

## 裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3

聯絡人員：鄭小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23107

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人\*

發文日期：中華民國112年07月07日

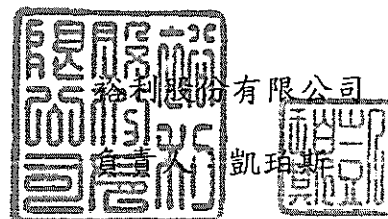
發文字號：112 裕字-第001148號

主旨：本公司銷售法商益普生股份有限公司台灣分公司之產品「Diphereline P.R. 11.25 mg, Powder and Solvent for Suspension for Injection (I.M. or S.C.), 3-month prolonged release form(達菲林長效注射劑 11.25毫克)(衛署藥輸字第024528號)」仿單變更事宜，如說明段。

說明：

- 一、本公司銷售法商益普生股份有限公司台灣分公司之產品「Diphereline P.R. 11.25 mg, Powder and Solvent for Suspension for Injection (I.M. or S.C.), 3-month prolonged release form(達菲林長效注射劑 11.25毫克)(衛署藥輸字第024528號)」承蒙 貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品自批號A61281起仿單變更，詳如附件。
- 三、仿單變更案於112年01月19日獲得衛生福利部核准，文號為衛授食字第1110710720A號。
- 四、即日起旨揭藥品之中文仿單更新為衛福部核准版本。
- 五、特此通知，敬請轉知相關單位，造成不便之處，懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文、衛生福利部核准函、仿單前後比對表、仿單



法商益普生股份有限公司台灣分公司 函

地 址：台北市信義區松仁路 89 號 13 樓 D 室

聯絡人：龔郁婷

電 話：(02)2722-6009 分機：1908

e-mail：yu.ting.kung@ipsen.com

受文者：裕利股份有限公司

發文日期：中華民國112年06月14日

發文字號：20230222IRA453

附件：一、衛授食字第 1110710720A 號核准函影本

二、達菲林長效注射劑 11.25 毫克（衛署藥輸字第 024528 號）藥品許可證影本

三、蓋有騎縫章之核定本影本

四、更新之中文仿單

五、仿單變更前後比對表

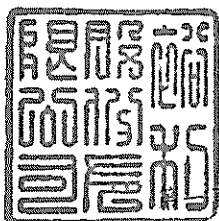
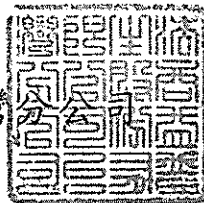
主旨：關於本公司「達菲林長效注射劑 11.25 毫克 (Diphereline P.R. 11.25 mg, Powder and Solvent for Suspension for Injection (I.M. or S.C.), 3-month prolonged release form)」(衛署藥輸字第 024528 號)仿單變更事宜通知，請協助發函通知相關醫療院所。

說明：

- 一、本公司旨揭藥品於112年01月19日經 衛生福利部核准仿單變更（請見附件一），核准仿單詳如核定本（請見附件三）。
- 二、即日起旨揭藥品之中文仿單更新為 衛福部核准版本（請見附件三至五）。

申請商：法商益普生股份有限公司台灣

負責人：Andrew Adams



正本

檔 號：  
保存年限：

衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段488號

聯絡人：黃小姐

聯絡電話：(02)2787-7421

傳真：

電子郵件：

110



台北市信義區松仁路89號13樓(D室)

受文者：法商益普生股份有限公司台灣分公司

發文日期：中華民國112年1月19日

發文字號：衛授食字第1110710720A號

速別：普通件

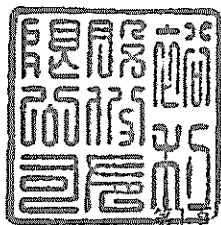
密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：貴公司申請「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）仿單變更一案（案號：1110710720），本部同意，請查照。

說明：

- 一、復貴公司111年4月29日20220425IRA364號藥品變更登記申請書。
- 二、核准變更項目：仿單變更，詳如「藥品電子結構化仿單平台」之仿單核定本。
- 三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容



須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單  
自行修正其外文仿單內容。

四、對上述內容如有疑義，請與承辦人汪廷耀聯絡，電話：  
(02)8170-6000 分機 518 ， 電子郵件信箱：  
tywang997@cde.org.tw。

正本：法商益普生股份有限公司台灣分公司  
副本：

部長 薛瑞元

## 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 (1LM or SC)  
3-month prolonged release form  
Triptorelin Pamote  
3 個月緩釋長效劑型

衛署藥輸字第 024528 號  
本藥限由醫師使用

### 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、polyorbate 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，應使用 GnRH 促進劑，如 triptorelin，且可與 abiraterone acetate (雄性素合成抑制劑)或 enzalutamide (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)已獲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。

##### • 中樞性早熟

接受 triptorelin 治療的兒童應由兒童內分泌專科醫師或有治療中樞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。目前有關於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 製劑方式

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。

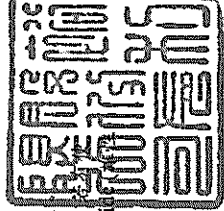
### 5 警語及注意事項

#### 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)的徵兆。

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，若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。  
本品每瓶含有不到 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。

#### 男性

Triptorelin 與其他 GnRH 促進劑一樣，在治療初期會造成血中辜固酮濃度暫時升高。因而，治療最初幾週偶爾有個案會出現攝護腺癌之徵兆及症狀暫時惡化的現象。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辜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痛症相關疼痛(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辜丸切除術(手術去勢)。尤其是有背痛轉移(在有背痛壓迫風險的情況下)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開始時，也應特別小心。

外科去勢後，triptorelin 不會進一步誘發血中辜固酮濃度下降。

不論是雙邊辜丸切除術或接受 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。

雄性素去除治療法有可能延長 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)或提高心血管疾病的風險。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。

治療效果可藉由監測血中辜固酮濃度及攝護腺抗原濃度評估。

#### 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 amenorrhea)。

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。

治療伴有惡化腦瘤的兒童，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型性早熟(gonadotropin-independent precocious puberty) (例如：辜丸原中毒、家族性辜丸間質細胞增生)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突然降低(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，青春期中樞發育將會出現。

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，青春期後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，因而弱化了骨板，繼停止治療後的迅速增長可能導致骨折(epiphysis)位移所需的剪力(shearing force)減少所致。

##### 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、頭暈與視力障礙。

#### 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伴有其他疾病，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 促進劑治療或外科手術後，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辜固調樣度變化有關。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手術有關。

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 (≥1/1,000 ~ <1/100)；罕見 (≥1/10,000 ~ <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     |                  | 厭食症、糖尿病、痛風、高血脂症、食慾增加 | 過敏性反應                 | 過敏性休克             |
| 代謝和營養失調     |        |                  |                      |                       |                   |
| 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      | 下股感覺異常 | 頭昏、頭痛            | 感覺異常                 | 記憶受損                  |                   |
| 眼睛視力方面的異常   |        |                  | 視力受損                 | 眼睛異常感覺、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  |        |                  | 耳鳴                   |                       |                   |
| 心臟異常        |        |                  | 眩暈                   |                       |                   |
| 血管異常        | 熱潮紅    | 高血壓              | 心悸                   | 低血壓                   | QT 延長 (見章節 5 及 7) |
| 呼吸道、胸部和縱膈異常 |        |                  | 呼吸困難、流鼻血             | 喘息呼吸                  |                   |
| 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     |                  | 瘙癢、紅斑、搔癢、皮膚疹、毒瘡      | 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、背痛、肌肉痠痛、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     |        |                  | 夜尿、尿滯留               |                       | 尿失禁               |

| 器官系統分類        | 非常常見                 | 常見                     | 不常見                                                                                   | 罕見               | 發生率不明 |
|---------------|----------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------|
| 異常            |                      |                        |                                                                                       |                  |       |
| 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                   | 男性乳房症、乳房疼痛、睾丸萎縮、睾丸痛                                                                   |                  |       |
| 全身性的不適和注射部位狀況 | 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  |
| 數值檢驗          |                      | 體重增加                   | 丙胺酸轉胺酶 (ALT) 濃度上升、天門冬胺轉胺酶 (AST) 濃度上升、血中肌酸酐上升、血中肌酸酐上升、血中尿酸上升、血中尿酸轉移酶血中濃度 (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

剛開始注射後劑型後的第一週，triptorelin 會導致血中辜固調樣度暫時升高。血液循環中辜固調樣度上升初期，少部分病人 (≤5%) 的攝護腺癌微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。

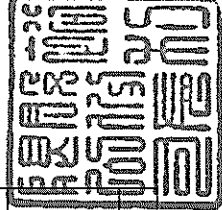
女性的一般耐受性(見章節 5)

因為雌激素濃度下降，最常見的不良反應 (≥10%) 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、骨盆腔痛、腹痛、外陰陰道乾燥、多汗、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手術有關。

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 (≥1/1,000 ~ <1/100)。上市後通報的不良反應發生率未知。因此，該通報列為“不明”。

| 器官系統分類 | 非常常見 | 常見 | 不常見 | 發生率不明 |
|--------|------|----|-----|-------|
|--------|------|----|-----|-------|



|              |                                                      |                        |
|--------------|------------------------------------------------------|------------------------|
| 免疫系統異常       | 過敏                                                   | 過敏性休克                  |
| 代謝和營養失調      | 食慾下降、體液滯留                                            | 意識混亂                   |
| 精神方面異常       | 憂鬱**、神經質                                             | 情緒不穩、焦慮、憂鬱**、方向感迷失     |
| 神經系統異常       | 頭痛                                                   | 頭昏                     |
| 眼睛視力方面的異常    |                                                      | 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、胸部和縱膈異常  |                                                      | 呼吸困難、流鼻血               |
| 胃腸系統異常       | 噁心、腹部不適                                              | 腹脹、腹瀉、口腔乾、腹氣、口腔潰瘍、嘔吐   |
| 皮膚和皮下組織異常    | 瘙癢、多汗症、皮膚痛                                           | 禿頭、皮膚乾、多毛症、指甲斷裂、瘙癢、皮膚疹 |
| 肌肉骨骼和結締組織異常  | 關節痛、肌肉痠痛、四肢疼痛                                        | 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、骨盆腔痛、外陰陰道乾燥 | 閉經                     |
| 全身性不適和治療部位狀況 | 無力                                                   | 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

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腔痛或痛經加劇的情形非常常見(≥10%)，這些症狀為暫時性且通常1~2週內會消失。  
生殖道出血也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如下：非常常見(≥1/10)；常見(≥1/100~<1/10)；不常見(≥1/1,000~<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             |
| 神經系統異常       |                                            | 頭痛                              |           | 視力障礙                    |
| 眼睛視力方面的異常    |                                            |                                 | 視力受損      | 高血壓                     |
| 血管異常         |                                            | 熱潮紅                             | 流鼻血       |                         |
| 呼吸道、胸部和縱膈異常  |                                            |                                 | 噁吐、便秘、噁心  |                         |
| 胃腸系統異常       |                                            | 腹痛                              | 瘙癢、皮膚疹、麻疹 | 血管神經性水腫                 |
| 皮膚和皮下組織異常    |                                            | 瘡瘡                              | 頸痛        | 肌肉痛                     |
| 肌肉骨骼和結締組織異常  |                                            |                                 | 乳房痛       |                         |
| 生殖系統和乳房異常    | 陰道出血(包括陰道出血)、停經性出血、子宮出血、陰道分泌物、陰道出血(包括點狀出血) | 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      |                         |
| 全身性不適和治療部位狀況 |                                            |                                 |           |                         |
| 數值檢察         |                                            | 體重增加                            |           | 血中泌乳素(prolactin)上升、血壓上升 |

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。



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 在體內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(T<sub>max</sub> 中位數為 4.5 小時)。皮下注射 3 個月後的 triptorelin 殘留濃度(C<sub>min</sub>)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 mg 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(主要是 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激素抑制(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治療結束後繼續投予 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，對其短期和長期療效進行了比較。

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 年雄性激素去除療法，會優於放射療法後施行 6 個月雄性激素去除療法。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 (雄性激素合成抑制劑) 或 enzalutamide (雄性激素受體功能抑制劑) 是有益處的。

### 子宮內膜異位症

女性持續注射 Diphereline P.R. 11.25mg 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

兩性的腦下垂體性腺細胞過度活躍受到抑制時，都會表現出雌二醇或睪酮分泌受到抑制、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 1 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搖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 2ml 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) 附有安全裝置用於腎肌之肌肉注射 (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。

## 製造廠

最終產品批次放行及凍晶藥粉製造廠：

IPSEN PHARMA BIOTECH (Signes site)

Parc d'activités du plateau de Signes, Chemin Départemental n°. 402-83870 -Signes-France

放射線滅菌廠：

IPSEN PHARMA BIOTECH (Marseille site)

Établissement Gammaster, MIN 712 Arnavaux, 13323 Marseille, Cedex 14, France

溶劑製造廠：

Cenexi

52 rue Marcel et Jacques Gaucher -94120 Fontenay Sous Bios-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

DATE OF REVISION OF THE TEXT: 2022-Mar (FR: Dec 2021)



## 使用說明

以下資訊僅供專業醫藥人員參考

注射前請仔細閱讀仿單

## 藥粉與溶劑混合後請立即注射

本品每盒含：一小瓶凍晶注射劑附等支數2毫升安瓿裝溶劑、一支注射針筒、三支注射針。

必須嚴格遵循以下所列及仿單中的調製說明並請務必使用所附之注射針器及甘露醇溶液2 ml將凍晶粉末調製成為均勻之乳狀懸浮注射劑

使用無安全裝置調製針頭將所有溶劑吸入提供之注射器，並移入含有凍晶之小瓶。應輕輕搖晃小瓶，使凍晶完全均勻分布，製成均勻的乳狀懸浮劑。隨後將製成之懸浮劑吸回至注射器內。應更換注射針頭，並使用特定針頭立即注射懸浮劑：

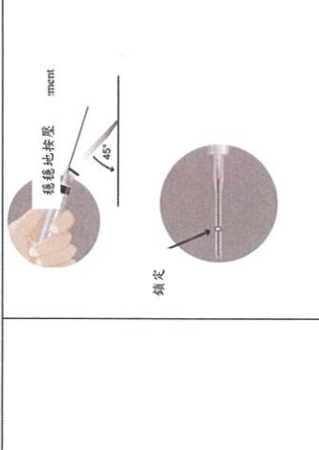
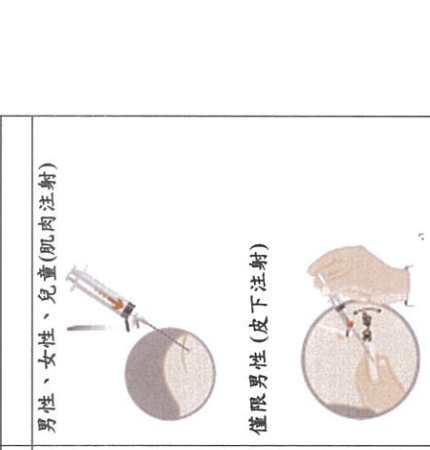
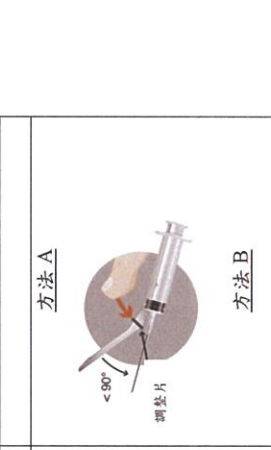
- 附有安全裝置之長度38 mm針頭(20 G)，用於臀部肌肉之肌肉注射(適用於接受前列腺癌、子宮內膜異位症或中樞性早熟治療之病人)
- 附有安全裝置之長度25 mm針頭(20 G)，用於腹部或大腿之皮下注射(僅適用於接受前列腺癌治療之病人)。

僅供單次使用。應丟棄任何未使用之懸浮液。

應將使用過的注射針頭丟棄至尖銳物品專用之保存容器中。應丟棄任何剩餘藥品。

|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1—配製前病人的準備</b>                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 由於藥物在配製後應立即注射，因此，需要先消毒注射部位的皮膚。<br>注射部位為                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| ● 適用於女性與兒童：臀部(肌肉注射)<br>● 僅適用於男性：臀部(肌肉注射)，或者腹部或大腿(皮下注射)                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>2—注射的準備</b>                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 盒內提供三支針頭，僅需使用二支：                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| ● 針頭 1：無安全裝置之長針頭(長度 38 mm)，在所有情況下皆用於調製                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| ● 針頭 2：附有安全裝置的長針頭(長度 38 mm)，用於肌肉注射(男性、女性與兒童)                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| ● 針頭 3：附有安全裝置的短針頭(長度 25 mm)，用於皮下注射(僅適用於男性)                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 針頭 1—38 mm—(20 G) 針頭 2—38 mm—(20 G) 針頭 3—25 mm—(20 G)                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 凍晶上方出現氣泡為藥品之正常外觀。                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 2a                                                                                  |  <ul style="list-style-type: none"><li>● 取出含有溶劑之安瓿。將安瓿尖端內的任何溶液輕輕拍回安瓿的主體。</li><li>● 將針頭 1(無安全裝置)轉至注射器上。此時尚且不要取下針頭保護套。</li><li>● 以點朝上的方向打開安瓿。</li></ul> 取下針頭 1 的針頭保護套。將針頭插入安瓿，並將所有溶劑吸入注射器。將含有溶劑的注射器放到一旁。 |
| 2b                                                                                  |  <ul style="list-style-type: none"><li>● 取出含有凍晶的小瓶；將累積於小瓶頂端的任何凍晶拍回小瓶底部。</li><li>● 取下小瓶頂端的塑膠蓋。</li></ul> 拿出含有溶劑的注射器，將針頭垂直插入小瓶的橡膠瓶塞。慢慢地將溶劑注入，儘可能自小瓶的整個上半部往下沖洗。                                           |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                              |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p>2c</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>將針頭 1 向上拉至超過液面，但請勿使針頭與小瓶分離，水平搖動，以調製懸浮劑。請勿倒轉小瓶。</li> <li>務必以充分的時間進行搖動，以製成均勻的乳狀懸浮劑。</li> <li>重要：確認小瓶內並無未製成懸浮劑之凍晶(若出現任何凍晶結塊，應持續轉動，直到結塊消失)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                      |                                              |  |
| <p>2d</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>在將懸浮劑混和均勻後，以不側轉小瓶的方式壓下針頭，並吸取所有懸浮劑。將會有少量殘留在小瓶內，應將其丟棄。已考量此部分損失而提供多餘的份量。</li> <li>拿著用於連接針頭的彩色接頭。自注射器取下調製用的針頭 1。 <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 使用肌肉注射的針頭 2 (附有安全裝置之長針頭)轉至注射器上。</li> <li>■ 僅適用於男性皮下注射的針頭 3 (附有安全裝置之短針頭)。</li> </ul> </li> <li>將針頭的保護鞘管移至朝向注射器本體。保護鞘管會維持在您所設定的位置。</li> <li>取下針頭的針頭保護套。</li> <li>調整針頭，以除去注射器內的氣體，並立即注射。</li> </ul> |                                           |  |
| <p>3—注射</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>女性及兒童 <ul style="list-style-type: none"> <li>以針頭 2 (長針頭)肌肉注射至臀部肌肉。</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>男性、女性、兒童(肌肉注射)</p>  <p>僅限男性(皮下注射)</p> |  |
| <p>4—使用後</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>以單手方式啟用安全系統， <ul style="list-style-type: none"> <li>附註：手指應隨時放在護片後。</li> </ul> </li> <li>方法 A：以手指將護片向前推，或者</li> <li>方法 B：將鞘管推至呈現平面</li> <li>兩種方法均應以穩定快速的動作壓下，直到聽見一聲清楚的喀聲。</li> <li>目視確認針頭已與鎖之下方完全密合。</li> <li>將針頭丟棄於尖銳物品專用的保存容器。</li> </ul>                                                                                                          | <p>方法 A</p>  <p>方法 B</p>                |  |



| PRESENT<br><i>PI approved by TFDA on 28August2019</i>                                                                                                                  | PROPOSED<br><i>SmPC approved by French Medicine Agency on 15December2021</i>                                                                                                                                                                                                                                   | 說明                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>1. 藥品名稱</b><br>Diphereline P.R. 11.25 mg，用以製備注射懸浮劑之藥粉及溶劑(肌肉注射(I.M.)或皮下注射(S.C.))，3個月緩釋長效劑型。                                                                          | <b>1. 性狀藥品名稱</b><br><del>Diphereline P.R. 11.25 mg，用以製備注射懸浮劑之藥粉及溶劑(肌肉注射(I.M.)或皮下注射(S.C.))，3個月緩釋長效劑型。</del><br><b>2. 定性定量組成</b><br><del>1.1 有效成分及含量</del><br>Triptorelin (as triptorelin pamoate) .....11.25 mg*<br>每單位劑量<br>*因考慮劑型之特性，每玻璃小瓶之 triptorelin pamoate 含量相當於 triptorelin 15 mg。<br>賦形劑之完整資訊，見章節 6.1。 | 依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，更新編號及資訊排序；劑型依許可證核准刊載之劑型內容填寫。 |
| <b>2. 定性定量組成</b><br>Triptorelin (as triptorelin pamoate) .....11.25 mg*<br>每單位劑量<br>*因考慮劑型之特性，每玻璃小瓶之 triptorelin pamoate 含量相當於 triptorelin 15 mg。<br>賦形劑之完整資訊，見章節 6.1。 | <b>1.2 賦形劑</b><br>藥粉組成：D,L lactide coglycolide polymer、mannitol、sodium carmellose、polysorbate 80。<br>溶劑組成：Mannitol、water for injections。<br><b>1.3 劑型</b><br>凍晶注射劑                                                                                                                                             |                                                 |
| <b>3. 劑型</b><br>藥粉及溶劑用於製備注射懸浮劑(I.M.或 S.C.)，此為緩釋長效劑型。                                                                                                                   | <b>3. 劑型-1.4 藥品外觀</b><br>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。                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>4.臨床特性</b><br><b>4.1 適應症</b><br>• 攝護腺癌以及子宮內膜異位症之輔助治療。<br>• 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 5.1)。<br>• 治療中樞性早熟(意指女童 8 歲以前及男童 10 歲以前)。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>4.臨床特性</b><br><b>4.1.2.適應症</b><br>• 攝護腺癌以及子宮內膜異位症之輔助治療。<br>• 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 <del>5</del> +12)。<br>• 治療中樞性早熟(意指女童 8 歲以前及男童 10 歲以前)。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表更新編號                                                                    |
| <b>4.2 劑量與給藥方式</b><br><b>劑量</b><br>• 攝護腺癌<br>Diphereline P.R. 11.25 mg 每 3 個月肌肉注射或皮下注射乙劑。<br>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 5.1)。<br>根據醫學指南之建議，在這些接受放射療法的病患族群中採用雄性素去除療法之療程為 2-3 年。<br>未經手術去勢之去勢抗性轉移性攝護腺癌( metastatic castration resistant prostate cancer)的患者，若有使用 GnRH 促進劑，如 triptorelin，且可與 abiraterone acetate (雄性素合成抑制劑)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。<br>• 子宮內膜異位症之輔助治療。<br>Diphereline P.R. 11.25 mg 每 3 個月肌肉注射乙劑。<br>皮下注射尚未在女性身上做過研究。 | <b>4.2劑量與給藥方式</b><br><b>劑量</b><br><b>3. 用法及用量</b><br><b>3.1 用法用量</b><br>• 攝護腺癌<br>Diphereline P.R. 11.25 mg 每 3 個月肌肉注射或皮下注射乙劑。<br>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 <del>5</del> +12)。<br>根據醫學指南之建議，在這些接受放射療法的病患病人族群中採用雄性素去除療法之療程為 2-3 年。<br>未經手術去勢之去勢抗性轉移性攝護腺癌( metastatic castration resistant prostate cancer)的 <b>患者</b> 病人，若有使用 GnRH 促進劑，如 triptorelin，且可與 abiraterone acetate (雄性素合成抑制劑)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。<br>• 子宮內膜異位症之輔助治療。<br>Diphereline P.R. 11.25 mg 每 3 個月肌肉注射乙劑。<br>皮下注射尚未在女性身上做過研究。 | 1. 依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，更新編號及資訊排序<br>2. 依原廠核准仿單更新內容<br>3. 依據 TFDA 審查意見，將仿單內「患者」及「病患」統一為「病人」 |





|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p>應在月經週期開始的最初 5 天內給予治療。</p> <p><b>治療期間：</b><br/>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。原則上，子宮內膜異位之治療期至少 3 個月，最多 6 個月。第 2 個療程不建議使用 triptorelin 或其他 GnRH 類似物。</p> <p>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。</p> <p>● 中樞性性早熟</p> <p>接受 triptorelin 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。</p> <p>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。</p> <p>皮下注射尚未在兒童身上做過研究。</p> <p>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 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。</p> <p>Diphereline P.R. 11.25 mg 不得用於靜脈注射。</p> | <p>應在月經週期開始的最初 5 天內給予治療。</p> <p><b>治療期間：</b><br/>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。<del>原則上，子宮內膜異位之治療期至少 3 個月，最多不可超過 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。</del>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。</p> <p><del>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。</del></p> <p>● 中樞性性早熟</p> <p>接受 triptorelin 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。</p> <p>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。</p> <p><del>皮下注射尚未在兒童身上做過研究。</del></p> <p>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。</p> <p>Diphereline P.R. 11.25 mg 不得用於靜脈注射。<del>皮下注射尚未在兒童身上做過研究。</del></p> <p><u>給藥方法：</u><br/>參見 3.1 節</p> <p>3.2 調製方式</p> |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Diphereline P.R. 11.25 mg 使用前之配製，見章節 6.6。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>Diphereline P.R. 11.25 mg 使用前之配製，見章節 <del>6.6</del> 14。</p> <p>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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                            |
| <p><b>4.3 禁忌</b></p> <p>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 6.1)。</p> <p>懷孕和哺乳期間禁用本品。</p>                                                                                                                                                                                                                                                | <p><del>4.3.4. 禁忌</del></p> <p>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 <del>6.1.2</del>)。</p> <p>懷孕和哺乳期間禁用本品。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，更新編號</p>                                                             |
| <p><b>4.4 警語與注意事項</b></p> <p>使用 GnRH 促進劑可能會造成骨質密度下降。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)的患者應特別注意。</p> <p>Diphereline P.R. 11.25 mg 處方前應先確定患者未懷孕。</p> <p>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</p> | <p><del>4.4.5. 警語與注意事項</del></p> <p><b>5.1 警語/注意事項</b></p> <p>成人使用 GnRH 促進劑可能會造成骨質密度下降，<b>增加骨質疏鬆症發生風險</b>。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<b>患者</b>病人應特別注意。</p> <p><del>Diphereline P.R. 11.25 mg 處方前應先確定患者未懷孕。</del></p> <p>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 <b>pituitary pituitary</b>)</p> | <p>1. 依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，更新編號及資訊排序</p> <p>2. 依原廠核准仿單更新內容</p> <p>3. 修正拼字錯誤處 (pituitary→</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <p>露出來。這些病患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。</p> <p>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。</p> <p>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)。</p> <p>接受抗凝血劑治療的患者應注意，因為注射部位有可能出現血腫。</p> <p><u>攝護腺癌</u></p> <p>Triptorelin 與其他 GnRH 促進劑一樣，在治療初期會造成血中辜固酮濃度暫時升高。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辜固酮濃度升高與臨床症狀惡化。</p> <p>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。</p> <p>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手術切除(手術去勢)。尤其是有脊椎轉移(在有脊髓壓迫風險的情況下)及泌尿道阻塞的患者，在治療最初幾週應仔細監測。基於相同理由，有脊髓壓迫前兆的患者於治療開始時，也應特別小心。</p> <p>外科去勢後，triptorelin 不會進一步誘發血中辜固酮濃度下降。</p> | <p>adenoma)顯露出來。這些病患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。</p> <p>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。</p> <p>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)。</p> <p>接受抗凝血劑治療的<b>患者</b>病人應注意，因為注射部位有可能出現血腫。</p> <p><u>攝護腺癌</u></p> <p><u>男性</u></p> <p>Triptorelin 與其他 GnRH 促進劑一樣，在治療初期會造成血中辜固酮濃度暫時升高。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辜固酮濃度升高與臨床症狀惡化。</p> <p>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。</p> <p>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手術切除(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<b>患者</b>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<b>患者</b>病人於治療開始時，也應特別小心。</p> <p>外科去勢後，triptorelin 不會進一步誘發血中辜固酮濃度下降。</p> | <p>pituitary)</p> <p>4. 依據</p> <p>TFDA 審查意見，將仿單內「患者」及「病患」統一為「病人」</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <p>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。</p> <p>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患者及併用可能延長 QT 間期藥物(見章節 4.5)的病患，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。</p> <p>此外，根據流行病學的資料顯示，患者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)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患者，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。</p> <p>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 類似物治療的患者應對此風險進行評估並做適當的處理。</p> <p>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。</p> <p>治療初期可能觀察到酸性磷酸酶暫時上升的現象。</p> <p>血中辜固酮濃度不應超過 1 ng/ml，因此最好以精確方法定期檢測。</p> <p><u>女性</u></p> <p>開立 Diphereline P.R.11.25mg 處方前，應先確認患者並未懷孕。</p> <p>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。</p> | <p>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。</p> <p>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<b>患者</b>病人及併用可能延長 QT 間期藥物(見章節 4.5)的<b>患者</b>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。</p> <p>此外，根據流行病學的資料顯示，<b>患者</b>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)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<b>患者</b>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。</p> <p>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<b>患者</b>病人應對此風險進行評估並做適當的處理。</p> <p>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。</p> <p>治療初期可能觀察到酸性磷酸酶暫時上升的現象。</p> <p>治療療效可藉由監測血中辜固酮濃度及攝護腺抗體濃度評估。</p> <p><del>血中辜固酮濃度不應超過 1 ng/ml，因此最好以精確方法定期檢測。</del></p> <p><u>女性</u></p> <p>開立 Diphereline P.R.11.25mg 處方前，應先確認<b>患者</b>病人並未懷孕。</p> <p>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。</p> | <p></p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|





|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p>根據目前已知的資料顯示，停止治療後大部分女性之骨質流失可復原。</p> <p>目前並無關於骨質疏鬆症患者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)之患者的特定資料。因減少骨密度對這類患者可能更為不利，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。</p> <p>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)。</p> <p>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。</p> <p>Triptorelin 治療期間月經應停止，需提醒患者，若月經仍持續規律來潮應告知醫師。</p> | <p><del>根據目前已知的資料顯示，停止治療後大部分女性之骨質流失可復原。</del></p> <p>目前並無關於骨質疏鬆症<del>患者</del>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<del>患者</del>病人的特定資料。因減少骨密度對這類<del>患者</del>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>子宮內膜異位症</li> </ul> <p>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。</p> <p>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）。</p> <p>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)。</p> <p>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。</p> <p>Triptorelin 治療期間月經應停止，需提醒<del>患者</del>病人，若月經仍持續規律來潮應告知醫師。</p> |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p>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 4.6)。</p> <p>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。</p> <p><u>中樞性早熟</u></p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>治療停止後，青春期中徵發育將會出現。</p> <p>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。</p> | <p><del>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 4.6)。</del></p> <p>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。</p> <p>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)。</p> <p><u>兒童</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>中樞性早熟</u></li> </ul> <p>女童在開立 Triptorelin 前，應先確認病人並未懷孕。</p> <p>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。</p> <p>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型早熟(gonadotropin-independent precocious puberty) (例如:睾丸原中毒、家族性睾丸間質細胞增生)應予以排除。</p> <p>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。</p> <p>治療停止後，青春期中徵發育將會出現。</p> <p>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。</p> |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <p>Diphereline P.R.11.25 mg 不適用於短暫性早熟、青春發育的正常變化(乳房早熟症、陰毛初生和初經)、與乳房發育有關(或無關)但與黃體生成素釋放激素(LHRH)檢測之反應不一致的單次月經,和功能性卵巢囊腫的存在。</p> <p>假性性早熟(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型性早熟(gonadotropin-independent precocious puberty) (例如:睾丸原中毒、家族性睾丸間質細胞增生)應予以排除。</p> <p>GnRH 治療中樞性性早熟期間,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,青春後期的最高骨質量似乎不受治療影響。</p> <p>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,因而弱化了骨骺板,繼續停止治療後的迅速增長可能導致骨骺(epiphysis)位移所需的剪力(shearing force)減少所致。</p> | <p><del>Diphereline P.R.11.25 mg 不適用於短暫性早熟、青春發育的正常變化(乳房早熟症、陰毛初生和初經)、與乳房發育有關(或無關)但與黃體生成素釋放激素(LHRH)檢測之反應不一致的單次月經,和功能性卵巢囊腫的存在。</del></p> <p><del>假性性早熟(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型性早熟(gonadotropin-independent precocious puberty) (例如:睾丸原中毒、家族性睾丸間質細胞增生)應予以排除。</del></p> <p>GnRH 治療中樞性性早熟期間,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,青春後期的最高骨質量似乎不受治療影響。</p> <p>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,因而弱化了骨骺板,繼續停止治療後的迅速增長可能導致骨骺(epiphysis)位移所需的剪力(shearing force)減少所致。</p> |                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p>5.3 操作機械能力</p> <p>目前尚無針對開車及操作機械能力之影響的相關研究。</p> <p>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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p>依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表,更新編號及資訊排序,將原"4.7 對駕駛及操作機械能力的影響"之資</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>訊移至"5.3 操作機械能力"段落</p>                                                  |
| <p>4.5 與其他藥品或形式的交互作用</p> <p>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, Diphereline 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 4.4)。</p> | <p><del>4.5 與其他藥品或形式的交互作用</del></p> <p><del>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, Diphereline 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 4.4)。</del></p> | <p>依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表,更新編號及資訊排序,將原"4.5 與其他藥品或形式的交互作用"之資訊移至"7. 交互作用"段落</p> |
| <p>4.6 生育能力、懷孕及哺乳</p> <p><u>懷孕</u></p> <p>開立 Diphereline P.R. 11.25mg 處方前應先排除懷孕。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p><u>哺乳</u></p>                                                                                                                  | <p><del>4.6 生育能力、懷孕及哺乳</del>-6. 特殊族群注意事項</p> <p><u>6.1 懷孕</u></p> <p>開立 Diphereline P.R. 11.25mg 處方前應先排除懷孕。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p><u>6.2 哺乳</u></p>                                                                                                         | <p>1. 依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表,更新編號及資訊排序</p> <p>2. 依原廠核准仿單更新內容</p>              |





|                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <p>哺乳期間請勿使用 triptorelin。</p>                                                                                 | <p>哺乳期間請勿使用 Triptorelin。</p> <p><u>6.3 有生育能力的女性與男性</u></p> <p><u>女性不孕</u></p> <p>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。</p>                                                                                     |                                                                              |
| <p>4.7 對開車及操作機械能力的影響</p> <p>目前尚無針對開車及操作機械能力之影響的相關研究。</p> <p>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。</p> | <p><b>4.7 對駕駛及操作機械能力的影響</b></p> <p><del>目前尚無針對開車及操作機械能力之影響的相關研究。</del></p> <p><del>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。</del></p>                                                                                     | <p>依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，更新編號及資訊排序，將原"4.7 對駕駛及操作機械能力的影響"之資訊移至"5.3 操作機械能力"段落</p> |
|                                                                                                              | <p>7. 交互作用</p> <p>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，</p> | <p>依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，更新編號及資訊排序，將原"4.5 與其他藥品或形式的交</p>                        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>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)。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p>交互作用"之資訊移至"7. 交互作用"段落</p>                                                                             |
| <p>4.8 不良作用</p> <p><u>男性的一般耐受性(見章節 4.4)</u></p> <p>因為罹患局部晚期或轉移性荷爾蒙依賴性攝護腺癌的病患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%的病患都曾被通報有副作用，但因果關係一般難以評估。</p> <p>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。</p> <p>除了免疫過敏反應(罕見)和注射部位反應(&lt;5%)外，所有的不良事件已知皆與睾酮濃度變化有關。</p> <p>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。</p> <p>不良反應的發生頻率分類如下：非常常見 (≥1/10)；常見 (≥1/100 ~ &lt;1/10)；不常見 (≥1/1,000 ~ &lt;1/100)；罕見 (≥1/10,000 ~ &lt;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”。</p> | <p><b>4.8 副作用/不良作用</b></p> <p><b>8.1 臨床重要副作用/不良反應</b></p> <p><u>男性的一般耐受性(見章節 4.4)</u></p> <p>因為罹患局部晚期或轉移性荷爾蒙依賴性攝護腺癌的<b>病患病人</b>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<b>病患病人</b>都曾被通報有副作用，但因果關係一般難以評估。</p> <p>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。</p> <p>除了免疫過敏反應(罕見)和注射部位反應(&lt;5%)外，所有的不良事件已知皆與睾酮濃度變化有關。</p> <p>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。</p> <p>不良反應的發生頻率分類如下：非常常見 (≥1/10)；常見 (≥1/100 ~ &lt;1/10)；不常見 (≥1/1,000 ~ &lt;1/100)；罕見 (≥1/10,000 ~ &lt;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”。</p> | <p>1. 依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，更新編號及資訊排序</p> <p>2. 依原廠核准仿單更新內容</p> <p>3. 依據 TFDA 審查意見，將仿單內「患者」及「病患」統一為「病人」</p> |

| 器官系統分類     | 非常常見   | 常見                        | 不常見                  | 罕見                    | 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                   |       | 感染和寄生蟲感染   |        |                           |                      | 鼻咽炎                   |       |
| 血液和淋巴系統的異常 |        | 貧血                        | 血小板增多症               |                       |       | 血液和淋巴系統的異常 |        | 貧血                        | 血小板增多症               |                       |       |
| 免疫系統的異常    |        | 過敏                        |                      | 過敏性反應                 | 過敏性休克 | 免疫系統的異常    |        | 過敏                        |                      | 過敏性反應                 | 過敏性休克 |
| 代謝和營養的異常   |        |                           | 厭食症、糖尿病、痛風、高血脂症、食慾增加 |                       |       | 代謝和營養的異常   |        |                           | 厭食症、糖尿病、痛風、高血脂症、食慾增加 |                       |       |
| 精神方面異常     | 性慾降低   | 憂鬱*<br>性慾喪失<br>沮喪<br>情緒變化 | 失眠<br>易怒             | 意識混亂<br>活動力下降<br>心情亢奮 | 焦慮    | 精神方面異常     | 性慾降低   | 憂鬱*<br>性慾喪失<br>沮喪<br>情緒變化 | 失眠<br>易怒             | 意識混亂<br>活動力下降<br>心情亢奮 | 焦慮    |
| 神經系統異常     | 下肢感覺異常 | 頭昏<br>頭痛                  | 感覺異常                 | 記憶損傷                  |       | 神經系統異常     | 下肢感覺異常 | 頭昏<br>頭痛                  | 感覺異常                 | 記憶損傷                  |       |
| 眼睛視力方面的異常  |        |                           | 視力受損                 | 眼睛異常感覺<br>視力障礙        |       | 眼睛視力方面的異常  |        |                           | 視力受損                 | 眼睛異常感覺<br>視力障礙        |       |

|             |     |          |                                   |                  |                         |             |     |          |                                   |                  |                               |
|-------------|-----|----------|-----------------------------------|------------------|-------------------------|-------------|-----|----------|-----------------------------------|------------------|-------------------------------|
| 耳朵內方面異常     |     |          | 耳鳴<br>眩暈                          |                  |                         | 內分泌系統異常     |     |          |                                   |                  | 腦下垂體中風<br>***                 |
| 心臟異常        |     |          | 心悸                                |                  | QT 延長<br>(詳見 4.4 及 4.5) | 耳朵與內耳方面的異常  |     |          | 耳鳴<br>眩暈                          |                  |                               |
| 血管異常        | 熱潮紅 | 高血壓      |                                   | 低血壓              |                         | 心臟異常        |     |          | 心悸                                |                  | QT 延長<br>(詳見 第 54.4-及 74.5 節) |
| 呼吸道、胸部和縱膈異常 |     |          | 呼吸困難<br>流鼻血                       | 端坐呼吸             |                         | 血管異常        | 熱潮紅 | 高血壓      |                                   | 低血壓              |                               |
| 胃腸系統異常      |     | 口乾<br>噁心 | 腹痛<br>便秘<br>腹瀉<br>嘔吐              | 腹脹<br>味覺異常<br>脹氣 |                         | 呼吸道、胸部和縱膈異常 |     |          | 呼吸困難<br>流鼻血                       | 端坐呼吸             |                               |
| 皮膚和皮下組織異常   | 多汗  |          | 痤瘡<br>禿頭<br>紅斑<br>搔癢<br>皮疹<br>蕁麻疹 | 水泡<br>紫斑症        | 血管神經性水腫                 | 胃腸系統異常      |     | 口乾<br>噁心 | 腹痛<br>便秘<br>腹瀉<br>嘔吐              | 腹脹<br>味覺異常<br>脹氣 |                               |
|             |     |          |                                   |                  |                         | 皮膚和皮下組織異常   |     |          | 痤瘡<br>禿頭<br>紅斑<br>搔癢<br>皮疹<br>蕁麻疹 | 水泡<br>紫斑症        | 血管神經性水腫                       |

|            |                     |                          |                                 |                                   |      |            |                     |                          |                                 |                                   |      |     |
|------------|---------------------|--------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|------|------------|---------------------|--------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|------|-----|
| 肌肉骨骼和組織異常  | 背痛                  | 骨骼肌肉疼痛<br>四肢疼痛           | 關節痛<br>骨痛<br>肌肉痙攣<br>肌肉無力<br>肌痛 | 關節僵硬、<br>關節腫脹、<br>肌肉骨骼僵硬、<br>骨關節炎 |      | 肌肉骨骼和組織異常  | 背痛                  | 骨骼肌肉疼痛<br>四肢疼痛           | 關節痛<br>骨痛<br>肌肉痙攣<br>肌肉無力<br>肌痛 | 關節僵硬、<br>關節腫脹、<br>肌肉骨骼僵硬、<br>骨關節炎 |      |     |
| 腎臟及泌尿系統異常  |                     |                          | 夜尿<br>尿滯留                       |                                   | 尿失禁  | 腎臟及泌尿系統異常  |                     |                          | 夜尿<br>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                     | 男性乳房症<br>乳房疼痛<br>睪丸萎縮<br>睪丸痛    |                                   |      | 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                     | 男性乳房症<br>乳房疼痛<br>睪丸萎縮<br>睪丸痛    |                                   |      |     |
| 全身性不適和部位狀況 | 無力                  | 注射部位反應(包括紅斑、發炎及疼痛)<br>水腫 | 昏睡<br>周邊水腫<br>疼痛<br>寒顫<br>嗜睡    | 胸痛<br>站立困難<br>類流感疾病<br>發熱         | 全身不適 | 全身性不適和部位狀況 | 無力                  | 注射部位反應(包括紅斑、發炎及疼痛)<br>水腫 | 昏睡<br>周邊水腫<br>疼痛<br>寒顫<br>嗜睡    | 胸痛<br>站立困難<br>類流感疾病<br>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<br>天門冬胺酸轉 胺 酶 (AST) 濃 度 上升<br>血中肌酸酐上升<br>血壓上升<br>血中尿素上升<br>丙麩胺酸轉移酶血中濃度 (GGT) 上升<br>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。

剛開始注射緩釋劑型後的第一週，triptorelin 會導致血中辜固酮濃度暫時升高。血液循環中辜固酮濃度上升初期，少部分患者(≤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。

|         |  |      |                                                                                                           |           |  |
|---------|--|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--|
| 數 值 檢 察 |  | 體重增加 | 丙胺酸轉胺酶 (ALT) 濃度上升<br>天門冬胺酸轉 胺 酶 (AST) 濃 度 上升<br>血中肌酸酐上升<br>血壓上升<br>血中尿素上升<br>丙麩胺酸轉移酶血中濃度 (GGT) 上升<br>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

剛開始注射緩釋劑型後的第一週，triptorelin 會導致血中辜固酮濃度暫時升高。血液循環中辜固酮濃度上升初期，少部分患者(≤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。



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>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患在治療最初幾週，應進行嚴密監測(見章節 4.4)。</p> <p>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。</p> <p>患者接受 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。</p> <p>長期接受 GnRH 類似物併用放射療法的患者可能有較多副作用，尤其是胃腸方面，此與放射療法有關。</p> <p><u>女性的一般耐受性(見章節 4.4)</u></p> <p>因為雌激素濃度下降，最常見的不良反應(<math>\geq 10\%</math>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、骨盆腔痛、腹痛、外陰陰道乾燥、多汗、熱潮紅及無力。</p> <p>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。</p> | <p>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患在治療最初幾週，應進行嚴密監測(見章節 4.4.5)。</p> <p>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。</p> <p>患者接受 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。</p> <p>長期接受 GnRH 類似物併用放射療法的患者可能有較多副作用，尤其是胃腸方面，此與放射療法有關。</p> <p><u>女性的一般耐受性(見章節 4.4.5)</u></p> <p>因為雌激素濃度下降，最常見的不良反應(<math>\geq 10\%</math>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、骨盆腔痛、腹痛、外陰陰道乾燥、多汗、熱潮紅及無力。</p> <p>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。</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| 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 ( $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ )。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”。 |                                |            |                                                    |       | 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 ( $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ )。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 | 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 | 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<br>體液滯留                                       |       | 代謝和營養失調                                                                                                                                  |                                |            | 食慾下降<br>體液滯留                                       |       |
| 精神方面異常                                                                                                                                   | 睡眠障礙<br>(包括失眠)<br>情緒改變<br>性慾減低 | 憂鬱*<br>神經質 | 情緒不穩<br>焦慮<br>憂鬱**<br>方向感迷失                        | 意識混亂  | 精神方面異常                                                                                                                                   | 睡眠障礙<br>(包括失眠)<br>情緒改變<br>性慾減低 | 憂鬱*<br>神經質 | 情緒不穩<br>焦慮<br>憂鬱**<br>方向感迷失                        | 意識混亂  |
| 神經系統異常                                                                                                                                   | 頭痛                             | 頭昏         | 味覺障礙<br>感覺遲鈍<br>昏厥<br>記憶受損<br>注意力受干擾<br>感覺異常<br>震顫 |       | 神經系統異常                                                                                                                                   | 頭痛                             | 頭昏         | 味覺障礙<br>感覺遲鈍<br>昏厥<br>記憶受損<br>注意力受干擾<br>感覺異常<br>震顫 |       |



|             |                  |                  |                                    |                |             |                  |                  |                                    |                |
|-------------|------------------|------------------|------------------------------------|----------------|-------------|------------------|------------------|------------------------------------|----------------|
| 眼睛視力方面的異常   |                  |                  | 乾眼症<br>視力受損                        | 視力障礙           | 眼睛視力方面的異常   |                  |                  | 乾眼症<br>視力受損                        | 視力障礙           |
| 耳朵和內耳方面的異常  |                  |                  | 眩暈                                 |                | 內分泌系統的異常    |                  |                  | 腦下垂體中風***                          |                |
| 心臟異常        |                  |                  | 心悸                                 |                | 耳朵和內耳方面的異常  |                  |                  | 眩暈                                 |                |
| 血管異常        | 熱潮紅              |                  |                                    | 高血壓            | 心臟異常        |                  |                  | 心悸                                 |                |
| 呼吸道、胸部和縱膈異常 |                  |                  | 呼吸困難<br>流鼻血                        |                | 血管異常        | 熱潮紅              |                  |                                    | 高血壓            |
| 胃腸系統異常      |                  | 噁心<br>腹痛<br>腹部不適 | 腹脹<br>腹瀉<br>口乾<br>脹氣<br>口腔潰瘍<br>嘔吐 |                | 呼吸道、胸部和縱膈異常 |                  |                  | 呼吸困難<br>流鼻血                        |                |
| 皮膚和皮下組織產生異常 | 痤瘡<br>多汗症<br>皮脂漏 |                  | 禿頭<br>皮膚乾燥<br>多毛症<br>指甲斷裂<br>搔癢    | 血管神經性水腫<br>蕁麻疹 | 胃腸系統異常      |                  | 噁心<br>腹痛<br>腹部不適 | 腹脹<br>腹瀉<br>口乾<br>脹氣<br>口腔潰瘍<br>嘔吐 |                |
|             |                  |                  |                                    |                | 皮膚和皮下組織產生異常 | 痤瘡<br>多汗症<br>皮脂漏 |                  | 禿頭<br>皮膚乾燥<br>多毛症<br>指甲斷裂<br>搔癢    | 血管神經性水腫<br>蕁麻疹 |

|                |                                                                       |                               |                                                       |                  |                |                                                                       |                               |                                                       |                  |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------|
|                |                                                                       |                               | 皮疹                                                    |                  |                |                                                                       |                               | 皮疹                                                    |                  |
| 肌肉骨骼及結締組織方面的異常 |                                                                       | 關節痛<br>肌肉痠攣<br>肢端疼痛           | 背痛<br>肌痛                                              | 肌肉無力             | 肌肉骨骼及結締組織方面的異常 |                                                                       | 關節痛<br>肌肉痠攣<br>肢端疼痛           | 背痛<br>肌痛                                              | 肌肉無力             |
| 生殖系統和乳房發生異常    | 乳房不適<br>性交痛<br>生殖道出血(包括陰道出血及血崩)<br>卵巢過度刺激症候群<br>卵巢肥大<br>骨盆痛<br>外陰陰道乾燥 | 乳房痛                           | 性交出血<br>膀胱膨出<br>月經異常(包括痛經、子宮出血及月經過多)<br>卵巢囊腫<br>陰道分泌物 | 閉經               | 生殖系統和乳房發生異常    | 乳房不適<br>性交痛<br>生殖道出血(包括陰道出血及血崩)<br>卵巢過度刺激症候群<br>卵巢肥大<br>骨盆痛<br>外陰陰道乾燥 | 乳房痛                           | 性交出血<br>膀胱膨出<br>月經異常(包括痛經、子宮出血及月經過多)<br>卵巢囊腫<br>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)<br>周邊水腫 |                                                       | 發熱<br>全身不適       | 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)<br>周邊水腫 |                                                       | 發熱<br>全身不適       |
| 數值檢察           |                                                                       | 體重增加                          | 體重減少                                                  | 血中鹼基磷酸酶上<br>血壓上升 | 數值檢察           |                                                                       | 體重增加                          | 體重減少                                                  | 血中鹼基磷酸酶上<br>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。                                                      | *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。 | **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 |  |  |  |  |  |  |
| 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(≥ 10%)，這些症狀為暫時性且通常 1~2 週內會消失。                             | 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(≥ 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。                 | 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。                                                                     | 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。                                                                      |                                                      |                                                      |                         |  |  |  |  |  |  |
| <u>兒童的一般耐受性(見章節 4.4)</u>                                                                               | <u>兒童的一般耐受性(見章節 4.4.5)</u>                                                                              |                                                      |                                                      |                         |  |  |  |  |  |  |
| 如同其他 GnRH 促進劑治療，臨床試驗中最常見與 triptorelin 治療相關的不良事件和 triptorelin 預期的藥理作用有關。這些作用包括少量的陰道出血(點狀出血)。            | <del>如同其他 GnRH 促進劑治療，臨床試驗中最常見與 triptorelin 治療相關的不良事件和 triptorelin 預期的藥理作用有關。這些作用包括少量的陰道出血(點狀出血)。↵</del> |                                                      |                                                      |                         |  |  |  |  |  |  |
| 以下通報的不良反應被認為至少可能與 triptorelin 治療有關。                                                                    | <del>以下通報的不良反應被認為至少可能與 triptorelin 治療有關。↵</del>                                                         |                                                      |                                                      |                         |  |  |  |  |  |  |
| 不良反應的發生頻率分類為如下：非常常見 (≥1/10)；常見 (≥1/100<1/10)；不常見 (≥1/1,000 ~ <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”。 | 不良反應的發生頻率分類為如下：非常常見 (≥1/10)；常見 (≥1/100<1/10)；不常見 (≥1/1,000 ~ <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<br>分類                                                                                             | 非常常見                                                                                                    | 常見                                                   | 不常見                                                  | 發生率                     |  |  |  |  |  |  |



|                    |                                                     |                                 |      |                            |                                            |                                                     |                                 |      |                            |  |
|--------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|------|----------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|------|----------------------------|--|
|                    |                                                     |                                 | 蕁麻疹  |                            | 肌肉骨骼和結締組織異常                                |                                                     |                                 | 頭痛   | 肌痛                         |  |
| 肌肉骨骼和結締組織異常        |                                                     |                                 | 頭痛   | 肌痛                         |                                            |                                                     |                                 |      |                            |  |
| 生殖系統和乳房異常          | 陰道出血(包括陰道出血)、停藥性出血<br>子宮出血<br>陰道分泌物<br>陰道出血(包括點狀出血) |                                 | 乳房痛  |                            | 生殖系統和乳房異常                                  | 陰道出血(包括陰道出血)、停藥性出血<br>子宮出血<br>陰道分泌物<br>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 |                            | 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<br>血壓上升 | 數值檢察                                       |                                                     | 體重增加                            |      | 血中泌乳素(prolactin)上升<br>血壓上升 |  |
| 陰道出血有可能在第一次注射當月發生。 |                                                     |                                 |      |                            | <del>陰道出血有可能在第一次注射當月發生。</del><br>疑似不良反應之通報 |                                                     |                                 |      |                            |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>疑似不良反應之通報</b><br><br>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 ( <a href="https://adr.fda.gov.tw">https://adr.fda.gov.tw</a> ) 通報疑似不良反應。                                                                                                                                                                                                                                                       |  | 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 ( <a href="https://adr.fda.gov.tw">https://adr.fda.gov.tw</a> ) 通報疑似不良反應。                                                                                                                                                                                                                                     |                                                       |
| <b>4.9 藥劑過量</b><br><br>若發現藥物使用過量，必須根據症狀處置治療。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  | <b>4.9.9. 藥劑過量</b><br><br>若發現藥物使用過量，必須根據症狀處置治療。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表更新編號                                |
| <b>5 藥理學特性</b><br><br><b>5.1 藥物效力學特性</b><br><br>藥理治療族群：促性腺激素釋放荷爾蒙類似物<br><br>ATC 代碼：L02AE04<br><br>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。<br><br>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。<br><br>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。 |  | <b>5.10. 藥理學特性</b><br><br><b>5.1 藥物效力學特性</b><br><br><del>藥理治療族群：促性腺激素釋放荷爾蒙類似物</del><br><br><del>ATC 代碼：L02AE04</del><br><br><u>10.1 作用機轉</u><br><br><del>藥理分類：促性腺激素釋放荷爾蒙類似物</del><br><br>ATC 代碼：L02AE04<br><br><b>10.2 藥效藥理特性</b><br><br>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。<br><br>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。 | 1. 依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，更新編號及資訊排序<br><br>2. 依原廠核准仿單更新內容 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <p><u>攝護腺癌</u><br/>(略)</p>                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>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。</p> <p><u>攝護腺癌</u><br/>(略)</p>                                                                                                |                                                   |
| <p><b>5.2 藥物動力學特性</b></p> <p>病患於肌肉注射 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。</p> <p>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。</p> | <p><b>5.2 藥物動力學特性</b></p> <p><del>病患於肌肉注射 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。</del></p> <p><del>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。</del></p> | <p>依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，將原 5.2 資訊移至 11 章節處</p>      |
| <p><b>5.3 臨床前安全性資料</b></p> <p>此分子在動物毒理學試驗中並未被證實有任何具體毒性。所觀察到的反應與該物質對內分泌系統的藥理作用有關。</p> <p>藥物的吸收會在 120 天內完成。</p>                                                                                                                                                                        | <p><b>5.3 10.3 臨床前安全性資料</b></p> <p><del>此分子在動物毒理學試驗中並未被證實有任何具體毒性。所觀察到的反應與該物質對內分泌系統的藥理作用有關。</del></p> <p><del>藥物的吸收會在 120 天內完成。</del></p> <p>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</p>                                             | <p>1. 依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，將原 5.3 資訊移至 10.3 章節處</p> |

|                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                         | <p>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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>2. 依原廠核准仿單更新內容</p>                        |
|                                                                                                                                                                         | <p><b>11. 藥物動力學特性</b></p> <p>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。</p> <p>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。</p>                                                                  | <p>依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，將原 5.2 資訊移至 11 章節處</p> |
|   | <p><b>12. 臨床試驗資料</b></p> <p><u>攝護腺癌</u></p> <p>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)。</p> <p>在四週後，97.6%的受試者達到去勢(睪固酮濃度&lt; 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])。</p> | <p>依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表新增</p>                  |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | <p>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。</p> <p>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授予 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。</p> <p>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)。</p> <p>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)。</p> <p>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</p> |  |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

|                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                                                                                            | <p>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。</p> <p>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。</p> <p><u>子宮內膜異位症</u></p> <p>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。</p> <p><u>兒童族群-性早熟</u></p> <p>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睾固酮分泌受到抑制、LH 峰值濃度降低，以及身高年齡/骨齡比獲得改善。</p> <p>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。</p> |                                               |
| <p><b>6. 藥劑學特性</b></p> <p>6.1 賦形劑</p> <p>藥粉：D,L lactide coglycolide polymer、mannitol、sodium carmellose、polysorbate 80。</p> | <p><b>6. 製劑特性</b></p> <p><b>6.1 賦形劑</b></p> <p><del>藥粉：D,L lactide coglycolide polymer、mannitol、sodium carmellose、polysorbate 80</del></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，將原 6.1 資訊移至 1.2 章節處</p> |



|                                             |                                                                                                                                 |                                                                             |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 溶劑：mannitol、water for injections。           | <del>溶劑：mannitol、water for injections。</del>                                                                                    |                                                                             |
| 6.2 不相容性<br>無資料                             | 6.2 不相容性<br>無資料                                                                                                                 | 依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表移除                                                        |
|                                             | 13. 包裝及儲存<br>13.1 包裝<br>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。 | 1. 依 TFDA 公告之處方藥仿單格式，更新編號及排序資訊<br>2. 將原 6.5 資訊移至 13.1 章節處<br>3. 依原廠核准仿單更新內容 |
| 6.3 架儲期<br>3 年                              | 6.3 架儲期-13.2 效期<br>3 年<br>配製後：立刻注射                                                                                              |                                                                             |
| 6.4 儲存之特別注意事項<br>儲存溫度不可高於 25°C。<br>配製後應立刻注射 | 6.4 儲存之特別注意事項-13.3 儲存條件<br>儲存溫度不可高於 25°C。<br>配製後應立刻注射                                                                           |                                                                             |
|                                             | 13.4 儲存注意事項<br>藥品配製後儲存條件，參見 13.2 節                                                                                              |                                                                             |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 6.5 容器本質和容量<br>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。                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 6.5 容器本質和容量<br><del>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。</del>                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                             |
| 6.6 丟棄及其他處理的特別注意事項<br>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)。<br>(略)                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 6.6 丟棄及其他處理的特別注意事項-14. 病人使用須知<br>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)。<br>(略)                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                             |
| 7. 製造廠<br>最終產品批次放行及凍晶藥粉製造廠：<br>IPSEN PHARMA BIOTECH (Signes site)<br>Parc d'activités du plateau de Signes, Chemin Départemental n°. 402-83870 -Signes-France<br>放射線滅菌廠：<br>IPSEN PHARMA BIOTECH (Marseille site)<br>Etablissement Gammaster, MIN 712 Arnavaux, 13323 Marseille, Cedex 14, France<br>溶劑製造廠：<br>Cenexi,<br>52 rue Marcel et Jacques Gaucher -94120 Fontenay Sous Bios-France<br><br>〔藥商〕 | 7. 製造廠<br>最終產品批次放行及凍晶藥粉製造廠：<br>IPSEN PHARMA BIOTECH (Signes site)<br>Parc d'activités du plateau de Signes, Chemin Départemental n°. 402-83870 -Signes-France<br>放射線滅菌廠：<br>IPSEN PHARMA BIOTECH (Marseille site)<br>Etablissement Gammaster, MIN 712 Arnavaux, 13323 Marseille, Cedex 14, France<br>溶劑製造廠：<br>Cenexi,<br>52 rue Marcel et Jacques Gaucher -94120 Fontenay Sous Bios-France<br><br>〔藥商〕 | 1. 依 TFDA 公告之處方藥仿單格式，更新編號及排序資訊<br>2. 刪除溶劑製造廠廠名後多餘之逗號<br>3. 更新仿單修改日期及依據原廠仿單之 |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                      |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |  |                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--|--------------------------------------|
| 法商益普生股份有限公司台灣分公司<br>台北市信義區松仁路 89 號 13 樓 D 室<br>(TFDA 2019/08/28)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 法商益普生股份有限公司台灣分公司<br>台北市信義區松仁路 89 號 13 樓 D 室<br><del>(TFDA 2019/08/28)</del> DATE OF REVISION OF THE TEXT: 2022-Mar<br>(FR: Dec 2021) | 版次日期 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |  |                                      |
| <p style="text-align: center;"><b><u>使 用 說 明</u></b></p> <p>(上略)</p> <p>使用無安全裝置調製針頭將所有溶劑吸入提供之注射器，並移入含有凍晶之小瓶。應輕輕搖晃小瓶，使凍晶完全均勻分布，製成均勻的乳狀懸浮劑。隨後將製成之懸浮劑吸回至注射器內。應更換注射針頭，並使用特定針頭立即注射懸浮劑：</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 附有安全裝置之長度38 mm針頭(20 G)，用於腎部肌肉之肌肉注射(適用於接受前列腺癌、子宮內膜異位症或中樞性早熟治療之病患)</li><li>• 附有安全裝置之長度25 mm針頭(20 G)，用於腹部或大腿之皮下注射(僅適用於接受前列腺癌治療之病患)。</li></ul> <p>(中略)</p> <table border="1"><tr><td>1—配製前之病患的準備</td><td></td></tr></table> <p>(下略)</p> | 1—配製前之病患的準備                                                                                                                          |      | <p style="text-align: center;"><b><u>使 用 說 明</u></b></p> <p>(上略)</p> <p>使用無安全裝置調製針頭將所有溶劑吸入提供之注射器，並移入含有凍晶之小瓶。應輕輕搖晃小瓶，使凍晶完全均勻分布，製成均勻的乳狀懸浮劑。隨後將製成之懸浮劑吸回至注射器內。應更換注射針頭，並使用特定針頭立即注射懸浮劑：</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 附有安全裝置之長度38 mm針頭(20 G)，用於腎部肌肉之肌肉注射(適用於接受前列腺癌、子宮內膜異位症或中樞性早熟治療之<del>病患</del>病人)</li><li>• 附有安全裝置之長度25 mm針頭(20 G)，用於腹部或大腿之皮下注射(僅適用於接受前列腺癌治療之<del>病患</del>病人)。</li></ul> <p>(中略)</p> <table border="1"><tr><td>1—配製前之<del>病患</del>病人的準備</td><td></td></tr></table> <p>(下略)</p> | 1—配製前之 <del>病患</del> 病人的準備 |  | 依據 TFDA<br>審查意見，將仿單內「患者」及「病患」統一為「病人」 |
| 1—配製前之病患的準備                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                      |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |  |                                      |
| 1—配製前之 <del>病患</del> 病人的準備                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                      |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |  |                                      |