

柳菩林一個月持續性藥效皮下注射劑3.75毫克

Leuplin Depot 1M 3.75mg S.C. Injection

衛署藥輸字第 025934 號

限由醫師使用

版本日期 2025-03-14

1 性狀

1.1 有效成分及含量

本品為白色的凍晶注射劑，每一組含有Leuprorelin acetate 3.75毫克。

有效成分的物理化學的性質

構造式(胺基酸序列)：

5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NH-CH₂-CH₃·CH₃COOH

一般名：Leuprorelin acetate [JAN]

化學名：5-oxo-prolyl-histidyl-tryptophyl-seryl-tyrosyl-D-leucyl-leucyl-arginyl-N-ethyl-prolinamide monoacetate

分子式：C₅₉H₈₄N₁₆O₁₂·C₂H₄O₂

分子量：1269.45

性狀：Leuprorelin acetate為白色~略帶黃白色的粉末。極易溶於水或冰醋酸(100)，可溶於甲醇或乙醇(95)，略溶於無水酒精(99.5)，殆不溶於Acetonitrile或乙醚。

1.2 賦形劑

每一組(Kit)中含有下列賦形劑：

Copolymer (DL-Lactic acid/Glycolic acid) (3:1).....33.75 mg

D-Mannitol.....6.6 mg

注射液部分：

D-Mannitol.....50 mg

Carmellose sodium.....5 mg

Polysorbate 80.....1 mg

Water for injection add to.....1 ml

本品為套組製劑其中包括粉末劑部份與注射液部分(1 ml懸浮用注射溶液)。每1 ml懸浮用注射溶液含注射用水、Mannitol 50 mg、CMC-Na 5 mg及polysorbate 80 1 mg等賦形劑。

本品以所添附的懸濁用溶解液1ml懸濁後，pH為6.0~7.5，對生理食鹽水的滲透壓之比約為1。

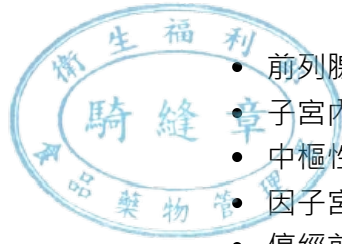
1.3 劑型

凍晶乾粉注射劑

1.4 藥品外觀

本品為白色的凍晶注射劑並附有一懸浮用注射液。

2 適應症



- 前列腺癌舒緩治療。
- 子宮內膜異位。
- 中樞性性早熟症。
- 因子宮肌瘤引起之經血過多及貧血而預計進行手術切除者。
- 停經前乳癌。

3 用法及用量

3.1 用法用量

子宮內膜異位

通常每4週皮下注射Leuprorelin acetate 3.75mg一次，在月經開始的第1~5天打第一針，推薦治療期為6個月。

因子宮肌瘤引起之經血過多及貧血而預計進行手術切除者

使用本品時建議不超過三個月。通常每4週皮下注射Leuprorelin acetate

1.88~3.75mg一次，依病人的症狀可適度調整用量。在月經開始的第1~5天打第一針。

前列腺癌及停經前乳癌

通常每4週皮下注射Leuprorelin acetate 3.75mg一次。

中樞性性早熟症

初次建議量為<20 kg：1.88 mg；≥20 kg：3.75 mg；未達充分效果時，<20 kg者可由1.88 mg增量至3.75 mg；≥20 kg 者可由3.75 mg增量至7.5 mg。施打方式為每4週皮下注射一次。

3.2 調製方式

當投與Leuplin套組時，應將所有容量的懸濁用注射溶液以推進器壓入粉劑部分，當充分懸濁後才可注射。且使用本品須保持注射針頭朝上，小心以免產生氣泡。

因使用Leuplin套組無法調整劑量，所以應使用在需要一次使用完全部劑量的病人身上。

4 禁忌

(對下列病人請勿投與)

子宮內膜異位、子宮肌瘤、中樞性性早熟：

1. 對本品的成分或合成性LH-RH及LH-RH同族體曾發生過敏症者。
2. 已懷孕或可能懷孕的婦人，哺乳中的婦人(請參考第6.1節)
3. 未經診斷的異常陰道出血的病人。【有罹患惡性疾病的可能】

停經前乳癌：

1. 對本品的成分或合成性LH-RH及LH-RH同族體曾發生過敏症者。
2. 已懷孕或可能懷孕的婦人，哺乳中的婦人(請參考第6.1節)

前列腺癌：

對本品的成分或合成性LH-RH及LH-RH同族體曾發生過敏症者。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

高血糖和糖尿病：曾有報告指出，GnRH促進劑類藥品可能會增加男性病人發生高血糖或發展出糖尿病之風險。因此，應根據現階段臨床常規，監測並控制病人之血糖。

心血管疾病：曾有報告指出，GnRH促進劑類藥品可能會增加男性病人發生心臟猝死、中風或心肌梗塞之風險。因此，應根據現階段臨床常規，監測並控制病人心血管疾病之發生。

5.1.1 適應症的注意事項

子宮肌瘤

請留意本品對子宮肌瘤的治療並非根治療法，原則上適用於需手術的病人，以作為在手術前的保存療法，以及停經前的保存療法。此外，於投與初期，對下腹痛及腰痛不具有明顯效果，於此期間請考慮適當的對症療法。

停經前乳癌

因為有關本品用於手術後的輔助療法，有效性、安全性尚未確立，故不以治療手術後的復發而投與本品。

初次使用本品時，應先確認荷爾蒙接受器功能是否存在。若荷爾蒙接受器功能不存在，則不可使用本品。

中樞性性早熟

中樞性性早熟被定義為提早出現青春期腦下垂體 - 性腺刺激相關的第二性徵(一般為女孩小於8歲和男孩小於9歲)。它可能會表現出顯著的骨齡超前並導致成年身高降低。

在開始治療前應先檢查血液中促黃體生成素(LH)(基值或以GnRH類似物刺激後之值)、性類固醇激素及骨齡與實際年齡的評估，以確認中樞性性早熟的臨床診斷。基礎的評估應包括身高和體重的測量，大腦的影像診斷(以排除顱內腫瘤)，骨盆腔/睪丸/腎上腺超音波(以排除類固醇分泌腫瘤)，人類絨毛膜促性腺激數值(以排除人類絨毛膜促性腺激素分泌腫瘤)及腎上腺皮質類固醇的測量(以排除先天性腎上腺皮質增生症)。

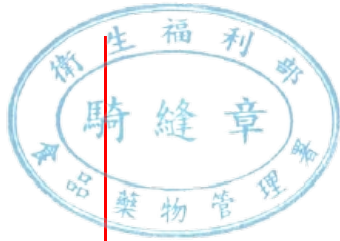
5.1.2 用法用量的注意事項

共通

本品為作用持續4週的緩釋性製劑，若投與間隔超過4週時，因為腦下垂體—性腺軸的刺激作用，而使得血清中性腺荷爾蒙濃度暫時性上昇，有時臨床症狀會有暫時性的惡化之虞，故請遵守每4週投與一次的用法。

子宮內膜異位、子宮肌瘤

- 一般而言，隨著投與量的增加，副作用的出現率有增高的傾向。在決定投與之際，請留意體重及子宮腫大的程度等。(請參考第12節)



- 於治療之際，須先確認未懷孕之後，由月經週期的第1~5天開始投與。此外，於治療期間中，應採取非荷爾蒙的避孕法。
- 基於本品的estrogen降低作用，有時會發生骨質密度的降低，故原則上投與勿超過6個月(當投與超過6個月時，其安全性尚未確立)。此外，不得已需長期投與及有必要再投與時，應儘可能檢查骨質密度，並慎重投與。

停經前乳癌

- 於治療之際，須先確認未懷孕，於治療期間中，應採取非荷爾蒙的避孕法。
- 因為基於estrogen的降低作用，有時會發生骨質密度的降低，故當有需要長期投與時，應儘可能檢查骨質密度，並慎重投與。

5.1.3 使用上的注意事項

1. 慎重投與 (對下列病人請慎重投與)

子宮內膜異位、子宮肌瘤、停經前乳癌

有黏膜下肌瘤的病人。【出血症狀有時會惡化(請參考2.重要的注意事項)。】

前列腺癌

已經呈現出脊髓壓迫感或泌尿道阻塞所引起的腎功能障礙病人，和有新發生此等症狀之虞的病人。【伴隨首次投與初期的血清testosterone濃度的上昇，原疾病的症狀有惡化的可能性】

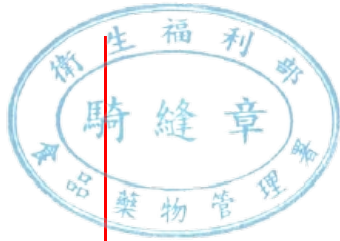
2. 重要的注意事項

子宮內膜異位

1. 於投與之際，應留意與類似疾患(惡性腫瘤)的鑑別，當於投與期間中腫瘤變大，或臨床症狀未見改善時，請中止投與。
2. 於第一次使用初期，因為伴隨腦下垂體—性腺軸的刺激作用，而使得血清中estrogen濃度暫時性上昇，臨床症狀有時會出現暫時性的惡化，但通常繼續治療後，此現象即可消失。
3. 因為偶會出現像更年期障礙一樣的抑鬱狀態，故應充分觀察病人的狀態。(請參考第8.1節)

子宮肌瘤

1. 於投與之際，應留意與類似疾患(惡性腫瘤)的鑑別，當於投與期間中腫瘤變大，或臨床症狀未見改善時，請中止投與。
2. 對黏膜下肌瘤的病人投與時，因為有時會引起出血症狀，故應當充分觀察，當出現異常時應採取適當的處置。此外，應請病人留意此事，當出血症狀惡化時，請和醫事人員聯絡。
3. 於第一次使用初期，因為伴隨腦下垂體—性腺軸的刺激作用，而使得血清中estrogen濃度暫時性上昇，臨床症狀有時會出現暫時性的惡化，但通常繼續治療後，此現象即可消失。



4. 因為偶會出現像更年期障礙一樣的抑鬱狀態，故應充分觀察病人的狀態。(請參考第8.1節)

停經前乳癌

1. 因本品為治療內分泌之藥物，因此在治療停經前乳癌時，需考量病人是否有足夠知識及癌症治療經驗的醫生監視下使用本品。
2. 本品在第一次使用初期，因為伴隨腦下垂體—性腺軸的刺激作用，而使得血清中estrogen濃度暫時性上昇，有時會出現短暫性骨骼疼痛現象，在出現此症狀時，應使用對症療法。
3. 投與本品後，若未能獲得抗腫瘤效果而疾病仍進行時，請中止投與。
4. 因為偶會出現像更年期障礙一樣的抑鬱狀態，故應充分觀察病人的狀態。(請參考第8.1節)

前列腺癌

1. 因本品為治療內分泌之藥物，因此使用在治療前列腺癌時，需考量病人是否有足夠知識及癌症治療經驗的醫生監視下使用本品。
2. 本品在第一次使用初期，因為伴隨腦下垂體—性腺軸的刺激作用，而使得血清中testosterone濃度暫時性上昇，有時會出現短暫性骨骼疼痛現象，在出現此症狀時，應使用對症療法。另外，亦可能出現泌尿道阻塞或脊髓壓迫感，故應慎重投與，在投與後的一個月內應密切觀察，若出現此等症狀時，應採取適當的處置。

中樞性性早熟症

1. 於第一次使用初期，因為伴隨腦下垂體—性腺軸的刺激作用，而使得血清中性腺荷爾蒙濃度暫時性上昇，臨床症狀有時會出現暫時性的惡化，但通常繼續治療後，此現象即可消失。
2. 於本品的投與期間，應定期進行LH-RH試驗，當未能達到對血中LH及FSH的抑制效果時，請中止投與。
3. 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。

5.1.4 使用時應注意事項

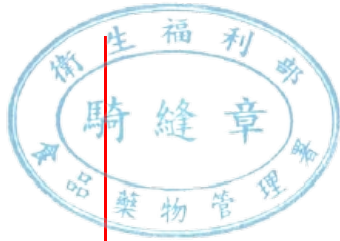
共通

- (1) 投與途徑：請使用於皮下注射。

【靜脈注射時有引起血栓症之虞】

- (2) 投與方法：

- 請使用25號的注射針頭。



- 皮下注射時，要注意下列事項：
 - 注射部位為上臂部、腹部、臀部的皮下處。
 - 注射部位應每次變換，勿對同一部位反覆注射。
 - 應確認注射針勿進入血管。
 - 應對病人指示，注射部位勿搓揉。

(3)調製方法：

- 使用時才調製，懸濁後請立即使用。
- 當懸濁液的粒子發生沈降時，以不起泡的程度振搖之，使粒子充分再懸濁後使用。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

子宮內膜異位、子宮肌瘤、停經前乳癌、中樞性性早熟症

對孕婦或可能懷孕的婦人請勿投與【曾有LH-RH同族體引起流產的報告，而且於本品的動物實驗中，曾出現胎兒死亡率增加及胎兒體重降低的情形(大白鼠及兔子)，也曾觀察到胎兒骨骼異常有增加的傾向(兔子)。Leuprorelin acetate也被觀察到移行至母乳中(大白鼠)】。

6.4 小兒

中樞性性早熟症

本品對早產兒、新生兒、乳兒的安全性尚未確立。

7 交互作用

子宮內膜異位、子宮肌瘤

併用藥物的注意事項 (與下列藥物併用時請慎重投與)

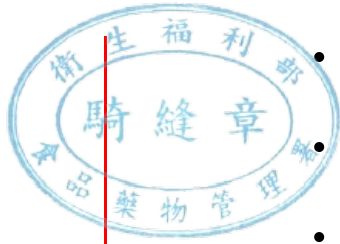
藥物名稱	表徵、症狀及處理方法	機轉及危險因子
性荷爾蒙製劑Estradiol同族體、Estrinol同族體、結合型Estrogen製劑、estrogen及progesteron的合併製劑、混合型性荷爾蒙等	本品的作用可能會降低。	本品藉由抑制性荷爾蒙的分泌，而產生治療效果，因此，投與性荷爾蒙製劑可能會降低本品的治療效果。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

共通

- 當發生間質性肺炎(<0.1%)，伴隨發熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X光檢查異常等症狀，應充分觀察病人的狀態。當出現異常時，應採取皮質類固醇等適當的處置。
- 當發生過敏性症狀(<0.1%)，應仔細問診，於投與後充分進行觀察，當出現異常時，應採取適當的處置。



- 肝功能異常或黃疸伴隨AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等症狀可能會發生(發生率不明)，因此需細心觀察，若有異常現象出現時，應採取適當的處置。
- 可能會發生糖尿病或使糖尿病惡化(發生率不明)，若有異常現象出現時，應採取適當的處置。
- 因為有報告稱，於腦下垂體腺瘤病人曾發生腦下垂體中風(發生率不明)，故於初次投藥後不久，就出現頭痛、視力、視野障礙等症狀時，應進行檢查，並做外科的治療等適當的處置。
- 有可能發生血栓性栓塞(頻率未知)，例如：心肌梗塞、腦栓塞、靜脈栓塞、肺栓塞。因此應密切觀察，如有發生任何異狀，應做適當處置，例如停止服藥。

子宮內膜異位、子宮肌瘤、停經前乳癌

起因於estrogen的降低，有時會出現像更年期障礙一樣的抑鬱狀態(0.1%~<5%)，故應充分觀察病人的狀態。

前列腺癌

- 曾有出現抑鬱狀態的報告(<0.1%)，故應充分觀察病人的狀況。
- 因為伴隨腦下垂體—性腺軸的刺激作用，而使得testosterone濃度上昇；有時會出現骨路疼痛的暫時性惡化、泌尿道阻塞與脊髓壓迫感(≥5%)，在出現此等症狀時，應採取對症療法適當的處置。
- 有可能發生心衰竭情形(0.1~<5%)，因此需密切觀察。如有發生任何異狀，應做適當處置，例如停止服藥。

中樞性性早熟症

以下二試驗柳菩林的劑量均為：

<20 kg：起始劑量1.88 mg，未達充分效果時可增至3.75 mg。

≥20 kg：起始劑量3.75 mg，未達充分效果時，可增量至7.5 mg。

施打方式為每4週皮下注射一次。

- 在一項評估每二十八天皮下注射柳菩林注射劑 3.75 毫克，治療中樞性性早熟之藥物動力學、藥效及耐受性實驗，主要的安全性發現如下：大部份兒童體重平均增加5公斤，9%的兒童會出現潮熱，32%的兒童會出現頭痛情形。

局部耐受度：

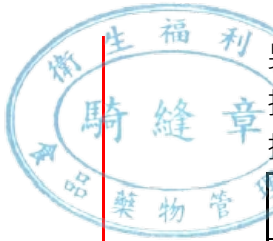
曾有六個兒童發生注射部位的傷害，只有兩例重複發生而需要停止治療。其中一位兒童，儘管加倍藥劑劑量，其血液中仍檢測不到柳菩林並伴有局部發炎現象。

- 在一個多中心，前瞻性，開放式非比較型的第三期臨床試驗，依照體重給予中樞性早熟的女性病人皮下注射柳菩林注射劑一個月，評估其有效性及耐受度，主要的安全性發現如下：

在治療期間藥品相關的副作用，包括研究者評估與此實驗藥物的相關性為確定、或許、可能或視情況可能或未經評估的副作用其相關性發生率為20/40人(50%)。

藥品相關的主要副作用為性早熟症狀(包括五位陰道出血，三位陰道分泌，一位乳房腫大)及八位注射部位的疾病。

77件藥物相關的副作用中有73件(94.8%)為輕度或中度。被判定為確定或或許相關的有53件。在注射1481次後，有39個注射部位疾病的事件發生及12個性早熟症狀。(陰道出血，陰道分泌物及乳房腫大)



另兩項或許或確定與實驗藥品相關的不良事件，為可能加重病人原有的情緒不穩定及抑鬱情形。其他藥品相關的藥物不良事件評估為可能(10件)或視情況可能(13件)。無法提供類感冒症狀病人的評估。個別藥品相關不良反應數據依器官分類如下表：

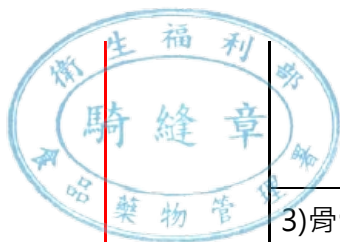
藥品相關不良反應依系統器官分類				
	病人數(總數=40)		事件數(總數=77)	
	數量	%	數量	%
注射部位疾病	8	20.0	40	51.9
生殖系統疾病 (女性)	7	17.5	17	22.1
皮膚及附屬器官疾病	4	10.0	5	6.5
中樞及週邊神經系統疾病	3	7.5	3	3.9
精神疾病	3	7.5	5	6.5
消化系統疾病	2	5.0	2	2.6
心臟系統疾病	1	2.5	1	1.3
全身的一般疾病	1	2.5	4	5.2
總數*	20	50.0	77	100
注射部位疾病	8	20.0	40	51.9

*有些病人有一個以上的系統器官不良事件。

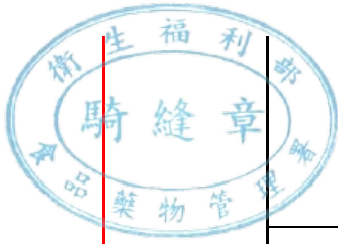
8.2 臨床試驗經驗

子宮內膜異位、子宮肌瘤、停經前乳癌、中樞性性早熟症

	≥ 5%	0.1% - < 5%	< 0.1%	頻率不明※
1)Estrogen降低導致的症狀	潮熱感、熱感、肩僵硬、頭痛、失眠、眩暈、發汗等症狀	性感減退、發冷、視覺障礙、情緒不穩等症狀		
2)女性生殖系統		子宮出血、陰道乾燥、性交疼痛、陰道炎、分泌物增加、卵巢過度		



		刺激、乳房疼痛、腫脹或萎縮等症狀。		
3)骨骼肌肉系統	關節痛、骨骼疼痛等疼痛症狀	手指及其他關節僵硬、腰痛、肌肉疼痛、肌肉痙攣、骨質密度的降低、血清磷上昇和高血鈣等症狀		
4)皮膚		青春痘、皮膚乾燥、脫毛、多毛及指甲異常等症狀		
5)精神神經系統		想睡、不安感、記憶力減退、注意力降低及知覺異常等症狀		
6)過敏症		發疹、搔癢等症狀		
7)肝臟 註1)		AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、 γ -GDP、Bilirubin上昇等症狀	黃疸	
8)消化系統		出現噁心、嘔吐、食慾不振、腹痛、腹部脹滿感、下痢、便秘、口腔炎、口渴等症狀		
9)心臟血管系統		心悸亢進、血壓昇高等症狀		
10)血液		紅血球增加、貧血、白血球		



		減少、血小板減少、部分thromboplastin時延長等症狀		
11)泌尿系		頻尿、排尿困難、BUN上昇等症狀		
12)投與部位 註1, 2)		疼痛、硬結、發紅等現象		注射部位的反應，例如膿瘍，腫脹，潰瘍，瘙癢，肉芽腫，腫塊，發熱及壞死
13)其他		疲勞、倦怠感、虛弱、口唇和四肢麻痺、Carpal Tunnel症候群、耳鳴、聽力衰退、胸部不舒適感、水腫、體重增加、下肢痛、呼吸困難、發熱、總膽固醇、LDL膽固醇及三酸甘油脂上昇、高鉀血症等症狀	體重減輕、味覺異常、甲狀腺功能異常等症狀	癲癇發作 (seizures)/抽搐 (convulsions)

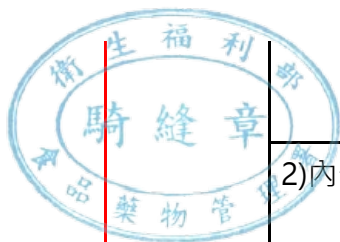
*:頻率不明*因這些都是來自自發性報告。

註1) 應留意觀察。

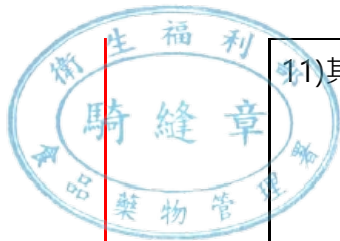
註2) 曾有報告在投與90 µg/kg或更高劑量的中樞性性早熟的74名病人中有8例 (10.8%) 觀察到注射部位的反應。

前列腺癌

	≥ 5%	0.1% - < 5%	< 0.1%	頻率不明※
1)肝臟 註1)	LDH上昇	AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALP上		



		昇、黃疸等症狀		
2)內分泌系	身體、臉上潮熱感、熱感	頭痛、失眠、顏面潮紅、眩暈、發汗、性慾降低、陽萎、女性化乳房、睪丸萎縮、會陰有不快感等症狀		
3)骨骼肌肉系		關節痛、骨骼疼痛、肩、腰、四肢等的疼痛及步行困難、手指及其他關節僵硬等症狀	肌肉疼痛、骨質密度的降低等症狀	
4)皮膚		皮膚炎、頭部長毛等症狀		
5)泌尿系		頻尿、血尿、BUN上昇等症狀		
6)心臟血管系		心電圖異常、心胸比增大等現象		
7)血液		貧血、血小板減少等症狀		
8)消化系		噁心、嘔吐、食慾不振或便秘等症狀		
9)過敏症		皮疹、搔癢等症狀		
10)投與部位		疼痛、硬結、發紅等現象		注射部位的反應，例如膿瘍，腫脹，潰瘍，瘙癢，肉芽腫，腫塊，發熱及壞死



11)其他		浮腫、胸部壓迫感、發冷、疲勞感、口唇和四肢麻痺、體重增加、知覺異常、聽力衰退、耳鳴、發熱及總膽固醇、三酸甘油脂、尿酸的上升、高鉀血症、血糖上升等症狀	虛弱感	癲癇發作 (seizures)/抽搐 (convulsions)
-------	--	--	-----	----------------------------------

*:頻率不明*因這些都是來自自發性報告。

註1) 應留意觀察。

8.3 上市後經驗

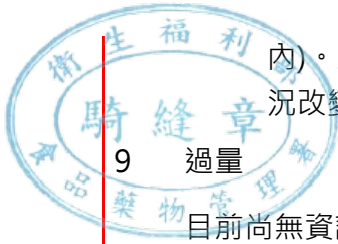
副作用包括異常的臨床檢查值，各適應症及不同監視期間的副作用發生率如下表所示。

適應症	核准前監視	上市後監視本品使用的結果
子宮內膜異位	86.3% [472/547]	31.1% (803/2,586) (1998年12月之前)
子宮肌瘤	83.5% [344/412]	19.4% (485/2,498) (2000年12月之前)
停經前乳癌	64.0% [64/100]	11.6% (34/292) (2008年12月之前)
前列腺癌	47.5% [75/158]	10.3% (127/1,232) (1998年12月之前)
中樞性早熟症	20.8% [22/106]	3.5% (3/85) (1998年12月之前)

括弧中：出現副作用的病例數/接受安全性評估的病例數

第8.1與8.2節所列出的副作用皆已於上述的監視或自發性的報告中獲知。
因本品為緩釋劑型，因此必須觀察病人的反應至少到最後一劑藥效結束。

在上市後監視中，使用GnRH agonist後曾有發生腦下垂體中風(pituitary apoplexy)的罕見案例報告，這些案例中大多數病人被診斷出罹患腦下垂體腺瘤(pituitary adenoma)。而腦下垂體中風多發生在使用第一劑的二週內，有一些則很快發生(1小時



內)。腦下垂體中風的症狀呈現突發性頭痛、嘔吐、視覺變化、眼部肌肉麻痺、精神狀況改變，有時出現心血管衰竭。發生腦下垂體中風時，需要立即的醫療照顧。

9 過量
目前尚無資訊。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

當反覆投與高用量的LH-RH或高活性LH-RH同族體Leuporelin acetate時，除了首次投與後不久可觀察到暫時性腦下垂體—性腺系刺激作用(急性作用)外；其後，於腦下垂體促性腺激素的形成及釋出皆會降低，進而卵巢及睪丸對促性腺激素的反應性也會降低，此會導致estradiol及testosterone形成能力的降低(慢性作用)。Leuporelin acetate釋出LH的活性約為LH-RH的100倍，其腦下垂體—性腺機能抑制作用比LH-RH強。

Leuporelin acetate為高活性的LH-RH同族體，具有強力的腦下垂體—性腺機能抑制作用，其理由是Leuporelin acetate與LH-RH相比較時，對蛋白質分解酵素的抵抗性較強，同時，前者對LH-RH接受體具有高的親和性。再者，因為本品是緩釋性製劑，可將Leuporelin acetate連續地釋出至血中，有效地導致卵巢及睪丸的反應性降低，顯示優異的腦下垂體—性腺機能抑制作用。

10.2 藥效藥理特性

對性腺荷爾蒙的抑制作用

1. 對子宮內膜異位、子宮肌瘤、停經前乳癌病人，藉著每4週皮下投與一次，則血清estradiol濃度大約可降低至接近停經期的濃度，被認為具有卵巢機能抑制作用，通常排卵會受到抑制，月經會停止。
2. 對前列腺癌病人，藉著每4週皮下投與一次，則血清testosterone濃度持續地降低至去勢濃度，被認為具有藥物的去勢作用。
3. 對中樞性早熟症的女孩及男孩，藉著每4週皮下投與一次，則血清性腺荷爾蒙的濃度可降低至青春期前的濃度，被認為對二次性徵的進行具有抑制作用。

10.3 臨床前安全性資料

所有適應症共通

分別對大白鼠皮下注射Leuporelin acetate 0.8, 3.6及16mg/kg/4週(計一年)，Leuporelin acetate水溶液0.6, 1.5及4mg/kg/日(計二年)實驗報告曾發現有腦下垂體良性腫瘤。

子宮內膜異位、子宮肌瘤、停經前乳癌、中樞性早熟症

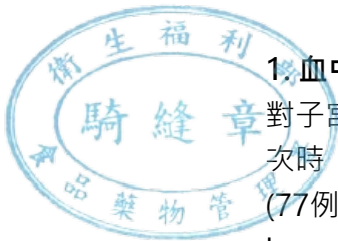
曾有投與本品後發生靜脈血栓症、肺塞栓症的報告。

前列腺癌

曾有投與本品後發生腦梗塞、靜脈血栓症、肺塞栓症的報告。

11 藥物動力學特性

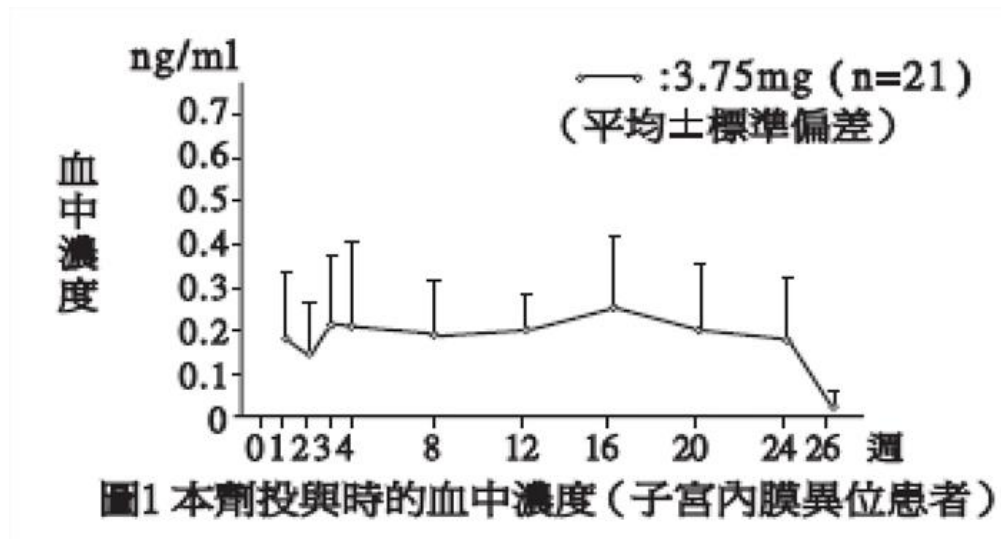
11.1 子宮內膜異位



1. 血中濃度

對子宮內膜異位病人，每4週皮下投與Leuporelin acetate 3.75mg一次，總共投與六次時，Leuporelin acetate原形的血中濃度如圖1所示。此外，由對子宮內膜異位病人(77例)，每4週皮下投與Leuporelin acetate 3.7mg一次，總共投與六次時，Leuporelin acetate原形與代謝物M-I*合計的血中濃度來看時，本品被認為無蓄積性。

*Tyr-D-Leu-Arg-Pro-NHC₂H₅



2. 尿中排泄

對子宮內膜異位病人，每4週皮下投與Leuporelin acetate 3.75mg一次，總共投與六次時，初次投與後24小時及第六次投與後24小時的Leuporelin acetate原形與代謝物M-I的尿中排泄率如下表所示。

初次投與後24小時		第六次投與後24小時	
原形	M-I	原形	M-I
1.1 (8)	1.1 (8)	1.3 (7)	1.3 (7)

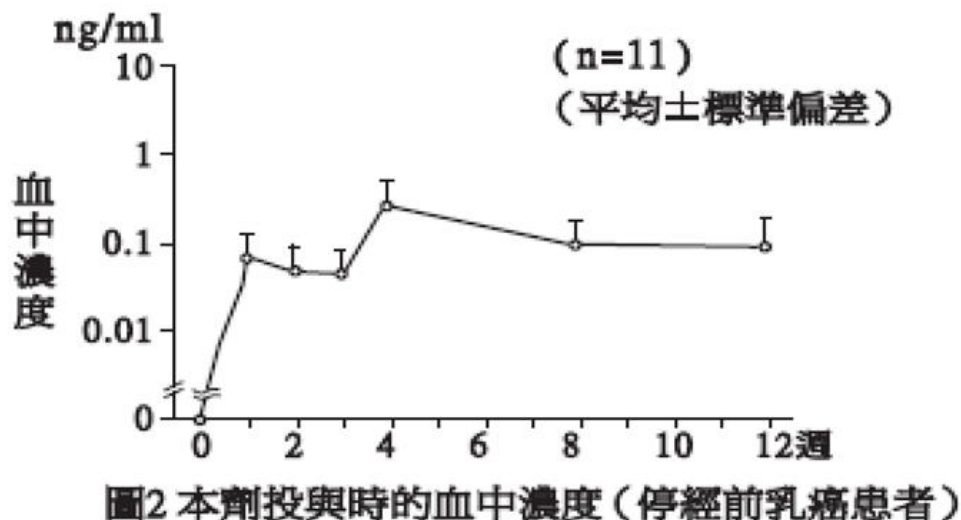
數字為尿中排泄率(%)，()內數字為病例數

11.2 子宮肌瘤

子宮肌瘤病人的藥物動態，被認為與子宮內膜異位的體內藥物動態大致相同，因為二者同樣為estrogen依存性疾病，病人的年齡層也比較類似。

11.3 停經前乳癌病人

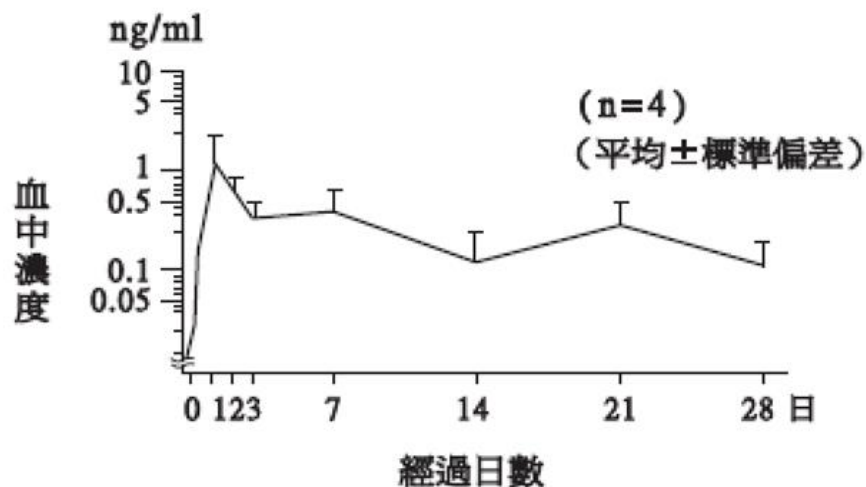
對停經前乳癌病人每4週皮下投與Leuporelin acetate 3.75mg一次，共計投與三次，原形的血中濃度如圖2所示。此外，於第二次與第三次投與的4週後血中濃度，並不會比初次投與4週後的血中濃度來得高，故被認為無蓄積性。



11.4 前列腺癌病人

1. 血中濃度

對前列腺癌病人，單次皮下投與Leuporelin acetate 3.75mg時原形的血中濃度如圖3所示。此外，由對前列腺癌病人(17例)，每4週皮下投與Leuporelin acetate 3.75mg一次，共計投與三次時的Leuporelin acetate原形的血中濃度來看的話，本品被認為無蓄積性。



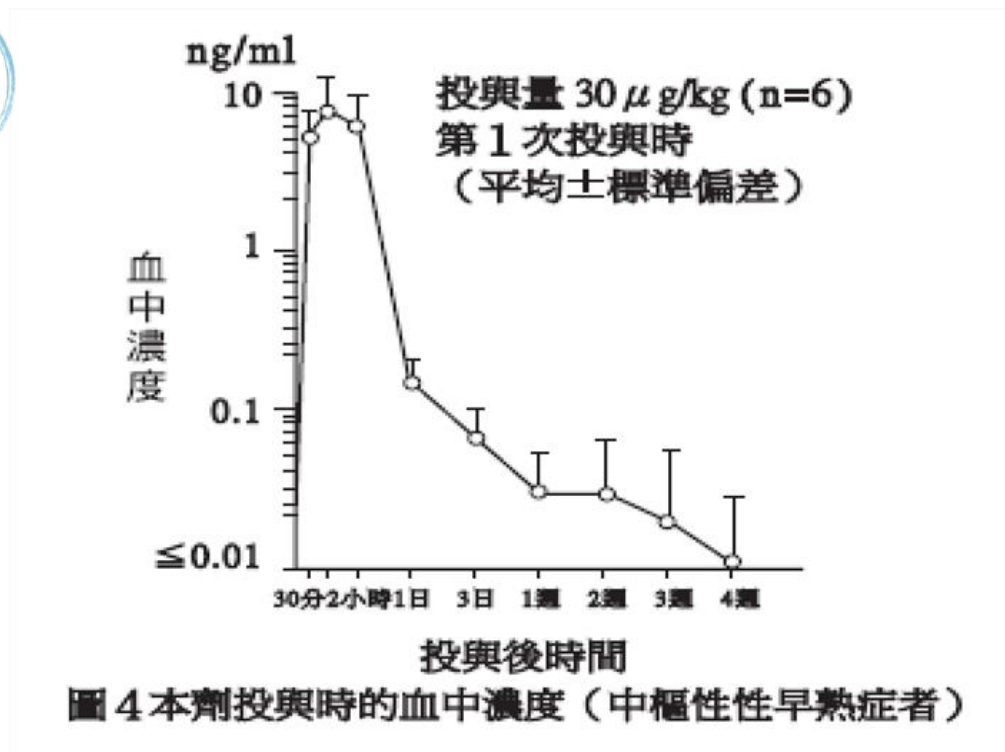
2. 尿中排泄

對前列腺癌病人(2例)，單次皮下投與Leuporelin acetate 3.75mg時，至投與28天為止的Leuporelin acetate原形與代謝物M-I的尿中累積排泄率各為2.9%及1.5%。

11.5 中樞性早熟症

1. 血中濃度

對中樞性早熟症病人，每4週皮下投與Leuporelin acetate 30 µg/kg一次，共計投與12次，於初次投與後的Leuporelin acetate原形的血中濃度如圖4所示。此外，由其後的Leuporelin acetate原形的血中濃度來看時，本品被認為無蓄積性。



2. 尿中排泄

對中樞性性早熟症病人(1例)，單次皮下投與Leuprorelin acetate 30 μ g/kg一次，至投與28天為止的Leuprorelin acetate原形與代謝物M-I的尿中累積排泄率各為1.8%及7.1%。

12 臨床試驗資料

12.1 子宮內膜異位

以子宮內膜異位病人為對象，每4週皮下投與Leuprorelin acetate 1.88mg或3.75mg一次，總共投與六次的臨床試驗，於24週時的整體改善率如下表所示，投與Leuprorelin acetate 3.75mg的改善率(明顯改善+改善)為79.9%。

		1.88mg 明顯改善+改善(改善率)	3.75mg 明顯改善+改善(改善率)
體重	50kg以下	20/28 (71.4)	107/136 (78.7)
	50kg以上	31/49 (63.3)	159/197 (80.7)

數字為病例數，()內為%

與3.75mg群比較時，1.88mg群的臨床效果稍差，但是如果根據體重來做比較，當體重在50kg以下時，二群的改善率大約相同。

另一個以體重不到50kg的子宮內膜異位病人為對象，每4週皮下投與Leuprorelin acetate 1.88mg一次，共計投與六次的臨床試驗，改善率(明顯改善+改善)為82.0% (41/50例)。此外，由以子宮內膜異位病人為對象的雙盲比較對照試驗的結果，本品被認為有效。

12.2 子宮肌瘤

以子宮肌瘤病人為對象，每4週皮下投與Leuprorelin acetate 1.88mg或3.75mg一次，總共投與四次或六次的臨床試驗，於24週時的整體改善率(明顯改善+改善)及明顯改善率，在排除無法判定例之後，各為83.5%(259/310例)及39.7%(123/310例)。以投與量、體重及投與前的子宮大小(依內診)予以層別，改善率(明顯改善+改善)如下表所示。對於體重比較重的病人(55kg以上)，及子宮腫脹程度較高的病人(子宮的大小為一個拳頭以上)，3.75mg群比1.88mg群得到更高的改善率。

		明顯改善+改善(改善率)		檢定結果 (χ^2 檢定)
		1.88 mg	3.75 mg	
體重	55kg以下	49/58 (84.5)	110/127 (86.6)	N.S.
	55kg以上	20/32 (62.5)	80/92 (87.0)	p < 0.01
子宮的大小(內診)	1拳頭以下	12/14 (85.7)	53/66 (80.3)	N.S.
	1拳頭以上	23/32 (71.9)	100/113 (88.5)	p < 0.01

數量為病例數，()內為%

由以子宮肌瘤病人為對象的雙盲比較對照試驗的結果，本品被認為有效。此外，於以一次投與0.94mg、1.88mg、3.75mg或5.63mg，計投與四次的用量設定試驗中，根據統計，各為48例中有35例(72.9%)，45例中有36例(80.0%)，43例中有39例(90.7%)及49例中有43例(87.8%)發生包括臨床檢查值異常的副作用。

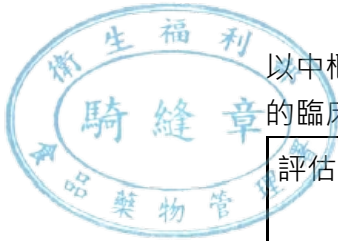
12.3 停經前乳癌病人

以停經前乳癌病人為對象，每4週皮下投與Leuprorelin acetate 3.75mg一次，總共投與三次的臨床試驗，於12週時對試驗完整例及資格符合例的有效率(CR+PR)，各為30.4%(14/46例)及28.6%(14/49例)。此外，有關12週以後也持續單獨投與本品而且有進行長期投與評估的病例，以及於開始投與12週時已結束評估的病例，本品對此二種病例合計的試驗完整例及資格符合例的有效率*(CR+PR)各為37.0%(17/46例)及34.7%(17/49例)。(*依據由全部觀察期間來看的Best Response所做的評估。)[依據「於進行性、復發性乳癌病人的治療效果的判定基準」所作的評估(CR: Complete Response(效果顯著)，PR: Partial Response(有效))。]

12.4 前列腺癌病人

以前列腺癌病人為對象，每4週皮下投與Leuprorelin acetate 3.75mg一次，總共投與三次的臨床試驗，於12週時對試驗完整例的有效率(CR+PR)為53.9%(55/102例)，對資格符合例的有效率為48.2%(55/114例)。又，於以持續使用本品單獨治療的病人為對象，每4週皮下投與一次，總共注射5~46次的長期投與試驗：其中能評估效果的試驗完整例，其有效率*(CR+PR)為51.7%(15/29例)。(*依據由全部觀察期間來看的Best Response所做的評估。)[依據「前列腺癌的藥物療法的臨床」所作的評估(CR: Complete Response(效果顯著)，PR: Partial Response(有效))。]此外，由以前列腺癌病人為對象的比較對照試驗的結果，本品被認為有效。

12.5 中樞性性早熟症



以中樞性早熟症病人為對象，每4週皮下投與Leuprorelin acetate 30~90 µg/kg一次的臨床試驗，於24週、48週、96週及114週時的有效率如下表所示。

評估時期	病例數	顯著有效(有效率)	顯著有效+有效(有效率)
24週	102	37 (36.3)	92 (90.2)
48週	100	33 (33.0)	90 (90.0)
96週	92	30 (32.6)	84 (91.3)
114週	23	9 (39.1)	22 (95.7)

數字為病例數，()內為%

13 包裝及儲存

13.1 包裝

每玻璃注射針筒含3.75毫克注射粉劑、1毫升溶劑及注射針。
100支以下盒裝。

13.2 效期

三年。請於外盒所標示的使用期限內使用(即使於使用期限內，但於開封後應儘速使用)。

13.3 儲存條件

25°C以下。

15 其他

仿單版本：JP201610TW02

電話：0800008999

製造廠

製造廠(凍晶粉末)：TAKEDA
PHARMACEUTICAL COMPANY
LIMITED (OSAKA PLANT)

17-85, 2-CHOME JUSO HONMACHI, YODOGAWA KU,
OSAKA, JAPAN

包裝廠：歐帕生技醫藥股份有限公司

新竹縣湖口鄉光復路1號

製造廠(溶劑及於注射針筒)：
TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED (HIKARI
PLANT)

4720 TAKEDA, MITSUI, HIKARI-CITY, YAMAGUCHI, JAPAN

藥商

台灣武田藥品工業股份有限公司

台北市信義區松高路1號17樓