NOVARTIS

欣瘤伏® 長效緩釋注射劑 10 毫克 衛部藥輸字第 027635 號
Signifor LAR 10 mg powder and solvent for suspension for injection

欣瘤伏® 長效緩釋注射劑 20 毫克 衛部藥輸字第 026619 號
Signifor LAR 20 mg powder and solvent for suspension for injection

欣瘤伏® 長效緩釋注射劑 30 毫克 衛部藥輸字第 027636 號
Signifor LAR 30 mg powder and solvent for suspension for injection

欣瘤伏® 長效緩釋注射劑 40 毫克 衛部藥輸字第 026620 號
Signifor LAR 40 mg powder and solvent for suspension for injection

欣瘤伏® 長效緩釋注射劑 60 毫克 衛部藥輸字第 026618 號
Signifor LAR 60 mg powder and solvent for suspension for injection

本藥限由醫師使用

1 適應症
1.1 肢端肥大症
對手術反應不佳和/或無法接受手術治療，且以另一種體抑素類似劑 (somatostatin analogue) 治療控制不良之肢端肥大症成人病人。
1.2 庫欣氏病
治療無法接受腦下垂體手術或已接受此手術未能治癒的庫欣氏病病人。
60 mg 只用來治療肢端肥大症。

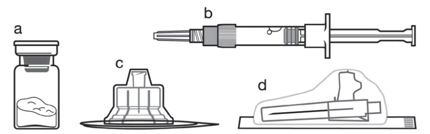
2 用法用量
2.1 重要使用說明
SIGNIFOR LAR 必須由受過訓練的專業醫護人員，在即將使用前進行配製。配製請見下列說明。[請參閱用法用量 (2.6)]
SIGNIFOR LAR 使用之前必須進行目視檢查。懸浮液應呈現沒有異物顆粒，混合後為均勻狀態。
SIGNIFOR LAR 必須由受過訓練的醫護專業人員給予，在配製之後立即施打於右側或左側臀肌以肌肉注射給予。SIGNIFOR LAR 絕不能由靜脈注射給藥。
2.2 建議初始劑量
肢端肥大症
SIGNIFOR LAR 建議初始劑量為 40 mg，每 4 週 (每 28 天) 一次由肌肉注射給藥 [請參閱用法用量 (2.6)]。
庫欣氏病
SIGNIFOR LAR 用於治療庫欣氏病的建議起始劑量為 10 mg，每 4 週 (每 28 天) 一次由肌肉注射方式給藥物。
2.3 劑量調整及監測
肢端肥大症
下列病人可增加至最大劑量 60 mg：使用 SIGNIFOR LAR 40 mg 治療三個月後生長激素 (GH) 和/或類胰島素生長因數-1 (IGF-1) 未恢復正常，且對此劑量具耐受性的病人 [請參閱臨床試驗 (13.1)]。
處置 SIGNIFOR LAR 相關不良反應或過度反應 (隨年齡及性別調整之 IGF-1 低於正常值下限) 可能需要調降劑量，可以暫時或永久降低每次 20 mg 的劑量 [請參閱警語與注意事項 (5.1)]。
庫欣氏病
在每 28 天給予一次起始劑量 10 mg，持續 4 個月的治療後，針對 24 小時尿中游離皮質醇 (UFC) 未正常化且可耐受的病人，可提升劑量，最高至每 28 天給予 40 mg。
若發生疑似不良反應或對治療過度反應時 (如：皮質醇濃度低於正常範圍下限，或濃度偏低且出現疑似皮質醇低之症狀時)，可能需將劑量調降至先前使用的可耐受劑量，中斷給藥或停藥，對於每 28 天投予 10 mg 的病人，可選擇中斷給藥治療。
忘記給藥
如果錯過一次給藥且病人於下次預訂給藥前回診，則最晚在下一次給藥 14 天前給予一次劑量 (不得晚於 14 天內)。
2.4 肝功能不全病人的劑量
肢端肥大症
中度肝功能不全 (Child-Pugh 分類 B) 病人的建議初始劑量為每 4 週 20 mg，最大建議劑量為每 4 週 40 mg。避免使用於重度肝功能不全 (Child-Pugh 分類 C) 的病人 [請參閱使用於特定族群 (8.6)]。
庫欣氏病
對於中度肝功能不全 (Child-Pugh 分類 B) 庫欣氏病病人，建議起始劑量為每 4 週 10 mg，最大建議劑量為每 4 週 20 mg。避免使用於重度肝功能不全 (Child-Pugh 分類 C) 的病人 [請參閱使用於特定族群 (8.6)]。

2.5 開始使用 SIGNIFOR LAR 之前建議執行的基期評估
開始使用 SIGNIFOR LAR 之前，建議對病人進行下列基期評估：
• 空腹血漿葡萄糖及血紅素 A1c [請參閱警語與注意事項 (5.1)]
• 肝臟檢測 [請參閱警語與注意事項 (5.3)]
• 心電圖、血清鉀及血清鎂濃度 [請參閱警語與注意事項 (5.2)]
• 膽囊超音波檢查 [請參閱警語與注意事項 (5.4)]
糖尿病病人應在開始使用 SIGNIFOR LAR 之前，將血糖控制至最佳狀態 [請參閱警語與注意事項 (5.1)]。
2.6 配製及肌肉注射說明
以隨附的 2 mL 稀釋液配製 10 mg、20 mg、30 mg、40 mg 或 60 mg SIGNIFOR LAR 小瓶。懸浮液的最終濃度分別為 5 mg/mL、10 mg/mL、15 mg/mL、20 mg/mL 及 30 mg/mL，且應全部注射完畢。

需特別注意：
配製 SIGNIFOR LAR 時，有 2 個重要步驟，**若不依循這 2 個步驟，將無法正確給藥：**
1) **注射套組必須回復至室溫 (請參閱下圖第 1 步驟)**。配製前，自冰箱取出注射套組並置於室溫下至少 30 分鐘，但請勿超過 24 小時。
2) 加入稀釋液後，請以水平方向**輕輕地搖晃小瓶至少 30 秒直到形成均勻懸浮液為止 (請參閱下圖第 4 步驟)**。

注射套組包含下列物品：
a) 一個內含 SIGNIFOR LAR 粉末的小瓶
b) 一支內含配製用稀釋液的預充填式注射器
c) 一個用於藥品配製的小瓶接合器
d) 一支安全注射針頭 (20G x 1.5")

圖 1：注射套組所包含的物品



請務必於**即將**注射之前，再行配製 SIGNIFOR LAR 懸浮液。請按照下列說明，確保於肌肉注射之前正確配製 SIGNIFOR LAR。投予 SIGNIFOR LAR 時，僅可由受過訓練的專業醫護人員執行。

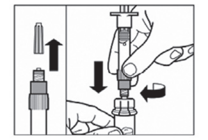
第 1 階段
自冰箱取出 Signifor LAR 注射套組。
注意：請務必在注射套組回復至室溫之後，方可開始進行配製程序。配製前，將套組置於室溫下至少 30 分鐘，但請勿超過 24 小時。
註：若有必要，注射套組可重新冷藏。

第 2 階段
移除小瓶上的塑膠蓋，並以酒精棉擦拭小瓶上的橡膠塞。

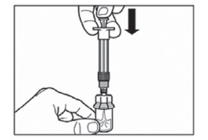
移除小瓶接合器包裝上的封膜，但「**請勿**」將小瓶接合器自包裝中拿出。
拿著小瓶接合器的包裝，將小瓶接合器放至小瓶的上方，並往下推到底直到扣合，請確認有聽到一聲「卡嗒」聲。

以垂直方向將包裝自小瓶接合器上拿開。

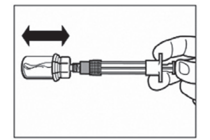
第 3 階段
移除預充填式注射針筒 (內含稀釋液) 的蓋子，並將注射器在小瓶接合器上**旋緊**。



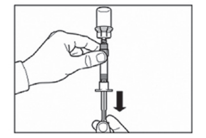
緩慢推動注射器的活塞，下推到底，以便將所有稀釋液注入小瓶中。



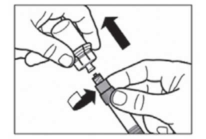
第 4 階段
注意：顆粒物狀需經過注入，並以水平方向**輕輕搖晃小瓶至少 30 秒**，以使粉末完全懸浮於溶液中。**如果粉末尚未完全懸浮，再次輕輕搖晃 30 秒。**



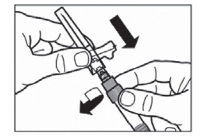
第 5 階段
將注射器與小瓶**上下顛倒**，緩慢地將活塞向後拉，將小瓶中所有的內容物吸取至注射器內。



將注射器自小瓶接合器上旋開，確保注射器頭端無鬆脫。

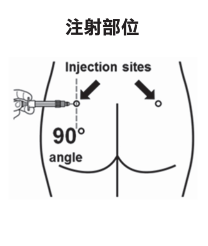


第 6 階段
將安全注射針頭在注射器上旋緊。

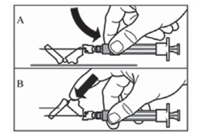


筆直地移除針頭保護蓋。
為了避免沉澱，可輕輕搖晃注射器，使藥劑維持均勻的懸浮液。
輕拍注射器以移除任何可見的氣泡，並將氣泡排出注射器。
現在 Signifor LAR 已配製完畢，可供立即使用。

第 7 階段
Signifor LAR 僅可以深層肌肉注射方式投藥，**不可用於靜脈注射**。
準備注射部位，以酒精棉清潔注射部位。
與皮膚成 90° 角，將針頭完全插入左臀或右臀肌。
慢慢將活塞向後拉，確認未刺入血管 (若刺入血管則需更換注射部位)。
緩慢將活塞下推，直到注射器排空。自注射部位拔出針頭，啟用安全保護裝置 (如第 8 階段所示)。



第 8 階段
以下列 2 種方式之一啟用安全裝置：
• 將安全裝置的鉸鏈區向側下並放至堅硬的平面上，接著向下壓 (圖 A)；
• 或以手指將安全裝置的鉸鏈向前推 (圖 B)。



確認有聽到「卡嗒」一聲，表示已正確啟用安全裝置。
請立即將注射器丟棄至尖銳物品專用的容器中。

2.7 錯過給藥
如果錯過一次給藥且病人於下次預訂給藥前回診，則最晚在下一次給藥 14 天前給予一次劑量 (不得晚於 14 天內)。

3 劑型與劑量
SIGNIFOR LAR 注射用懸浮液：小瓶中有 10 mg、20 mg、30 mg、40 mg 或 60 mg pasireotide 藥粉，以隨附的 2 mL 稀釋液進行配製。

4 禁忌
重度肝功能不全 (Child-Pugh C)。

5 警語與注意事項
5.1 高血糖及糖尿病
SIGNIFOR LAR 會造成血糖濃度增加，有時候程度嚴重。肢端肥大症病人試驗中，5 名未曾接受藥物治療而暴露於 SIGNIFOR LAR 治療的病人 (其中兩名基期即正常)，因為血糖濃度 359-506 mg/dL 而住院，其中沒有人是酮酸中毒病人。主要試驗接受活性對照藥物治療並於延伸試驗改用 SIGNIFOR LAR 的另外兩位病人，在延伸試驗期間接受 SIGNIFOR LAR 治療時因葡萄糖濃度升高而住院；其中一位病人出現糖尿病酮酸中毒。基期血糖控制不佳的病人，有較高風險發生嚴重的高血糖。[請參閱用法用量 (2.5)]
臨床研發計畫中，接受 SIGNIFOR LAR 治療造成糖尿病及前期糖尿病的發生率增加。大多數病人 (包括葡萄糖耐受正常、前期糖尿病及糖尿病病人) 接受 SIGNIFOR LAR 治療的首 2-3 個月內出現葡萄糖濃度增加 [請參閱不良反應 (6.1)]。未曾接受藥物治療病人試驗中，接受 SIGNIFOR LAR 的病人於試驗期間開始使用抗糖尿病藥物。
開始使用 SIGNIFOR LAR 之前，應評估病人的血糖狀態 (空腹血漿葡萄糖及血紅素 A1c)。開始治療後，應定期監測血糖，特別是治療的前 3 個月及調整劑量之後。若出現高血糖，應依照治療標準開始或調整抗糖尿病治療。若經適當治療仍無法控制高血糖，應考慮降低 SIGNIFOR LAR 劑量或停止使用。停止使用 SIGNIFOR LAR 後，應依臨床需要監測血糖。
上市後藥品不良反應通報案例中，曾有使用 SIGNIFOR LAR 的病人發生糖尿病酮酸中毒。
5.2 心搏過慢與 QT 間期延長
心搏過慢
已通報使用 SIGNIFOR LAR 時發生心搏過慢 [請參閱不良反應 (6.1)]。下列病人應予以監測：有心臟疾病和/或心搏過慢等風險因子的病人，例如有具臨床意義的心搏過慢病史、高度心臟阻滯或同時使用與心搏過慢相關的藥物。開始使用 SIGNIFOR LAR 之前或 SIGNIFOR LAR 療程中，可能需要調整已知會減緩心跳速率的藥物劑量 (例如：β 阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑)，並矯正電解質異常。
QT 間期延長
使用 Signifor 皮下注射 (s.c.) 的心臟電生理學試驗 (亦即詳盡的 QT 試驗)，於治療劑量及超過治療劑量時發生 QT 間期延長 [請參閱臨床藥理學 (11.2)]。
第三期試驗中，4 名病人通報校正後 QT 間期 (亦即 QTcF) 大於 480 ms，2 名 SIGNIFOR LAR 組病人發現 QTcF 增加，比基期多 60 ms。使用 SIGNIFOR LAR 的病人，沒有人 QTcF 數值大於 500 ms [請參閱不良反應 (6.1) 與臨床藥理學 (11.2)]。
具 QT 間期延長之風險病人，在使用 SIGNIFOR LAR 時應特別注意，例如有下列情形的病人：
• 患有先天性 QT 間期延長。
• 患有未受控制或明顯的心臟疾病，包括最近出現心肌梗塞、鬱血性心衰竭、不穩定型心絞痛或臨床意義重大的心搏過緩。
• 使用抗心律不整藥物或其他已知會導致 QT 間期延長的藥物。
• 患有低血鉀症以及/或低血鎂症。
建議在開始接受 SIGNIFOR LAR 治療之前，先進行基期 ECG 檢測。具風險的病人，應考慮在首次給藥後 (注射後 21 天) 監測對於 QT 間期的影響。開始使用 SIGNIFOR LAR 之前，必須先矯正低血鉀症及低血鎂症，且應在治療期間定期監測。
5.3 肝功能檢驗異常
使用 SIGNIFOR LAR 已發現常會使肝臟酵素增加。整體上的兩項第三期試驗及其他的劑量等級，接受 SIGNIFOR LAR 治療病人中發現 ALT 或 AST 升高超過正常值上限 (ULN) 三倍的為 3%，ALT 或 AST 升高超過正常值上限 (ULN) 五倍的為 1%。
建議在 SIGNIFOR LAR 治療之前，第 2 至 3 週後以及隨後 3 個月內的每個月，評估病人肝功能。接下來，應依照臨床需要監測病人的肝功能。轉胺酶含量增加的病人應經常監測，直到數值恢復至治療前的狀態為止。如果病人顯示有臨床黃疸出現，則應停止使用 SIGNIFOR LAR。
在中止接受 SIGNIFOR LAR 治療之後，應持續監測病人狀況直到症狀解除。如果病人的肝功能異常疑似與 SIGNIFOR LAR 有關，不應再次接受治療。
5.4 膽結石
於臨床試驗接受 SIGNIFOR LAR 治療的肢端肥大症病人之 33%、未曾接受藥物治療以及 10% 控制不佳 (40 mg 劑量) 的病人通報發生膽結石 [請參閱不良反應 (6)]。應定期監測膽囊。
在藥品上市後監控中發現，使用 SIGNIFOR LAR 治療的病人中，有發生膽結石所引發的併發症，包括膽囊炎或膽管炎及需要進行膽囊切除術之案例。應定期監測病人。
5.5 腦下垂體荷爾蒙缺乏
接受 SIGNIFOR LAR 時可能會使 GH/IGF-1 之外的腦下垂體荷爾蒙受抑制。建議開始使用 SIGNIFOR LAR 療法之前，以及定期於治療期間 (若臨床狀況適當) 監測腦下垂體功能 (例如：甲狀腺、腎上腺、性腺)。應監測並指示病人關於治療期間腎上腺功能不足的症狀及徵兆。如果懷疑發生腎上腺功能不足，應依情況監測並立即採取適當治療，使用補充劑量的外源性糖皮質激素。

6 不良反應
本仿單其他部分中所說明以下具臨床意義之不良反應：
• 高血糖及糖尿病 [請參閱警語與注意事項 (5.1)]
• 心搏過慢與 QT 間期延長 [請參閱警語與注意事項 (5.2)]
• 肝功能檢測異常 [請參閱警語與注意事項 (5.3)]
• 膽結石 [請參閱警語與注意事項 (5.4)]
• 腦下垂體荷爾蒙缺乏 [請參閱警語與注意事項 (5.5)]
6.1 臨床試驗經驗
因為臨床試驗是在許多不同條件下進行，無法針對某藥物於不同臨床試驗中觀察到的不良反應率，和另一藥物不同臨床試驗中觀察到的不良反應率直接比較，且可能無法反映實際藥物使用上的觀察率。
未曾接受藥物治療的肢端肥大症病人
表 1 說明資料來自一項之前未曾接受藥物治療之肢端肥大症病人的有效藥物對照試驗 [請參閱臨床試驗 (13.1)]。資料反映 178 名肢端肥大症病人暴露 SIGNIFOR LAR，平均持續時間為 43 週。整體試驗族群中 52% 為女性，病人平均年齡為 45 歲。本試驗設計及人口統計資料的其他資訊說明如下 [請參閱臨床試驗 (13.1)]。
表 1 呈現此試驗中與 SIGNIFOR LAR 相關的常見不良反應。這些常見不良反應為基期時不存在 (或如果存在則比基期時惡化) 且至少 5% 接受 SIGNIFOR LAR 的病人發生。

表 1：未曾接受藥物治療之肢端肥大症病人暴露 SIGNIFOR LAR 時，發生率 ≥ 5% 的不良反應

不良反應類型	SIGNIFOR LAR (40 - 60 mg) % N = 178	活性對照藥物 % N = 180
高血糖相關不良反應		
高血糖	29	8
糖尿病 *	26	4
血糖增加	8	2
糖化血紅素增加	6	2
低血糖	5	7
胃腸道相關不良反應		
腹瀉	39	45
腹痛	18	22
噁心	14	22
腹脹	12	12
嘔吐	8	7
上腹部疼痛	6	8
肝膽相關不良反應		
膽結石	26	36
心臟相關不良反應		
竇性心搏過緩 **	10	7
高血壓	8	7
神經系統相關不良反應		
頭痛	19	26
暈眩	10	11
皮膚相關不良反應		
禿頭	18	19
感染相關不良反應		
鼻咽炎	16	16
流感	8	4
上呼吸道感染	7	3
咳嗽	5	8
實驗室相關不良反應		
血液中肌酸酐磷酸激酶增加	13	12
轉胺酶增加 ***	11	11
脂肪酶增加	6	7
體重減輕	5	4
一般及注射部位相關不良反應		
疲倦	10	10
注射部位反應 ****	7	7
肌肉骨骼、結締組織相關不良反應		
關節痛	10	12
背痛	8	11
肢體疼痛	7	4
血液相關不良反應		
貧血	6	6

* 糖尿病包括下列的 PT：糖尿病與第 2 型糖尿病
** 竇性心搏過緩包括下列的 PT：竇性心搏過緩及心搏過緩
*** 轉胺酶增加包括下列 PT：丙胺酸轉胺酶增加、天門冬胺酸轉胺酶增加、γ-麩胺醯轉移酶增加
**** 注射部位反應包括下列的 PT：注射部位疼痛、注射部位反應、注射部位結節、注射部位腫脹、注射部位不適

SIGNIFOR LAR 其他發生頻率 5% 以下的明顯不良反應為：食慾減低 (4%)、腎上腺功能不全 (3%)、葡萄糖耐受障礙 (1%)、澱粉酶 (3%)、QT 間期延長 (4%)、血中胰島素升高 (2%)。
基期時使用其他體抑素類似物，而控制不佳的肢端肥大症病人
表 2 說明資料來自一項基期時使用其他體抑素類似物，而控制不佳的肢端肥大症病人的有效藥物對照試驗 [請參閱臨床試驗 (13.2)]。這些資料反映 63 名及 62 名病人分別暴露 SIGNIFOR LAR 40 mg 及 60 mg，平均持續時間為 24 週。
整體試驗族群中 56% 為女性，病人平均年齡為 45 歲。本試驗設計及人口統計資料的其他資訊說明如下 [請參閱臨床試驗 (13.2)]。
表 2 呈現此試驗中與 SIGNIFOR LAR 相關的常見不良反應。這些常見不良反應為基期時不存在 (或如果存在則比基期時惡化) 且至少 5% 接受 SIGNIFOR LAR 的病人發生。

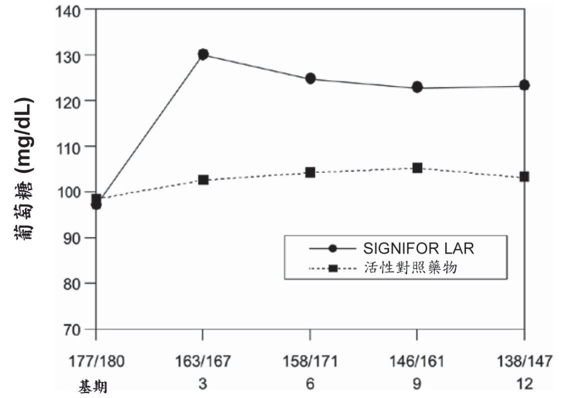
表 2：之前使用其他體抑素類似物治療之肢端肥大症病人暴露 SIGNIFOR LAR 時，發生率 ≥ 5% 的不良反應

藥物不良反應	SIGNIFOR LAR 40 mg % N=63	SIGNIFOR LAR 60 mg % N=62	活性對照藥物 % N=66
高血糖相關不良反應			
高血糖	33	30	14
糖尿病 *	21	31	9
血糖增加	5	7	0
低血糖	3	7	0
胃腸道相關不良反應			
腹瀉	16	19	5
腹痛	8	8	3
噁心	3	7	3
肝膽相關不良反應			
膽結石	10	13	14
心臟相關不良反應			
第一度房室傳導阻滯	6	0	0
神經系統相關不良反應			
頭痛	14	3	5
暈眩	8	2	3
皮膚、皮下組織相關不良反應			
禿頭	2	7	0
感染相關不良反應			
鼻咽炎	6	11	3
血液相關不良反應			
貧血	6	3	3

* 糖尿病包括下列的 PT：糖尿病與第 2 型糖尿病

SIGNIFOR LAR 40 mg 組、SIGNIFOR LAR 60 mg 組其他發生頻率 5% 以下的明顯不良反應分別為嘔吐 (3% 及 0%) 腎上腺功能不全 (2% 及 0%)、轉胺酶增加 (2% 及 3%)、脂肪酶增加 (2% 及 0%) 和葡萄糖耐受障礙 (3% 及 5%)。
高血糖
未曾接受藥物療法之肢端肥大症病人試驗 *[請參閱臨床試驗 (13.1)]* 所有回診的平均空腹血漿葡萄糖濃度如下列圖 2 所示。

圖 2：未曾接受藥物療法之肢端肥大症病人試驗，依據回診之平均空腹血漿葡萄糖 (mg/dL)*



* Signifor LAR/ 活性對照藥物組中，擁有預定時間點葡萄糖數值的病人數量於 x 軸以 xxx/xxx 標示

胰臟酵素升高及胰臟炎
於未曾使用藥物治療試驗中，觀察到有 30% 及 20% 接受 SIGNIFOR LAR 的病人發生無症狀的脂酶及 α 澱粉酶升高 *[請參閱臨床試驗 (13.1)]*；於之前接受過治療病人的試驗中，則為 1% 及 3% 接受 SIGNIFOR LAR 的病人 *[請參閱臨床試驗 (13.2)]*。在未曾接受藥物治療的試驗中，兩名接受 SIGNIFOR LAR 的病人發生胰臟炎。由於膽結石與急性胰臟炎有關，故胰臟炎是使用 SIGNIFOR LAR 的相關潛在不良反應之一。
庫欣氏病病人
表 3 的資料來自一隨機分配臨床試驗中，150 位庫欣氏病病人的數據 *[請參閱臨床試驗 (13.3)]*。這些數據反映了 74 位及 76 位，分別每 28 天注射一次 SIGNIFOR LAR 10 mg 及 30 mg 的病人，平均治療期間為 68 週。整體試驗族群中，有 79% 病人是女性，納入試驗時的平均年齡為 39 歲。
表 3 為常見的不良反應。這些反應有可能在基期時未發生，或是症狀較基期為惡化，至少 5% 接受 SIGNIFOR LAR 治療的病人有以下不良反應。

表 3：發生於 ≥5% 使用 SIGNIFOR LAR 的庫欣氏病病人之不良反應

不良反應	發生率 (%) N=150
內分泌相關不良反應	
腎上腺機能不足	7
血中皮質醇濃度降低	5
血糖相關不良反應	
高血糖	47
糖尿病 *	27
低血糖	15
血中葡萄糖濃度上升	9
糖化血紅素 (HbA1C) 上升	5
胃腸道相關不良反應	
腹瀉	39
噁心	21
腹痛 **	23
便祕	7
腹脹	5
脹氣	5
嘔吐	5
肝膽相關不良反應	
膽結石	33
丙麩胺酸轉移酶上升	9
谷氨酸轉移酶上升	7
心血管相關不良反應	
高血壓	15
低血壓	6
竇性心搏過緩 ***	5
一般不良反應	
暈眩 ****	27
周邊水腫	14
肌肉骨骼及結締組織相關不良反應	
背痛	11
關節痛	8
四肢疼痛	7
肌肉疼痛	5
代謝及營養相關不良反應	
胃口降低	10
尿酸過高	7
膽固醇過高	6
血液相關不良反應	
貧血	5

* 糖尿病包括第一及第二型糖尿病
** 腹痛包括上腹部疼痛
*** 竇性心搏過緩包括心搏過緩 (bradycardia)
**** 暈眩 (fatigue) 包括無力 (asthenia)

其他發生率低於 5% 的不良反應有膽汁鬱積 (4%)、葡萄糖耐受不良 (3%)、天門冬胺酸轉移酶上升 (3%)、嘔吐 (3%)、胰脂酶上升 (3%)、注射部位反應 (2%)、QT 延長 (1%)、膽囊炎 (1%)、澱粉酶上升 (1%) 和凝血酶原時間延長 (1%)。

6.2 上市後不良反應
來自接受 SIGNIFOR LAR 治療之上市後不良反應案例通報

代謝及營養相關不良反應
糖尿病酮酸中毒 (Diabetic ketoacidosis)

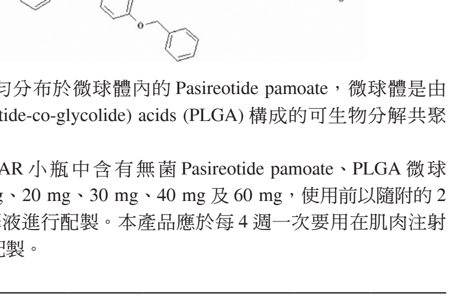
有發生膽結石所引發的併發症，包括膽囊炎或膽管炎及需要進行膽囊切除術之案例。

7 藥物交互作用
7.1 其他藥物對 SIGNIFOR LAR 之影響
延長 QT 間期的藥物
將延長 QT 間期之藥物併用 SIGNIFOR LAR，對於延長 QT 間期可能有加乘效果。建議 21 天監測對 QT 間期的影響 *[請參閱警語及注意事項 (5.2)]*。
7.2 SIGNIFOR LAR 對其他藥物的影響
Cyclosporine
將 cyclosporine 併用 SIGNIFOR LAR 可能減少 cyclosporine 的相對生體利用率，因此 cyclosporine 可能需要調整劑量以維持治療濃度。
Bromocriptine
將 SIGNIFOR LAR 併用 bromocriptine 可能增加 bromocriptine 的血中濃度。可能需要減少 bromocriptine 的劑量。

8 使用於特殊族群
8.1 懷孕
有生育能力的女性及避孕措施
動物試驗顯示 pasireotide 可能傷害發育中的胎兒。因此有生育能力的女性在接受 pasireotide 治療時，建議使用有效的避孕措施，且應了解接受 pasireotide 治療可能會增加生育能力。
妊娠安全分類 C
在孕婦中並無適當且具有良好對照的試驗。已於大鼠及兔子進行生殖試驗，顯示因 pasireotide 治療暴露量對胎兒造成傷害的證據。懷孕期間只有確實需要時，才能使用 SIGNIFOR LAR。
在大鼠交配前投藥並持續至妊娠期，其暴露量低於人類臨床暴露量 (以所有物種體表面積作為比較基礎)，產生的生育能力不良影響包括：統計顯著增加胚胎著床後流產並減少存活胎兒、黃體數及著床數。在全身暴露量為 4 倍最大治療暴露量時 (以所有物種體表面積作為比較基礎)，觀察到月經週期異常或無週期性 *[請參閱非臨床毒理學 (12.1)]*。
在大鼠整個器官形成期間以劑量 1、5、10 mg/kg/day 給予皮下注射的胚胎胎兒發育試驗中，所有劑量皆觀察到母體毒性，包括最低檢測劑量 (暴露量為最大治療劑量的 12 倍，以所有物種曲線下面積作為比較基礎)。
在兔子整個器官形成期間以劑量 0.05、1、5 mg/kg/day 給予皮下注射的胚胎胎兒發育試驗中，在劑量 1 mg/kg/day (暴露量為 5 倍最大治療暴露量) 時觀察到母體毒性。劑量 0.05 mg/kg/day 時觀察到治療相關的骨骼畸形發生率增加 (暴露量低於最大治療暴露量，以所有物種曲線下面積作為比較基礎)。
在大鼠從妊娠到哺乳及斷奶期間以劑量 2、5、10 mg/kg/day 給予皮下注射的產前及產後發育試驗中，所有劑量皆觀察到母體毒性，包括最低劑量 (最大治療劑量的 9 倍，以所有物種體表面積作為比較基礎)。大鼠產前及產後試驗期間使用 2 mg/kg/day 劑量時觀察到生理生長遲滯，導因於 GH 受抑制。斷奶後，曾暴露於 pasireotide 的大鼠幼鼠 (第一子代)，體重增加情形相當於對照組的幼鼠，顯示發展遲緩情形為可逆性。
8.2 分娩和生產
目前並無應用於人類的相關資料。在大鼠週產期前後之幼胎發育試驗，透過皮下途徑投予 pasireotide 的試驗雖未顯示對於生產及分娩有影響，但是輕微延緩子代耳廓的分離以及體重減輕。
8.3 哺乳母親
並不清楚 pasireotide 是否會分泌至人類的乳汁。由於許多藥物會分泌到人類乳汁中，對懷孕女性投予 SIGNIFOR LAR 時應格外謹慎。Pasireotide 排泄至大鼠乳汁的濃度為血漿濃度的 30%。由於無法排除可能會使哺乳中孩童暴露於風險，授乳母親不應使用 SIGNIFOR LAR。
8.4 兒童使用
尚未建立 SIGNIFOR LAR 使用於兒童病人的安全性和療效。
8.5 老年人使用 (65 歲以上)
SIGNIFOR LAR 臨床試驗並未納入足夠的 65 歲 (含) 以上病人，因此無法判定他們的反應是否與較年輕的病人有所差異。其他臨床經驗未發現老年病人與年輕病人在反應上有任何差異。選擇適用於一般老年病人的劑量時應小心謹慎；為考量較常發生的肝、腎或心臟功能衰退，以及其他伴隨疾病或合併藥物治療，通常會優先使用較低的劑量。
8.6 肝功能不全
輕度肝臟功能不全 (Child-Pugh 分類 A) 的病人不需調整劑量；但中度肝臟功能不全 (Child-Pugh 分類 B) 的病人需調整劑量。重度肝臟功能不全 (Child-Pugh 分類 C) 病人使用 SIGNIFOR LAR 的安全性及療效尚未證實。無法針對重度肝臟功能不全 (Child-Pugh 分類 C) 病人提供建議劑量 *[請參閱用法用量 (2.3) 與臨床藥理學 (11.3)]*。
8.7 腎功能不全
腎功能不全病人尚未進行 SIGNIFOR LAR 臨床試驗。腎功能不全病人不需要調整劑量 *[請參閱臨床藥理學 (11.3)]*。

9 過量
在藥物過量的事件中，建議依病人的臨床症狀給予適當的支持性治療，直到症狀解除為止。
藥物過量的治療最新資訊可以從合格的區域毒物中心取得。

10 說明
SIGNIFOR LAR (pasireotide) 注射用懸浮液為 Pasireotide pamoate 的長效釋放型製劑；在要肌肉注射前，方立即以隨附的稀釋液將藥粉配製成懸浮液。SIGNIFOR LAR 為體抑素類似物。Pasireotide pamoate 化學名稱為 (2-Aminoethyl) carbamic acid (2R,5S,8S,11S,14R,17S,19aS) -11-(4-aminobutyl) -5-benzyl-8- (4-benzyloxybenzyl)-14-(1H-indol- -ylmethyl)4,7,10,13,16,19-hexaoxo-17-phenyloctadecahydro-3a,6,9,12, 15,18-hexaazacyclopentacyclooctadecen-2-yl ester pamoic acid salt，是具有模擬自然激素體抑素之藥物特性的環六胜肽 (Cyclohexapeptide)。
Pasireotide pamoate 分子式為 $C_{58}H_{66}N_{10}O_9 \cdot C_{23}H_{16}O_6$，分子量為 1435.58。結構式為：



藥品包含均勻分布於微球體內的 Pasireotide pamoate，微球體是由 Poly (D,L-lactide-co-glycolide) acids (PLGA) 構成的可生物分解共聚物。
SIGNIFOR LAR 小瓶中含有無菌 Pasireotide pamoate、PLGA 微球體藥粉 10 mg、20 mg、30 mg、40 mg 及 60 mg，使用前以隨附的 2 mL 無菌稀釋液進行配製。本產品應於每 4 週一次要用在肌肉注射之前方立即配製。
每小瓶內含：

	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg	60 mg
Pasireotide pamoate	13.71 mg*	27.42 mg*	41.13 mg*	54.84 mg*	82.26 mg*
Poly(D,L-lactide-co-glycolide) [50-60:40-50]	13.15 mg	26.29 mg	39.44 mg	52.58 mg	78.87 mg
Poly(D,L-lactide-co-glycolide) [50:50]	13.15 mg	26.29 mg	39.44 mg	52.58 mg	78.87 mg

* 分別相當於 10 mg、20 mg、30 mg、40 mg 及 60 mg 的 Pasireotide。

每份預填充在注射器中的稀釋液內含：

Mannitol	90 mg
Carboxymethylcellulose sodium	14 mg
Poloxamer 188	4 mg
注射用水	加至 2 mL

11 臨床藥理學
11.1 藥物治療學群組
體抑素及類似物。

11.2 作用機轉

SIGNIFOR LAR 為注射用環六胜肽，體抑素類似物。Pasireotide 發揮藥理學活性是透過結合體抑素受體 (SSTR)。目前已知有五種人類體抑素受體型態：SSTR 1、2、3、4 和 5。在正常生理狀態下，這些受體型態分別表現於不同的組織中。體抑素類似物以不同效力與 SSTR 結合。Pasireotide 則對其中四種 SSTR (共 5 種) 具有高度親和力 (請參閱表 4)。

表 4：體抑素 (SRIF-14) Pasireotide 對於五種人類 SSTR 亞型 (SSTR 1-5) 的結合親和力

藥物名稱	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
體抑素 (SRIF-14)	0.93±0.12	0.15±0.02	0.56±0.17	1.5±0.4	0.29±0.04
Pasireotide	9.3±0.1	1.0±0.1	1.5±0.3	>100	0.16±0.01

所呈現的數值為 IC_{50} 的平均值 ± SEM，單位為 nmol/L (nM)。

11.3 藥效學

體抑素受體出現在許多組織，包括神經內分泌腫瘤 (例如：生長激素分泌的腦下垂體腫瘤)。Pasireotide 結合於 SSTR2 及 SSTR5 亞型受體，可能與抑制 GH 分泌有關。體內試驗顯示 SIGNIFOR LAR 降低肢端肥大症病人的 GH 及 IGF-1 濃度。

在庫欣氏病中，體外研究顯示庫欣氏病病人的促腎上腺皮質激素 (ACTH) 腫瘤細胞 hsst5 的表現量高，而其他受體亞型則不表現或表現量低。Pasireotide 能結合並活化 hsst 受體，進而抑制 ACTH 分泌。Pasireotide 對五種 hsst 亞型中的四種，特別是 hsst5 (請參閱表 4) 具有高度親和力，使 pasireotide 能夠作為庫欣氏病病人的有效治療。

心臟電生理

一項針對健康受試者給予每日兩次皮下注射 0.6 mg 及 1.95 mg pasireotide 的隨機分配、盲性、交叉設計試驗，對個人校正後 QT (QTcI) 間期進行評估。最大平均 (95% 信賴區間上限) 減去安慰劑後的 QTcI 變化分別為 12.7 (14.7) ms 及 16.6 (18.6) ms。兩個 pasireotide 劑量均減少心跳速率，自基期起最大平均 (95% 信賴區間上限) 減去安慰劑後變化，發生於第二次給藥後 0.6 mg 在 1.5 小時觀察到 -10.9 (-11.9) 次/分鐘 (bpm)，而每日二次 pasireotide 1.95 mg 在 0.5 小時觀察到 -15.2 (-16.5) bpm。

肢端肥大症病人接受 SIGNIFOR LAR 劑量 60 mg 時，其預測峰值濃度類似於每日二次皮下給予 Signifor 0.6 mg 的峰值濃度 (24.3 mg/mL)。且低於每日二次皮下給予 Signifor 1.95 mg 的峰值濃度 (80.6 ng/mL)。

肝功能正常的庫欣氏病病人接受最大 Signifor LAR 劑量 (40 mg)，以及中度肝功能不全的庫欣氏病病人接受 20 mg 劑量時，所能達到的預測峰值濃度分別為 14 ng/mL 和 11.7 ng/mL，均低於上述以每日兩次皮下給予 Signifor 0.6 mg 和每日二次皮下給予 Signifor 1.95 mg 後，所觀察到的峰值濃度。

11.4 藥物動力學

用於肌肉注射的 pasireotide 為具有微粒的微粒劑型。單次注射後，一開始血漿 pasireotide 濃度會在注射日呈現爆發性釋放，隨後從第 2 天下降至第 7 天，接著在第 21 天左右緩慢升高至最大濃度，而在接下來數週，伴隨此聚合物的緩慢降解期，血漿 pasireotide 濃度進入緩慢下降期。

吸收與分布

目前尚未執行任何健康評估人類的 pasireotide 絕對生體可用率，由於 SIGNIFOR LAR 不是以口服方式給藥，因此不太可能出現食物效應。

在健康的自願者身上 pasireotide (以 SIGNIFOR LAR 作為投予方式) 會於體內廣泛分佈，且有大幅的擬似分佈體積 (V_z/F > 100 L)。在血液與血漿之間的分佈情形不具濃度依賴性，代表 pasireotide 主要是位於血漿當中 (91%)。有中度的血漿蛋白結合情形 (88%)，此現象與濃度無關。

Pasireotide 的被動滲透性不高，而且很可能為 P-gp (P- 醣蛋白) 的受質，不過期間 P-gp 對 pasireotide 的 ADME (吸收、分佈、代謝、排除) 影響不高。在自願受試者的臨床驗證中，P- 醣蛋白 (P-gp) 抑制不會影響 pasireotide 可用性的比例或程度 [請參閱藥物交互作用 (7.1)]。於治療劑量時，不預期 pasireotide 會是 BCRP (乳癌抗藥性蛋白)、OCT1 (有機陽離子轉運蛋白 1)、OATP (有機陰離子轉運多肽) 1B1、1B3 或 2B1 的受質。

生物轉化 / 代謝及排除

Pasireotide 在人類肝臟和腎臟微小體中，顯示其具有高度的代謝穩定性。在健康自願者的血漿、尿液以及糞便中，pasireotide 形式主要為原型藥物。生長激素 (Somatotropin) 可能會增加 CYP450 酵素，因此生長激素分泌受抑制時藉由體抑素類似物 (包括 pasireotide) 抑制時可能讓受 CYP450 酵素代謝之化合物的代謝清除率減少。

Pasireotide 的排除途徑主要是經由肝臟清除路徑 (膽汁分泌)，少部分經由腎臟途徑排出體外。人體 ADME 試驗以皮下注射 Signifor 單一劑量 0.6 mg，給藥後的 10 天回收 55.9 ± 6.63% 放射性劑量，糞便收回劑量為 48.3 ± 8.16%，尿液回為 7.63 ± 2.03%。

目前健康受試者的 SIGNIFOR LAR 擬似清除率 (CL/F) 平均為 4.5 - 8.5 公升 / 小時。

穩定狀態藥動學：

SIGNIFOR LAR 的藥物動力學 (PK) 穩定狀態於三個月後達到。每 4 週 (每 28 天) 一次多肌肉注射之後，顯示每 4 週 SIGNIFOR LAR 10 mg 至 60 mg 劑量範圍內，PK 暴露量 (穩定狀態最低濃度：C_{trough}、ss) 大致與劑量成正比。

特殊族群：

SIGNIFOR LAR 的群體 PK 分析顯示，種族、性別和體重對 pasireotide 順環濃度並無臨床相關的影響。不須為了人口統計學方面的資料調整劑量。

兒童病人

目前尚未在兒童病人執行任何試驗 [請參閱特定族群使用 (8.4)]。

老年病人 (65 歲以上)

在群體藥動學分析中，年齡並非顯著的共變項。因此，年齡預計不會顯著影響 pasireotide 的循環濃度。

超過 65 歲之病人的療效及安全性資料有限 [請參閱特定族群使用 (8.5)]。

肝功能不全

肝功能不全 (Child-Pugh 分類 A、B、C) 受試者使用 Signifor 單一皮下注射劑量的臨床試驗中，中度及重度肝功能不全 (Child-Pugh 分類 B、C) 受試者顯示暴露顯著高於肝功能正常的受試者。依據比較對照組，輕度、中度及重度肝功能不全族群的 AUC_{inf} 分別增加 12%、56% 及 42%，而 C_{max} 則分別增加 3%、46% 及 33% [請參閱特定族群使用 (8.6) 與用法用量 (2.3)]。

腎功能不全

人體排除 pasireotide 的方式，有一小部份是經由腎臟清除路徑。一項對腎功能不良受試者投予 900 微克單一劑量 Signifor s.c. 的臨床試驗顯示，輕度、中度、重度腎功能不良或末期腎衰竭，對 pasireotide 的藥動學並無顯著影響。

12 非臨床毒理學

12.1 致癌、致突變、致不孕

致癌

在大鼠及基因轉殖的小鼠已進行之終生致癌性試驗中，大鼠投予 pasireotide 每日皮下注射劑量 0.01、0.05 及 0.3 mg/kg/day，持續 104 週，在暴露量為高達 15 倍 pasireotide LAR 60 mg 最大建議臨床暴露量時，大鼠身上沒有發現藥物相關腫瘤，小鼠投予 pasireotide 皮下注射劑量 0.5、1.0 及 2.5 mg/kg/day 持續 26 週，未發現任何潛在致癌性。

致突變

根據一系列活體外分析 (利用沙門氏菌和大腸桿菌進行 Ames 突變檢測以及利用人類周邊淋巴球進行突變檢測) 的結果，pasireotide 不具基因毒性 Pasireotide 在體內大鼠骨髓細胞核測試中未發現基因毒性。

致不孕

大鼠交配前並持續至妊娠期予以皮下注射給藥 0.1 mg/kg/day，其暴露量低於人類臨床暴露量 (以所有物種體表面積作為比較基礎)，產生雌性鼠的影響，[illegible]。

13 臨床試驗

13.1 未曾接受藥物治療的肢端肥大症病人

已執行一項多中心、隨機分配的雙盲試驗，以評估 SIGNIFOR LAR 對於活動性肢端肥大症病人的安全性及療效，總計 358 名未曾接受肢端肥大症藥物的病人，以 1:1 比例隨機分配接受 SIGNIFOR LAR 或另一種體抑素類似物的活性對照藥物。

隨機分配依據先前腦下垂體手術與基期分層（例如：先前至少一次腦下垂體手術或先前沒有腦下垂體手術）。

整體試驗族群中 52% 為女性，病人平均年齡為 45 歲，60% 病人為白人，23% 為亞洲人，12% 為其他族，3% 為美國原住民，以及 2% 為黑人。42% 病人之前曾接受腦下垂體手術。一名病人曾接受腦下垂體放射療法。從診斷到參與試驗的平均中位數為 6 個月。SIGNIFOR LAR 及活性對照藥物組的基期 GH 中位數分別為 8.8 mcg/L (範圍：0.8 - 200 mcg/L) 及 10.1 mcg/L (範圍：0.6 - 169.6 mcg/L)，標準化 IGF-1 中位數 (定義為 IGF-1 值除以正常值上限 (ULN)) 分別為 2.9 (範圍：0.9 - 6.9) 及 2.9 (範圍：0.8 - 7.3)。

SIGNIFOR LAR 的起始劑量為 40 mg，治療 3 個月及 6 個月之後，若平均 GH 大於或等於 2.5 mcg/L 和 / 或 IGF-1 大於依據年齡及性別的 ULN，則病人可依據試驗主持人判斷來增加劑量。SIGNIFOR LAR 的最大許可劑量為 60 mg。本試驗主要使用活性對照藥物的最大劑量，因為本試驗於多個國家進行，而美國已核准的最大劑量並沒有獲得所有參與國家的核准。

療效評估的主要指標為第 12 個月平均 GH 濃度低於 2.5 mcg/L 且 IGF-1 濃度正常 (依年齡及性別調整) 的病人比例 (請參閱表 5、圖 3、圖 4)。SIGNIFOR LAR 及活性對照藥物組達到這項療效控制的病人比例分別為 31.3% 及 19.2%。在這些試驗中有一次測量值之病人的依試驗評診平均 GH 及 IGF-1 濃度變化 (觀察案例)，列於圖 3 及圖 4。

表 5：未曾接受藥物治療之病人試驗第 12 個月結果

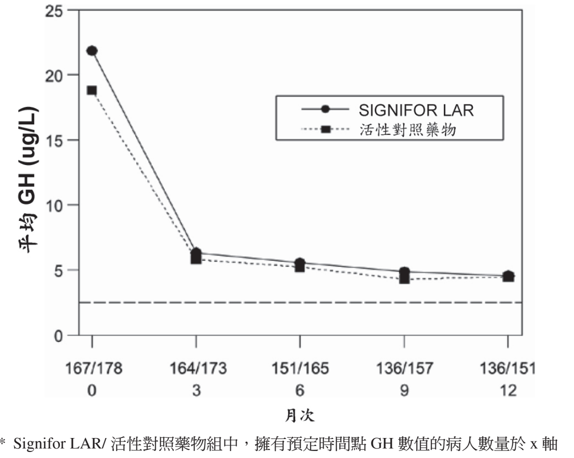
	SIGNIFOR LAR (40-60mg) N=176	活性對照藥物 * N=182
GH < 2.5 mcg/L 及正常化的 IGF-1*	31.3%**	19.2%
GH < 2.5 mcg/L 且 IGF-1 ≤ ULN	35.8%	20.9%
正常化的 IGF-1	38.6%**	23.6%
GH < 2.5 mcg/L	48.3%	51.6%

* 主要試驗指標 (IGF-1 < 正常值下限 (LLN) 的病人不視為「有反應者」)，ULN = 正常值上限

** 治療差異 p 值 < 0.01

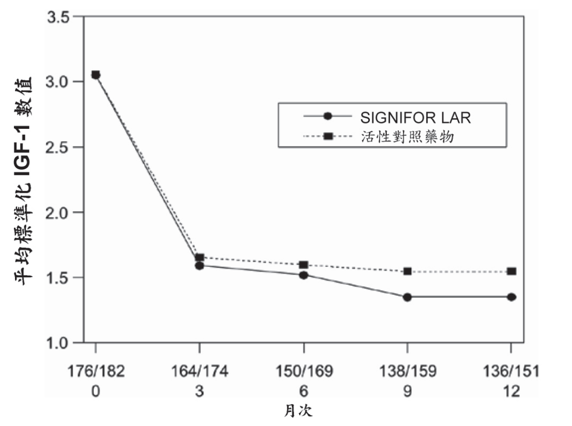
* 本試驗並未使用美國核准使用的最大劑量，但是大多數病人接受美國最高劑量的活性對照藥物

圖 3：未曾接受藥物治療之病人試驗的依回診平均 GH (ug/L) 濃度 *



* Signifor LAR/ 活性對照藥物組中，擁有預定時間點 GH 數值的病人數量於 x 軸以 xxx/xxx 標示。

圖 4：未曾接受藥物治療之病人試驗 ** 的依回診平均標準化 IGF-1 濃度 *



* 僅數值於分析的正常值上限

** Signifor LAR/ 活性對照藥物組中，擁有預定時間點 IGF-1 數值的病人數量於 x 軸以 xxx/xxx 標示。

SIGNIFOR LAR 組 30.1% 病人到第 3 個月時達到生化控制，98% 接受 SIGNIFOR LAR 治療之病人的腫瘤，第 12 個月以 MRI 評估時和較於基期體積縮小或沒有變化，腫瘤體積變化的中位數 (範圍) 為減少 39.8% (-97.6% 至 16.9%)。

此外還追蹤前述及肢端肥大症症狀的分數 (亦即頭痛、疲勞、出汗、感覺異常、骨關節病)。第 12 個月時，發現兩個治療組相較於基期，指數及症狀嚴重度分數均減少。

13.2 使用其他體抑素類似物，而控制不佳的肢端肥大症病人

已針對曾使用體抑素類似物治療控制不佳的肢端肥大症病人執行一項多中心、隨機分配、三組試驗。病人隨機分配至每 28 天接受 SIGNIFOR LAR 40 mg (n = 65)、SIGNIFOR LAR 60 mg (n = 65)，或以最大或接近最大劑量繼續使用活性對照藥物之試驗前體抑素類似物 (n = 68)。總計 181 名病人完成 6 個月試驗。

接受試驗藥物之前皆有為期至少六個月以最大劑量的 octreotide LAR (30 mg) 或 lanreotide Autogel (120 mg) 治療，但病人控制不佳，定義為平均 GH 大於 2.5 mcg/L 且 IGF-1 大於 1.3 倍依年齡及性別調整 ULN。病人平均年齡為 45 歲，81% 病人為白人、7% 為其他、6% 為黑人，2% 為亞洲人。SIGNIFOR LAR 40 mg 及 60 mg 兩組及有效藥物對照組中，先前曾接受腦下垂體手術的病人百分比分別為 77%、63% 及 60%。SIGNIFOR LAR 組 3% 病人及有效藥物對照組 7% 病人先前曾接受放射療法。從診斷至參加本試驗的中位數 (範圍) 分別為 50 (10-333) 個月、55 (8-357) 個月及 54 (8-357) 個月。SIGNIFOR LAR 40 mg、60 mg 及試驗前治療組病人，基期 GH 中位數 (範圍) 分別為 7.1 (1.0-200) mcg/L、5.3 (1.4-113.8) mcg/L 及 6.1 (1.0-92.4) mcg/L。SIGNIFOR LAR 40 mg、60 mg 及試驗前治療組病人，基期標準化 IGF-1 中位數 (定義為 IGF-1 數值除以 ULN) 分別為 2.3、2.6 及 2.9。

療效評估指標為第 24 週平均 GH 濃度低於 2.5 mcg/L 且 IGF-1 濃度正常的病人比例。主要分析為比較 SIGNIFOR LAR 60 mg 與 40 mg 與持續進行的試驗前治療組 (亦即未改變治療)。6 個月時 SIGNIFOR LAR 40 mg 及 60 mg 組達到生化控制的病人比例分別為 15.4% 及 20.0%。

SIGNIFOR LAR 40 mg 及 60 mg 組第 3 個月時分別有 15.4% 及 18.5% 病人達到生化控制。

表 6：控制不佳病人試驗的 6 個月結果

	SIGNIFOR LAR 40 mg N=65	SIGNIFOR LAR 60 mg N=65	持續試驗前療法對照組 & N=68
GH < 2.5 mcg/L 及標準化 IGF-1*	15.4%	20.0%	0%
標準化 IGF-1	24.6%	26.2%	0%
GH < 2.5 mcg/L	35.4%	43.1%	13.2%

* 主要試驗指標 (IGF-1 < 正常值下限 (LLN) 的病人不視為「有反應者」)。

& 本試驗採用單一活性對照藥物並未使用美國核准使用的最大劑量，但是大多數病人接受美國最高劑量的活性對照藥物。

SIGNIFOR LAR 40 mg 及 60 mg 組分別有 81% 及 70% 接受 SIGNIFOR LAR 治療之病人的腫瘤，在第 6 個月以 MRI 評估時相較於基期體積縮小或沒有變化。對於 SIGNIFOR LAR 40 mg 及 60 mg 組，腫瘤體積變化的中位數 (範圍) 自基期之百分比變化分別為 -10.4% (-74.5% 到 19.4%) 及 -6.3% (-66.7% 到 14.5%)。

13.3 庫欣氏病

試驗 G2304

此為一項第三期、隨機分配、雙盲、多中心試驗，評估持續性或復發性庫欣病的病人或新診斷但不適合接受或未選擇進行腦下垂體手術的病人，接受 2 種劑量 Signifor LAR 療法，經過 12 個月治療期的安全性和療效。

本試驗納入 150 名在篩選時平均尿中游離皮質醇 (mUFC) ≥ 1.5 且 ≤ 5 倍正常值上限 (ULN) 的病人，並以 1：1 的比例進行隨機分配至每 28 天接受一次 10 mg 肌肉內注射 (i.m.) 或每 28 天接受一次 30 mg i.m.Signifor LAR 起始劑量的組別。根據篩選時的 mUFC 值進行隨機分配的分層 (分別為 1.5 至 < 2 倍 ULN 和較於 2 至 5 倍 ULN)。

經過 4 個月的治療，mUFC ≤ 1.5 倍 ULN 的病人繼續接受隨機分配的盲性劑量，在 4 個月時，mUFC > 1.5 倍 ULN 的病人以盲性方式將劑量從 10 mg 增加至 30 mg，或從 30 mg 增加至 40 mg，前提是沒有耐受性問題。在第 7 個月和第 9 個月時允許 (可往上提高一階) 額外提升劑量。

在前七個月內允許採劑量減少。以盲性方式往下降低一階劑量，最低可降至 5 mg，治療起始七個月後，在任何一個月都允許以盲性方式的多次調降劑量。

經過十二個月的治療，如果病人從治療中獲益，可以選擇進入延伸期，繼續接受 Signifor LAR 治療。

主要療效指標為在七個月治療後，各組中達到 mUFC 反應 (mUFC ≤ ULN) 的病人比例，不論在第 4 個月是否調升劑量的情況為何。關鍵次要指標為在七個月的治療後，各組中達到 mUFC 反應，且第 7 個月之前未調升劑量的病人比例。針對主要和關鍵次要指標，預先訂定的 95% 信賴區間下限為 15%，對於在第 4 個月和第 7 個月之間停止治療的病人，則以最後觀察到的 mUFC 值來判斷是否為有反應者。在第 4 個月前停止治療的病人則判別為無反應者。其他次要指標包括 24 小時 UFC、血漿 ACTH、血清皮質醇濃度自基期以來的變化。所有分析均根據隨機分配的劑量組別進行。

受試者基期特徵和疾病特質在兩個隨機分配劑量組之間均為平衡狀態。與本病的流行病學一致，病人的平均年齡約 38.5 歲，女性病人佔多數 (78.7%)。大多數病人均患有持續性或復發性庫欣氏病 (82.0%)。

結果

本試驗兩個劑量組都有達到主要療效指標。接受治療持續至少 7 個月，且在第 7 個月時達到 mUFC ≤ 1 倍 ULN 者，不論第 4 個月時是否有調高劑量，皆視為有治療反應者。在 10 mg 治療組中，第 7 個月有 mUFC 反應的病人比例為 39.2% (95%CI: 28.0, 51.2)，在 30 mg 治療組中則為 40.8% (95%CI: 29.7, 52.7)。於第 12 個月有反應的病人比率，在 10 mg 及 30 mg 起始劑量組別分別為 35.1% (26/74) 及 25.0% (19/76)。

表 7：第 7 個月時有反應的病人之比率，依起始劑量及篩選時的 mUFC 分類

	Pasireotide LAR 10 mg q28d	Pasireotide LAR 30 mg q28d
篩選時的 mUFC	n/N (%) 95% CI	n/N (%) 95% CI
所有病人	29/74 (39.2) (28.0, 51.2)	31/76 (40.8) (29.7, 52.7)
≥ 1.5 倍 ULN 且 ≤ 2 倍 ULN	11/25 (44.0) (24.4, 65.1)	13/25 (52.0) (31.3, 72.2)
> 2 倍 ULN 且 ≤ 5 倍 ULN	18/49 (36.7) (23.4, 51.7)	18/51 (35.3) (22.4, 49.9)

- 在 10 mg 及 30 mg 的組別中，分別有 17 位 (23%) 及 9 位 (11.8%) 病人遺失第 7 個月時的 mUFC 資料，被歸類為對治療無反應者。

此試驗兩劑量組都有達到關鍵次要指標。在第 4 個月時，pasireotide LAR 10 mg 和 30 mg 組中有調升劑量的病人比例分別為 31/74 (41.9%) 和 28/76 (36.8%)。在第 7 個月前調升劑量的病人均歸為無反應者的情況下，隨機分配至每 28 天投與 10 mg 和 30 mg 起始劑量兩組別中，第 7 個月有 mUFC 反應的病人比率分別為 25.7% (95% CI: 16.2 至 37.2) 及 31.6% (95% CI: 21.4 至 43.4)。

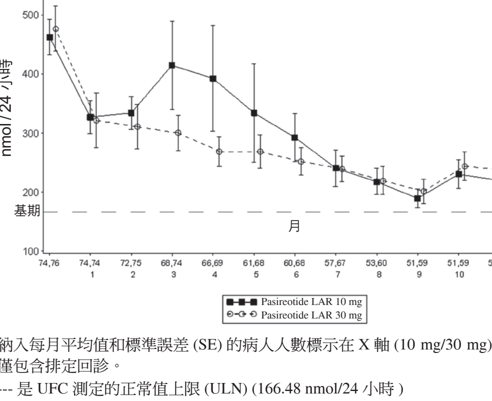
在試驗核心階段，對於達到 mUFC ≤ 1.0 倍 ULN (獲得控制) 或 UFC 減少至少 50% (部分獲得控制) 的病人比例合併進行次要療效分析。在第 7 個月獲得控制或部分獲得控制的反應者合併比率有 44.6% 來自 10mg 組，53.9% 來自 30mg 組 (表 8)。

表 8：輔助療效分析－按起始劑量組分類的第 7 個月反應率

反應類別	Pasireotide LAR 10 mg q28d N = 74 n(%)	Pasireotide LAR 30 mg q28d N = 76 n(%)
獲得控制 (mUFC ≤ ULN)	29 (39.2)	31 (40.8)
部分獲得控制 (mUFC 減少 ≥ 50%)	4 (5.4%)	10 (13.2%)
合併	33 (44.6%)	41 (53.9%)

在兩個劑量組中，使用 Signifor LAR 治療 1 個月後均能使 mUFC 下降，且效果能夠持續 (圖 5)

圖 5：依隨機分配劑量組，從基期到第 12 個月各時間點的平均 (±SE) 尿液游離皮質醇 (nmol/24 小時)



納入每月平均值和標準誤差 (SE) 的病人人數標示在 X 軸 (10 mg/30 mg)。此分析僅包含排定回診。

--- 是 UFC 測定的正常值上限 (ULN) (166.48 nmol/24 小時)

表 9 為與基期值相比，第 7 個月 mUFC 濃度的中位數變化之整體百分比。各組在第 7 和 12 個月也都有觀察到血清皮質醇和血漿 ACTH 濃度下降。

表 9：自基期以來各劑量組在第 7 個月 mUFC 濃度的中位數百分比變化

		Pasireotide LAR 10 mg q28d 的百分比變化	Pasireotide LAR 30 mg q28d 的百分比變化
基期之 mUFC 濃度 (nmol/24hr)	N	74	76
	平均值 (SD)	462.6 (256.41)	477.1 (331.75)
	中位數	409.8	371.6
mUFC 中位數變化 (自基期以來的百分比變化)	第 7 個月	-41.3%	-41.4%

註：第 7 個月時 mUFC 中位數百分比相對於基期的變化，是藉由以第 7 個月時各組別觀察到最差的 mUFC 百分比變化取代遺失的數據後計算而得。

14 供應 / 儲存與處置方式

14.1 供應方式

SIGNIFOR LAR (pasireotide) 注射用懸浮液以單次使用套組供應，包括下列物品：

- 一個 SIGNIFOR LAR 的 6 mL 褐色玻璃小瓶附灰色橡膠塞，內含淡黃色至黃色藥粉，瓶蓋種類有 10 mg (褐色掀蓋)、20 mg (灰色掀蓋)、30 mg (淡紫色掀蓋)、40 mg (紅色掀蓋) 或 60 mg (橘色掀蓋)
- 一個 3 mL 玻璃筒身 / 灰色橡膠塞預填式注射器，內含配製用的 2 mL 透明、無色到淡黃色 / 褐色稀釋溶液
- 一個無菌 20G x 1.5 吋不銹鋼、聚丙烯安全注射針頭
- 一個聚碳酸酯製小瓶接合器，用於藥品配製

以隨附的 2 mL 稀釋液配製 10 mg、20 mg、30 mg、40 mg 或 60 mg SIGNIFOR LAR 小瓶之後，注射用懸浮液的最終濃度分別為 5 mg/mL、10 mg/mL、15 mg/mL、20 mg/mL 及 30 mg/mL，且應全部注射完畢。

Signifor LAR 套組	配置後之最終濃度 (藥品劑量 / 總容量)	配置後之最終濃度 (每 mL)	瓶蓋顏色
10 mg	10 mg / 2 mL	5 mg / mL	褐色
20 mg	20 mg / 2 mL	10 mg / mL	灰色
30 mg	30 mg / 2 mL	15 mg / mL	淡紫色
40 mg	40 mg / 2 mL	20 mg / mL	紅色
60 mg	60 mg / 2 mL	30 mg / mL	橘色

14.2 保存與處理方式

保存於 2°C - 8°C (36°F - 46°F)。不可冷凍。

SIGNIFOR LAR 直到使用之前，應儲存於冷藏溫度 2°C - 8°C (36°F - 46°F) 之間。配製前，SIGNIFOR LAR 藥品套組應放於室溫至少 30 分鐘，但在室溫下不應超過 24 小時。但懸浮藥液配製後，必須立即給藥。

15 病人諮詢資訊

請參閱核准的病人須知。

告知病人下列可能的重大不良反應：

- 高血糖及糖尿病 [*請參閱警語與注意事項 (5.1)*]
- 心搏過慢與 QT 間期延長 [*請參閱警語與注意事項 (5.2)*]
- 肝功能檢測升高 [*請參閱警語與注意事項 (5.3)*]
- 膽結石 [*請參閱警語與注意事項 (5.4)*]
- 腦下垂體荷爾蒙缺乏 [*請參閱警語與注意事項 (5.5)*]

對病人給予指示，告知遵循回診排程的重要性。

告知病人 SIGNIFOR LAR 僅能由受過訓練的醫護專業人員給藥。

欣瘤伏長效緩釋注射劑
病人資訊
Signifor® LAR
(pasireotide)

注射用懸浮液，肌肉注射使用

開始使用 SIGNIFOR LAR 之前及每次使用時，請閱讀這份病人資訊。可能會有新增的資訊。您與醫護專業人員之間針對您疾病或治療的討論，並無法以這份病人資訊取代。

何謂 SIGNIFOR LAR？

SIGNIFOR LAR 是處方藥物，用於治療手術效果不佳或無法接受手術，且以另一種藥物治療控制不良之肢端肥大症病人。

目前尚不清楚兒童使用 SIGNIFOR LAR 是否安全且具有療效。

接受 SIGNIFOR LAR 之前，我應該告知醫護專業人員哪些事情？接受 SIGNIFOR LAR 之前，如果您有下列情形，請告訴您的醫護專業人員：

- 血糖過高 (高血糖)
- 患有糖尿病
- 目前或曾經有心臟問題，包括異常心跳速率、節律或您心臟的電流系統有問題 (QT 間期延長)
- 您血中的鉀離子或鎂離子濃度過低
- 肝臟有問題
- 患有膽結石
- 患有其他疾病
- 懷孕或計畫要懷孕。SIGNIFOR LAR 可能會傷害您未出生的嬰兒。
- 正在哺乳或計畫哺乳。目前尚不清楚是否 SIGINFOR LAR 會分泌至您的乳汁。您與醫護專業人員應決定您要接受 SIGNIFOR LAR 或是要哺乳。不得同時並行。

將所有您服用的藥物告訴您的醫護專業人員，包括處方藥、成藥、維生素與中草藥補充品。

SIGNIFOR LAR 和其他藥物可能彼此互相影響，造成副作用。SIGNIFOR LAR 可能影響其他藥物的作用方式，其他藥物也可能影響 SIGNIFOR LAR 的作用。您的醫護專業人員可能需要更改您的 SIGNIFOR LAR 劑量。如果您服用下列藥物，需要特別告知醫護專業人員：

- 控制心跳的藥物 (抗心律不整藥)
- 控制血壓的藥物 (例如：β 阻斷劑或鈣離子通道阻斷劑)
- 控制身體鉀離子及鎂離子 (電解質) 濃度的藥物
- 可能影響心臟電流系統作用的藥物 (QT 間期延長)
- cyclosporine
- bromocriptine

若您不確定，請您的醫護專業人員提供您這些藥物的清單。

了解您服用的藥物。請將這些藥物列成清單，以便於新使用藥物時，供醫護專業人員及藥師查看。

我要如何接受 SIGNIFOR LAR？

- SIGNIFOR LAR 必須由受過訓練的醫護專業人員給藥，將藥物注射到您臀部的肌肉內 (肌肉注射)。
- 您的醫護專業人員將會告訴您要接受多少劑量的 SIGNIFOR LAR，以及您何時要接受藥物。
- 您的醫護專業人員可能會更改您 SIGNIFOR LAR 的劑量，或更改兩次注射之間的時間間隔。您的醫護專業人員將會告訴您需要接受 SIGNIFOR LAR 多久的時間。
- 您第一次接受 SIGNIFOR 之前，醫護專業人員應進行血液檢驗，檢查您空腹血糖濃度、電解質濃度及肝功能。

您第一次接受 SIGNIFOR 之前及治療期間，醫護專業人員應進行檢查您的心臟 (心電圖)。

SIGNIFOR LAR 可能的副作用為何？
SIGNIFOR LAR 可能造成的嚴重副作用包括：

- **血糖過高 (高血糖) 及糖尿病**。您開始接受 SIGNIFOR 之前及接受治療期間，醫護專業人員應檢查您的血糖濃度。如果有下列任一項症狀，請告知醫護專業人員：
  - o 感覺非常口渴
  - o 解尿次數比平常更頻繁
  - o 食慾增加而體重減輕
  - o 倦怠

如果您接受 SIGNIFOR LAR 時出現高血糖，醫護專業人員可能會給您另一種藥物，降低您的血糖。您的醫護專業人員可能也會改變 SIGNIFOR LAR 的劑量，或建議您停用 SIGNIFOR LAR。

- **心跳速率變慢 (心搏過慢)**。SIGNIFOR LAR 可能會讓您的心跳變慢。目前或曾經有心臟問題，或是正在服用治療心跳過慢或可能造成心跳過慢的特定藥物的人，有較高風險發生心搏過慢。如果有下列任一項症狀，請告知醫護專業人員：
  - o 虛弱
  - o 頭暈
  - o 昏厥或接近昏厥急性發作
- **您心跳的電流系統改變 (QT 間期延長)**。如果有下列任一項症狀，請告知醫護專業人員：
  - o 虛弱
  - o 頭暈
  - o 昏厥或接近昏厥急性發作
- **超過正常肝功能檢驗值**。您接受 SIGNIFOR LAR 時，醫護專業人員應進行血液檢驗，檢查您的肝臟。
- **膽結石**。如果有下列任一項症狀，請告知醫護專業人員：
  - o 右上方胃部區域 (腹部) 突然疼痛
  - o 右邊肩膀或肩胛之間突然疼痛
  - o 皮膚發黃及眼睛黃膽
  - o 發燒及發冷
  - o 噁心
- **腦下垂體激素濃度偏低 (腦下垂體分泌不足)**。SIGNIFOR LAR 可能會減少您身體的腦下垂體激素。開始接受 SIGNIFOR LAR 之前及接受期間，您的醫護專業人員應進行血液檢驗，檢查您的腦下垂體激素濃度。如果有下列任一項症狀，請告知醫護專業人員：
  - o 噁心及嘔吐
  - o 倦怠
  - o 頭暈
  - o 腹瀉
  - o 血糖濃度偏低
  - o 食慾不振
  - o 體重減輕

最常見的 SIGNIFOR LAR 副作用包括：

- 腹瀉
- 膽結石
- 血糖過高 (高血糖)
- 糖尿病

若您有任何讓您感到困擾或持續不退的副作用，請告知您的醫護專業人員。

這些並非 SIGNIFOR LAR 治療中可能發生的所有副作用。如欲取得更多資訊，請詢問您的醫護專業人員或藥師。

請聯絡您的醫師以取得關於副作用的醫療指示。

我應如何存放 SIGNIFOR LAR？

- 將 SIGNIFOR LAR 存放在 36°F 至 46°F (2°C 到 8°C) 之間的冰箱內。
- 在您接受 SIGNIFOR LAR 之前至少 **30 分鐘**，請將 SIGNIFOR LAR 從冰箱取出，讓藥物回復到室溫。
- 如果 SIGNIFOR LAR 已從冰箱取出，且放在室溫中已超過 24 小時，則請**勿**使用。
- 您的醫護專業人員在混合 SIGNIFOR LAR 之後，應立即為您施打。

請將 SIGNIFOR LAR 與所有藥物存放於孩童無法拿到的地方。

安全及有效使用 SIGNIFOR LAR 的一般資訊。

藥物有時開立是基於「病人資訊」所列以外的用途。請勿使用 SIGNIFOR LAR 於未處方的病況。請勿將 SIGNIFOR LAR 提供給其他人使用，即使他們與您患有同樣症狀。如此可能會對他們造成傷害。

本病人資訊概述 SIGNIFOR LAR 的極重要資訊。若您想要得到更多資訊，請與您的醫護專業人員討論。您可請您的藥師或醫護專業人員提供您，為專業醫護人員撰寫的 SIGNIFOR LAR 資訊。

SIGNIFOR LAR 的成分為何？

活性成分：pasireotide

無活性成分 (賦形劑)：

小瓶：Poly (D,L-lactide-co-glycolide)

預填式注射劑：甘露醇、羧甲基纖維素鈉、poloxamer 188、注射用水。

製造廠：

製造廠：Novartis Pharma AG
廠　址：Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland

充填製造與一級包裝廠：Sandoz GmbH, Schaftenau plant
廠　址：Biochemiestrasse 10, A6336 Langkampfen, Austria

最終滅菌廠：Synergy Health Däniken A.G.
廠　址：Hogenweidstrasse 6, CH-4658 Däniken, Switzerland

次級包裝廠：Novartis Pharma Stein AG
廠　址：Schaffhauser strasse, CH-4332 Stein, Switzerland

溶劑製造廠：Abbott Biologicals B.V.
廠　址：Veerweg 12, 8121 AA Olst, The Netherlands

藥　商：台灣諾華股份有限公司
地　址：台北市中山區民生東路三段 2 號 8 樓
電　話：(02) 2322-7777

仿單版本：USPI-04-2019, IPL-13-Jan-2020
TWI-110820