

## 善得定® 注射液 0.1 公絲 / 公撮

### Sandostatin® Ampoules 0.1 mg/ml

合成之 somatostatin 胜肽衍生物

本藥須由醫師處方使用

#### 組成及劑型

活性物質為 octreotide acetate。

一毫升安瓿內含 0.1 毫克 octreotide(以自由態胜肽計算)。

注射(皮下;靜脈)用溶液。

賦形劑列表,見「賦形劑」部分。

並非所有的國家都有各種劑型、劑量。

#### 適應症

對手術、放射線療法或Dopamine作用劑療法控制無效的肢端肥大症患者,可控制其症狀,並減少生長激素及Somatomedin-C的血漿值,解除與胃腸胰臟內分泌腫瘤有關的症狀、預防胰臟手術後的併發症、治療胃、食道靜脈曲張出血及預防再出血。

說明:

- (1) 對利用外科手術、放射線療法或Dopamine作用劑療法無法有效控制的肢端肥大症(Acromegaly)患者,善得定可降低血中生長激素(GH)及類胰島素生長激素-1(IGF-1)濃度。善得定治療法也適用於不適合或不願接受外科手術的肢端肥大症患者,或者適用在放射線治療達成完全效果之前的過度期間中。
- (2) 緩解官能性胃-腸-胰內分泌性腫瘤(functional gastro-entero-pancreatic endocrine tumours, GEP)的症狀:
  - 一類癌腫瘤(carcinoid tumours),其特徵為 Carcinoid Syndrome 具有類似癌症的症狀
  - 一血管活性腸多胜肽瘤(VIPomas)
  - 一升糖激素瘤(Glucagonomas)
  - 一胃泌素瘤(Gastrinomas)/Zollinger-Ellison 症候群,通常伴隨使用離子幫浦抑制劑或第二型組織胺拮抗劑治療法
  - 一胰島素瘤(Insulinoma),用於手術前控制低血糖症以及長期治療用
  - 一生長激素釋放因子瘤(GRFomas)

善得定不是一種腫瘤的治療劑而且也不能治療這些病患。
- (3) 防止胰臟手術後之合併症(Prevention of Complication following Pancreatic Surgery)。
- (4) 用於肝硬化病人因為胃、食道靜脈曲張之緊急出血的控制以及防其再出血(Gastro-Esophageal Varices Control and Prevent Rebleeding)。善得定經常合併其它特殊治療(如內視鏡硬化治療)一起使用。

#### 劑量與用法

##### 肢端肥大症

開始時每 8 至 12 小時皮下注射 0.05 毫克至 0.1 毫克。劑量調整需根據每月檢測血中生長激素(GH)及類胰島素生長激素-1(IGF-1)濃度(治療目標值:GH<2.5 微克/毫升;IGF-1 在正常範圍內)、臨床症狀及耐受力來調整使用劑量。在大部份病人,最適當的每日劑量為 0.3 毫克。每日最大劑量不要超過 1.5 毫克。對於使用善得定治療穩定的病患,應該每六個月進行一次血中生長激素(GH)檢測。

如果開始使用善得定治療3個月後,生長激素的相對濃度仍未下降或者臨床症狀未改善時,應停止治療。

##### 功能性胃腸胰內分泌性腫瘤

開始時每天一次或兩次皮下注射 0.05 毫克。根據臨床反應、對腫瘤產生之激素的濃度的影響(在類癌瘤病例中,係根據尿中排泄的 5-羥吲哚乙酸量),及病人耐受度,劑量可以逐漸增加至每天三次,每次 0.1 至 0.2 毫克。在某些特殊情況下,可能需要更高之劑量。維持劑量是根據個別病人的需要來調整。在類癌瘤病例中,如果以善得定的最大耐受劑量治療一週後仍無有利反應出現時,則應停止治療。

##### 胰臟手術後合併症

連續 7 天,每天三次,每次皮下注射 0.1 毫克。第一針應於進行手術前至少 1 小時開始使用。

##### 胃、食道靜脈曲張出血

以每小時 25 微克( $\mu\text{g}$ )的劑量進行 5 天的連續靜脈輸注。善得定可以用生理食鹽水稀釋後使用。

因硬化症而產生胃、食道靜脈曲張出血患者,以每小時 50 微克的劑量進行 5 天的連續靜脈輸注時,善得定仍有良好耐受性。

##### 使用於老年人

老年人以善得定治療時其耐受性沒有改變,同時也不需調整劑量。

##### 使用於兒童

兒童方面使用善得定的相關臨床經驗有限。

##### 使用於肝功能失常病患

罹患肝硬化的病患由於藥物半衰期可能延長,所以需要調整劑量。

##### 使用於腎功能失常病患

腎功能失常對於皮下注射之 octreotide 的曲線下面積(AUC)沒有影響,所以不需要調整善得定的劑量。

#### 禁忌症

對 octreotide 或配方中任何組成物質(參見「賦形劑」)已知會發生過敏的病患。

#### 使用的特別警告及預防措施

##### 一般

由於分泌生長激素之腦下垂體腫瘤有時會增大而引起嚴重的併發症(如視野缺陷),所以所有病患都應進行嚴密的監測,若有腫瘤增大的跡象出現,建議採用替代的治療方式。

##### 心血管相關情況

已出現少見的心律徐緩案例報告。 $\beta$ 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

膽囊結石在使用善得定治療之病患中的發生率為 15 至 30%,而一般大眾的發生率為 5 至 20%。因此建議治療前以及治療期間的每 6 至 12 個月進行膽囊超音波檢查。使用善得定治療之病患所發生的膽囊結石通常都是沒有症狀的,有症狀的結石的處理法包括外科手術或者利用膽酸進行結石溶解治療。

##### 腸胃胰(GEP)內分泌性腫瘤

在腸胃胰內分泌性腫瘤治療期間,少數病例中會發生善得定突然無法控制症狀而快速地復發嚴重症狀。

##### 葡萄糖代謝

Sandostatin 會對生長激素、升糖激素和胰島素產生抑制作用,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。

在患有胰島素瘤的病患，因為octreotide對生長激素和升糖激素的抑制作用比胰島素相對地強很多，而且對胰島素抑制作用的時間也較短，所以octreotide可能會加強低血糖作用以及加長低血糖狀態的時間。因此這些用善得定治療的病患在開始使用藥物或每次調整劑量時，都應該密切監測血糖變化。少劑量多次的服用可以減少血糖濃度明顯起伏變化的可能性。

治療第一型糖尿病病患的insulin有可能會降低，因為使用了善得定。對於非糖尿病病患及存有部份胰島素回收功能的第二型糖尿病患者，使用善得定會有飯後血糖升高現象。建議監控血糖耐受性與抗糖尿病的治療。

#### 食道靜脈曲張

因食道靜脈曲張而產生出血症狀時，如果病患先前已罹患糖尿病而可能需要作劑量的改變，或是產生胰島素依賴型糖尿病的危險性都會增加，所以一定要適當地監測血糖濃度。

#### 注射部位反應

利用主要為雄性老鼠進行的 52 週毒性試驗顯示，只有在最高劑量(約為人體最高劑量的 40 倍)時皮下注射部位才會產生肉瘤。以狗進行的 52 週毒性試驗在皮下注射部位未產生增生性或腫瘤性病變。利用善得定治療長達15年的病患在注射部位不曾有腫瘤形成的報告出現。目前所有的資料顯示老鼠試驗的結果是特種專一性的，而且對於使用該藥物於人類沒有明顯影響性。

#### 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

曾有研究發現善得定可降低環孢靈(cyclosporine)的腸道吸收以及延緩cimetidine 的腸道吸收。

同時給予 octreotide 及 bromocriptine 會增加 bromocriptine 的生體可用率。少數的資料指出生長激素釋放抑制因子(somatostatine)的類似物可能會降低已知由細胞色素P450酵素進行代謝作用之化合物的代謝清除率，這可能是導因於生長激素受到抑制。因此無法排除octreotide亦有此影響性，所以其它主要由CYP3A4 酵素代謝的藥物以及具有低治療指數的藥物在使用上應特別小心(例如: quindine, terfenadine)。

#### 懷孕及授乳

目前善得定在孕婦或授乳期婦女使用之臨床經驗有限，因此只有不得已的情況下才給予善得定。

#### 對駕駛及器械使用能力的影響

沒有資料顯示善得定對駕駛及器械使用能力有影響。

#### 副作用

善得定的主要副作用出現在局部及腸胃道。

在使用 Sandostatin 的臨床試驗中，最常見的不良反應為腹瀉、腹痛、脹氣和局部的注射部位疼痛或發炎。

間歇性胃腸道的副作用類似急性腸阻塞，伴隨著進行性腹脹、嚴重上腹疼痛、腹部壓痛和緊繃，約有10%的患者會發生，但通常可在繼續治療後減少。

下表1列出的藥物不良反應，是從octreotide的臨床試驗與自發性不良反應通報中累積得出：

不良反應(表1)以標題的頻率分級，第一個為最常發生的不良反應，使用下列一般分級方式：非常常見(≥ 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)，包括獨立的報告。在每個頻率內，不良反應依嚴重性遞減排列。

表 1

<b>免疫系統疾病</b> 少 見： 過敏、皮疹。 極少見： 過敏性反應。
<b>內分泌疾病</b> 極少見： 低血糖症、高血糖症。
<b>心臟疾病</b> 不常見： 心律徐緩、心律過速。
<b>呼吸系統疾病</b> 極少見： 呼吸困難。
<b>胃腸道不適</b> 常 見： 腹瀉、腹部絞痛、便秘、脹氣。 少 見： 脂瀉、噁心、嘔吐、腹脹。 極少見： 急性胰臟炎、厭食、軟便。
<b>肝臟疾病</b> 不常見： 膽囊炎。 少 見： 膽結石。 極少見： 無膽汁阻塞之急性肝炎、高血膽紅素、鹼性磷酸酶、 γ 麩氨酸轉移酶及轉胺酶升高。
<b>皮膚和皮下組織疾病</b> 不常見： 暫時性落髮。
<b>一般疾病和施打部位</b> 常 見： 局部注射部位疼痛、腫脹及發炎。

雖然患者糞便中脂肪的排泄量可能增加，但目前沒有證據可顯示長時間使用octreotide會因吸收不良而導致營養不良。在少見的情況中，胃腸道的副作用可能和急性的腸阻塞相似，具有進行性腹脹、嚴重上腹疼痛、腹部壓痛等。

曾在 Sandostatin 皮下注射治療後的數小時或者數天內，發生急性的胰臟炎反應，此情形極為少見，停止用藥後即可緩解。此外，已有報告指出，長期接受 Sandostatin (s.c.)治療的患者，會引發膽石性胰臟炎。

#### 上市後

上市後期間，已發現下述藥物不良反應。已出現少見的甲狀腺功能障礙案例報告，包括活性低下和亢進。

某些接受 octreotide acetate 治療的患者有消化不良的徵兆。

在接受 octreotide acetate 治療的患者中，已有心律不整的症狀和事件報告。在 octreotide acetate 治療期間，也有心電圖改變的情況，例如QT 延長、軸偏移、早期再極化、低電壓、R/S 過渡期、早期的 R 波進展，以及非專一性 ST-T 波改變。然而，這些事件與 octreotide acetate 的關係尚未確立，因為很多肢端肥大和類癌腫瘤的患者有心臟疾病(見“使用的特別警告及預防措施”)。



## 藥物過量

劑量高達 2000 微克的 octreotide 經每天三次皮下注射數個月後仍有良好耐受性。

到目前為止成人所使用的最大靜脈注射單一劑量為快速推注 1.0 毫克善得定，發生的症狀及徵候為短期心跳速率變慢、臉潮紅、腹部痙攣痛、腹瀉、胃部空虛感及噁心，所有的症狀在注射藥物 24 小時便可解除。曾有報告指出一名病患在意外情況外因連續輸注（連續 48 小時輸注，每小時 0.25 毫克而非每小時 0.025 毫克的善得定）而發生善得定過量，病人並無副作用發生。

## 徵候群

急性藥物過量後未曾有致命反應的報告出現。

## 治療

藥物過量的處理方式視症狀而定。

## 藥效學

藥物治療分類：抗生長激素(Anti-growth hormone)(ATC code H01CB02)octreotide 係天然的生長激素釋放抑制因子(somatostatin)的合作八肽肽衍生物，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生長激素釋放抑制因子更強效的抑制劑，它對生長激素及升糖激素的抑制有極大的選擇性。

對於健康受試者，善得定顯示出可以抑制：

- 抑制受精胺酸、運動或胰島素引發之低血糖現象。
- 抑制飯後分泌之胰島素、升糖激素、促胃酸激素、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。
- 抑制受促甲狀腺素分泌激素(TRH)刺激而分泌之促甲狀腺素(TSH)。

不同於天然的生長激素釋放抑制因子，octreotide 對生長激素分泌的抑制遠超過於對胰島素分泌的抑制，而且使用 octreotide 後不會發生激素的反彈性過度分泌現象(rebound hypersecretion)。

對於肢端肥大症患者：

善得定可降低血中生長激素及類胰島素生長激素-1 濃度。高達 90% 以上的病患皆可使生長激素的降低量達到 50% 或者更高，而約一半之病患可以達到血中生長激素濃度降低至 <5 微克/毫升，對大部份病患，善得定可顯著減輕如頭痛、皮膚及軟組織腫脹、多汗症、關節痛、皮膚感覺異常等臨床症狀。對於病患的大型腦下垂體腺瘤，善得定治療可使腫瘤形成某種程度的萎縮。

對於官能性胃腸腸內分泌性腫瘤的病患：

善得定由於具有多重性內分泌作用，可調整一些臨床表現。儘管先前接受過外科手術，肺動脈栓塞術或不同化學治療(streptozotocin 及 5-fluorouracil)但仍有腫瘤相關症狀的病患，善得定仍可使病患產生臨床改善以及幫助症狀的控制。善得定對於不同類型腫瘤的效果如下：

善得定對不同類型的腫瘤之效果

類癌瘤(Cacinoid Tumor)：

可使用善得定可改善臨床症狀，特別是臉部潮紅及腹瀉。在大多數病例中，伴隨產生血中 5-serotonin 濃度下降以及尿中 5-hydroxyindole acetic acid 的排泄量減少。

血管活性腸多胜肽瘤(VIPomas)：

這種腫瘤的生化特徵是會過度地分泌具有血管活性的腸多胜肽。在大部份病例中，使用善得定可減緩這些病狀典型的嚴重分泌型腹瀉，並進而改善生活品質。同時可以改善與腹瀉相關的電解質失常(例如低血鉀症)，以停止腸液、非

腸液以及電解質的補充。在部份病例中，經由電腦斷層掃描可以發現腫瘤的增長現象會減緩或停止，甚至產生腫瘤萎縮現象，尤其是在肝腫瘤轉移方面。臨床症狀之改善通常也會伴隨血中血管活性多胜肽濃度的下降，它有可能降至正常參考範圍內。

升糖激素瘤(Glucagonomas)：

在大部分病例中使用善得定可以明顯地改善升糖激素瘤之特有的壞死性移動性皮膚症狀。善得定是對於經常發生的輕度糖尿病的作用較不顯著，而一般情形下善得定是不會減低胰島素或口服降血糖藥劑的需要量。善得定因為可以改善腹瀉現象，所以可以使病人體重增加。雖然使用善得定可以立即造成血中升糖激素下降，然而這是短暫的現象，即使病狀仍有持續改善。

胃泌素瘤(Gastrinoma)/ Zollinger-Ellison 症候群：

雖然可以使用質子幫浦抑制劑或者 H<sub>2</sub>-接受器阻斷劑治療法来控制因長期胃泌素刺激所引發的胃酸過度分泌而導致的消化性潰瘍，但治療效果並不完全。腹瀉症狀無法利用此療法來改善也是眾所皆知的，善得定單獨使用或合併質子幫浦抑制劑或者 H<sub>2</sub>-接受器拮抗劑可以降低胃酸的過度分泌並進而改善許多包括腹瀉在內的症狀。其他可能由於腫瘤的胜肽製造而引發的症狀，例如臉潮紅等，也可獲得改善。部份病人之血中胃泌素濃度會降低。

胰島素瘤(Insulinoma)：

使用善得定可以使血中具免疫反應性的胰島素濃度減少，但是作用的持續時間只有 2 小時。病人患有可手術切除腫瘤時，善得定可以在手術前使病人的血糖維持在正常範圍中。而病人患有不可手術切除腫瘤或良性腫瘤時，血糖仍然可以血中胰島素濃度並未持續降低的狀態下獲得控制。

生長激素釋出因子瘤(GRFoma)：

這些罕見腫瘤的特徵是製造出單一的生長激素釋出因子(GRF)或者同時製造出其他具有活性的胜肽。善得定可以改善所導致之肢端肥大症的徵候及症狀，這可能是導因於善得定抑制了生長激素釋出因子或生長激素的分泌受抑制以及隨後之腦下垂體積腫大現象降低。

在接受胰臟手術的病人，於手術全期或手術後使用善得定可以減少常見手術後合併症的發生率(如腹瀉、膿瘡、膿瘡引起之敗血症以及手術後急性胰臟炎)。因肝硬化而造成出血性胃、食道靜脈曲張的病人，善得定合併其它特殊治療(如硬化治療)可使出血症狀以及早期再出血得到更好的控制，減少輸血的需要以及增加 5 天存活率。善得定確實的作用機制並未完全了解，一般推測善得定可藉由抑制具血管活性激素(例如血管活勝肽(VIP, 升糖激素)的製造而降低內臟的血流量。

## 藥物動力學

### 吸收

皮下注射後，善得定可快速且完全地被吸收，約 30 分鐘時可達最高血中濃度。

### 分佈

分佈體積為 0.27 公升 / 公斤體重，而全身廓清率為 160 毫升 / 分。血漿蛋白結合率為 65%。善得定的血球細胞結合率相當微小而幾乎可忽略。

### 清除

皮下注射後的清除半衰期約 100 分鐘。利用靜脈注射時，善得定的清除作用為兩相性，其半衰期分別為 10 分鐘及 90 分鐘。大部分的胜肽由糞便中排除，而約有 32% 的藥物未經變化的原藥形式排入尿中。

### 特殊病患族群

腎功能失常對於皮下注射 octreotide 的曲線下面積(AUC)沒有影響。肝硬化病患的藥物清除能力可能會降低，但是脂肪病患的藥物清除能力不會有影響。

## 臨床前試驗安全資料



## 急性毒性

以老鼠進行的 octreotide 急性毒性試驗發現靜脈注射途徑給藥時 LD50 為 72 毫克/公斤體重，而皮下注射途徑給藥時 LD50 為 470 毫克/公斤體重。經過測定。靜脈注射途徑給藥時急性 LD50 為 18 毫克/公斤體重。狗利用靜脈快速推注給予 octreotide 醋酸鹽時對於 1 毫克/公斤體重的劑量有很好的耐受性。

## 重複給藥毒性

以狗進行的 26 週靜脈注射毒性試驗發現高達每天兩次 0.5 毫克/公斤體重的劑量會使腦下垂體中含有催乳激素的嗜酸性細胞產生漸進性變化。進一步的研究顯示這種變化屬於正常生理現象範圍內，所以應該與外因性的服用善得定沒有關聯。血液中激素濃度並無明顯變化，雌性恆河猴給予相同的每天兩次 0.5 毫克/公斤體重的劑量，經過三週後並未發現有腦下垂體變化的現象，而血液的生長激素、催乳激素或者血糖的基準濃度也未改變。

老鼠重複進行皮下注射時會因為酸性的賦形劑而產生發炎症狀及纖維增生現象。對天竺鼠的真皮間注射溶於 0.9% 生理食鹽水的 0.1% octreotide 醋酸鹽時，沒有證據顯示 octreotide 醋酸鹽會引起延遲性過敏反應。

## 致突變性

在體外的評估用細菌及哺乳類細胞系統所進行的研究排除了 octreotide 與 / 或其衍生物具有致突變的能力。體外實驗發現 V79 中國倉鼠細胞的染色體發生變化的頻率會增加，但是只有在高濃度及毒性濃度時才會發生，但是在體外試驗中當人類淋巴細胞與 octreotide 醋酸鹽一起培養時染色體的變性並不會增加。體內實驗部份，老鼠靜脈注射 octreotide 後其骨髓並未發現增生性活性(微細胞核試驗)，而雄性老鼠利用精子頭部進行 DNA 配對分析也未獲得有基因毒性的證據。微粒體在體外評估用細菌系統中也缺乏有致突變的能力。

## 致癌性/慢性毒性

老鼠每日使用高達 1.25 毫克/公斤體重劑量的 octreotide 醋酸鹽時，在 116 週實驗中經過 52、104 及 113/116 週後，主要於一些雄性動物的皮下注射部位會觀察到纖維肉瘤。但是控制組的老鼠也會產生這些局部腫瘤，這些腫瘤產生的原因可以歸因於注射部位由酸性乳酸/甘露蜜醇所強化的持續性刺激效果而導致的失序性纖維素增生。老鼠特別容易出現這種非專一性組織反應。老鼠每日皮下注射高達 2 毫克/公斤體重劑量的 octreotide 經過 98 週，或者狗每日使用皮下注射劑量經過 52 週後都未發現有腫瘤性的傷害。

老鼠以皮下注射 octreotide 所進行的 116 週致癌性研究現有子宮內膜腺癌，它們的發生率在皮下注射劑量高達每日 1.25 毫克/公斤體重時成為統計上明顯的。同時發現的還有子宮內膜炎發炎的增加、卵巢黃體數目減少、乳房腺瘤減少以及子宮腺體及內腔擴大，這顯示出激素的不平衡性。現有的資料清楚地標示出老鼠的內分泌媒介腫瘤是特種專一性而且與該藥物用於人體無關。

## 生殖系統

雌性老鼠所進行的分娩前、中、後繁殖試驗顯示當皮下注射劑量高達每日 1 毫克/公斤體重時，對於後代的生殖能力及發育沒有副作用。小狗所觀察到的生理生長遲延是暫時性的，而且是由於過強的藥效活性抑制生長激素所導致的。

## 賦形劑

### 安瓿

多劑量注射用溶液

乳酸、甘露蜜醇、碳酸氫鈉及注射用水。

各國之配方可能不盡相同。

## 配伍禁忌

Octreotide 醋酸鹽在營養輸注液(TPN)中不穩定。

## 保存

請見外盒。

本製劑必須在包裝上的使用期限之前使用。

## 安瓿

5 年。長期保存時，善得定安瓿必須維持在攝氏 2 至 8 度。請勿冷凍。日常使用時，溫度不超過攝氏 30 度時可以保存兩週。

## 使用/管理說明

注意：善得定請放置於幼童不可觸及之處。

### 皮下注射

患者利用皮下注射自行給藥時，必須有醫生或護士的精確說明。

為了減低注射時的不適感，建議應待溶液回復至室溫時再注射。避免在相同部位於短時間內進行多次注射。

安瓿只有在注射前才能打開，任何未用的部份應丟棄。

### 靜脈注射

注射用藥物產品應該在使用前檢查是否變色或者是否有顆粒性物質。

善得定(octreotide 醋酸鹽)在無菌生理食鹽水或無菌 5% 葡萄糖水溶液中可以物理性及化學性地穩定 24 小時。但是由於善得定會影響葡萄糖生理平衡，建議應使用生理食鹽水溶液而非葡萄糖水溶液。稀釋的溶液在攝氏 25 度以下可以物理性及化學性地穩定 24 小時。從微生物觀點而言，稀釋溶液應盡快用。如果無法盡快使用溶液，使用者有責任在使用前將保存於 2 至 8 度。而在在使用前應讓溶液可回復到室溫。

回復室溫、用注射溶媒稀釋、保存於冰箱中以及結束注射的累積時間不可超過 24 小時。

如必須使用靜脈輸注方式時，可先將一個 0.5 毫克的善得定安瓿溶於 60 毫升的生理食鹽水中，再藉由輸注唧筒輸注前述溶液。上述方法可重複使用，直至達到醫師處方所囑咐的輸注時間。善得定也可採用較低的濃度進行輸注。

® = 註冊商標

製造廠：Novartis Pharma Stein AG

廠址：Schaffhauserstrasse CH-4332 Stein, Switzerland

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

電話：(02)2341-6580

Info.: Jul 21, 2006

TWI-090406





# NOVARTIS

## Sandostatin®

Antigrowth hormone

### Composition and pharmaceutical form

The active substance is octreotide acetate.

1 mL ampoules containing 0.05, 0.1 or 0.5 mg octreotide (as free peptide).

5 mL multidose vials containing 1 mg octreotide (as free peptide).

Solution for injection (s.c.) or concentrate for solution for infusion (i.v. infusion).

For excipients, see section EXCIPIENTS.

Certain dosage strengths and dosage forms may not be available in all countries.

### Indications

Symptomatic control and reduction of growth hormone (GH) and IGF-1 plasma levels in patients with acromegaly who are inadequately controlled by surgery or radiotherapy. Sandostatin treatment is also indicated for acromegalic patients unfit or unwilling to undergo surgery, or in the interim period until radiotherapy becomes fully effective.

Relief of symptoms associated with functional gastro-entero-pancreatic (GEP) endocrine tumors:

- Carcinoid tumors with features of the carcinoid syndrome.
- VIPomas.
- Glucagonomas.
- Gastrinomas/Zollinger-Ellison syndrome, usually in conjunction with proton pump inhibitors, or H<sub>2</sub>-antagonist therapy.
- Insulinomas, for pre-operative control of hypoglycaemia and for maintenance therapy.
- GRFomas.

Sandostatin is not an antitumor therapy and is not curative in these patients.

Control of refractory diarrhoea associated with AIDS.

Prevention of complications following pancreatic surgery.

Emergency management to stop bleeding and to protect from re-bleeding owing to gastro-esophageal varices in patients with cirrhosis. Sandostatin is to be used in association with specific treatment such as endoscopic sclerotherapy.

### Dosage and administration

#### Acromegaly

Initially 0.05-0.1 mg by s.c. injection every 8 or 12 hours. Dosage adjustment should be based on monthly assessment of GH and IGF-1 levels (target: GH < 2.5 ng/mL; IGF-1 within normal range) and clinical symptoms, and on tolerability. In most patients, the optimal daily dose will be -0.3 mg. A maximum dose of 1.5 mg per day should not be exceeded. For patients on a stable dose of Sandostatin, assessment of GH should be made every 6 months.

If no relevant reduction in GH levels and no improvement in clinical symptoms have been achieved within 3 months of starting treatment with Sandostatin, therapy should be discontinued.

#### Gastro-entero-pancreatic endocrine tumors

Initially 0.05 mg once or twice daily by s.c. injection. Depending on clinical response, effect on levels of tumor-produced hormones (in cases of carcinoid tumors, on the urinary excretion of 5-hydroxyindole acetic acid), and on tolerability, dosage can be gradually increased to 0.1-0.2 mg 3 times daily. Under exceptional circumstances, higher doses may be required. Maintenance doses have to be adjusted individually.

In carcinoid tumors, if there is no beneficial response within 1 week of treatment with Sandostatin at the maximum tolerated dose, therapy should not be continued.

#### AIDS-related refractory diarrhoea

The data suggest that 0.1 mg 3 times per day by s.c. injection is the optimal starting dose. If diarrhoea is not controlled after 1 week of treatment, the dose should be titrated on an individual basis up to 0.25 mg 3 times per day. Dose adjustment should be based on assessment of stool output and on tolerability.

If within 1 week of treatment with Sandostatin at a dose of 0.25 mg 3 times per day no improvement is achieved, therapy should be discontinued.

#### Complications following pancreatic surgery

0.1 mg 3 times daily by s.c. injection for 7 consecutive days, starting on the day of operation at least 1 hour before laparotomy.

#### Bleeding gastro-oesophageal varices

25 micrograms/hour for 5 days by continuous i.v. infusion. Sandostatin can be used in dilution with physiological saline.

In cirrhotic patients with bleeding gastro-oesophageal varices, Sandostatin has been well tolerated at continuous i.v. doses of up to 50 micrograms/hour for 5 days.

#### Use in the elderly

There is no evidence of reduced tolerability or altered dosage requirements in elderly patients treated with Sandostatin.

#### Use in children

Experience with Sandostatin in children is limited.

#### Use in patients with impaired liver function

In patients with liver cirrhosis, the half-life of the drug may be increased, necessitating adjustment of the maintenance dosage.

#### Use in patients with impaired renal function

Impaired renal function did not affect the total exposure (AUC) to octreotide administered as s.c. injection, therefore no dose adjustment of Sandostatin is necessary.

#### Contraindications

Known hypersensitivity to octreotide or to any of the excipients.

#### Special warnings and precautions for use

##### General

As GH-secreting pituitary tumors may sometimes expand, causing serious complications (e.g. visual field defects), it is essential that all patients be carefully monitored. If evidence of tumor expansion appears, alternative procedures may be advisable.

##### Cardiovascular related events

Uncommon cases of bradycardia have been reported. Dose adjustments of drugs such as beta-blockers, calcium channel blockers, or agents to control fluid and electrolyte balance, may be necessary.

##### Gallbladder and related events

The incidence of gallstone formation with Sandostatin treatment is estimated to be between 15-30%. The incidence in the general population is 5-20%. Ultrasonic examination of the gallbladder before, and at about 6- to 12-month intervals during Sandostatin therapy is therefore recommended. The presence of gallstones in Sandostatin-treated patients is largely asymptomatic; symptomatic stones should be treated either by dissolution therapy with bile acids or by surgery. Further details are available from Novartis.

#### GEP endocrine tumors

During the treatment of GEP endocrine tumors, there may be rare instances of sudden escape from symptomatic control by Sandostatin, with rapid recurrence of severe symptoms.

#### Glucose metabolism

Because of its inhibitory action on growth hormone, glucagon, and insulin, Sandostatin may affect glucose regulation. Post-prandial glucose tolerance may be impaired and, in some instances, the state of persistent hyperglycaemia may be induced as a result of chronic administration.

In patients with insulinomas, octreotide, because of its greater relative potency in inhibiting the secretion of GH and glucagon than that of insulin, and because of the shorter duration of its inhibitory action on insulin, may increase the depth and prolong the duration of hypoglycaemia. These patients should be closely monitored during initiation of Sandostatin therapy and at each change of dosage. Marked fluctuations in blood glucose concentration may possibly be reduced by smaller, more frequently administered doses.

Insulin requirements of patients with type I diabetes mellitus therapy may be reduced by administration of Sandostatin. In non-diabetics and type II diabetics with partially intact insulin reserves, Sandostatin administration can result in prandial increases in glycaemia. It is therefore recommended to monitor glucose tolerance and antidiabetic treatment.

#### Oesophageal varices

Since, following bleeding episodes from oesophageal varices, there is an increased risk for the development of insulin-dependent diabetes or for changes in insulin requirement in patients with pre-existing diabetes, an appropriate monitoring of blood glucose levels is mandatory.

#### Local site reactions



In a 52-week toxicity study in rats, predominantly in males, sarcomas were noted at the s.c. injection site only at the highest dose (about 40 times the maximum human dose). No hyperplastic or neoplastic lesions occurred at the s.c. injection site in a 52-week dog toxicity study. There have been no reports of tumor formation at the injection sites in patients treated with Sandostatin for up to 15 years. All the information available at present indicates that the findings in rats are species specific and have no significance for the use of the drug in humans.

### Nutrition

Octreotide may alter absorption of dietary fats in some patients.

Depressed vitamin B<sub>12</sub> levels and abnormal Schilling's tests have been observed in some patients receiving octreotide therapy. Monitoring of vitamin B<sub>12</sub> levels is recommended during therapy with Sandostatin in patients who have a history of vitamin B<sub>12</sub> deprivation.

### Interactions

Sandostatin has been found to reduce the intestinal absorption of ciclosporin and to delay that of cimetidine.

Concomitant administration of octreotide and bromocriptine increases the availability of bromocriptine.

Limited published data indicate that somatostatin analogs might decrease the metabolic clearance of compounds known to be metabolized by cytochrome P450 enzymes, which may be due to the suppression of growth hormone. Since it cannot be excluded that octreotide may have this effect, other drugs mainly metabolized by CYP3A4 and which have a low therapeutic index should therefore be used with caution (e.g. quinidine, terfenadine).

### Pregnancy and lactation

Experience with Sandostatin in pregnant or nursing women is limited, and they should therefore be given the drug only under compelling circumstances.

### Effects on ability to drive and use machines

No data exist on the effects of Sandostatin on the ability to drive and use machines.

### Undesirable effects

The main side effects encountered with Sandostatin administration are local injection site reactions and gastrointestinal reactions.

The most commonly reported adverse reactions in clinical trials with Sandostatin administration were diarrhoea, abdominal pain, flatulence and local injection site pain or irritation.

Intermittent gastrointestinal side effects resembling acute intestinal obstruction, with progressive abdominal distension, severe epigastric pain, abdominal tenderness and guarding can occur in about 10% of patients, but usually decline with continued treatment.

Pain or a sensation of stinging, tingling or burning at the site of s.c. injection, with redness and swelling, rarely lasting more than 15 minutes. Local discomfort may be reduced by allowing the solution to reach room temperature before injection, or by injecting a smaller volume using a more concentrated solution.

The following adverse drug reactions, listed in Table 1, have been accumulated from clinical studies with octreotide and spontaneously reported adverse reactions:

Adverse reactions (Table 1) are ranked under heading of frequency, the most frequent first, using the following convention: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); very rare ( $< 1/10,000$ ), including isolated reports. Within each frequency grouping, adverse reactions are ranked in order of decreasing seriousness.

Table 1

Immune system disorders	
Rare:	Hypersensitivity, rash.
Very rare:	Anaphylaxis.
Endocrine disorders	
Very rare:	Hypoglycaemia, hyperglycaemia.
Cardiac disorders	
Uncommon:	Bradycardia, tachycardia.
Respiratory disorders	
Very rare:	Dyspnoea.
Gastrointestinal disorders	
Common:	Diarrhoea, crampy abdominal pain, constipation, flatulence.
Rare:	Steatorrhea, nausea, vomiting, abdominal bloating.
Very rare:	Acute pancreatitis, anorexia, loose stools.
Hepatobiliary disorders	
Uncommon:	Cholecystitis.

Rare:	Gallstones.
Very rare:	Acute hepatitis without cholestasis, hyperbilirubinaemia, elevated alkaline phosphatase, gamma glutamyl transferase and transaminases.
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Uncommon:	Transient hair loss.
General disorders and administration site	
Common:	Local injection site pain, swelling and irritation.

Although measured faecal fat excretion may increase, there is no evidence to date that long-term treatment with Sandostatin has led to nutritional deficiency due to malabsorption. In rare instances, gastrointestinal side effects may resemble acute intestinal obstruction, with progressive abdominal distension, severe epigastric pain, abdominal tenderness and guarding.

Occurrence of gastrointestinal side effects may be reduced by avoiding meals around the time of Sandostatin administration, that is, by injecting between meals or on retiring to bed.

In very rare instances, acute pancreatitis has been reported; generally, this effect is seen within the first hours or days of Sandostatin treatment and resolved on withdrawal of the drug. In addition, cholelithiasis-induced pancreatitis has been reported for patients on long-term Sandostatin treatment.

### Post-marketing

The following adverse drug reactions have been observed during post-marketing experience. On rare occasions thyroid dysfunction has been reported both under and over activity.

In some instances dyspeptic signs have been reported in patients receiving octreotide acetate.

Symptoms and episodes of arrhythmia have been reported in patients receiving octreotide acetate. Other ECG changes such as QT prolongation, axis shifts, early repolarisation, low voltage, R/S transition, early R wave progression, and non-specific ST-T wave changes, have been reported during octreotide acetate therapy. The relationship of these events to octreotide acetate is however not established because many acromegalic and carcinoid patients have underlying cardiac diseases (see section SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE).

### Overdose

Doses of up to 2000 micrograms octreotide given as subcutaneous injection t.i.d. for several months have been well tolerated.

The maximum i.v. single dose so far given to an adult has been 1.0 mg by bolus injection. The signs and symptoms observed were a brief drop in heart rate, facial flushing, abdominal cramps, diarrhoea, an empty feeling in the stomach and nausea, all of which resolved within 24 hours of drug administration.

One patient has been reported to have received an accidental overdosage of Sandostatin by continuous infusion (0.25 mg per hour for 48 hours instead of 0.025 mg per hour). He experienced no side effects.

### Symptoms

No life-threatening reactions have been reported after acute overdosage.

### Treatment

The management of overdosage is symptomatic.

### Pharmacodynamics

Octreotide is a synthetic octapeptide derivative of naturally occurring somatostatin with similar pharmacological effects, but with a considerably prolonged duration of action. It inhibits pathologically increased secretion of growth hormone (GH) and of peptides and serotonin produced within the GEP endocrine system.

In animals, octreotide is a more potent inhibitor of GH, glucagon and insulin release than somatostatin is, with greater selectivity for GH and glucagon suppression.

In healthy subjects Sandostatin has been shown to inhibit:

- release of GH stimulated by arginine, exercise- and insulin-induced hypoglycaemia,
- postprandial release of insulin, glucagon, gastrin, other peptides of the GEP endocrine system, and arginine-stimulated release of insulin and glucagon,
- thyrotropin-releasing hormone (TRH)-stimulated release of thyroid-stimulating hormone (TSH).

Unlike somatostatin, octreotide inhibits GH secretion preferentially over insulin and its



administration is not followed by rebound hypersecretion of hormones (i.e. GH in patients with acromegaly).

In acromegalic patients Sandostatin lowers plasma levels of GH and IGF-1. A GH reduction by 50% or more occurs in up to 90% patients, and a reduction of serum GH to  $< 5$  ng/mL can be achieved in about half of the cases. In most patients Sandostatin markedly reduces the clinical symptoms of the disease, such as headache, skin and soft tissue swelling, hyperhidrosis, arthralgia, paraesthesia. In patients with a large pituitary adenoma, Sandostatin treatment may result in some shrinkage of the tumor mass.

In patients with functional tumors of the GEP endocrine system, Sandostatin, because of its diverse endocrine effects, modifies a number of clinical features. Clinical improvement and symptomatic benefit occur in patients who still have symptoms related to their tumors despite previous therapies, which may include surgery, hepatic artery embolization, and various chemotherapies, e.g. streptozotocin and 5-fluorouracil.

**Sandostatin's effects in the different tumor types are as follows**

#### **Carcinoid tumors**

Administration of Sandostatin may result in improvement of symptoms, particularly of flush and diarrhea. In many cases, this is accompanied by a fall in plasma serotonin and reduced urinary excretion of 5-hydroxyindole acetic acid.

#### **VIPomas**

The biochemical characteristic of these tumors is overproduction of vasoactive intestinal peptide (VIP). In most cases, administration of Sandostatin results in alleviation of the severe secretory diarrhoea typical of the condition, with consequent improvement in quality of life. This is accompanied by an improvement in associated electrolyte abnormalities, e.g. hypokalaemia, enabling enteral and parenteral fluid and electrolyte supplementation to be withdrawn. In some patients, computer tomography scanning suggests a slowing or arrest of progression of the tumor, or even tumor shrinkage, particularly of hepatic metastases. Clinical improvement is usually accompanied by a reduction in plasma VIP levels, which may fall into the normal reference range.

#### **Glucagonomas**

Administration of Sandostatin results in most cases in substantial improvement of the necrolytic migratory rash which is characteristic of the condition. The effect of Sandostatin on the state of mild diabetes mellitus which frequently occurs is not marked and, in general, does not result in a reduction of requirements for insulin or oral hypoglycaemic agents. Sandostatin produces improvement of diarrhoea, and hence weight gain, in those patients affected. Although administration of Sandostatin often leads to an immediate reduction in plasma glucagon levels, this decrease is generally not maintained over a prolonged period of administration, despite continued symptomatic improvement.

#### **Gastrinomas/Zollinger-Ellison syndrome**

Although therapy with proton pump inhibitors or  $H_2$ -receptor blocking agents controls the recurrent peptic ulceration which results from chronic gastrin-stimulated hypersecretion of gastric acid, such control may be incomplete. Diarrhoea may also be a prominent symptom not alleviated by this therapy. Sandostatin alone or in conjunction with proton pump inhibitors or  $H_2$ -receptor antagonists may reduce gastric acid hypersecretion and improve symptoms, including diarrhoea. Other symptoms possibly due to peptide production by the tumor, e.g. flush, may also be relieved. Plasma gastrin levels fall in some patients.

#### **Insulinomas**

Administration of Sandostatin produces a fall in circulating immunoreactive insulin, which may, however, be of short duration (about 2 hours). In patients with operable tumors Sandostatin may help to restore and maintain normoglycaemia pre-operatively. In patients with inoperable benign or malignant tumors, glycemic control may be improved without concomitant sustained reduction in circulating insulin levels.

#### **GRFomas**

These rare tumors are characterized by production of GH releasing factor (GRF) alone or in conjunction with other active peptides. Sandostatin produces improvement in the features and symptoms of the resultant acromegaly. This is probably due to inhibition of GRF and GH secretion, and a reduction in pituitary enlargement may follow.

In patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS)-related refractory diarrhoea, Sandostatin produces partial or complete control of stool output in about one-third of patients with

diarrhoea unresponsive to conventional anti-infective and/or antidiarrhoeal agents.

For patients undergoing pancreatic surgery, the peri- and post-operative administration of Sandostatin reduces the incidence of typical postoperative complications (e.g. pancreatic fistula, abscess and subsequent sepsis, postoperative acute pancreatitis).

In patients presenting with bleeding gastro-oesophageal varices due to underlying cirrhosis, Sandostatin administration in combination with specific treatment (e.g. sclerotherapy) is associated with better control of bleeding and early re-bleeding, reduced transfusion requirements, and improved 5-day survival. While the precise mode of action of Sandostatin is not fully elucidated, it is postulated that Sandostatin reduces splanchnic blood flow through inhibition of vaso-active hormones (e.g. VIP, glucagon).

#### **Pharmacokinetics**

##### **Absorption**

After s.c. injection, Sandostatin is rapidly and completely absorbed. Peak plasma concentrations are reached within 30 minutes.

##### **Distribution**

The volume of distribution is 0.27 L/kg, and the total body clearance 160 mL/min. Plasma protein binding amounts to 65%. The amount of Sandostatin bound to blood cells is negligible.

##### **Elimination**

The elimination half-life after s.c. administration is 100 minutes. After i.v. injection, the elimination is biphasic, with half-lives of 10 and 90 minutes. Most of the peptide is eliminated via the faeces, while approximately 32% is excreted unchanged into the urine.

##### **Special patient population**

Impaired renal function did not affect the total exposure (AUC) to octreotide administered as s.c. injection.

The elimination capacity may be reduced in patients with liver cirrhosis, but not in patients with fatty liver disease.

#### **Preclinical safety data**

##### **Acute toxicity**

Acute toxicity studies of octreotide in mice revealed LD50 values of 72 mg/kg by the i.v. route

and of 470 mg/kg by the s.c. route. The acute i.v. LD50 value of octreotide in rats was determined at 18 mg/kg. Octreotide acetate was well tolerated by dogs receiving up to 1 mg/kg body weight by i.v. bolus injection.

#### **Repeat-dose toxicity**

A 26-week i.v. toxicity study in dogs carried out at dose levels of up to 0.5 mg/kg twice per day revealed progressive changes in acidophil prolactin-containing cells in the pituitary. Further investigations showed this to be within physiological range, apparently without relationship to the exogenously administered somatostatin. There were no significant alterations in plasma hormone levels. Female Rhesus monkeys receiving the same dose level of 0.5 mg/kg b.i.d. for 3 weeks failed to reveal pituitary changes, and there were no alterations of basal levels of plasma growth hormone, prolactin, or glucose.

Whereas the acidic vehicle produced inflammation and fibroplasia upon repeated s.c. injection in rats, there was no evidence that octreotide acetate causes delayed-type hypersensitivity reactions when injected intradermally in guinea pigs in 0.1% solution in 0.9% sterile saline.

#### **Mutagenicity**

Octreotide and/or its metabolites were devoid of mutagenic potential when investigated in vitro in validated bacterial and mammalian cell test systems. Increased frequencies of chromosomal changes were observed in V79 Chinese hamster cells in vitro, albeit at high and cytotoxic concentrations only. Chromosomal aberrations were however not increased in human lymphocytes incubated with octreotide acetate in vitro. In vivo, no clastogenic activity was observed in the bone marrow of mice treated with octreotide i.v. (micronucleus test) and no evidence of genotoxicity was obtained in male mice using a DNA repair assay on sperm heads. The microspheres were devoid of mutagenic potential when tested in a validated in vitro bacterial assay.

#### **Carcinogenicity/chronic toxicity**

In rats receiving octreotide acetate at daily doses up to 1.25 mg/kg body weight, fibrosarcomas were observed, predominantly in a number of male animals, at the s.c. injection site after 52, 104 and 113/116 weeks. Local tumors occurred also in the control rats, however development of these tumors was attributed to disordered fibroplasia produced by sustained irritant effects at the injection sites, enhanced by the acidic lactic acid/mannitol vehicle.



This non-specific tissue reaction appeared to be particular to rats. Neoplastic lesions were observed neither in mice receiving daily s.c. injections of octreotide at doses up to 2 mg/kg for 98 weeks, nor in dogs which were treated with daily s.c. doses of the drug for 52 weeks.

The 116-week carcinogenicity study in rats with s.c. octreotide also revealed uterine endometrial adenocarcinomas, their incidence reaching statistical significance at the highest s.c. dose level of 1.25 mg/kg per day. The finding was associated with an increased incidence of endometritis, a decreased number of ovarian corpora lutea, a reduction in mammary adenomas and the presence of uterine glandular and luminal dilation, suggesting a state of hormonal imbalance. The available information clearly indicates that the findings of endocrine-mediated tumors in rats are species-specific and are not relevant for the use of the drug in humans.

#### **Reproduction**

Fertility as well as pre-, peri- and post-natal studies in female rats revealed no adverse effects on reproductive performance and development of the offspring, when s.c. doses of up to 1 mg/kg body weight per day were administered. Some retardation of the physiological growth noted in pups was transient and attributable to GH inhibition brought about by excessive pharmacodynamic activity.

#### **Excipients**

##### **Ampoules**

Lactic acid, mannitol, sodium hydrogen carbonate, water for injections.

##### **Multidose vials**

Lactic acid, phenol, mannitol, sodium hydrogen carbonate, water for injections.

Pharmaceutical formulations may vary between countries.

#### **Incompatibilities**

Octreotide acetate is not stable in Total Parenteral Nutrition (TPN) solutions.

#### **Storage**

See folding box.

Sandostatin should not be used after the date marked "EXP" on the pack.

#### **Instructions for use and handling**

##### **Subcutaneous administration**

Patients who are to self-administer the drug by s.c. injection must receive precise directions from the physician or the nurse.

To reduce local discomfort, it is recommended that the solution should be at room temperature before injection. Multiple injections at short intervals at the same site should be avoided.

Ampoules should be opened just prior to administration, and any unused portion discarded.

To prevent contamination, it is recommended that the cap of multidose vials should be punctured not more than 10 times.

#### **Intravenous infusion**

Parenteral drug products should be inspected visually for discoloration and particulate matter prior to administration.

Sandostatin (octreotide acetate) is physically and chemically stable for 24 hours in sterile physiological saline solutions or sterile solutions of dextrose (glucose) 5% in water. However, because Sandostatin can affect glucose homeostasis, it is recommended that physiological saline solutions be used rather than dextrose. The diluted solutions are physically and chemically stable for at least 24 hours below 25°C. From a microbiological point of view, the diluted solution should preferably be used immediately. If the solution is not used immediately, storage prior to use is the responsibility of the user and should be at 2-8°C. Before administration the solution has to be brought to room temperature again.

The cumulated time between reconstitution, dilution with infusion media, storage in a refrigerator, and end of administration must not be longer than 24 hours.

In cases where Sandostatin is to be administered by i.v. infusion, the contents of one 0.5 mg ampoule should normally be dissolved in 60 mL physiological saline, and the resulting solution should be infused by means of an infusion pump. This should be repeated as often as necessary until the prescribed duration of treatment is reached. Sandostatin has also been infused in lower concentrations.

**Note:** Sandostatin should be kept out of the reach and sight of children.

#### **Manufacturer:**

See folding box.

#### **International Package Leaflet**

Information issued: July 2006

® = registered trademark

**Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland**



165029  
善得定®

0.1公絲/公撮

Sandostatin®

Ampoules 0.1mg/ml

抗生長激素(octreotide acetate)

## 成份及劑型

1 毫升安瓿，內含 0.1 毫克 octreotide（以自由態胜肽計算）。

注射（皮下；靜脈）用溶液。

## 適應症

對手術、放射線療法或 Dopamine 作用劑療法控制無效的肢端肥大症（Acromegaly）患者，可控制其症狀，並減少生長激素及 Somatostatin-C 的血漿值。解除與胃腸胰臟內分泌腫瘤有關的症狀。預防胰臟手術後之併發症。治療胃、食道靜脈曲張出血及預防再出血。

### 說明：

- (1) 對利用外科手術、放射線療法或 Dopamine 作用劑療法無法有效控制的肢端肥大症（Acromegaly）患者，善得定可降低血中生長激素（GH）及類胰島素生長激素-1（IGF-1）濃度。善得定治療法也適用於不適合或不願接受外科手術的肢端肥大症患者，或者適用在放射線治療達成完全效果之前的過渡期間中。
- (2) 緩解官能性胃腸胰內分泌性腫瘤（Functional Gastro-Entero-Pancreatic Endocrine Tumour, GEP）的症狀：
  - 一類癌瘤（Carcinoid tumors），其特徵為 Carcinoid Syndrom 具有類似癌症的症狀
  - 一血管活性腸多胜肽瘤（VIPomas）
  - 一升糖激素瘤（Glucagonomas）
  - 一胃泌素瘤（Gastrinoma）/ Zollinger-Ellison 症候群，通常伴隨使用氫離子幫浦抑制劑或者第二型組織胺拮抗劑治療法
  - 一胰島素瘤（Insulinoma），用於手術前控制低血糖症以及長期治療用
  - 一生長激素釋出因子瘤（GRFoma）

善得定不是一種腫瘤的治療劑而且也不能治癒這些病患。
- (3) 防止胰臟手術後之合併症（Prevention of Complication following Pancreatic Surgery）。
- (4) 用於肝硬化病人因為胃、食道靜脈曲張之緊急出血的控制以及防止其再出血（Gastro-Esophageal Varices Bleeding Control and Prevent Rebleeding）。善得定經常合併其它特殊治療（如內視鏡硬化治療）一起使用。

## 劑量與用法

本藥限由醫師處方使用

### 肢端肥大症

開始時每 8 至 12 小時皮下注射 0.05 毫克至 0.1 毫克。劑量調整需根據每月檢測血中生長激素（GH）及類胰島素生長激素-1（IGF-1）濃度（治療目標值：GH < 2.5 微毫克/毫升；IGF-1 在正常範圍內）、臨床症狀及耐受力來調整使用劑量。在大部份病人，最適當的每日劑量為 0.3 毫克。每日最大劑量不要超過 1.5 毫克。對於使用善得定治療穩定的病患，應該每六個月進行一次血中生

長激素（GH）檢測。

如果開始使用善得定治療3個月後，生長激素的相對濃度仍未下降或者臨床症狀未改善時，應停止治療。

### 功能性胃腸胰內分泌性腫瘤

開始時每天一次或兩次皮下注射 0.05 毫克。根據臨床反應、對腫瘤產生之激素的濃度的影響（在類癌瘤病例中，係根據尿中排泄的 5- 羥吲哚乙酸量），及病人耐受度，劑量可以逐漸增加至每天三次，每次 0.1 至 0.2 毫克。在某些特殊情況下，可能需要更高之劑量。維持劑量是根據個別病人的需要來調整。

在類癌瘤病例中，如果以善得定的最大耐受劑量治療一週後仍無有利反應出現時，則應停止治療。

### 胰臟手術後合併症

連續 7 天，每天三次，每次皮下注射 0.1 毫克。第一針應於進行手術前至少 1 小時開始使用。

### 胃、食道靜脈曲張出血

以每小時 25 微克（μg）的劑量進行5天的連續靜脈輸注。善得定可以用生理食鹽水稀釋後使用。

因硬化症而產生胃、食道靜脈曲張出血患者，以每小時 50 微克的劑量進行 5 天的連續靜脈輸注時，善得定仍有良好耐受性。

### 使用於老年人

老年人以善得定治療時其耐受性沒有改變，同時也不需調整劑量。

### 使用於兒童

兒童方面使用善得定的相關臨床經驗有限。

### 使用於肝功能失常病患

罹患肝硬化的病患由於藥物半衰期可能延長，所以需要調整劑量。

### 使用於腎功能失常病患

腎功能失常對於皮下注射的 octreotide 的曲線下面積（AUC）沒有影響，所以不需要調整善得定的劑量。

## 禁忌症

對 octreotide 或配方中任何組成物質（參見“賦形劑”）已知會發生過敏的病患。

## 使用上之特殊注意及小心事項

由於分泌生長激素之腦下垂體腫瘤有時會增大而引起嚴重的併發症（如視野缺陷），所以所有病患都應進行嚴密的監測。若有腫瘤增大的跡象出現，建議採用替代的治療方式。

膽囊結石在使用善得定治療之病患中的發生率為 15 至 30%，而一般大眾的發生率為 5 至 20%。因此建議治療前以及治療期間的每 6 至 12 個月進行膽囊超音波檢查。使用善得定治療之病患所發生的膽囊結石通常都是沒有症狀的，有症狀的結石的處理法包括外科手術或者利用膽酸進行結石溶解治療。

在腸胃胰內分泌性腫瘤治療期間，少數病例中會發生善得定突然無法控制症狀而快速地復發嚴重症狀：

在患有胰島素瘤的病患：因為 octreotide 對生長激素和升糖激素的抑制作用比胰島素相對地強很多，而且對胰島素抑制作用的時間也較短，所以 octreotide 可能會加強低血糖作用以及加長低血糖狀態的時間。因此這些



用善得定治療的病患在開始使用藥物或每次調整劑量時，都應該密切監測血糖變化。少劑量多次的服用可以減少血糖濃度明顯起伏變化的可能性。治療第一型糖尿病患的 **insulin** 有可能會降低，因為使用了善得定。對於非糖尿病病患及存有部份胰島素回收功能的第二型糖尿病患者，使用善得定會有飯後血糖升高現象。

因食道靜脈曲張而產生出血症狀時，如果病患先已罹患糖尿病而可能需要作劑量的改變，或是產生胰島素依賴型糖尿病的危險性都會增加，所以一定要適當地監測血糖濃度。

利用主要為雄性老鼠進行的 52 週毒性試驗顯示，只有在最高劑量（約為人體最高劑量的 40 倍）時皮下注射部位才會產生肉瘤。以狗進行的 52 週毒性試驗在皮下注射部位未產生增生性或腫瘤性病變。利用善得定治療長達 15 年的病患在注射部位不會有腫瘤形成的報告出現。目前所有的資料顯示老鼠試驗的結果是物種專一性的，而且對於使用該藥物於人類沒有明顯影響性。

## 交互作用

曾有研究發現善得定可降低環孢靈（cyclosporine）的腸道吸收以及延緩 cimetidine 的腸道吸收。

同時給予 octreotide 及 bromocriptine 會增加 bromocriptine 的生體可用率。

少數的資料指出生長激素釋放抑制因子（somatostatin）的類似物可能會降低已知由細胞色素 P450 酵素進行代謝作用之化合物的代謝清除率，這可能是導因於生長激素受到抑制。因此無法排除 octreotide 亦有此影響性，所以其它主要由 CYP3A4 酵素代謝的藥物以及具有低治療指數的藥物在使用上應特別小心（例如 terfenadine）。

## 懷孕及授乳

目前善得定在孕婦或授乳期婦女使用之臨床經驗有限，因此只有在不得已的情況下才給予善得定。

## 對駕駛及器械使用能力的影響

沒有資料顯示善得定對駕駛及器械使用能力有影響。

## 副作用

善得定的主要副作用出現在局部及腸胃道。

### 全身性

罕見：過敏性皮膚反應；暫時性頭髮脫落。

個案：過敏性反應。

### 心血管系統

心跳過緩的個案報告。

### 膽囊

長期使用善得定有可能導致膽囊結石產生（詳見「使用上之特殊注意及小心事項」部份）。

### 胃腸道系統

食慾不振、噁心、嘔吐、痙攣性腹痛、腹脹、胃腸氣脹、軟便、腹瀉以及脂漏瀉。雖然糞便中脂肪排泄量會增加，但沒有證據顯示長期服用會因脂肪

肪吸收不良而導致營養不良。在少數情況下，腸胃道副作用會類似於急性腸阻塞症狀，而伴隨有漸進性腹部鼓脹，嚴重上腹部疼痛及腹部壓痛。若避免在進食前後使用善得定可減少腸胃道副作用產生，也就是最好在兩餐之間或者睡前使用善得定。

### 肝臟

有個案報告指出使用善得定後伴隨發生肝功能異常。這些現象為：無膽汁滯留之急性肝炎，在善得定停止使用後轉氨酶數值可回到正常範圍。逐漸產生高膽紅素血症，同時併發鹼性磷酸酶、 $\gamma$ -穀胺醯基轉移酶及轉氨酶（小幅度）濃度的上升。

### 局部反應

疼痛或刺痛感；皮下注射部位產生灼熱感或針刺感並伴隨產生發紅及腫脹現象，一般很少超過 15 分鐘以上。讓溶液回復到室溫後再注射或利用較濃溶液進行小容積的注射可減少局部不適。

### 胰臟

由於善得定對於生長激素、升糖激素及胰島素都有抑制作用，因此也會影響血糖調節。飯後血糖耐受性可能因此而受影響，而在一些病例中可能因為長期注射的結果而引發持續性高血糖狀態。也曾出現過低血糖症狀。極少數病例為急性胰臟炎，一般而言急性胰臟炎通常在注射善得定的最初幾小時或幾天內發生，停止使用藥物後症狀會自行改善。此外，因長期使用善得定而產生膽結石的病患，也可能因膽結石而引發胰臟炎。

## 藥物過量

劑量高達 2000 微克的 octreotide 經每天三次皮下注射數個月後仍有良好耐受性。

至目前為止成人所使用的最大靜脈注射單一劑量為快速推注 1.0 毫克善得定。發生的症狀及徵候為短期心跳速率變慢、臉潮紅、腹部痙攣痛、腹瀉、胃部空虛感及噁心，所有的症狀在注射藥物 24 小時便可解除。

曾有報告指出一名病患在意外情況外因連續輸注（連續 48 小時輸注，每小時 0.25 毫克而非每小時 0.025 毫克的善得定）而發生善得定過量。病人並無副作用發生。

### 徵候群

急性藥物過量後未曾有致命反應的報告出現。

### 治療

藥物過量的處理方式視症狀而定。

## 藥效學

藥物治療分類：抗生長激素（Anti-growth hormone）（ATC code H01CB02）octreotide 係天然的生長激素釋放抑制因子（somatostatin）的合成性八肽衍生物，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生長激素釋放抑制因子更強效的抑制劑，它對生長激素及升糖激素的抑制有極大的選擇性。

對於健康受試者，善得定顯示出可以抑制：

—抑制受精胺酸、運動或胰島素引發之低血糖現象。



- 抑制飯後分泌之胰島素、升糖激素、促胃液素、其它胃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
- 抑制受促甲状腺素分泌激素（TRH）刺激而分泌之促甲状腺素（TSH）。
- 不同於天然的生長激素釋放抑制因子，octreotide 對生長激素分泌的抑制遠超過於對胰島素分泌的抑制，而且使用 octreotide 後不會發生激素的反彈性過度分泌現象（rebound hypersecretion）。

#### 對於肢端肥大症患者：

善得定可降低血中生長激素及類胰島素生長激素 -1 濃度。高達百分之九十以上的病患皆可使生長激素的降低量達到百分之五十或者更高，而約一半之病患可以達到血中生長激素濃度降低至 <5 微克/毫升。對於大部份病患，善得定可顯著減輕如頭痛、皮膚及軟組織腫脹、多汗症、關節痛、皮膚感覺異常等臨床症狀。對於病患的大型腦下垂體腺瘤，善得定治療可使腫瘤形成某種程度的萎縮。

#### 對於官能性胃腸胰內分泌性腫瘤的病患：

善得定由於具有多重內分泌作用，可調整一些臨床表現。儘管先前接受過外科手術，肺動脈栓塞術或不同化學治療（streptozotocin 及 5-fluorouracil）但仍具有腫瘤相關症狀的病患，善得定仍可使病患產生臨床改善以及幫助症狀的控制。善得定對於不同類型腫瘤的效果如下：

**類癌瘤（Cacinoid Tumor）：**可使用善得定可改善臨床症狀，特別是臉部潮紅及腹瀉。在大多數病例中，伴隨產生血中 5-serotonin 濃度下降以及尿中 5-hydroxyindole acetic acid 的排泄量減少。

**血管活性腸多胜肽瘤（VIPomas）：**這種腫瘤的生化特徵是會過度地分泌具有血管活性的腸多胜肽。在大部份病例中，使用善得定可減緩這些症狀典型的嚴重分泌型腹瀉，並進而改善生活品質。同時可以改善與腹瀉相關的電解質失常（例如低血鉀症），以停止腸液、非腸液以及電解質的補充。在部份病例中，經由電腦斷層掃描可以發現腫瘤的增長現象會減緩或停止，甚至產生腫瘤萎縮現象，尤其是在肝腫瘤轉移方面。臨床症狀之改善通常也會伴隨血中血管活性腸多胜肽濃度的下降，它有可能降至正常參考範圍內。

**升糖激素瘤（Glucagonomas）：**在大部份病例中使用善得定可以明顯地改善升糖激素瘤之特有的壞死性移動性皮疹症狀。善得定是對於經常發生的輕度糖尿病的作用較不顯著，而一般情形下善得定是不會減低胰島素或口服降血糖藥劑的需要量。善得定因為可以改善腹瀉現象，所以可以使病人體重增加。雖然使用善得定可以立即造成血中升糖激素下降，然而這是短暫的現象，即使病狀仍有持續改善。

**胃泌素瘤（Gastrinoma）/Zollinger-Elison 症候群：**雖然可以使用質子幫浦抑制劑或者 H2- 接受器阻斷劑治療法来控制因長期胃泌素刺激所引發的胃酸過度分泌而導致的消化性潰瘍，但治療效果並不完全。腹瀉症狀無法利用此療法來改善也是眾所周知的，善得定單獨使用或合併質子幫浦抑制劑或者 H2- 接受器拮抗劑可以降低胃酸的過度分泌並進而改善許多包括腹瀉在內的症狀。其它可能由於腫瘤的胜肽製造而引發的症狀，例如臉潮紅等，也可獲得改善。部份病人之血中胃泌素濃度會降低。

**胰島素瘤（Insulinoma）：**使用善得定可以使血中具免疫反應性的胰島素濃度減少，但是作用的持續時間約只有 2 小時。病人患有可手術切除腫瘤時，善得定可以在手術前使病人的血糖維持在正常範圍中。而病人患有不可手術切除腫瘤或良性腫瘤時，血糖仍然可以在血中胰島素濃度並未持續降低的狀態下獲得控制。**生長激素釋出因子瘤（GRFoma）：**這些罕見腫瘤的特徵是製造出單一的生長激素釋出因子（GRF）或者同時製造出其它具有活性的胜肽。善得定可以改善所導致之肢端肥大症的徵候及症狀，這可能是導因於善得定抑制了生長激素釋出

因子或生長激素的分泌受抑制以及隨後之腦下垂體積肥大現象降低。

在接受胰臟手術的病人，於手術全期或手術後使用善得定可以減少常見手術後合併症的發生率（如癰管、膿瘡、膿瘡引起之敗血症以及手術後急性胰臟炎）。

**因肝硬化而造成出血性胃、食道靜脈曲張的病人，**善得定合併其它特殊治療（如硬化治療）可使出血症狀以及早期再出血得到更好的控制，減少輸血的需要以及增加 5 天存活率。善得定確實的作用機制並未完全了解，一般推測善得定可藉由抑制具血管活性激素（例如血管活性腸胜肽（VIP），升糖激素）的製造而降低內臟的血流量。

## 藥物動力學

### 吸收

皮下注射後，善得定可快速且完全地被吸收，約 30 分鐘時可達最高血中濃度。

### 分佈

分佈體積為 0.27 公升/公斤體重，而全身廓清率為 160 毫升/分。血漿蛋白結合率為 65%。善得定的血球細胞結合率相當微小而幾可忽略。

### 清除

皮下注射後的清除半衰期約 100 分鐘。利用靜脈注射時，善得定的清除作用為兩相性，其半衰期分別為 10 分鐘及 90 分鐘。大部分的胜肽由糞便中排除，而約有 32% 的藥物未經變化的原藥形式排入尿中。

### 特殊病患族群

腎功能失常對於皮下注射 octreotide 的曲線下面積（AUC）沒有影響。

肝硬化病患的藥物清除能力可能會降低，但是脂肪肝病患的藥物清除能力不會有影響。

## 臨床前試驗安全資料

### 急性毒性

以老鼠進行的 octreotide 急性毒性試驗發現靜脈注射途徑給藥時 LD<sub>50</sub> 為 72 毫克/公斤體重，而皮下注射途徑給藥時 LD<sub>50</sub> 為 470 毫克/公斤體重。經過測定，靜脈注射途徑給藥時急性 LD<sub>50</sub> 為 18 毫克/公斤體重。狗利用靜脈快速推注給予 octreotide 醋酸鹽時對於 1 毫克/公斤體重的劑量有很好的耐受性。

### 重複給藥毒性

以狗進行的 26 週靜脈注射毒性試驗發現高達每天兩次 0.5 毫克/公斤體重的劑量會使腦下垂體中含有催乳激素的嗜酸性細胞產生漸進性變化。進一步的研究顯示這種變化屬於正常生理現象範圍內，所以應該與外因性的服用善得定沒有關聯。血液中的激素濃度並無明顯變化。雌性恆河猴給予相同的每天兩次 0.5 毫克/公斤體重的劑量，經過三週後並未發現有腦下垂體變化的現象，而血液中的生長激素、催乳激素或者血糖的基準濃度也未改變。

老鼠重複進行皮下注射時會因為酸性的賦形劑而產生發炎症狀及纖維增生現象。對天竺鼠的真皮間注射溶於 0.9% 生理食鹽水的 0.1% octreotide 醋酸鹽時，沒有證據顯示 octreotide 醋酸鹽會引起延遲性過敏反應。

### 致突變性

在體外的評估用細菌及哺乳類細胞系統所進行的研究排除了 octreotide 與/或其衍生物具有致突變的能力。體外實驗發現 V79 中國倉鼠細胞的染色體發生變化的頻率會增加，但是只有在高濃度及毒性濃度時才會發生。但是在體外試驗中當人類淋巴細胞與 octreotide 醋酸鹽一起培養時染色體的變性並不會增加。體內實驗部份，老鼠靜脈注射 octreotide 後其骨髓並未發現增生性活性（微細胞核



試驗)，而雄性老鼠利用精子頭部進行 DNA 配對分析也未獲得有基因毒性的證據。微粒體在體外評估用細菌系統中也缺乏有致突變的能力。

### 致癌性/慢性毒性

老鼠每日使用高達 1.25 毫克/公斤體重劑量的 octreotide 醋酸鹽時，在 116 週實驗中經過 52、104 及 113/116 週後，主要於一些雄性動物的皮下注射部位會觀察到纖維肉瘤。但是控制組的老鼠也會產生這些局部腫瘤，這些腫瘤產生的原因可以歸因於注射部位由酸性乳酸/甘露蜜醇所強化的持續性刺激效果而導致的失序性纖維素增生。老鼠特別容易出現這種非專一性組織反應。老鼠每日皮下注射高達 2 毫克/公斤體重劑量的 octreotide 經過 98 週後，或者狗每日使用皮下注射劑量經過 52 週後都未發現有腫瘤性的傷害。

老鼠以皮下注射 octreotide 所進行的 116 週致癌性研究發現有子宮內膜腺癌，它們的發生率在皮下注射劑量高達每日 1.25 毫克/公斤體重時成為統計上明顯的。同時發現的還有子宮內膜炎發生率的增加、卵巢黃體數目減少、乳房腺瘤減少以及子宮腺體及內腔擴大，這顯示出激素的不平衡性。現有的資料清楚地顯示出老鼠的內分泌媒介腫瘤是物種專一性而且與該藥物使用於人體無關。

### 生殖系統

雌性老鼠所進行的分娩前、中、後繁殖試驗顯示當皮下注射劑量高達每日 1 毫克/公斤體重時，對於後代的生殖能力及發育沒有副作用。小狗所觀察到的生理生長延遲是暫時性的，而且是由於過強的藥效活性抑制生長激素後所導致的。

### 賦形劑

安瓿

乳酸、甘露蜜醇、碳酸氫鈉及注射用水。

### 配伍禁忌

Octreotide 醋酸鹽在營養輸注液 (TPN) 中不穩定。

### 保存

本製劑必須在包裝上的使用期限之前使用。

安瓿

5 年。長期保存時，善得定安瓿必須維持在攝氏 2 至 8 度。請勿冷凍。

日常使用時，溫度不超過攝氏 30 度時可以保存兩週。

### 使用/管理說明

注意：善得定請放置於幼童不可觸及之處。

#### 皮下注射

患者利用皮下注射自行給藥時，必須有醫生或護士的精確說明。為了減低注射時的不適感，建議應待溶液回復至室溫時再注射。避免在相同部位於短期間內進行多次注射。

安瓿只有在注射前才能打開，任何未用的部份應丟棄。

#### 靜脈注射

注射用藥物產品應該在使用前檢查是否變色或者是否有顆粒性物質。

善得定 (octreotide 醋酸鹽) 在無菌生理食鹽水或無菌 5% 葡萄糖水溶液中可以物理性及化學性地穩定 24 小時。但是由於善得定會影響葡萄糖平衡性，建議應使用生理食鹽水溶液而非葡萄糖水溶液。稀釋的溶液在攝氏 25 度以下可以物理性及化學性地穩定 24 小時。從微生物的觀點而言，稀釋溶液應盡快使用。如

果無法盡快使用溶液，使用者有責任在使用前將其保存於攝氏 2 至 8 度。而在使用前應讓溶液再回復到室溫。

回復室溫、用注射溶媒稀釋、保存於冰箱中以及結束注射的累積時間不可超過 24 小時。

如必須使用靜脈輸注方式時，可先將一個 0.5 毫克的善得定安瓿溶於 60 毫升的生理食鹽水中，再藉由輸注唧筒輸注前述溶液。上述方法可重複使用，直至達到醫師處方所囑咐的輸注時間。善得定也可採用較低的濃度進行輸注。

®=註冊商標

製造廠：Novartis Pharma Stein AG

廠址：Schaffhauserstrasse CH-4332 Stein, Switzerland

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

電話：(02) 2341-6580

info: Oct. 1999

19481901.8907