



達菲林長效注射劑11.25毫克

Diphereline P.R. 11.25 mg, Powder and Solvent for Suspension for Injection (I.M. or S.C.), 3-month prolonged release form

衛署藥輸字第 024528 號

限由醫師使用

版本日期 2024-10-25

1 性狀

1.1 有效成分及含量

Triptorelin (as triptorelin pamoate).....11.25 mg*

每單位劑量

*因考慮劑型之特性，每玻璃小瓶之 triptorelin pamoate 含量相當於 triptorelin 15 mg。

賦形劑之完整資訊，見章節1.2。

1.2 賦形劑

藥粉組成：D,L lactide coglycolide polymer、mannitol、sodium carmellose、polysorbate 80。

溶劑組成：Mannitol、water for injections。

1.3 劑型

凍晶注射劑

1.4 藥品外觀

裝有淡黃色藥粉之淺褐色透明玻璃瓶，以及裝有澄清透明甘露醇溶劑之透明安瓿。

2 適應症

- 攝護腺癌以及子宮內膜異位症之輔助治療。
- 與放射療法併用且於放射療法結束後繼續投予，用於治療高風險局部性或局部晚期攝護腺癌患者(見章節12)。
- 治療中樞性早熟 (意指女童8歲以前及男童10歲以前)。

3 用法及用量

3.1 用法用量

• 攝護腺癌

Diphereline P.R. 11.25 mg每3個月肌肉注射或皮下注射乙劑。

與放射療法併用且於放射療法結束後繼續使用於治療高風險局部性或局部晚期荷爾蒙依賴型攝護腺癌時，臨床資料已顯示放射療法後施行長期雄性素去除療法(androgen deprivation therapy)，會優於放射療法後施行短期雄性素去除療法 (見章節12)。

根據醫學指南之建議，在這些接受放射療法的病人族群中採用雄性素去除療法之療程為2-3年。未經手術去勢之去勢抗性轉移性攝護腺癌(metastatic castration resistant prostate cancer)的病人，若有使用GnRH促進劑，如triptorelin，且可與abiraterone acetate (雄性素生合成抑制劑)或enzalutamide (雄性素受體功能抑制劑)併用治療，應繼續維持GnRH促進劑之治療。

• 子宮內膜異位症之輔助治療。

Diphereline P.R. 11.25 mg每3個月肌肉注射乙劑。

皮下注射尚未在女性身上做過研究。

應在月經週期開始的最初5天內給予治療。

治療期間：

依子宮內膜異位之最初嚴重程度及治療期間所觀察到的臨床特徵(功能上及解剖上)變化而定，子宮內膜異位之治療期不可超過6個月(見章節8)。第2個療程不建議使用triptorelin或其他GnRH類似物。在使用GnRH類似物治療子宮內膜異位症的病人中，添加荷爾蒙補充療法 (add-back therapy，ABT - 一種雌激素和孕激素) 已被證實可以減少骨礦物質密度損失和血管舒縮症狀。因此，若情況允許，在考量每一次治療的風險和益處後，ABT 應與 GnRH 類似物共同給藥。

• 中樞性性早熟

接受triptoreline治療的兒童應由兒童內分泌專科醫師或有治療中樞性性早熟經驗之兒科醫師或內分泌科醫師進行全面監測。

體重超過20公斤的兒童：Diphereline P.R. 11.25 mg每3個月肌肉注射乙劑。

治療應在男童及女童接近青春期的生理年齡時停止，建議當女童超過12-13歲骨質成熟時即應停止治療。目前有關男童根據骨齡停止治療的最佳時機之資料有限，但建議男童13-14歲骨質成熟時停止治療。

Diphereline P.R. 11.25 mg不得用於靜脈注射。皮下注射尚未在兒童身上做過研究。

給藥方法:

參見3.1節

3.2 調製方式

Diphereline P.R. 11.25 mg使用前之配製，見章節14。

注意：此緩釋長效劑型必須嚴格遵照仿單“使用說明”進行注射。任何不完全的注射導致殘留在注射筒內的懸浮注射液較一般量多時，必須予以通報。

4 禁忌

對活性成分、GnRH、GnRH類似物或任何賦形劑過敏者禁用本品(見章節1.2)。

懷孕和哺乳期間禁用本品。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

成人使用GnRH促進劑可能會造成骨質密度下降，增加骨質疏鬆症發生風險。在男性中，初步資料顯示，雙磷酸鹽類(bisphosphonate)與GnRH促進劑併用或可減少骨質流失。有骨質疏鬆症風險因子(例如長期酗酒、抽菸、長期使用抗癲癇藥或皮質類固醇(corticoids) 等減少骨質密度的藥物、有骨質疏鬆症家族病史、營養不良)的病人應特別注意。

在罕見的情況下，使用GnRH促進劑治療有可能使先前未知其存在的促性腺細胞腦下垂體腺

瘤(gonadotroph cell pituitary adenoma)顯露出來。這些病人可能會出現突發性頭痛、嘔吐、視力受損與眼部肌肉麻痺等腦下垂體中風(pituitary apoplexy)的徵狀。

接受GnRH促進劑(如triptorelin)治療的病人，罹患憂鬱症的風險(有可能為嚴重)會提高。因此應告知病人，並在出現症狀時給予適當治療。患有憂鬱症的病人在治療期間應密切監測。

本品每一劑含有不到1 mmol的鈉(23 mg)，亦即可視為「不含鈉」(sodium-free)。

接受抗凝血劑治療的病人應注意，因為注射部位有可能出現血腫。

癲癇發作(seizures)/抽搐(convulsions)：在上市後使用經驗中曾觀察到病人使用性腺激素釋放素促進劑類(GnRH agonists)藥品治療後發生抽搐或癲癇發作之案例報告，尤其是兒童和女性病人。部分案例具有癲癇發作、癲癇(epilepsy)、腦血管疾病、中樞神經系統異常或腫瘤等相關病史，或併用潛在具抽搐風險的藥品如bupropion和選擇性血清素回收抑制劑(SSRIs)，但也曾接獲未具有前述情況的病人在用藥後發生抽搐或癲癇發作的案例。若病人發生抽搐或癲癇發作，應立即停藥並給予適當臨床處置。

男性

Triptorelin與其他GnRH促進劑一樣，在治療初期會造成血中睪固酮濃度暫時升高。因而，治療最初幾週偶有個案會出現攝護腺癌之徵兆及症狀暫時性惡化的現象。治療初期應考慮額外給予適當的抗雄性激素，以緩解抵消治療初期之血中睪固酮濃度升高與臨床症狀惡化。

少數病人會出現攝護腺癌徵兆及症狀之暫時性惡化以及癌症相關疼痛(轉移性疼痛)之暫時加劇，這皆可針對症狀治療。

如同使用其他GnRH促進劑一樣，曾有少數個案出現脊髓壓迫或尿道阻塞的情形。若有脊髓壓迫或腎臟損傷，應給予這些併發症的標準治療，極度嚴重的個案可考慮立即進行睪丸切除術(手術去勢)。尤其是有脊椎轉移(在有脊髓壓迫風險的情況下)及泌尿道阻塞的病人，在治療最初幾週應仔細監測。基於相同理由，有脊髓壓迫前兆的病人於治療剛開始時，也應特別小心。

外科去勢後，triptorelin不會進一步誘發血中睪固酮素濃度下降。

不論是雙邊睪丸切除術或接受GnRH類似物治療所造成的長期男性荷爾蒙缺乏，都會增加骨質流失的風險，因此可能導致骨質疏鬆症並增加骨折的風險。

雄性素去除療法有可能延長QT間期。有QT延長之病史或危險因子的病人及併用可能延長QT間期藥物(見章節4.5)的病人，在使用本品治療前，醫師應對包括扭轉型室性心跳過速(Torsade de pointes)發生之可能性進行利益風險評估。

此外，根據流行病學的資料顯示，病人在接受雄性素去除療法治療期間，有可能會出現代謝變化(例如：葡萄糖耐受不良、脂肪肝)或提高心血管疾病之風險。然而，前瞻性資料並未證實以GnRH類似物治療會增加心血管疾病死亡率。有代謝或心血管疾病高風險的病人，應於治療前小心評估，並在雄性素去除療法治療期間給予適當監測。

因為使用GnRH類似物治療會使男性荷爾蒙缺乏，因此有可能增加貧血的風險。故接受GnRH類似物治療的病人應對此風險進行評估並做適當的處理。

Triptorelin在治療劑量下會抑制腦下垂體性腺系統，通常治療停止後其功能會恢復正常。

在GnRH類似物治療期間及停止治療後所進行的腦下垂體性腺系統功能之診斷檢測有可能導致誤判。

治療初期可能觀察到酸性磷酸酶暫時上升的現象。

治療療效可藉由監測血中睪固酮濃度及攝護腺抗體濃度評估。

女性

開立Diphereline P.R.11.25mg處方前，應先確認病人並未懷孕。

使用GnRH類似物治療的六個月期間可能會使骨密度每月平均減少1%。每減少10%的骨密度會增加2-3倍的骨折風險。

目前並無關於骨質疏鬆症病人或有骨質疏鬆危險因子(例如長期酗酒、抽菸、長期使用如抗癲癇藥或皮質類固醇等減少骨質密度的藥物、有骨質疏鬆症家族病史、營養不良(例如，神經性厭食症)之病人的特定資料。因減少骨密度對這類病人可能更為不利，因此給予triptorelin治療時應個別考量，且只有在仔細評估後，當治療利益高於風險時才能給藥。應考慮採取其他措施以減少骨質流失。

• 子宮內膜異位症

GnRH促進劑不建議使用在18歲以下的病人。使用在可能未達最大骨密度的青少年和年輕女性（特別是16歲以下）應特別注意。

在接受GnRH類似物治療的子宮內膜異位症病人中，添加ABT（一種雌激素和孕激素）已被證實可以減少礦物質密度損失和血管舒縮症狀（見第3節）。

Diphereline P.R. 11.25 mg會導致持續性的促性腺激素分泌不足性閉經(hypogonadotrophic amenorrhoea)。

若在治療的第1個月之後發生生殖器官出血，則應測量血中雌二醇(oestradiol)濃度。若其濃度低於50 pg/ml，應檢測是否存在器官性病灶。

Triptorelin治療期間月經應停止，需提醒病人，若月經仍持續規律來潮應告知醫師。

治療結束後，子宮功能將會恢復且在最後一次注射後約五個月就會開始排卵。

整個治療期間應採取非荷爾蒙避孕法直到下一次月經來潮。(見章節6)。

兒童

• 中樞性早熟

女童在開立Triptorelin前，應先確認病人並未懷孕。

治療併有惡化腦瘤的兒童，應仔細個別評估治療的風險和利益。

假性早熟(Pseudo-precocious puberty) (例如:性腺或腎上腺腫瘤或增生)及促性腺激素非依賴性早熟(gonadotropin-independent precocious puberty) (例如:睪丸原中毒、家族性睪丸間質細胞增生)應予以排除。

治療前期會對女童造成初期卵巢刺激，繼之會出現治療引起的雌激素忽然降低(oestrogen withdrawal)，這可能導致治療的第一個月出現輕度至中度的陰道出血。

治療停止後，青春期性徵發育將會出現。

關於對日後生育能力之影響的資訊有限。大部分女童在停止治療一年後，月經就會開始規律的出現。

GnRH治療中樞性早熟期間，骨密度(BMD)可能會降低。然而治療停止後，骨質會自然儲存累積，青春期末期的最高骨質量似乎不受治療影響。

GnRH治療停止後，有可能會發生股骨頭滑脫(slipped capital femoral epiphysis)的情形

。可能的理論為GnRH促進劑治療期間雌激素濃度會下降，因而弱化了骨骼板，繼停止治療後的迅速增長可能導致骨骼(epiphysis)位移所需的剪力(shearing force)減少所致。

曾有使用triptorelin的兒童病人發生自發性顱內高壓 (Idiopathic intracranial hypertension) (假性腦瘤, pseudotumor cerebri) 的通報。應提醒病人須注意自發性顱內高壓的跡象與症狀，包括嚴重或復發性頭痛、視力障礙及耳鳴。如果發生自發性顱內高壓時，應考慮停用triptorelin。

5.3 操作機械能力

目前尚無針對開車及操作機械能力之影響的相關研究。

然而，開車和操作機械的能力有可能受到治療引起的不良作用所影響，包括頭昏、睏睡與視力障礙。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

開立Diphereline P.R. 11.25mg處方前應先排除懷孕。

懷孕期間請勿使用triptorelin，因為併用GnRH促進劑理論上有造成流產或胎兒異常的危險。

有生育能力的女性在治療前應仔細檢查，以排除懷孕。治療期間應使用非荷爾蒙方式避孕直至月經再出現。

6.2 哺乳

哺乳期間請勿使用triptorelin。

6.3 有生育能力的女性與男性

女性不孕

沒有臨床證據顯示，使用triptorelin與後續卵母細胞發育或妊娠或懷孕結果異常之間存在因果關係。

7 交互作用

當triptorelin與會影響腦垂體分泌促性腺激素(Gonadotropin)的藥物併用時，應特別小心並建議以荷爾蒙檢測法進行嚴密監測。雄性素去除療法有可能延長QT間期，triptorelin與已知會延長QT間期或可能誘發扭轉型室性心跳過速(Torsade de pointes)的藥物，如：第IA類(例如，quinidine、disopyramide)或第III類(例如，amiodarone、sotalol、dofetilide、ibutilide)抗心律不整藥物、methadone、moxifloxacin、抗精神病藥物等併用時應謹慎評估(見章節5)。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

男性的一般耐受性(見章節5)

因為罹患局部晚期或轉移性荷爾蒙依賴性攝護腺癌的病人通常年紀較大且此年齡群大多併有其他疾病，臨床試驗中超過90%的病人都曾被通報有副作用，但因果關係一般難以評估

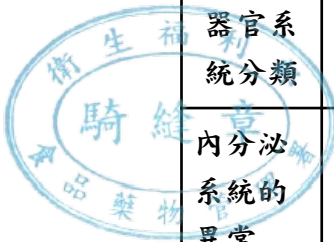
如同接受其他GnRH 促進劑治療或外科去勢後，最常見與triptorelin治療相關的不良事件和triptorelin預期的藥理作用有關。這些作用包括熱潮紅及性慾下降。

除了免疫過敏反應(罕見)和注射部位反應(<5%)外，所有的不良事件已知皆與睪固酮濃度變化有關。

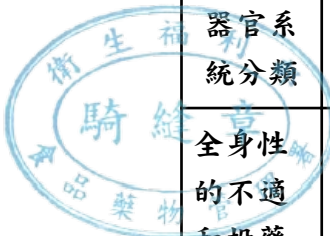
以下通報的不良反應被認為至少可能與triptorelin治療有關。這些事件大多已知與生化或外科去勢有關。

不良反應的發生頻率分類如下：非常常見 ($\geq 1/10$)；常見 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$)；不常見 ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$)；罕見 ($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$)。上市後通報的不良反應發生率未知。因此，該通報列為“發生率不明”。

器官系統分類	非常常見	常見	不常見	罕見	發生率不明
感染和寄生蟲感染				鼻咽炎	
血液和淋巴系統異常		貧血	血小板增多症	—	
免疫系統異常		過敏		過敏性反應	過敏性休克
代謝和營養失調			厭食症、糖尿病、痛風、高血脂症、食慾增加		—
精神方面異常	性慾減低	憂鬱*、性慾喪失、沮喪、情緒變化	失眠、易怒	意識混亂、活動力下降、心情亢奮	焦慮
神經系統異常	下肢感覺異常	頭昏、頭痛	感覺異常	記憶受損	癲癇發作(seizures)/抽搐(convulsions)***
眼睛視力方面的異常			視力受損	眼睛異常感覺、視力障礙	—



器官系統分類	非常常見	常見	不常見	罕見	發生率不明
內分泌系統的異常					腦下垂體中風**
耳朵與內耳方面的異常			耳鳴 眩暈	—	
心臟異常			心悸		QT延長 (見章節5及7)
血管異常	熱潮紅	高血壓	—	低血壓	
呼吸道、胸部和縱膈異常	—		呼吸困難、流鼻血	端坐呼吸	
胃腸系統異常		口乾、噁心	腹痛、便秘、腹瀉、嘔吐	腹脹、味覺異常、脹氣	
皮膚和皮下組織異常	多汗		痤瘡、禿頭、紅斑、搔癢、皮疹、蕁麻疹	水泡、紫斑症	血管神經性水腫
肌肉骨骼和結締組織異常	背痛	骨骼肌肉疼痛、四肢疼痛	關節痛、骨痛、肌肉痙攣、肌肉無力、肌痛	關節僵硬、關節腫脹、肌肉骨骼僵硬、骨關節炎	—
腎臟和泌尿系統異常	—		夜尿、尿滯留		尿失禁
生殖系統和乳房異常	勃起功能障礙(包括射精不能、射精障礙)	骨盆疼痛	男性女乳症、乳房疼痛、睪丸萎縮、睪丸痛		



器官系統分類	非常常見	常見	不常見	罕見	發生率不明
全身性的不適和投藥部位狀況	無力	注射部位反應(包括紅斑、發炎及疼痛)、水腫	昏睡、周邊水腫、疼痛、寒顫、嗜睡	胸痛、站立困難、類流感疾病、發熱	全身不適
數值檢察		體重增加	丙胺酸轉胺酶(ALT)濃度上升、天門冬胺酸轉胺酶(AS T)濃度上升、血中肌酸酐上升、血壓上升、血中尿素上升、丙麩胺酸轉移酶血中濃度(GGT)上升、體重減少	血中鹼基磷酸酶上升	—

*此發生率乃依據常見於所有GnRH促進劑的類效應(class-effect)發生率。

**在患有腦下垂體腺瘤的病人第一次給藥後發生

*** 在上市後的期間，曾有接受GnRH類似物包括triptorelin之病人發生癲癇發作(seizures)/抽搐(convulsions)的通報。

剛開始注射緩釋劑型後的第一週，triptorelin會導致血中睪固酮濃度暫時升高。血液循環中睪固酮濃度上升初期，少部分病人(≤5%)的攝護腺癌徵兆與症狀會暫時惡化(腫瘤加劇(tumor flare))，通常泌尿道症狀(< 2%)及轉移性骨痛(5%)表現，且這可以透過症狀治療處理。這些症狀是暫時的且通常在1-2週內會消失。

疾病症狀惡化之零星個案，不論是泌尿道阻塞或腫瘤轉移導致的脊椎壓迫都曾發生。因此，有轉移性脊椎病灶及/或上泌尿道或下泌尿道阻塞的病人在治療最初幾週，應進行嚴密監測(見章節5)。

使用GnRH促進劑治療攝護腺癌可能會增加骨質流失並導致骨質疏鬆症及增加骨折的風險。

病人接受GnRH類似物治療有淋巴球數增加之報告。此繼發性淋巴細胞增多症(secondary lymphocytosis)很明顯地與GnRH引起之去勢有關，這似乎暗示著性腺荷爾蒙與胸腺退化(thymic involution)有關。

長期接受GnRH類似物併用放射療法的病人可能會有較多副作用，尤其是胃腸方面，此與放射療法有關。

女性的一般耐受性(見章節5)

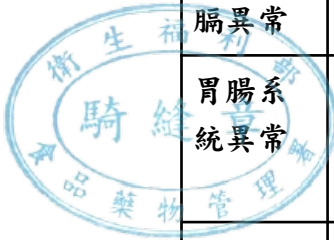
因為雌激素濃度下降，最常見的不良反應(≥10%女性)為頭痛、性慾減低、睡眠障礙、情緒改變、性交痛、痛經、生殖道出血、卵巢過度刺激症候群、卵巢肥大、骨盆痛、腹痛、外陰陰道乾燥、多汗、熱潮紅及無力。

以下通報的不良反應被認為至少可能與triptorelin治療有關，這些事件大多已知與生化或外科去勢有關。

不良反應的發生頻率分類如下：非常常見 (≥1/10)；常見 (≥1/100 ~ <1/10)；不常見

($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$)。上市後通報的不良反應發生率未知。因此，該通報列之發生率為 “不明”。

器官系統分類	非常常見	常見	不常見	發生率不明
免疫系統的異常		過敏		過敏性休克
代謝和營養失調			食慾下降、體液滯留	
精神方面異常	睡眠障礙(包括失眠)、情緒改變、性慾減低	憂鬱*、神經質	情緒不穩、焦慮、憂鬱**、方向感迷失	意識混亂
神經系統異常	頭痛	頭昏	味覺障礙、感覺遲鈍、昏厥、記憶受損、注意力受干擾、感覺異常、震顫	癲癇發作(seizures)/抽搐(convulsions)****
眼睛視力方面的異常			乾眼症、視力受損	視力障礙
內分泌系統的異常				腦下垂體中風***
耳朵與內耳方面的異常			眩暈	—
心臟異常			心悸	
血管異常	熱潮紅			高血壓
呼吸道、胸部和縱	—		呼吸困難、流鼻血	—



膈異常				
胃腸系統異常		噁心、腹痛、腹部不適	腹脹、口乾、脹氣、口腔潰瘍、嘔吐	腹瀉
皮膚和皮下組織異常	痤瘡、多汗症、皮脂漏		禿頭、皮膚乾燥、多毛症、指甲斷裂、搔癢、皮疹	血管神經性水腫、蕁麻疹
肌肉骨骼和結締組織異常		關節痛、肌肉痙攣、四肢疼痛	背痛、肌痛	肌肉無力
生殖系統和乳房異常	乳房不適、性交痛、生殖道出血(包括陰道出血及血崩)、卵巢過度刺激症候群、卵巢肥大、骨盆痛、外陰陰道乾燥	乳房痛	性交出血、膀胱脫垂、月經異常(包括痛經、不定期子宮出血及月經過多)、卵巢囊腫、陰道分泌物	閉經
全身性不適和投藥部位狀況	無力	注射部位反應(包括疼痛、腫脹、紅斑及發炎)、周邊水腫		發熱、全身不適—
數值檢察		體重增加	體重減少	血中鹼基磷酸酶上升、血壓上升

*長期使用。此發生率乃依據常見於所有GnRH促進劑的類效應(class-effect)發生率。

** 短期使用。此發生率乃依據常見於所有GnRH促進劑常見的類效應(class-effect)發生率。

***在患有腦下垂體腺瘤的病人第一次給藥後發生

**** 在上市後的期間，曾有接受GnRH類似物包括triptorelin之病人發生癲癇發作(seizures)/抽搐(convulsions)的通報。

治療初期因血中雌激素濃度暫時升高，因此子宮內膜異位的症狀如骨盆痛或痛經加劇的情形非常常見($\geq 10\%$)，這些症狀為暫時性且通常1-2週內會消失。

生殖道出血包含月經過多及不定期子宮出血，可能出現在第一次注射後的一個月。

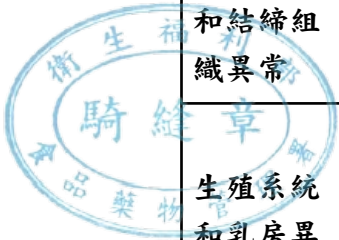
長期使用GnRH類似物可導致骨質流失，此為骨質疏鬆症的風險因子。

兒童的一般耐受性(見章節5)

不良反應的發生頻率分類為如下：非常常見 ($\geq 1/10$)；常見 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$)；不常見 ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$)。上市後通報的不良反應發生率未知。因此，該通報列之發生率為“不明”。

陰道出血有可能在第一次注射當月發生。

器官系統分類	非常常見	常見	不常見	發生率不明
免疫系統異常		過敏	—	過敏性休克
代謝和營養失調			肥胖	
精神方面異常			情緒改變	情緒不穩、憂鬱、神經質
神經系統的異常		頭痛		自發性顱內高壓（假性腦瘤）（請參閱第5.1節） 癲癇發作(seizures)/抽搐(convulsions)*
眼睛視力方面的異常			視力受損	視力障礙
血管異常		熱潮紅		高血壓
呼吸道、胸部和縱膈異常			流鼻血	
胃腸系統異常		腹痛	嘔吐、便秘、噁心	
皮膚和皮下組織異常		痤瘡	瘙癢、皮疹、蕁麻疹	血管神經性水腫
肌肉骨骼			頸痛	肌痛



和結締組織異常				
生殖系統和乳房異常	陰道出血 (包括陰道出血)、停藥性出血、子宮出血、陰道分泌物、陰道出血(包括點狀出血)		乳房痛	
全身性的不適和投藥部位狀況		注射部位反應(包括：注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位發炎)	全身不適	
數值檢察		體重增加		血中泌乳素(prolactin)上升、血壓上升

* 在上市後的期間，曾有接受GnRH類似物包括triptorelin之病人發生癲癇發作(seizures)/抽搐(convulsions)的通報。

兒童族群的長期耐受性：

在一項長期臨床試驗 (NCT00909844)中納入35位病人(包括34位女童和1位男童)，年齡範圍4至10.4歲，接受triptorelin PR 11.25 mg治療（最多4年）。在試驗期間，超過半數病人（20位病人：57.1%）通報至少一件不良事件，其中最常發生的為腹痛（17.1%）、注射部位疼痛（11.4%）、頭痛和熱潮紅（各8.6%）。整體而言，安全性特性與其他中樞性早熟（central precocious puberty, CPP）的狀況相似。

疑似不良反應之通報

於藥品上市後通報疑似不良反應是很重要的。這可使藥物的利益/風險平衡獲得持續監測。醫療專業人員應透過全國通報系統 ([https:// adr.fda.gov.tw](https://adr.fda.gov.tw)) 通報疑似不良反應。

9 過量

若發現藥物使用過量，必須根據症狀處置治療。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

藥理分類：促性腺激素釋放荷爾蒙類似物

ATC代碼：L02AE04

10.2 藥效藥理特性

Triptorelin 為天然促性腺激素釋放荷爾蒙(GnRH)的一種合成性decapeptide類似物。

人體和動物試驗的結果顯示，在開始刺激後，長期施打triptorelin會抑制促性腺激素的分泌，進

而壓抑睪丸和卵巢的功能。

注射Diphereline PR 11.25mg初期時，黃體生成素(LH)和濾泡刺激素(FSH)的血中濃度會升高，進而造成男性的睪固酮或女性的雌二醇血中濃度遽升(flare up)。繼續治療後，大約在注射藥物20天後及主成分持續釋放的期間，LH和FSH的濃度會降低，因而導致睪固酮或雌二醇血中濃度降至如同於手術去勢後的濃度。

10.3 臨床前安全性資料

Triptorelin在體外或體內試驗中未見突變性。給予小鼠6 毫克/公斤Triptorelin，追蹤18個月後未見致癌性。一項為期 23 個月的大鼠致癌性研究顯示，在每個劑量水平下，良性腦垂體瘤的發生率幾乎為 100%，進而導致過早死亡。大鼠腦垂體瘤發病率增加是與GnRH促進劑治療相關的常見副作用。其臨床相關性尚不清楚。

11 藥物動力學特性

病人於肌肉注射Diphereline P.R. 11.25mg 後大約3小時，triptorelin會達到最高血中濃度。過了第一個月期間的濃度下降期後，triptorelin血中濃度會維持穩定直到注射後第三個月結束為止。在一項針對男性進行皮下注射的試驗中，triptorelin的最高血中濃度大約會於注射後4.5小時達到(Tmax中位數為4.5小時)。皮下注射3個月後的triptorelin殘留濃度(Cmin)為0.063 ng/ml。

12 臨床試驗資料

攝護腺癌

一項為期6個月的開放性、非對照、多中心、第3期臨床試驗共納入126名晚期攝護腺癌病人，以評估Diphereline P.R. 11.25 m皮下注射之療效(每3個月注射一劑)。

在四週後，97.6%的受試者達到去勢(睪固酮濃度< 50 ng/dL) (95% CI : [93.2 ; 99.5])，且96.6%的受試者於第6個月仍維持去勢狀態(95%CI : [91.6 ; 99.1])(共同主要指標)。受試者於治療第一個月內達到去勢，且在6個月內的每次測量均維持去勢效果的機率為96% (95% CI [0.92 , 0.99])。

Triptorelin治療期間，攝護腺特異抗原(PSA)濃度中位數於第1個月降低了64.2%，並於第6個月降低達96.0%(次要指標)。PSA濃度中位數自第2個月起至試驗結束均維持在正常範圍(0 - 4 ng/mL)內。

在一項納入970名高危險局部或局部晚期攝護腺癌病人(主要為T2c-T4病人，還有一些病理學上患有區域淋巴結疾病的T1c-T2b病人)、其中483人被分配到併用放射療法實施短期雄性素抑制(6個月)的治療、487人被分配到長期療法(3年)的第三期隨機分配臨床試驗中，一項針對與放射療法併用且於放射療法結束後繼續投予GnRH促進劑(主要是triptorelin [62.2%] 或goserelin [30.1 %]) 作為荷爾蒙治療之不劣性分析，對其短期和長期療程進行了比較。

整體而言，「短期荷爾蒙治療」組和「長期荷爾蒙治療」組在5年時的總死亡率分別為19.0%和15.2%，且相對風險為1.42 (上限單邊95.71% CI = 1.79 ; 雙邊95.71% CI = [1.09;1.85]，不劣性 p值= 0.65，而治療組間差異的事後檢定p = 0.0082)。

在「短期荷爾蒙治療」和「長期荷爾蒙治療」組中，特別與攝護腺有關的5年死亡率分別為4.78%和3.2%，相對風險為1.71 (CI 95% [1.14至2.57]，p = 0.002)。

這些試驗的結果顯示，放射療法後施行3年雄性素去除療法，會優於放射療法後施行6個月雄性素去除療法。適用於高風險局部性攝護腺癌的證據，是依據已發表的放射療法併用GnRH類似物之試驗。

過去曾分析來自七項已發表試驗的臨床試驗(EORTC 22961、EORTC22991、EORTC 22863、RTOG 85-31、RTOG 92-02、RTOG 86-10 和 D'Amico et al., 2008)，這些試驗全都顯示GnRH類似物與放射療法的併用有益處。但在已發表的試驗中，無法針對局部晚期攝護腺癌和高風險局部性攝護腺癌這兩種適應症，對個別試驗族群作明確區分。

對於去勢抗性轉移性攝護腺癌 (metastatic castration resistant prostate cancer) 之病人，臨床試驗已顯示使用GnRH類似物(如triptorelin)合併給予abiraterone acetate (雄性素合成抑制劑) 或 enzalutamide (雄性素受體功能抑制劑) 是有益處的。

子宮內膜異位症

女性持續注射Diphereline P.R. 11.25m會抑制雌激素的分泌，因此可使異位的子宮內膜組織得以休息。

兒童族群-性早熟

兩性的腦下垂體促性腺細胞過度活躍受到抑制時，都會表現出雌二醇或睪固酮分泌受到抑制、LH峰值濃度降低，以及身高年齡/骨齡比獲得改善。

初期的性腺刺激可能導致生殖器少量出血，這可給予medroxyprogesterone或cyproterone acetate治療。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

藥粉裝於4 ml玻璃小瓶(第I類玻璃)附有瓶塞(合成橡膠(elastomer))及瓶蓋(鋁質)，2 ml溶劑裝於安瓿(玻璃製)；每盒含有1個玻璃小瓶、1個安瓿、1支注射器和3支注射針。

13.2 效期

3年

配製後: 立刻注射

13.3 儲存條件

儲存溫度不可高於25°C。

13.4 儲存注意事項

藥品配製後儲存條件，參見13.2節

14 病人使用須知

將藥粉懸浮於特定溶劑中並輕輕震搖直到形成均質的乳狀懸浮液，配製好後必須立刻注射 (必須嚴格遵照以下所述和仿單中的配製說明)。

單次使用。任何未使用的懸浮液應予丟棄。

藥粉和2 ml mannitol溶劑混合成懸浮液：

使用配製用的注射針 (沒有安全裝置)，此為其中一支注射針，將所有溶劑抽出至所附的注射器內並將溶劑注入含有藥粉的玻璃小瓶內。玻璃小瓶應輕輕震搖使藥粉完全混合形成均質的乳狀懸浮液。然後將懸浮液抽回注射器內。此時注射針應予以更換，懸浮液應使用特定的注射針立刻進行注射：

- 38 mm長度針頭 (20 G)附有安全裝置用於臀肌之肌肉注射 (男性、女性、兒童)
- 25 mm長度針頭 (20 G)附有安全裝置用於腹部或大腿的皮下注射 (僅適用於男性)

若懸浮液配製好後沒有立刻注射，則必須丟棄。見章節6.3。



使用過的注射針應丟入指定的尖銳容器內。任何剩餘的藥品應予以丟棄。

使用過的注射針、任何未使用的懸浮液或其他廢棄物都應依照當地要求丟棄。

15 其他

DATE OF REVISION OF THE TEXT: 2024-Apr (CCDS V8)

製造廠

IPSEN PHARMA BIOTECH (放射線滅菌廠)	ETABLISSEMENT GAMMASTER, MIN 712 ARNAVAUX, 13323 MARSEILLE CEDEX 14, FRANCE
IPSEN PHARMA (國外許可證持有者)	65 QUAI GEORGES GORSE, 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT, FRANCE
IPSEN PHARMA BIOTECH (製造廠)	PARC D'ACTIVITES DU PLATEAU DE SIGNES-CHEMIN D'EPARTEMENTAL N'402-83870 SIGNES-FRANCE
CENEXI (溶劑製造廠)	52, RUE MARCEL ET JACQUES GAUCHER 94120 FONTENAY-SOUS-BOIS FRANCE

藥商

法商益普生股份有限公司台灣分公司	台北市信義區松仁路89號13樓(D室)
------------------	---------------------