

柳菩林三個月持續性藥效皮下注射劑11.25毫克

Leuplin Depot 3M 11.25mg S.C. Injection

衛署藥輸字第 025193 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)。

主成分	Leuprorelin acetate	11.25 mg
注射溶液	Lactic acid polymer D-mannitol	99.3 mg 19.45 mg

結構式(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)，微溶於acetonitrile。具吸濕性。

1.2 賦形劑

每1 ml懸浮用注射溶液含注射用水、D-mannitol 50 mg、carmellose sodium 5 mg及polysorbate 80 1 mg等賦形劑。當本品以所附之1 ml懸浮用注射溶液進行混合形成懸浮液後，pH值為6.0~7.1且相對於生理食鹽水的滲透壓比約為1。

1.3 劑型

凍晶注射劑

1.4 藥品外觀

本品為白色粉狀的凍晶注射劑。

2 適應症

前列腺癌紓解治療、子宮內膜異位症、因子宮肌瘤引起之經血過多及貧血而預進行手術切除者、停經前乳癌，作為術後輔助療法、中樞性早熟治療。

前列腺癌紓解治療



用於經Leuplin Depot 3.75mg S.C. injection 或其他具類似機轉的藥物治療，血清中 testosterone 濃度已降至50ng/dl以下的前列腺癌病人。

子宮內膜異位症

柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克適用於子宮內膜異位症的處理，包括緩解疼痛及縮小子宮內膜異位病灶。併用柳菩林持續性藥效注射劑及每天 norethindrone acetate 5 mg 的治療，也適用於子宮內膜異位症的初步處理和症狀復發的處理。(有關 norethindrone acetate 的警語、注意事項、禁忌與不良反應，請參閱norethindrone acetate的處方資訊)。首次治療或重新治療的持續時間應限制在 6 個月內。

子宮肌瘤(纖維瘤)

同時併用柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克和鐵劑的治療，適用於改善因子宮肌瘤導致貧血的病人術前的血液學狀態。由於單獨使用鐵劑對某些病人具有療效，臨床醫師可能會考慮使用 1 個月的鐵劑單獨療法試試效果。(請參閱第12節的表8。)若病人對鐵劑單一療法的反應不佳，則可添加柳菩林治療。建議採用單次注射柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克進行治療，但這種用量用法只適用於必須抑制荷爾蒙 3 個月的女性。對女性病人使用柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克的治療經驗僅限於 18 歲及 18 歲以上之女性，且治療時間未超過 6 個月。

停經前乳癌，作為術後輔助療法

當以本品開始治療前，應按規定確認荷爾蒙受體表現力是否存在。當確認荷爾蒙受體表現力為陰性時則不能使用本品。

3 用法及用量

3.1 用法用量

本藥限由醫師使用。

通常成人每12週皮下注射11.25 mg leuprorelin acetate。

前列腺癌紓解治療

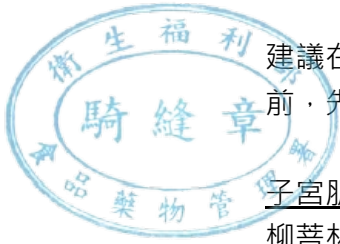
使用本品後半年內應至少每三個月檢測血清中testosterone濃度。

子宮內膜異位症

柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克單一療法或併用 norethindrone acetate 的合併療法，所建議的治療持續時間是 6 個月。應由醫療專業人員與病人討論，決定選擇柳菩林持續性藥效注射劑單獨療法或併用 norethindrone acetate 的合併療法，進行子宮內膜異位症症狀與徵候的初步處理，並應考慮併用

norethindrone 與柳菩林持續性藥效注射劑的風險與效益。

若結束 1 個療程後子宮內膜異位症的症狀復發，可考慮重新接受 6 個月的柳菩林持續性藥效注射劑合併每天 norethindrone acetate 5 mg 的治療。不建議重新治療的持續時間超過 6 個月。建議在開始重新治療前，先評估病人的骨密度，確定骨密度確實在正常範圍內。不建議使用柳菩林持續性藥效注射劑單一療法進行重新治療。若病人無法使用 norethindrone acetate，則不建議進行重新治療。



建議在開始進行併用柳菩林持續性藥效注射劑與 norethindrone acetate 的合併治療前，先評估病人的心血管風險，並處理風險因子，例如抽菸。

子宮肌瘤(纖維瘤)

柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克的建議劑量是 1 次注射。在停止治療後，子宮肌瘤的相關症狀會復發。若考慮額外進行柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克治療，則在開始進行治療前應先評估病人的骨密度，確定骨密度確實在正常範圍內。

中樞性早熟

兒童以Lueprolide acetate治療必須在兒童內分泌專科醫生監督下進行。

劑量必須個別調整。

建議起始劑量需依據體重調整。

兒童體重大於或等於20公斤：

給藥的劑量為每3個月單次皮下注射1毫升柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克。

兒童體重低於20公斤：

在這些罕見的個案下，應依據中樞性早熟臨床情況投與以下劑量：

每3個月單次皮下注射0.5毫升（含5.625毫克Leuprolide acetate）的柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克。

該剩餘的懸浮液部分應該丟棄。

兒童的體重增加應進行監測。

視中樞性早熟的情況，當抑制不足時可能需增加劑量（如陰道出血點或經LHRH試驗證實促性腺激素抑制不足）。因而每3個月的最小有效治療劑量應由LHRH試驗確認。當本品以高於推薦劑量給予肌肉藥注射時，在注射部位較常會出現無菌膿腫。因此，在這種情況下，應以皮下給藥（見第8.2.2節）。

建議盡可能使用最少的體積為兒童注射以減少因肌肉內/皮下注射相關的不適。

治療的持續時間取決於開始治療或治療期間的臨床指數（最終預測身高，生長速度，骨齡和/或骨齡的增加速度），並取決於兒科醫師與法定代理人間的共識，兒童治療的適當性。當治療時應每6-12個月進行骨齡監測。

骨齡超過12歲的女孩及骨齡超過13歲的男孩，應參考臨床參數下應考慮停藥。

女童在開始治療前應排除懷孕的可能性。於治療期間仍有可能懷孕。此等，應尋求醫師的建議。

3.2 調製方式

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

4 禁忌

(對下列病人請勿投與)

(1)曾對本品的成份或合成性LH-RH及LH-RH同族體曾發生過敏症之病人。

子宮內膜異位症及子宮肌瘤(纖維瘤)

(2)已懷孕婦女或可能懷孕的婦女，哺乳中的婦女。

(3) 病人有不明原因的生殖器官不正常出血。(有可能為惡性的疾病。)

停經前乳癌，作為術後輔助療法

(4) 已懷孕、可能懷孕或授乳中的婦女 (請參考第6.1節)

(5) 中樞性早熟女孩：懷孕和哺乳期；未確診的陰道出血

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

1. 慎重投與 (對下列病人請慎重投與)

前列腺癌紓解治療

已經呈現出脊髓壓迫或泌尿道阻塞所引起的腎功能障礙病人與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濃度的上升，原疾病症狀有惡化的可能性。)

子宮內膜異位症及子宮肌瘤 (纖維瘤)

粘膜下肌瘤的病人(可能增加出血情形)。(詳見2.重要注意事項)

停經前乳癌

有黏膜下肌瘤的病人。(出血症狀有時會惡化)

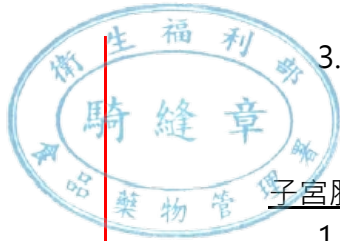
2. 重要注意事項

前列腺癌紓解治療

1. 因本品為內分泌療法製劑，使用本品治療前列腺癌應限定於有適當癌症藥物治療經歷的醫師監督下被認定以本品治療屬適當的病人。
2. 因本品為可維持其作用12週之長效性製劑，此持續釋放藥物將會長時間滯留於注射部位以致於形成硬塊。所以應小心投與本品，如變更每次投與部位並指示病人不可按摩注射部位(請參考第5.1.3節及第8節)
3. 於第一次使用初期，因為本品為活性極高的LH-RH同族體，對腦下垂體的性腺系統刺激作用導致血清中testosterone濃度的上升，以致於如暫時性的骨痛狀況惡化。於此情況應給予症狀療法。由於可能發生脊髓壓迫或泌尿道阻塞，本品應慎重投與並於投與後的一個月內密切觀察，若出現此等症狀時，應採取適當的處置。
4. 有報告指出使用GnRH agonists可能增加男性心肌梗塞、突發性心臟病的死亡及中風的危險。這報告對於心血管疾病的相關連性低，但當治療前列腺癌的病人時仍應小心評估發生心血管疾病的危險因子。病人接受GnRH agonists治療時應監測心血管疾病發生的症狀及徵象並給予適當的醫療處置。

子宮內膜異位症的治療

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(纖維瘤)的治療

1. 於投與之際，應留意類似疾患(惡性腫瘤)的鑑別，當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，請與醫事人員聯絡。
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. 於第一次使用初期，因為本品為活性極高的LH-RH同族體，對腦下垂體-性腺軸的刺激作用導致血清中estrogen的濃度暫時性的上升，導致暫時性的骨痛狀況惡化等。於此情況出現時應給與適當的症狀治療。
2. 投與本品後若無抗腫瘤效果且觀察到腫瘤惡化的情況，應中止投與。
3. 因可能產生類更年期障礙的抑鬱狀態，故應密切觀察病人的狀態。(請參考第8.1節)

對於中樞性性早熟

開始治療前，必需確立特發性和/或神經性中樞性性早熟的診斷。

此治療是長期且需個別調整的治療。應盡可能每3個月精確定期投與本品。但因故延遲幾天(90 ± 2天內)不會影響治療效果。

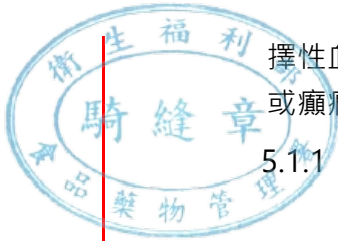
在注射部位發生無菌膿腫的情況時(主要是以肌內投與劑量高於推薦劑量的情況)，Leuporeline的吸收可能下降。在這種情況下，應每隔2週的時間進行監測荷爾蒙指標(睪固酮，雌二醇)(見第8.2.2節)。

治療患有進行性腦腫瘤的兒童必須小心評估個別風險-利益比。

女童於第一次注射後，陰道出血，點狀出血和分泌物乃為荷爾蒙禁斷的徵兆。治療超過兩個月後發生陰道出血應加以探討其原因。

以GnRH類似劑治療中樞性性早熟可能導致骨密度(BMD)的降低。然而，於停止治療後仍保有骨質累積的能力，且在青春期後期，骨量峰值似乎並未受到治療的影響。停止治療後可能發生股骨骨骺滑脫。此可能因治療時低濃度的雌激素削弱了骨骺板，於停止治療後因生長速度的增加導致骨骺位移所需剪切力減少所致。

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。

5.1.1 適應症的注意事項

子宮肌瘤(纖維瘤)

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。

5.1.2 用法用量的注意事項

對於全部適應症的治療

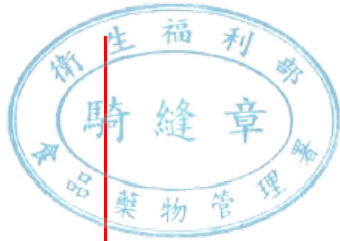
因本品為可維持其作用12週之持續釋放性製劑，投與間隔超過12週可能會因藥物對腦下垂體的性腺系統的刺激作用導致復發血清中testosterone濃度的上升，以致於臨床狀況暫時的惡化。因此應注意每12週投與1次的使用方法。

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。

子宮內膜異位症及子宮肌瘤(纖維瘤)

1. 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。
2. 於治療之前，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。
3. 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。) 藥物誘發的低雌激素狀態也會隨著治療過程導致骨質流失，其中有些是不可逆的變化，但6個月的期間所導致的骨質流失應不具臨床意義。臨床試驗證實，同時接受每天 norethindrone acetate 5 mg 的荷爾蒙治療，可有效降低柳菩林所造成的骨質流失。(所有病人均接受含 1000 mg 元素鈣的鈣補充劑)。有骨質減少重大風險因子的病人，例如長期飲酒及/或抽菸、家族病史中有極多骨質疏鬆，或長期使用會減少骨質減少的藥物，如抗癲癇藥物或皮質類固醇。使用柳菩林持續性藥效注射劑治療可能有額外的風險。在為這些病人展開柳菩林持續性藥效注射劑單一治療之前，必須先審慎權衡治療的風險與效益，並考慮每天同時併用norethindrone acetate 5 mg 的治療。不適合以促性腺激素釋放素類似物(包括柳菩林在內)，為有骨質流失重大風險因子的病人重新進行治療。此外，不得已需長期投與及有必要再次投與時，應儘可能檢查骨質密度，並慎重投與。



停經前乳癌

1. 當以本品開始治療前，應確認病人沒有懷孕。以本品治療期間，應指導病人採取非荷爾蒙藥物的避孕法。
2. 因本品有estrogen降低的作用，可能產生骨質密度降低，故當需長期投與時，應盡可能檢查骨質密度並慎重投與。

中樞性早熟

治療投藥間隔應在90 ± 2天內，以防止性早熟的復發。

5.1.3 使用注意事項

- (1) 投與途徑：本品只可使用於皮下注射。[靜脈注射本品可能會引致血栓]
- (2) 投與方法：皮下注射時應注意下列事項
 - 注射部位應在上臂部、腹部、臀部的皮下區。
 - 注射部位應每次變換，勿重覆注射同一部位。
 - 應確認注射針頭沒有進入血管。
 - 應指示病人勿搓揉注射部位。
- (3) 調配方法：

注射懸浮溶液應於使用時才進行調配且須於形成懸浮液後立即投與。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

子宮內膜異位症、子宮肌瘤(纖維瘤)及停經前乳癌的治療

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的異常有增加的傾向(兔子)。Leuprorelin acetate也被觀察到移行至母乳中(大白鼠)】。

6.4 小兒

中樞性早熟症

對於中樞性早熟，請參見第4節。

7 交互作用

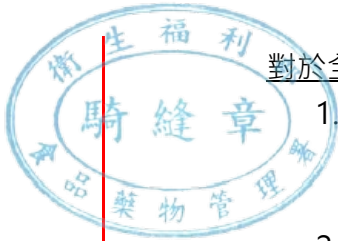
子宮內膜異位症及子宮肌瘤(纖維瘤)

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、Estriol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



對於全部適應症的治療

1. 因間質性肺炎伴隨發熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X-ray 檢查異常等症狀，應嚴密觀察病人狀況。可能發生(< 0.1%)當出現異常時應採取皮質類固醇等適當的處置。
2. 可能發生過敏性症狀(< 0.1%)，應詳細問診，於投與本品後嚴密觀察。當出現異常時應採適當的處置。
3. 可能發生肝功能不良或黃疸伴隨AST(GOT)、ALT(GPT) 上升等(發生率不明)。因此應嚴密觀察，當出現異常時應採取適當的處置。
4. 可能發生糖尿病或使糖尿病惡化(發生率不明)，當出現異常時應採取適當的處置。
5. 因為有報告指出，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，會出現頭痛、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。
6. 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。

前列腺癌紓解治療

1. 曾有抑鬱狀態發生 (< 0.1%)的報告，應嚴密觀察病人狀況。
2. 因柳菩林對腦下垂體的性腺系統刺激作用導致testosterone濃度的上升，以致於發生如暫時性的骨痛狀況惡化，脊髓壓迫或泌尿道阻塞($\geq 5\%$)，若出現此等症狀時，應採取適當的症狀治療。
3. 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。

子宮內膜異位症及子宮肌瘤(纖維瘤)的治療

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。

停經前乳癌

1. 因本品的estrogen降低作用，可能產生類更年期障礙的抑鬱狀態(0.1% - < 5%)，故應密切觀察病人的狀態。
2. 可能產生骨質密度降低，故當需長期投與時，應盡可能檢查骨質密度並慎重投與。

用於治療中樞性性早熟

在治療開始階段，性荷爾蒙濃度在短時間內突然增加，隨後下降到青春前期濃度。由於這些藥理作用，不良反應特別容易發生於開始治療期間。

免疫系統疾病：

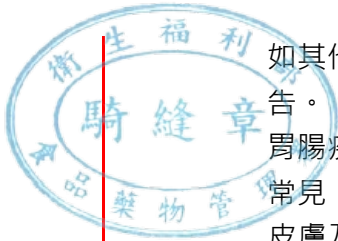
非常罕見：一般過敏反應（發熱，皮疹，如搔癢，過敏性反應）

精神疾病：

常見：情緒不穩

神經系統疾患：

常見：頭痛



如其他同類的藥物，曾有腦垂體腺瘤的病人於初始給藥後發生腦垂體中風的病例報告。

胃腸疾患：

常見：腹痛/腹部絞痛，噁心/嘔吐

皮膚及皮下組織疾病：

常見：痤瘡

生殖系統和乳腺疾病：

常見的有：陰道出血、點狀出血、分泌物

注意：

在治療的第一個月內可能發生禁斷性出血，若持續治療仍發生陰道點狀出血應視為劑量不足的徵兆。需以LH-RH試驗確認腦垂體抑制的狀態。

一般疾病和給藥部位狀況：

常見：注射部位反應

8.2 臨床試驗經驗

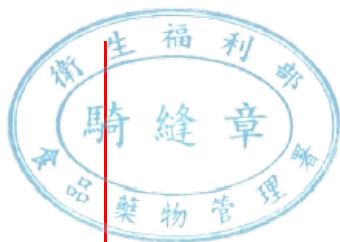
8.2.1 前列腺癌紓解治療

在日本，一個包含了61位病人的安全評估臨床試驗中，觀察到有17位人(27.9%)發生包括了檢驗數據異常的副作用。主要的副作用為冒汗/出汗(3人)，熱潮紅(2人)，皮膚方面的疾病(發疹、濕疹、搔癢、皮膚炎各有一人)。注射部位的不適(硬塊及疼痛，各一人)。有兩名病人紅血球，血色素(Hb)及血球容積(Ht)下降。三人ALP上升及兩人LDH上升...等。

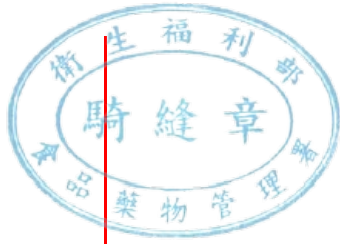
在日本以外的國家，一個包含了218位病人為族群的安全評估臨床試驗中，觀察到有144個人(66.1%)發生包括了檢驗數據異常的副作用。主要的副作用為熱潮紅(85人)，出汗(61人)，性欲降低(36人)，勃起困難(33人)，體重增加(33人)...等。

表1: 其他副作用

	5%以上	0.1~5%	0.1%以下	頻率不明*
1) 肝臟 ^{註)}	LDH上升	黃疸或 AST(GOT), ALT(GPT), γ- GTP or ALP 值上升		
2) 內分泌	燥熱或溫暖 感	頭痛、臉燥 熱、暈眩、 發汗、性慾 降低、陽 萎、女乳 症、睪丸萎 縮或會陰部 不適感		



3) 骨骼肌肉系統		關節痛、骨痛、肩、下背部或四肢痛或行走困難	肌痛或骨密度降低	
4) 皮膚		皮膚炎或頭部長毛髮		
5) 泌尿系統		頻尿、血尿、BUN上升		
6) 心血管系統		ECG異常或心胸比率上升		
7) 血液系統		貧血或血小板數減少		
8) 消化系統		噁心、嘔吐或食慾缺乏	腹瀉	
9) 過敏		出疹或搔癢		
10) 注射部位註)	硬塊	如疼痛及發紅		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		水腫、胸部壓迫感、血清鉀上升、強直、倦怠、四肢或嘴唇麻木、體重增加、皮膚感覺異常、耳聾、耳鳴、發燒、總膽固醇,三酸甘油酯或尿酸上升、皮膚角	虛弱	癲癇發作 (seizures)/抽搐 (convulsions)



		化過度或血 糖濃度上升		
--	--	----------------	--	--

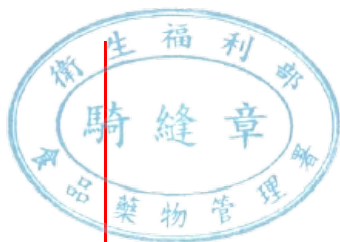
*：頻率不明*因這些都是來自自發性報告

註：應做密切觀察

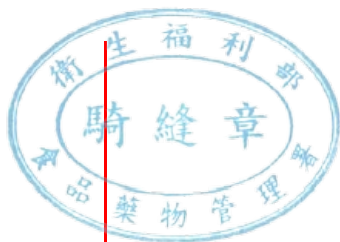
8.2.2 子宮內膜異位症、子宮肌瘤(纖維瘤) 及中樞性性早熟的治療

表2：其他副作用(在柳菩林持續性藥效皮下注射劑3.75毫克觀察)

	≥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	性慾減退、 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	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時間延長等症狀		
11) 泌尿系統		頻尿、排尿困難、BUN上昇等症狀		
12) 投予部位 ^{註)}	硬塊	疼痛、發紅等現象		注射部位的反應，例如膿瘍，腫脹，潰瘍，瘙癢，肉芽



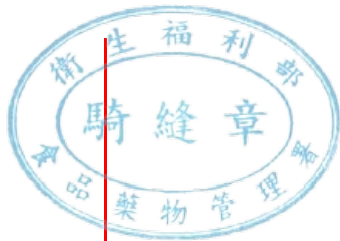
				腫、腫塊、 發熱及壞死
13) 其他		疲勞、倦怠 感、虛弱、 口唇和四肢 麻痺、 Carpal Tunnel症候 群、耳鳴、 聽力衰退、 胸部不舒適 感、水腫、 體重增加、 下肢痛、呼 吸困難、發 熱、總膽固 醇、LDL膽固 醇及三酸甘 油脂上昇、 高血鉀症等 症狀	體重減輕、 味覺異常、 甲狀腺功能 異常等症狀	癲癇發作 (seizures)/抽 搐 (convulsions)

註：應嚴密監測。

<臨床試驗>

在一個控制的臨床試驗中，有 166 位子宮內膜異位症及166 位子宮肌瘤 (纖維瘤)病人接受柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克的治療。病人所通報可能與用藥有因果關係且發生率 $\geq 5\%$ 的不良事件如下表3所示：

表3 病人所通報可能與用藥有因果關係且發生率 $\geq 5\%$ 的不良事件



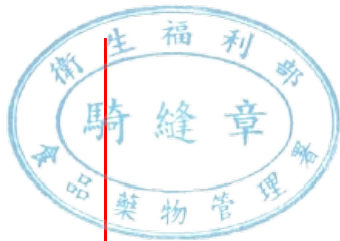
	子宮內膜異位症 (2項試驗)						子宮纖維瘤 (4項試驗)			
	柳菩林持續性 藥效注射劑 3.75 毫克 N=166		Danazol N=136		安慰劑 N=31		柳菩林持續性 藥效注射劑 3.75 毫克 N=166		安慰劑 N=163	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
全身性症狀										
全身無力	5	(3)	9	(7)	0	(0)	14	(8.4)	8	(4.9)
全身疼痛	31	(19)	22	(16)	1	(3)	14	(8.4)	10	(6.1)
頭痛*	53	(32)	30	(22)	2	(6)	43	(25.9)	29	(17.8)
心血管系統										
熱潮紅/發汗*	139	(84)	77	(57)	9	(29)	121	(72.9)	29	(17.8)
胃腸系統										
噁心/嘔吐	21	(13)	17	(13)	1	(3)	8	(4.8)	6	(3.7)
胃腸不適*	11	(7)	8	(6)	1	(3)	5	(3.0)	2	(1.2)
代謝與營養失調										
水腫	12	(7)	17	(13)	1	(3)	9	(5.4)	2	(1.2)
體重增加/減輕	22	(13)	36	(26)	0	(0)	5	(3.0)	2	(1.2)
內分泌系統										
粉刺	17	(10)	27	(20)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
多毛症	2	(1)	9	(7)	1	(3)	1	(0.6)	0	(0)
肌肉骨骼系統										
關節疾病*	14	(8)	11	(8)	0	(0)	13	(7.8)	5	(3.1)
肌肉痛*	1	(1)	7	(5)	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)
神經系統										
性慾降低*	19	(11)	6	(4)	0	(0)	3	(1.8)	0	(0)
憂鬱/情緒不定*	36	(22)	27	(20)	1	(3)	18	(10.8)	7	(4.3)
暈眩	19	(11)	4	(3)	0	(0)	3	(1.8)	6	(3.7)
神經緊張*	8	(5)	11	(8)	0	(0)	8	(4.8)	1	(0.6)
神經肌肉疾病*	11	(7)	17	(13)	0	(0)	3	(1.8)	0	(0)
感覺異常	12	(7)	11	(8)	0	(0)	2	(1.2)	1	(0.6)
皮膚與附屬器官										
皮膚反應	17	(10)	20	(15)	1	(3)	5	(3.0)	2	(1.2)
泌尿生殖系統										
乳房變化/觸痛/疼痛*	10	(6)	12	(9)	0	(0)	3	(1.8)	7	(4.3)
陰道炎*	46	(28)	23	(17)	0	(0)	19	(11.4)	3	(1.8)

在相同的試驗中，病人通報發生率 < 5% 的症狀包括：全身性症狀 - 體臭、流行性感冒症候群、注射部位反應；心血管系統 - 心悸、昏厥、心搏過速；消化系統 - 食慾改變、口乾、口渴；內分泌系統 - 類雄激素作用；血液與淋巴系統 - 瘀血、淋巴結病變；神經系統 - 焦慮*、失眠/睡眠障礙*、妄想、記憶障礙、人格疾患；呼吸系統 - 鼻炎；皮膚及附屬器官 - 禿頭、毛髮疾病、指甲疾病；特殊感官 - 結膜炎、眼科疾病*、味覺異常；泌尿生殖系統 - 排尿困難*、泌乳、月經失調。

*= 雌激素濃度降低的可能影響。

在一項使用柳菩林持續性藥效注射劑一個月配方的對照臨床試驗中，研究者讓診斷罹患子宮纖維瘤的病人接受較高劑量 (7.5 mg) 的柳菩林持續性藥效注射劑，在此劑量下所觀察到可能與藥物相關 (但較低劑量並未觀察到) 的事件包括：舌炎、感覺遲鈍、泌乳、腎盂腎炎與泌尿系統疾病。通常劑量較高時，雌激素濃度偏低所造成的影響，發生率也會較高。

在一項藥物動力學試驗中，有 20 位健康女性受試者接受柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克，受試者曾通報一些先前未曾通報的不良事件。這些不良事件包括：臉部水腫、躁動、喉炎與耳痛。

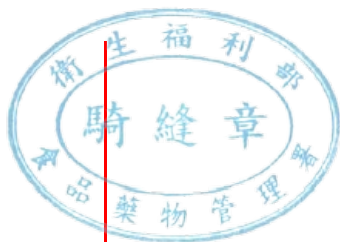


在一項第四期試驗中，子宮內膜異位症病人接受柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克 (N=20) 或柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克 (N=21) 的治療，結果 2 組病人所通報的不良事件類似。一般而言，在這項試驗中 2 種配方的安全性資料不相上下。

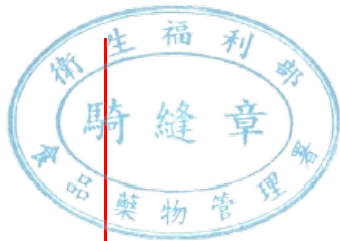
表4所為回補(add-back)臨床試驗的前 6 個月中，任何治療組裡至少有 5% 的病人曾發生潛在的藥物相關不良事件，在這項試驗中，病人接受的是每個月 1 次柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克單一治療，或併用 norethindrone acetate 的合併治療。

表4 ≥ 5% 的病人曾出現的治療相關性不良事件

	對照試驗				開放標記試驗 (Open Label Study)	
	只使用LD*		LD/N [†]		LD/N [†]	
	N = 51		N = 55		N = 136	
不良事件	N	(%)	N	(%)	N	(%)
任何不良事件	50	(98)	53	(96)	126	(93)
全身性症狀						
全身無力	9	(18)	10	(18)	15	(11)
頭痛/偏頭痛	33	(65)	28	(51)	63	(46)
注射部位反應	1	(2)	5	(9)	4	(3)
疼痛	12	(24)	16	(29)	29	(21)
心血管系統						
熱潮紅/發汗	50	(98)	48	(87)	78	(57)
消化系統						
腸道功能改變	7	(14)	8	(15)	14	(10)
食慾改變	2	(4)	0	(0)	8	(6)
胃腸不適	2	(4)	4	(7)	6	(4)



噁心/嘔吐	13	(25)	16	(29)	17	(13)
代謝與營養失調						
水腫	0	(0)	5	(9)	9	(7)
體重改變	6	(12)	7	(13)	6	(4)
神經系統						
焦慮	3	(6)	0	(0)	11	(8)
憂鬱/情緒不定	16	(31)	15	(27)	46	(34)
暈眩/眩暈	8	(16)	6	(11)	10	(7)
失眠/睡眠障礙	16	(31)	7	(13)	20	(15)
性慾改變	5	(10)	2	(4)	10	(7)
記憶障礙	3	(6)	1	(2)	6	(4)
神經緊張	4	(8)	2	(4)	15	(11)
神經肌肉疾病	1	(2)	5	(9)	4	(3)
皮膚與附屬器官						
禿頭	0	(0)	5	(9)	4	(3)
類雄激素作用	2	(4)	3	(5)	24	(18)
皮膚/黏膜反應	2	(4)	5	(9)	15	(11)
泌尿生殖系統						
乳房變化/疼痛/觸痛	3	(6)	7	(13)	11	(8)
月經失調	1	(2)	0	(0)	7	(5)
陰道炎	10	(20)	8	(15)	11	(8)



*只使用 LD = 柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克。

[†]LD/N = 併用柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克與 norethindrone acetate 5 mg。

在這項對照臨床試驗中，LD 組 (柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克) 的 51 位病人裡，有 50 位 (98%) 病人表示在治療期間曾出現 1 次或多次熱潮紅；LD/N 組 (併用柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克與每天 norethindrone acetate 5 mg) 的 55 位病人裡，有 48 位 (87%) 病人表示在治療期間曾出現 1 次或多次熱潮紅。在第 6 個月的治療期間，LD 組的 37 位病人中有 32 位 (86%) 病人報告出現熱潮紅；LD/N 組的 38 位病人中有 22 位 (58%) 病人報告出現熱潮紅。在這個月的治療裡，通報發生熱潮紅的平均天數 LD 治療組是 19 天，而 LD/N 治療組則為 7 天。在這個月的治療裡，通報 1 天內發生熱潮紅的平均最高次數 LD 治療組是 5.8 次，而 LD/N 治療組則為 1.9 次。

骨密度變化

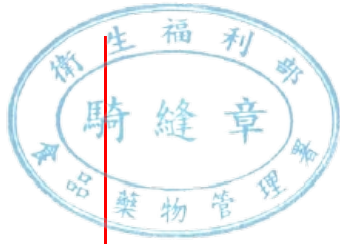
在對照臨床試驗中，子宮內膜異位症病人 (接受 6 個月治療) 或子宮纖維瘤病人 (接受 3 個月治療) 都接受柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克的治療。以雙能量 X 光吸收測量儀 (DEXA) 測量子宮內膜異位症病人的脊椎骨骨密度，結果發現相較於治療前的骨密度，經過 6 個月的治療後，病人的骨密度平均下降 3.2%。臨床試驗證實，同時併用荷爾蒙治療 (每天 norethindrone acetate 5 mg) 及鈣補充劑，可有效顯著降低因柳菩林治療所導致的骨質流失，而無損柳菩林緩解子宮內膜異位症症狀的療效。有 2 項臨床試驗曾針對併用柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克與每天 norethindrone acetate 5 mg 的合併治療進行評估，2 項試驗所得到的處方療效結果類似。有項試驗以柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克治療作為對照組。表 5 所示為這 2 項試驗的腰椎骨骨密度資料。

表5 相較於基準點時病人的腰椎骨密度平均變化百分比

	柳菩林持續性藥效 注射劑 3.75 毫克		併用柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克與 每天 norethindrone acetate 5 mg			
	對照試驗		對照試驗		開放標記試驗 (Open Label Study)	
	N	變化百分比	N	變化百分比	N	變化百分比
第24週*	41	-3.2%	42	-0.3%	115	-0.2%
第52週 [†]	29	-6.3%	32	-1.0%	84	-1.1%

*納入治療第1天後，2-252天內的治療期間測量值。

[†]納入治療第1天後，252天的治療期間測量值。



在為期 6 個月的第四期藥物動力學/藥效學試驗中，讓子宮內膜異位症病人接受柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克 或柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克的治療，並以 DEXA 測量病人的脊椎骨密度，結果發現相較於基準點，柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克治療組病人的脊椎骨密度平均下降 3.0%，而柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克治療組病人的脊椎骨密度則平均下降 2.8%。

以量化數位放射診斷攝影術 (QDR) 評估接受 3 個月柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克治療的子宮纖維瘤病人，結果發現相較於基準點時，病人的脊椎小樑骨骨密度平均降低 2.7%。在停止治療後 6 個月，可觀察到病人的骨密度有恢復的趨勢。使用柳菩林持續性藥效注射劑超過 3 個月 (子宮纖維瘤) 或 6 個月 (子宮內膜異位症) 或有任何其他已知會使骨質減少的風險因子，可能會導致額外的骨質流失，因此不建議在這種情況下使用柳菩林持續性藥效注射劑。

治療期間實驗室檢驗數據的變化

肝臟酵素

接受柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克治療的子宮纖維瘤病人中，有 3% 的人在治療後，轉胺酶的濃度至少是基準點時的 2 倍，且高於正常範圍的上限值。實驗室檢驗值升高與臨床症狀無關。

在 2 項其他的臨床試驗中，191 位接受 12 個月的柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克與每天 norethindrone acetate 5 mg 合併治療的病人中，有 6 人的 SGPT 或 GGT 值升高 (至少是正常值上限的 2 倍)，其中有 5 位病人在接受治療 6 個月後出現 SGPT 或 GGT 升高的現象，但均與膽紅素濃度升高無關。

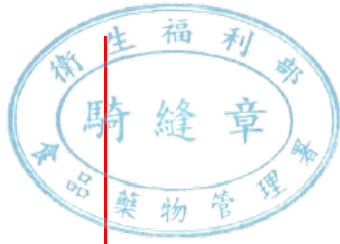
血脂肪

接受柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克治療的子宮內膜異位症病人中，有 12% 的人三酸甘油酯的濃度升高超過正常上限值；而接受柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克治療的病人，則有 32% 的人三酸甘油酯的濃度超過正常上限值。

那些治療前膽固醇值正常的子宮內膜異位症和子宮纖維瘤病人，在治療後子宮內膜異位症病人的平均變化是 +16 mg/dL 到 +17 mg/dL，而子宮纖維瘤病人則是 +11 mg/dL 到 +29 mg/dL。接受治療的子宮內膜異位症病人，治療後的增幅 (相較於治療前) 達統計顯著性 ($p < 0.03$)。不過有 2 個族群的柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克治療病人，其 LDL/HDL 比均未增高。

另有 2 項臨床試驗評估的是 12 個月的柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克與每天 norethindrone acetate 5 mg 的合併治療。有項試驗以柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克治療作為對照組。這 2 項試驗中相較於基準點時的血脂肪變化百分比，與血脂肪濃度超出正常範圍的病人比例，摘述於下表 6。

表6 血脂肪：於第24週的治療時，相較於基準點時的平均變化百分比



柳菩林持續性藥效 注射劑 3.75 毫克			併用柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克 與 每天 norethindrone acetate 5 mg		
對照試驗 (n = 39)			對照試驗 (n = 41)		開放標記試驗 (Open Label Study) (n = 117)
	基準點值 *	第24週 的變化 (%)	基準點值 *	第 24 週 的變化 (%)	基準點值 * 第 24 週 的變化 (%)
總膽固醇	170.5	9.2%	179.3	0.2%	181.2 2.8%
HDL膽固 醇	52.4	7.4%	51.8	-18.8%	51.0 -14.6%
LDL膽固 醇	96.6	10.9%	101.5	14.1%	109.1 13.1%
LDL/HD L比	2.0 [†]	5.0%	2.1 [†]	43.4%	2.3 [†] 39.4%
三酸甘油 酯	107.8	17.5%	130.2	9.5%	105.4 13.8%

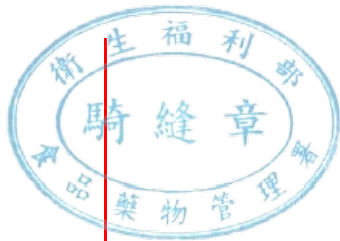
*mg/dl

[†]比率

在第 52 週時與基準點時的變化更大。在治療之後接受追蹤的病人，平均血脂脂肪濃度恢復到治療前的數值，摘述於下表7。

表7 血脂脂肪濃度超出正常範圍的病人比例

柳菩林持續性藥效 注射劑 3.75 毫克			併用柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克 與 每天 norethindrone acetate 5 mg		
對照試驗 (n = 39)			對照試驗 (n = 41)		開放標記試驗 (Open Label Study) (n = 117)
	第0週	第24週*	第0週	第24週*	第0週 第24週*
總膽固 醇 (>240 mg/dL)	15%	23%	15%	20%	6% 7%
HDL膽固 醇 (<40	15%	10%	15%	44%	15% 41%



mg/dL)

LDL膽固

醇 (>160

0%

8%

5%

7%

9%

11%

mg/dL)

LDL/HD

L

0%

3%

2%

15%

7%

21%

比 (>4.0)

三酸甘油

酯 (>200

13%

13%

12%

10%

5%

9%

mg/dL)

*包含所有病人，不論基準點值如何。

HDL 膽固醇偏低 (<40 mg/dL) 及 LDL 膽固醇偏高 (>160 mg/dL) 是心血管疾病的風險因子。目前並不清楚子宮內膜異位症女性病人的治療關聯性血脂變化的長期意義，因此在開始進行柳菩林與 norethindrone acetate 的合併治療之前，應考慮評估病人的心血管風險因子。

化學

可觀察到血糖、尿酸、尿素氮 (BUN)、肌酸酐、總蛋白質、白蛋白、膽紅素、鹼性磷酸酶、LDH、鈣與磷的濃度，有輕度到中度的平均升高，但這些升高的數據均不具臨床意義。在荷爾蒙回補試驗中，併用柳菩林持續性藥效注射劑與 norethindrone acetate 治療，與 6% 到 7% 的病人出現 GGT 和 SGPT 增高有關。

8.2.3 停經前乳癌

於日本執行的臨床試驗中發現93個病人中有90位(96.8%)出現副作用，包括檢驗數據異常。大部份的調查為因雌激素降低而引起的症狀、注射部位不適等主觀與客觀的副作用。

主要的副作用如下：有72位病人出現溫暖感/發熱/發熱感、45位病人出現頭痛/頭鈍痛、18位病人出現發汗/夜間盜汗、42位病人出現注射部位不適(主要是輕微硬塊)、及21位病人出現噁心/嘔吐等。

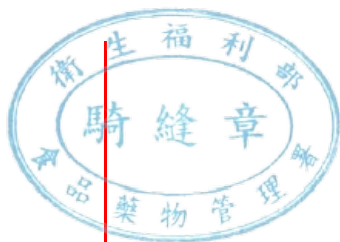
有一位病人因感覺溫暖/頭鈍痛/噁心與一位病人因注射部位硬塊及疼痛而中止投與本品。

另大部分的檢驗數據異常如下：16位病人出現γ-GTP上升、14位病人出現ALT (GPT)上升、11位病人出現AST (GOT)上升等。

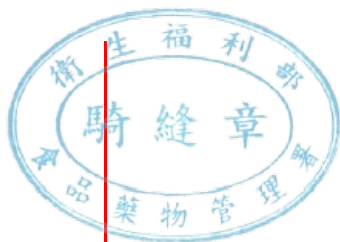
於其他國家執行的臨床試驗中發現294位病人中有280位(95.2%)出現副作用，包括檢驗數據異常。主要的副作用如：245位病人出現發熱、234位病人出現體重增加、於228位病人出現多汗等。

於上述的臨床試驗、自發性報告或於四週持續藥效製劑的臨床試驗/研究、自發性報告等發現以下的副作用。

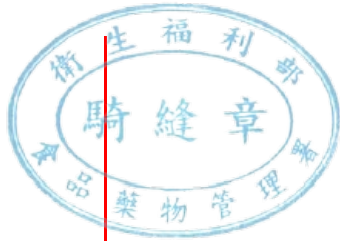
因本品為持續釋放製劑，應觀察病人狀況直至投與最後一劑藥物後之效果結束。



	5%以上	0.1~<5%	0.1%以下	頻率不明*
1) Estrogen 降低導致的症狀	發熱、潮熱感、熱感、肩僵硬、頭痛、失眠、暈眩、發汗等	性慾降低、發冷、視覺障礙、情緒不穩		
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、卵巢過度刺激症、乳房疼痛、腫脹或萎縮		
3) 骨骼肌肉系統	關節痛、骨痛	關節僵硬、腰痛、肌肉疼痛、肌肉痙攣、骨密度降低、血清磷上升和高血鈣		
4) 皮膚		青春痘、皮膚乾燥、脫毛、多毛或指甲異常		
5) 精神系統		想睡、不安感、記憶力減退、注意力降低或知覺異常		
6) 過敏症		發疹或搔癢		
7) 肝臟 ^{註)}		AST(GOT), ALT(GPT), ALP, LDH, γ-GTP、膽紅素值上升	黃疸	



8) 消化系統		噁心、嘔吐、食慾缺乏、腹痛、腹脹、腹瀉、便秘、口腔炎、口渴		
9) 心血管系統		心悸或血壓上升		
10) 血液		紅血球增加、貧血、白血球減少、血小板數減少、部分凝血時間延長		
11) 泌尿系統		頻尿、排尿困難、BUN上升		
12) 注射部位註)	硬塊	疼痛及發紅等注射部位反應		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、四肢或嘴唇麻木、carpal tunnel症候群、耳鳴、聽力衰退、胸部不適感、水腫、體重增加、下肢痛、呼吸困難、發燒、總膽固醇及三酸甘	體重減少、味覺異常或甲狀腺功能異常	癲癇發作 (seizures)/抽搐 (convulsions)



		油脂上升、 高血鉀症、 低密度膽固 醇上升		
--	--	--------------------------------	--	--

*：頻率不明*因這些都是來自自發性報告

註：應做密切觀察

8.3 上市後經驗

前列腺癌紓解治療

在使用藥物結果的上市後調查中（至再次檢查期間結束時），在11,003名病人中的1,877名（17.1%）病人觀察到不良反應，包括實驗室數據的異常。主要不良反應為注射部位不適（注射部位硬化852例，注射部位紅斑259例，注射部位腫脹202例，注射部位疼痛172例），熱潮紅237例，有142例AST（GOT）值上升，126例ALT（GPT）值上升等。

停經前乳癌

上市後不良反應的報告中，635位病人中有121位（19.1%）出現副作用，包括檢驗數據異常。主要的副作用為注射部位不適（40位病人出現注射部位硬塊、17位病人出現注射部位疼痛、15位病人出現注射部位發紅、10位病人出現注射部位腫脹），另外，35位病人出現發熱等。

9 過量

目前尚無資訊。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

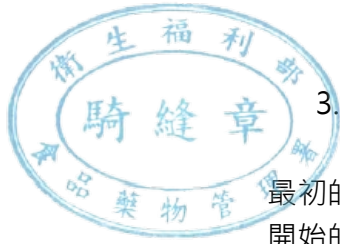
當重複投與高劑量的LH-RH或高活性LH-RH同族體leuporelin acetate時，於初次投藥後不久可觀察到暫時性腦下垂體-性腺系統刺激作用(急性作用)，然後即抑制腦下垂體促性腺激素產生與釋出。且進而抑制睪丸對促性腺激素的反應而導致降低testosterone的生成作用(慢性作用)。Leuporelin acetate釋出LH的活性約為LH-RH的100倍，其腦下垂體-性腺機能抑制作用比LH-RH強。因leuporelin acetate為高活性LH-RH同族體，其具強力的腦下垂體-性腺機能抑制作用，是因其對蛋白質分解酵素的抵抗性及對LH-RH接受體的結合性較LH-RH強。

且因本品為緩釋劑型，可持續釋出leuporelin acetate至血液中而有效的降低睪丸的反應性，產生優異的腦下垂體-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. 於前列腺病人每12週皮下投與leuporelin acetate一次，致使血清testosterone濃度低於去勢濃度標準，被認為具藥物性的去勢作用。
2. 於停經前乳癌病人每12週皮下投與leuporelin acetate一次，致使血清estradiol濃度幾乎低於停經標準，被認為具有卵巢機能抑制作用。通常會抑制排卵及月經



停止。

3. 可逆地抑制腦垂體促性腺激素的釋放而降低雌二醇 (E2) 或睾固酮的濃度至青春前期前的範圍。

最初的性腺刺激(爆發;flare-up)可能導致在治療開始已有月經的女童出現陰道出血。於開始的治療時可能發生禁斷性出血。但持續治療後一般會停止出血。

可顯示以下的治療效果：

- 抑制基礎及經刺激的促性腺激素濃度在青春前期前的範圍
- 抑制因過早所增加的性荷爾蒙濃度至青春前期前的範圍且停止太早出現的月經
- 使實際年齡與骨齡比質改善或回復正常
- 預防骨齡快速進展
- 減緩生長速度至正常化
- 增加成人身高

治療的結果是依據青春前期前年齡病理上抑制和下視丘-腦下垂體-性腺軸的過早活化。

在一兒童的長期的臨床試驗中每月以leuprorelin劑量達15毫克治療超過4年，於停止治療後觀察到恢復青春期的發育。追蹤20位女性受試者到成年，顯示80%具有正常的月經週期且20位受試者中有7位共計有12次的懷孕，包括有4位為多次懷孕。

10.3 臨床前安全性資料

對於全部適應症的治療

於一實驗中，大鼠每4週皮下投與0.8, 3.6及16mg/kg(為Leuprorelin acetate)持續1年，另一實驗亦投與相似的 Leuprorelin acetate注射水溶液每日劑量為0.6, 1.5與4 mg/kg)持續2年，曾報告發現有腦下垂體良性腫瘤。

對於前列腺癌紓解的治療

曾有投予本品後發生腦梗塞、靜脈血栓症、肺栓塞症的報告。

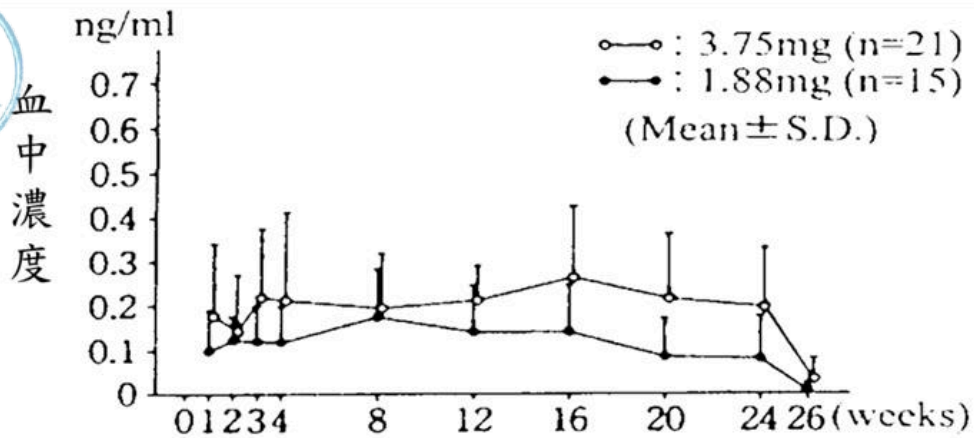
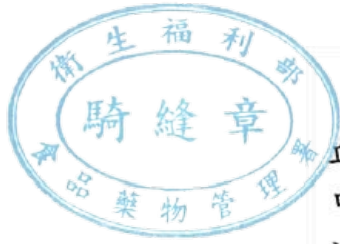
對於停經前乳癌的治療

曾有投與本品後發生靜脈血栓症、肺栓塞症的報告。

11 藥物動力學特性

單次皮下投予前列腺癌病人(未治療病人)Leuprorelin acetate 11.25mg時的血中濃度(原型藥物及其代謝物M-1*)如下圖。

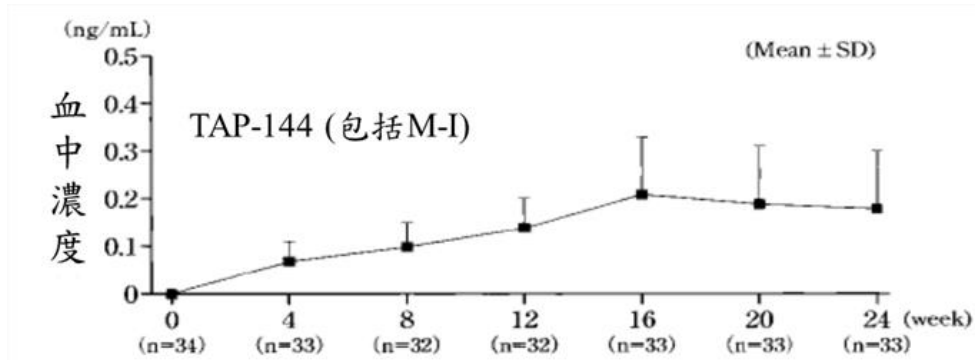
*M-1:Try-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHC₂H₅



以51例已以皮下投與leuporelin acetate 3.75 mg治療達穩定的抗腫瘤作用的前列腺癌病人，每12週皮下投與Leuporelin acetate 11.25mg 2次後，發現血中濃度(原形藥物及其代謝物M-I*)在給藥後24週內主要於0.2 - 0.3 ng/mL之間變化。從血中濃度變化的觀點認為此藥物無蓄積性。

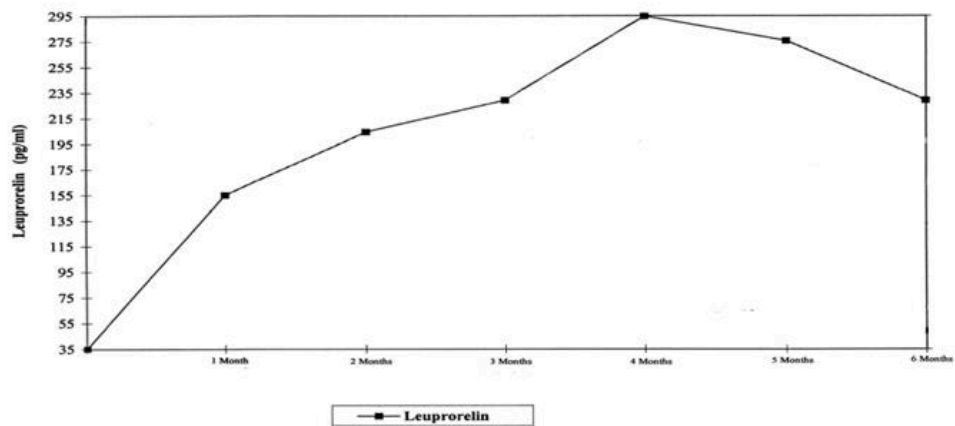
腎臟及肝臟功能不良病人，其Leuporelin的血中濃度範圍在正常肝腎功能的病人內。在一些慢性腎衰竭的個案中，其leuporelin的血中濃度較高。然而，並未有足夠資料顯示此部份改變對臨床的影響。

當以每12週皮下投與Leuporelin acetate 11.25mg 治療術後停經前乳癌2次後(與tamoxifen citrate 20 mg/日併用)，其血中濃度(原形藥物及其代謝物M-I) 如下圖。發現其血中濃度於投藥16週後主要為0.2 ng/mL，當投藥24週後達穩定狀態。



兒童：

下圖顯示以Leuplin Depot 3M 11.25mg SC注射（兩次注射）後治療的首6個月Leuprolide的血清濃度。在第一次注射後在第4個月血清濃度增加至其最高值（294.79皮克/毫升±105.42）然後稍微下降，至到第6個月（229.02皮克/毫升±103.33）。



上圖為以leuporelin acetate 3-month depot治療首6個月Leuporelin的血清濃度（2次SC注射）（N =42-43）

12 臨床試驗資料

12.1 前列腺癌紓解治療

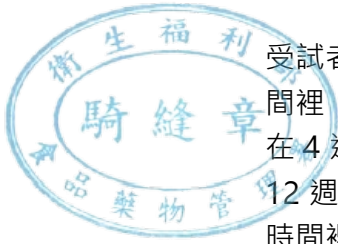
於一日本多中心、開放式、平行、隨機分配有對照組的不劣性臨床試驗，針對經藥物 Leuplin Depot 3.75 SC Injection(1M)治療後達穩定之攝護腺癌病人，以1:1比例隨機分派至每12週實施皮下投藥的本品(3M)或每4週實施皮下投藥的Leuplin Depot 3.75 SC Injection (1M)治療24週。

本試驗主要評估指標為0-24週去勢程度維持率，定義為0-24週的血清testosterone濃度控制在計畫書事先訂定的去勢濃度以下($\leq 100\text{ng/dL}$)。試驗主要療效分析群體為依計畫書群體(Per-Protocol population; PP)，定義為所有隨機分派者中未嚴重違反設計計畫書執行且隨機分派後至少有一次血清testosterone濃度量測值者。意圖治療分析群體(Intent-to treat population; ITT)定義為所有隨機分派者。本試驗主要統計分析方法為計算兩組去勢程度維持率差異(3M-1M)之雙尾95%信賴區間，若95%信賴區間下界大於事先訂定之不劣性臨界值-7%，則可宣稱本品(Leuplin Depot 3M)去勢效果不劣於Leuplin Depot 3.75 S.C Injection。血清testosterone濃度於去勢標準之療效結果成現於下表。

去勢程度	分析群體	投與藥物	去勢濃度維持病例數	去勢濃度維持比例	雙尾 95% 信賴區間 (3M-1M)
$\leq 100\text{ ng/dl}$	PP	3M	46/46	100% (92.3% , 100%)	(-7.71% , 7.87%)
		1M	45/45	100% (92.1% , 100%)	
$\leq 100\text{ ng/dl}$	ITT	3M	50/51	98% (89.55% , 99.95%)	(-10.3% , 5.35%)
		1M	50/50	100% (92.9% , 100%)	
$\leq 50\text{ ng/dl}$	PP	3M	44/46	95.7% (85.16% , 99.47%)	-2.1% (-9.45% , 5.17%)
		1M	44/45	97.8% (88.23% , 99.94%)	
$\leq 50\text{ ng/dl}$	ITT	3M	48/51	94.1% (83.76% , 98.77%)	-3.9% (-11.4% , 3.65%)
		1M	49/50	98% (89.35% , 99.95%)	

12.2 子宮內膜異位症及子宮肌瘤(纖維瘤)

在 1 項以健康女性為受試者 (N=20) 的藥物動力學/藥效學試驗中，個別受試者開始出現雌二醇抑制作用的時間範圍，介於投藥後第 4 天和第 4 週之間。於注射後第 3 週，



受試者的平均雌二醇濃度 (8 pg/mL) 就會落入停經期的範圍。在整個投藥期的其餘時間裡，受試者的平均血清雌二醇濃度均介於停經期到初期濾泡期的範圍內。

在 4 週內所有受試者的血清雌二醇濃度均降到 ≤ 20 pg/mL，有 80% 的受試者直到 12 週的投藥間隔結束時，抑制作用依然持續 (≤ 40 pg/mL)，其中有 2 位受試者在這段時間裡的雌二醇濃度介於 40 和 50 pg/mL 之間。另有 4 位受試者在 12 週投藥間隔期間，雌二醇濃度至少連續升高 2 次 (範圍介於 43 與 240 pg/mL 之間)，但在這段期間並無任何受試者出現黃體功能的跡象。

使用柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克的第 1 個月，有 85% (N=17) 的受試者出現閉經 (amenorrhea) 的現象，而在注射後的第 2 個月，所有受試者均出現閉經現象。在 12 週投藥間隔的其餘時間裡，所有受試者仍維持閉經的狀態。在注射後的第 1 個月，大多數的受試者都報告出現輕微出血與點狀出血的情形，少數受試者稍後才出現這些現象。在 12 週投藥間隔結束後，受試者恢復月經來潮的平均時間為 12 週 (範圍介於 2.9 到 20.4 週之間)。

在以處理子宮內膜異位症與子宮纖維瘤所引發的貧血為探討主題的對照臨床試驗期間，柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克對荷爾蒙與月經抑制的藥效學作用，和每月注射柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克類似。

12.3 子宮內膜異位症

一項第四期藥物動力學/藥效學的病人試驗顯示，使用柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克 (N=21) 對緩解子宮內膜異位症臨床徵候/症狀 (經痛、非經期骨盆腔疼痛、骨盆腔壓痛與骨盆腔硬塊) 的療效，與每個月使用柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克 (N=20) 的療效不相上下。在 2 個治療組中，仍持續接受試驗的所有病人，月經閉止至少 60 天。月經閉止的定義為至少連續 60 天沒有新的月經來潮。

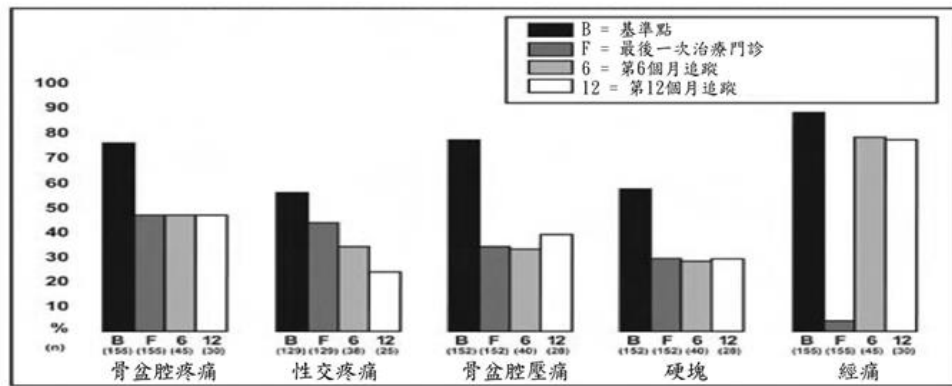
在對照臨床試驗中，每個月投與柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克持續 6 個月，對緩解子宮內膜異位症的臨床徵候/症狀 (骨盆腔疼痛、經痛、性交疼痛、骨盆腔壓痛與硬塊)，及縮小子宮內膜異位病灶大小 (經腹腔鏡證實) 的療效，和每天投與 danazol 800 mg 的療效不相上下。

目前尚不清楚子宮內膜異位病灶縮小的臨床意義，此外子宮內膜異位症的腹腔鏡分期與症狀的嚴重度之間，並無必然的相關性。

每個月接受柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克治療時，74% 的病人在治療的第 1 個月出現閉經，而有 98% 的病人在治療的第 2 個月出現閉經，其餘大部分病人也表示只有輕微出血或點狀出血。除了懷孕的病人外，在治療結束後的第 1 個月有 7% 的病人恢復正常的月經週期，第 2 個月有 71% 的病人恢復正常月經週期，第 3 個月則有 95% 的病人恢復正常的月經週期。

圖 1 所示為依 2 項對照臨床試驗期間所評估的各種症狀，於基準點時、最後一次的治療門診時，及停止治療後 6 個月與 12 個月症狀持續緩解時，仍有症狀的病人比例。共有 166 位病人接受柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克的治療，有 75% (N=125) 的病人選擇加入追蹤期，將其中 36% 的病人納入第 6 個月的追蹤分析，將 24% 的病人納入第 12 個月的追蹤分析。基準點 (B) 與最後一次治療門診 (F) 分析，將納入所有曾於基準點及至少一次治療門診時接受過疼痛評估的病人。

圖 1：基準點時、最後一次治療門診時、第 6 個月追蹤時與第 12 個月追蹤時，有子宮內膜異位症徵候/症狀的病人比例。

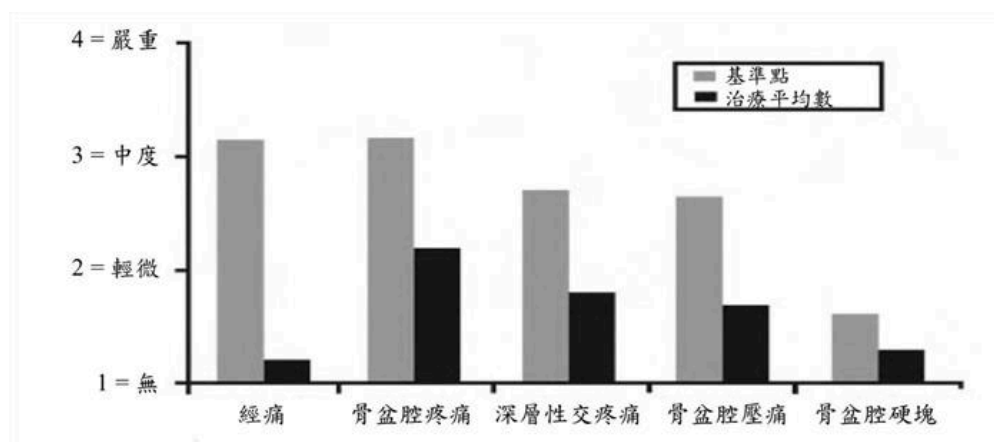


荷爾蒙回補(add-back)療法

2 項治療時間持續 12 個月的臨床試驗指出，同時併用荷爾蒙治療 (每天 norethindrone acetate 5 mg) 不但可有效大幅降低與柳菩林有關的骨質流失，也無損柳菩林緩解子宮內膜異位症症狀的療效。(前述試驗中的所有病人均接受含 1000 mg 元素鈣的鈣補充劑)。有項對照、隨機分配的雙盲試驗納入 51 位只接受柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克治療的女性，和 55 位同時併用柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克與每天 norethindrone acetate 5 mg (LD/N) 治療的女性。第 2 項試驗是一項開放標記試驗，其中有 136 位女性同時併用柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克與每天 norethindrone acetate 5 mg 的治療，這項試驗證實對照試驗所觀察到的結果，即病人的骨質流失程度降低。在對照試驗中，有 84% 接受 LD/N 治療的病人在整個治療期始終維持月經閉止的狀態；而在開放標記試驗中，則有 73% 接受 LD/N 治療的病人在整個治療期始終維持月經閉止狀態。病人在 LD/N 治療結束後恢復月經來潮的時間中位數為 8 週。

圖 2 所示為對照試驗中 LD/N 組的平均疼痛分數。

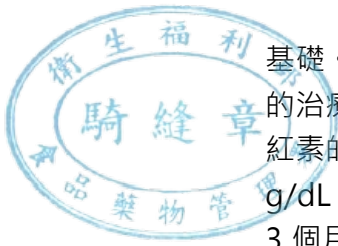
圖 2：治療期間 LD/N* 組病人的平均疼痛分數



*LD/N = 併用柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克與每天 norethindrone acetate 5 mg 的治療。

12.4 子宮肌瘤 (纖維瘤)

有 4 項對照臨床試驗探討使用柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克 3 到 6 個月的療效，其中有 1 項試驗收錄受試者的標準是以血比容 $\leq 30\%$ 及/或血紅素 ≤ 10.2 g/dL 為



基礎。同時投與柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克和鐵劑，有 77% 的病人在 3 個月的治療中血比容增加 $\geq 6\%$ ，血紅素增加 $\geq 2 \text{ g/dL}$ ，血比容的平均變化量為 10.1%，血紅素的平均變化量為 4.2 g/dL。臨床反應的判斷準則為血比容 $\geq 36\%$ 且血紅素 $\geq 12 \text{ g/dL}$ ，使病人能在手術前自體輸血。在 2 個月時有 71% 的病人符合上述標準，而在 3 個月時則有 75% 的病人符合上述標準 (表8)。無論如何，這些資料顯示，有些病人可因只接受鐵劑，或 1 到 2 個月的柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克的治療而獲益。

表8 符合血比容 $\geq 36\%$ 且血紅素 $\geq 12 \text{ gm/dL}$ 的病人比例

治療組 (Treatment Group)	第4週	第8週	第12週
併用柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克與鐵劑 (N=104)	40*	71 [†]	75*
只使用鐵劑 (N=98)	17	39	49

*P值 < 0.01

[†]P 值 < 0.001

在 3 個月時有 80% 的病人陰道大量出血 (月經過多或經血量過多) 的症狀獲得改善。在最後一次門診時，有 16% 的病人有點狀出血和類似月經的出血。

在此試驗中有 60% 的病人子宮體積縮小 $\geq 25\%$ ，有 54% 的病人子宮肌瘤體積縮小 $\geq 25\%$ 。在治療前病人的纖維瘤平均直徑為 6.3 cm，在治療結束時縮小為 5.6 cm。試驗結果發現，柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克可緩解腫脹、骨盆腔疼痛和壓迫等症狀。

其他 3 項對照臨床試驗並未根據血液學狀態來收錄病人，但根據超音波或核磁共振攝影 (MRI) 結果，在最後一次回診時，病人的子宮體積平均縮小 41%，而子宮肌瘤體積則縮小 37%。在治療前病人的纖維瘤平均直徑為 5.6 cm，在治療結束時縮小為 4.7 cm。這些病人的症狀也有所改善，包括陰道大量出血與骨盆腔不適。有 95% 的病人出現閉經，在治療的第 1 個月時有 61% 的病人出現閉經，在治療的第 2 個月時有 25% 的病人出現閉經，在治療的第 3 個月時則有 4% 的病人出現閉經。

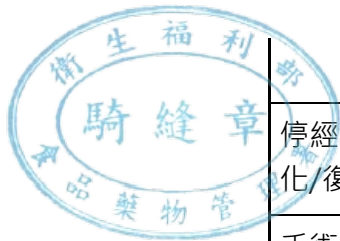
此外，有 1 項臨床試驗針對少數接受柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克治療的病人 (N=46) 進行治療後追蹤，其中有 77% 的病人在接受治療時子宮體積縮小 $\geq 25\%$ 。病人的月經通常在停止治療後 2 個月內就會來潮；子宮恢復治療前體積的平均時間為 8.3 個月。至於再度生長顯然與治療前的子宮體積無關。

並無證據顯示使用柳菩林持續性藥效注射劑對懷孕率有正向或不利的影響。

12.5 停經前乳癌

下表顯示每 12 週以 LeuprORElin acetate 11.25mg 皮下注射治療 (與 tamoxifen citrate 20 mg/日併用) 停經前乳癌病人的一臨床試驗，其抗腫瘤作用 (有效率) 與血清 estradiol 濃度於停經標準的抑制率。

目標病人	投與頻率	投與/觀察時間	抗腫瘤作用 (有效率) ^{註1}	血清 estradiol 濃度於停經標
------	------	---------	---------------------------	---------------------



				準的抑制率 ^{註2}
停經前乳癌惡化/復發病例	2次	24週	22.7% (5例/22例)	-
手術後(停經前乳癌)病例	2次	24週	-	98.4% (61例/62例)

註1：於投與24週時依據“停經前乳癌惡化/復發治療效果評估標準”來評估。(最佳反應)有效率的表現為CR+PR病例。(CR: 完全反應, PR: 部分反應)

註2：投與24週時血清estradiol濃度低於停經濃度標準(30 pg/mL)的比率

對上述71位術後(停經前乳癌)病人投與Leuprorelin acetate 11.25mg達96週之臨床試驗的無復發生存率為93.5%。

於一在歐洲執行的隨機分配、控制的臨床試驗，對術後(停經前乳癌)並有淋巴結轉移陽性的病人，每3個月以Leuprorelin acetate 11.25mg或以CMF治療的無復發生存率如下：

藥物	劑量與投藥方式	開始治療2年後無復發生存率 (主要治療指標)	開始治療5年後無復發生存率 (次要治療指標)
Leuprorelin Acetate 11.25 mg	每3個月皮下注射治療達24個月	83.0% (224/270例)	60.5% (153/253例)
CMF therapy cyclophosphamide 500mg/m ² , methotrexate 40 mg/m ² , fluorouracil 600 mg/m ²	一療程[每個月靜脈注射每一藥物2次(於第1天及第8天)] x 6 療程(6個月)	80.9% (207/256例)	60.6% (146/241例)

13 包裝及儲存

13.1 包裝

每玻璃注射針筒含11.25毫克、1毫升溶劑及注射針。
100支以下盒裝。

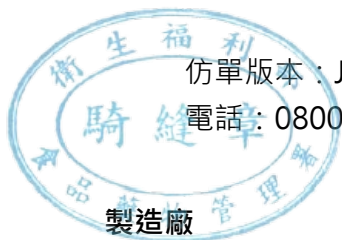
13.2 效期

請於外盒所標示的有效期限內使用(即使於有效期限內，但於開封後應儘速使用)。

13.3 儲存條件

貯存於25°C以下。

15 其他



仿單版本：JP201610TW02

電話：0800008999

製造廠

二級包裝廠：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(溶液劑及分裝)：TAKEDA
PHARMACEUTICAL COMPANY
LIMITED (HIKARI PLANT)

4720 TAKEDA MITSUI, HIKARI CITY, YAMAGUCHI, JAPAN

製造廠(凍晶粉末)：TAKEDA
PHARMACEUTICAL COMPANY,
LTD. (OSAKA PLANT)

17-85 JUSOHONMACHI 2-CHOME, YODOGAWA-KU
OSAKA, 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