泌的生長激素。
- 飯後分泌之胰島素、升糖激素、胃泌素、其它腸胰臟內分泌系統之胜肽以及受精胺酸刺激而分泌之胰島素及升糖激素。
- 受促甲狀腺素釋放激素 (TRH) 刺激而分泌之促甲狀腺素 (TSH)。

**藥效學**
不同於天然的體抑素，octreotide 對生長激素分泌的抑制遠超過對於胰島素分泌的抑制，而且使用 octreotide 後不會發生激素的反彈性過度分泌現象 (rebound hypersecretion) (例如：肢端肥大症患者的 GH 分泌)。
對肢端肥大症患者而言，Sandostatin LAR 是一種 octreotide 的蓋倫氏 (galenical) 製劑，適合每隔 4 週重複施打。對大部分的病患來說，Sandostatin LAR 能持續釋放並保持有效的血清治療濃度，因此能持續的降低 GH，並長保 IGF 1 正常血清濃度。Sandostatin LAR 能顯著地降低大部分病患的臨床症狀，如頭痛、盜汗、感覺異常、疲勞、骨關節痛及腕隧道症候群。對於先前未接受治療的 GH-腦下垂體腺瘤肢端肥大症患者，Sandostatin LAR 的治療可以造成顯著比例 (50%) 的患者，腫瘤體積減少 > 20%。
對患有胃-腸-胰內分泌系統功能性腫瘤的患者而言，Sandostatin LAR 能夠長期控制相關症狀。octreotide 對不同類型的胃-腸-胰腫瘤的治療效果如下：
**類癌腫瘤 (Cacinoid Tumor)** :
可改善臨床症狀，特別是臉部潮紅及腹瀉。在大多數病例中，伴隨產生血中血清素 (serotonin) 濃度下降以及尿中 5- 羥基吲哚乙酸 (5-hydroxyindole acetic acid) 的排泄量減少。
**血管活性腸多胜肽瘤 (VIPomas)** :
這些腫瘤在生化檢驗上的特徵是 vasoactive intestinal peptide (VIP) 的過量分泌；在大部分的案例中，使用 octreotide 可使嚴重分泌性腹瀉的狀態得到緩解，生活品質也可因此得到改善，此外，電解質不平衡的情況，如低血鉀，也可得到改善，因此得以停止補充體液及電解質。在某些患者，電腦斷層掃描顯示腫瘤，特別是肝轉移，有減慢或停止擴展甚至開始萎縮的現象，而血清中 VIP 濃度也會隨著臨床症狀的進展而降低甚至降至正常範圍內。
**升糖激素瘤 (Glucagonomas)** :
大部分使用 octreotide 的患者，其典型的壞死性游走性皮疹 (necrolytic migratory rash) 都有顯著的進步，但 octreotide 對其好發的輕度糖尿病狀態則無顯著的改善；一般來說，octreotide 並不能減少患者對胰島素或口服降血糖藥的需求。octreotide 可改善腹瀉的情況，所以會增加患者體重。雖然使用 octreotide 往往能夠迅速降低血中升糖激素 (glucagons) 濃度，又儘管患者的症狀持續改善，但長期用藥無法維持血中 glucagon 常處於低濃度狀態。
**胃泌素瘤 (Gastrinoma)/zollinger-Ellison 症候群** :
雖然質子幫浦抑制劑 (proton pump inhibitor) 及 H<sub>2</sub> 受體阻斷劑可以控制住因慢性胃泌素刺激導致胃酸過量分泌而引起的復發性消化性潰瘍，但此等治療並無法完全有效防止再發，而腹瀉也一樣無法經由這種治療而得到改善。單獨使用 octreotide 或配合使用 H<sub>2</sub> 受體阻斷劑及質子唧筒抑制劑可以減少胃酸的過度分泌而使包括腹瀉在內的病情得到改善；其他可能由腫瘤分泌的胜肽所引起的症狀，例如潮紅，也可得到緩解，而某些患者血中胃泌素濃度也會下降。
**胰島素瘤 (Insulinoma)** :
使用 octreotide 會造成血中胰島素的下降，在可以手術的患者，octreotide 能幫助重建及維持手術前正常血糖值；而在患有無法手術的良性或惡性腫瘤患者，即使血中胰島素濃度無法同步大幅降低，其血糖的控制也會有所進步。
**生長激素釋放因子瘤 (GRFoma)** :
這些罕見的腫瘤會單獨分泌生長激素釋放因子 (GRF) 或合併分泌其他具有活性的胜肽；使用 octreotide 可經由抑制生長激素釋放因子 (GRF) 及生長激素 (GH) 的分泌，從而改善因 GRFoma 所導致的肢端肥大症外觀及症狀，腦下垂體腫大

也會為之縮小。

### 藥物動力學

肌肉注射一劑 Sandostatin LAR 後，血清中的 octreotide 濃度在注射後 1 小時內可達到短暫性的高峰，並在隨後的 24 小時內逐漸下降至偵測不到的程度，而 7 天之內，大部分的患者體內仍能維持次治療劑量的濃度，此後 octreotide 的濃度在第 14 天左右會再一次的上升而達到高原期，並在其後的 3～4 週內保持相對的恆定。用藥第一天所達到的高峰濃度低於高原期的濃度，而且不會超過總釋放量的 0.5%。大約在 42 天之後，octreotide 的濃度會隨著藥物聚合物的分解而緩慢的下降。

以肢端肥大症的患者來說，在給予單一劑量的 Sandostatin LAR 10 mg、20 mg 或 30 mg 後，其高原期藥物濃度分別為 358 ng/L、926 ng/L 及 1710 ng/L；在三次間隔四週的用藥後，octreotide 在血中的濃度可達到穩定狀態。多次注射 Sandostatin LAR 20 mg 或 30 mg 後，血中濃度大約可高達原來的 1.6～1.8 倍，依序分別為 1557 ng/L 及 2384 ng/L。

類癌腫瘤的患者，每隔四週注射 Sandostatin LAR10 mg、20 mg 或 30 mg 數劑之後，其平均（中數）血中穩定態的 octreotide 濃度，會隨著注射劑量而呈現線性的上升，依序分別為 1231(894) ng/L、2620(2270) ng/L 及 3928(3010) ng/L。在最高長達 28 個月的 Sandostatin LAR 注射期間，重疊釋放的情況並沒有使 octreotide 產生累積並超過原先所預期的劑量。Sandostatin LAR 注射後所顯示出的藥物動力學特性反應出其聚合物及生物分解時的特性，且 octreotide 釋放至血液循環中，它的分佈即如同皮下注射時所描述的藥物動力學特性。在穩定狀態下，octreotide 的分佈體積為 0.27 L/Kg，總體清除率為 160 mL/min，血漿蛋白結合率為 65%，基本上並不會和血球細胞結合。

### 臨床試驗

#### 肢端肥大症

對於肢端肥大症的患者，進行兩個 Sandostatin LAR 的劑量相關性試驗 (SMSC 201-E-01 and SMSC 202-E-00)。這些是前瞻性、單劑量、雙盲、隨機、多中心試驗，評估肌肉注射 10、20 和 30 毫克劑量 Sandostatin LAR 的結果。這些研究納入已經使用 t.i.d. 皮下注射 Sandostatin 預先治療並產生生長激素抑制的病人。所有 93 位病人中，有 78 位為 "有反應者 (responders)"（皮下注射 Sandostatin 的預治療期間，平均 12 小時 GH 血清濃度低於 5 微克 / 升），有 15 位為對皮下注射 Sandostatin" 部分有反應者 (partial responders)"（GH 平均濃度抑制將近 50% 的預治療的濃度，但並未低於 5 微克 / 升）。主要療效參數為平均 12 小時 GH 血中藥物濃度。SMSC 201-E-01 和 SMSC 202-E-00 的雙盲試驗結果顯示，從第 42 天至 14 天，Sandostatin LAR 20 至 30 毫克劑量都能夠抑制 GH 濃度低於 5 微克 / 升。肌肉注射對於局部注射部位的耐受性較好，分析不良反應事件反應出對 octreotide 已知的胃腸相關不良反應。為觀察 Sandostatin LAR 對肢端肥大症患者的療效、長期耐受性、安全性，在兩個雙盲研究完成後（SMSC 201-E-02/03/04 和 SMSC 202-E-01/02/03），分別進行三個前瞻性開放性的延伸試驗。

所有的患者都參與了 SMSC 201-E-01 和 SMSC 202-E-00 試驗，對於開放性延伸試驗中，繼續提供額外的 Sandostatin LAR 注射有良好的耐受性。總共有 101 位患者進入這些試驗，87 位患者完成所有的延伸試驗，接收 28 次 Sandostatin LAR 注射。

試驗主持人被允許為患者調整劑量已達到最佳治療反應（使用 10、20、30 或例外的 40 毫克劑量）。基於單劑量 octreotide 的藥動線性模式，兩次注射之間，間隔 28 天，可提供最佳穩定濃度。在延伸試驗中，主要療效指標為 8 小時 GH 血中濃度。

這些延伸試驗證明，長期給予肢端肥大症患者肌肉注射 10-30 毫克 Sandostatin LAR，與給予皮下注射 Sandostatin 的結果，對於 8 小時 GH 血中濃度有持續抑制的反應。這些作用伴隨有顯著減少 IGF-I 的濃度，和減少肢端肥大症的症狀持續惡化。

Sandostatin LAR 的長期全身性耐受性良好，無論是不良反應事件的發生情形、嚴重程度和持續的時間，都與過去皮下注射 Sandostatin 或短期使用 Sandostatin LAR 所通報的不良反應事件類似。

**胃、腸、胰臟內分泌腫瘤 (GEP tumors)**

在一項針對 GEP tumors 患者的對照臨床試驗中 (SMSE 351)，Sandostatin LAR 用於曾經以皮下注射 Sandostatin 來控制症狀的惡性類腺癌患者。試驗 SMSE351 為一項評估多劑量的 Sandostatin LAR (10, 20 與 30 毫克) 開放、前瞻性、單劑量、雙盲、隨機、多中心試驗，間隔 4 週給藥，與皮下注射 Sandostatin 相比。有 98 位患者內入試驗，80 位完成試驗。根據腺癌症狀被抑制的程度和持續的時間，來評估治療成功、局部治療成功、或治療失敗，觀察在第 20 和 24 週，隨機分配到 Sandostatin LAR 組的患者是否需要 Sandostatin 的援救治療 (rescue therapy)，或隨機分配到 Sandostatin 組的患者是否需要增加劑量。觀察 Sandostatin LAR 分別在第 20 和 24 週進行的第 5 次和第 6 次注射後以及試驗結束時，與皮下注射 Sandostatin 相比較的療效結果如表 3。

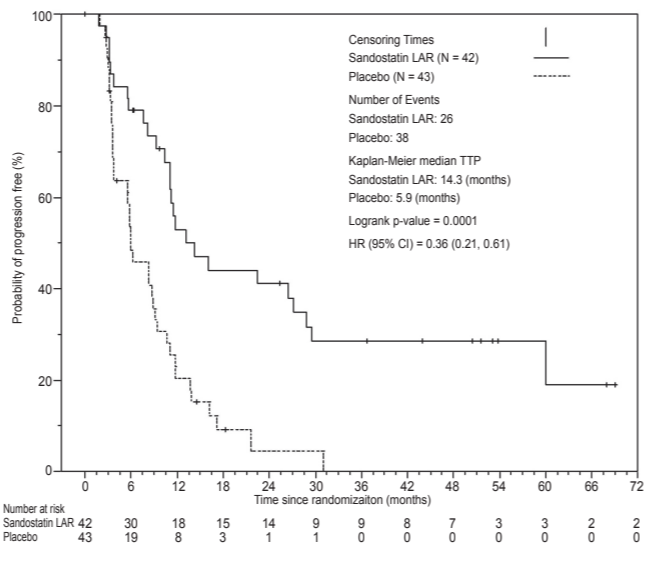
回診	治療結果	Sandostatin s.c. n (%)	Sandostatin LAR 10 mg n (%)	Sandostatin LAR 20 mg n (%)	Sandostatin LAR 30 mg n (%)
20 週	n	26	19	16	23
	成功	16 (61.5)	12 (63.2)	10 (62.5)	14 (60.9)
	部分成功	1 (3.8)	2 (10.5)	1 (6.3)	-
24 週	n	26	19	15	21
	成功	14 (53.8)	12 (63.2)	9 (60.0)	13 (61.9)
	部分成功	1 (3.8)	-	1 (6.7)	1 (4.8)
試驗結束	n	26	22	20	25
	成功	14 (53.8)	12 (54.5)	9 (45.0)	13 (52.0)
	部分成功	1 (3.8)	-	1 (5.0)	1 (4.0)

成功 = 不需要皮下注射 Sandostatin 的援救治療 (rescue therapy) 或增加皮下注射 Sandostatin 劑量
部分成功= 需要皮下注射 Sandostatin 的援救治療 (rescue therapy) 或增加皮下注射 Sandostatin 劑量，在 4 週期間不超過兩次，總共 5 天或少於 5 天
試驗結束 = 最終評估時尚未退出
試驗 SMSE 351 的資料顯示，Sandostatin LAR 對於治療類腺癌患者，與皮下注射 Sandostatin 為具有有效性與良好的耐受性。

#### 晚期間腸原位不明的神經內分泌瘤患者

一項隨機分配雙盲第三期試驗 (PROMID) 顯示 Sandostatin LAR 抑制患有晚期間腸患者之腫瘤生長。共 85 位患者隨機接受為期 18 個月，每四週注射一次 Sandostatin LAR 30 mg(n = 42) 或安慰劑 (n = 43) 直到腫瘤惡化或病患死亡。主要納入條件有：未曾接受治療；組織學確診；無法局部手術或轉移分化良好型；功能性活化或未活化的神經內分泌瘤 / 瘤；原發腫瘤發生在腸間或原位不明但確認為腸間瘤原位且已排除原位在胰臟，胸腔或其他部位。主要評估指標為腫瘤惡化時間或腫瘤相關死亡時間 (TTP)，有關腫瘤反應之評估係採用 WHO 評估標準，由中央獨立小組做影像判讀。在 PROMID 試驗組中的意圖治療分析群體 (IIT) 中，分別有 26 和 38 位患者，Sandostatin LAR 組與安慰劑組，疾病惡化或與腫瘤相關的死亡（風險比為 0.36；95% 信賴區間為 0.21 至 0.61；p 值為 0.0001）。（見圖 1）腫瘤惡化的中位時間在 Sandostatin LAR 組為 14.3 個月 (95% 信賴區間為 11.0-28.8 個月)，安慰劑組為 5.9 個月 (95% 信賴區間為 3.7 -9.2 個月)。

### 圖 1　Kaplan-Meier 治療組疾病惡化時間圖 (Full analysis set)



P 值以雙尾檢定，在以 0.0122 為 Significance level 下具有顯著差異。對數等級 (Log-rank) 和 Cox 檢定為於隨機分配時以功能性腫瘤 (functioning tumor) 與否進行分層檢定。

治療功能性腫瘤（風險比為 0.41；95% 信賴區間為 0.18 to 0.92）及非功能性腫瘤（風險比為 0.32；95% 信賴區間為 0.15 to 0.66）腫瘤患者的效果相似。由於 Sandostatin LAR 於期中報告的顯著療效，本試驗提前結束患者招募。經過額外 4.5 年的後續追蹤，Sandostatin LAR 與安慰劑相比，整體存活率的危險比為 0.86 (95 % 信賴區間為 0.46、1.60)。解讀此數據時須注意，其發生死亡之事件低且有大量安慰劑組病人後來接受 somatostatin 類藥物治療。此試驗 Sandostatin LAR 的安全性與已建立的安全資訊一致。

### 非臨床的安全性報告

#### 重複劑量毒性

在兩個重複劑量的實驗中，大鼠以 2.5mg Sandostatin LAR 加入 50mg 微粒每四週一次臀部肌肉注射持續二十一 / 二十四週後，並無與藥物相關的死亡被報告。僅有一病理學組織學上的發現是值的注意的，即為受試動物的注射部位曾有被微小球所激發的可逆性肉芽瘤肌炎。大鼠及兔子在接受一次的肌肉注射 Sandostatin LAR 後，其微小球的生物分解在二種生物體內，均於注射的第七十五天後完成。

#### 基因毒性

octreotide 及、或其代謝物，在以細菌與哺乳動物細胞的體外實驗中，未顯示導致遺傳突變的可能性。在一個以 V79 中國倉鼠的細胞做實驗時，染色體的改變隨細胞毒性濃度增加而增加。另外在實驗中，octreotide 並不會增加人體潛伏淋巴球的染色體畸變或錯亂。在體內實驗中，以 octreotide 靜脈注射小白鼠（微粒細胞核測試），其骨髓並未發現染色體傷害活性 (clastogenic activity)；此外以 DNA 修復分析精子頭部，並無證據顯示有於雄鼠基因毒性。當做基因毒性的標準分析的體外實驗時，octreotide 未呈現遺傳突變的可能性。

#### 致癌性 / 慢性毒性

當大鼠接受每日最多 1.25mg/kg 比例的 octreotide 皮下注射 52 週、104 週、或 113 至 116 週時，發現有纖維肉瘤的案例產生，其主要發生於雄鼠。局部瘤也發生於控制組，這些肉瘤歸因為對注射部位持續不斷的刺激而導致纖維組織異常，並因乳酸及甘露醇刺激而惡化。這種不特定性的細胞反應特別發生於大鼠。若以每日最多 2mg/kg octreotide 比例皮下注射大鼠達 98 週，或每日 octreotide 皮下注射狗 52 週，則兩者都沒有新塑型病灶產生。在 116 週的致癌性實驗中，若以每日最高劑量 1.25mg/kg 比例皮下注射大鼠，則 octreotide 顯露有相當的子宮內膜腺瘤的發生率。這些現象與子宮內膜炎發生率的增加、卵巢黃體數的減少、乳房腺體減少、及子宮腺與管腔擴張有關，

即與荷爾蒙不平衡的體質有關連性。這些有用的資料顯示，此大鼠產生之內分泌間接性的腫瘤為鼠種特有的，與人類使用此類藥物反應並無相關性。

#### 生育毒性

以每日最多 1mg/kg 的比例皮下注射雌性大鼠來做生育前、中、後的實驗發現，octreotide 對生育能力並無副作用，且不影響下一代。而對一些子代生理性的遲緩為暫時性的，並須歸因為過度的藥效學作用影響了 GH 的抑制。並無證據顯示 octreotide 有致致畸、胚胎 / 胎兒或其它生殖毒性。

### 賦形劑

#### 注射玻璃瓶

Poly (DL-lactide-co-glycolide) 佔公稱填滿重量的 78.35%；無菌 mannitol 佔公稱填滿重量的 17.0%。

### 預充填注射針筒

一支預充填注射針筒 (prefilled syringe)（注射用溶劑）內含： 12.5mg 的 sodium carboxymethylcellulose、15mg 的 mannitol；注射液適量加至 2.5mL。各國的藥物配方可能不同。

### 藥物學資訊

#### 配伍禁忌

Sandostatin LAR 注射用微粒用於單一劑量的容器，並不與其他產品做稀釋，因此沒有與其他產品的相容性資料。

### 保存方法

請存於 2°C 至 8°C（存於冰箱冷藏室）。請將容器置於外包裝紙盒內避光。Sandostatin LAR 於注射當日可暫時存於 25˚ C 以下的環境中。然而，請在要進行注射時才製備懸浮液。超過包裝上所標示的“Exp”日期，Sandostatin LAR 即不應使用。

## 使用及操作指示

### Sandostatin LAR 肌肉注射法說明

只適用於臀部深層注射

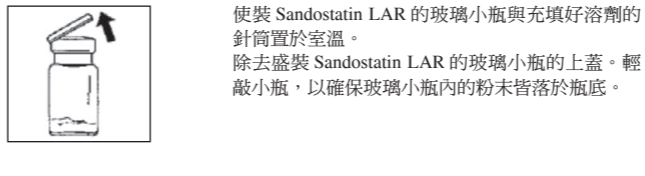
內容物：



請謹照以下指示操作，以確保粉末完全浸透，並在肌肉注射前維持均一的懸浮度。

Sandostatin LAR 懸浮液僅能在使用前立即調配。

Sandostatin LAR 僅能由受過訓練的醫護人員授予。



除去溶劑針筒的蓋子。

將其中一支針頭接上溶劑的針筒。



以酒精棉消毒玻璃小瓶的橡膠塞子。

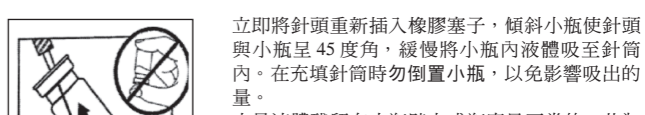
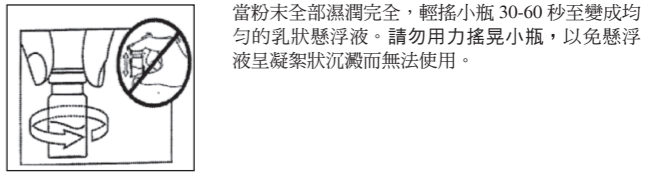
將針頭從 Sandostatin LAR 玻璃小瓶的橡膠塞子正中央插入。



沿著玻璃小瓶的內壁，緩慢將注射用溶劑全部注射入小瓶內，勿攪動 Sandostatin LAR 粉末。勿將溶劑直接注入粉末中。將針頭由小瓶中抽出。

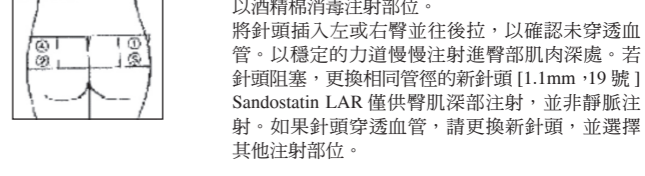
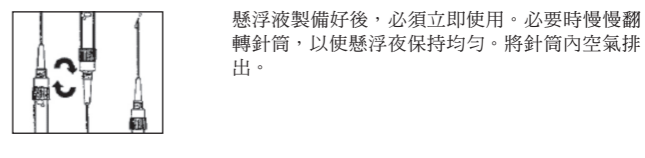
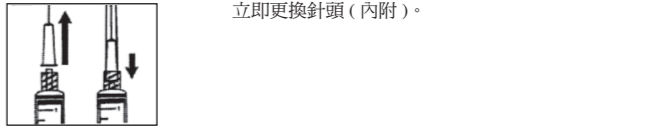


在溶劑未濕潤所有粉末之前（至少 2-5 分鐘），不可搖動玻璃小瓶。在不倒置小瓶的情況下，檢查瓶壁與瓶底的粉末。若有乾燥粉末，繼續靜置使濕潤之。此時，病人可準備注射。



立即將針頭重新插入橡膠塞子，傾斜小瓶使針頭與小瓶呈 45 度角，緩慢將小瓶內液體吸至針筒內。在充填針筒時勿倒置小瓶，以免影響吸出的量。

少量液體殘留在小瓶壁上或瓶底是正常的，此為預先計算過的超量充填。



以酒精棉消毒注射部位。

將針頭插入左或右臀並往後拉，以確認未穿透血管。以穩定的力道慢慢注射進臀部肌肉深處。若針頭阻塞，更換相同管徑的新針頭 [1.1mm ,19 號] Sandostatin LAR 僅供臀肌深部注射，並非靜脈注射。如果針頭穿透血管，請更換新針頭，並選擇其他注射部位。

Sandostatin LAR 只能以臀部肌肉深層注射的方式給予，絕不可靜脈注射。如果注射時有血管被刺穿，則必須換上新的針頭並另外選擇施打部位。

**建議接受 Sandostatin LAR 治療的病患在發生膽結石時的處理原則**

- 開始接受 octreotide 治療之前，患者應進行基本的超音波膽結石檢查。
- 在 Sandostatin LAR 治療期間，應定期進行超音波膽結石複檢，最好能約每 6 個月檢查一次。
- 如果結石在治療開始之前即存在，則應仔細評估 Sandostatin LAR 可能帶來的效益及與膽結石有關的風險；目前並沒有證據顯示 Sandostatin LAR 會對先前存在的膽結石產生不良的影響。
- 接受 Sandostatin LAR 治療的病患在發生膽結石時的處理：

- 無症狀的膽結石：**
  - 依照使用 Sandostatin LAR 時所產生的效益 / 風險比來評估是否以 Sandostatin LAR 繼續治療，除了持續觀察及必要時增加追查的頻率，否則無症狀膽結石是無須治療的。
- 有症狀的膽結石：**
  - Sandostatin LAR 的治療視其使用之效益 / 風險比再評估來決定是否停藥或繼續，不論如何，此膽結石必須按照一般有症狀的膽結石處理原則作法加以處置，例如合併膽酸療法 (chenodeoxycholic acid 或與 ursodeoxycholic acid [UDCA] 單一療法) 並持續做超音波觀察，直到結石完全消失為止。有關藥量和治療期間，請與醫師討論當地核可的 CDCA 和 / 或 UDCA 處方資訊。

### 丟棄時特別注意事項

任何未使用的產品或廢棄材料應遵照當地法律規定丟棄。

**注意：**Sandostatin LAR 應避免置放於孩童可接觸或是視野所及之處。

### 製造廠

Final assembly 製造廠：Novartis Pharma Stein AG  
廠址：Schaffhauserstrasse CH-4332 Stein, Switzerland  
Bulk microsphere 製造廠：Sandoz GmbH  
廠址：Biochemiestrasse 10, 6336 Schaffenau / Langkampfen, Austria  
2.5 ml prefilled syringe 製造廠：Abbott Biologics B.V.  
廠址：veerweg 12, 8121 AA OIst, Netherlands

### 藥 商：台灣諾華股份有限公司

**地 址：**台北市仁愛路二段 99 號 11 樓

Info.:UK SPC 13 Jul 2011   ® = 註冊商標  
IPL-08-Sep-2014  
TWI-121214