

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

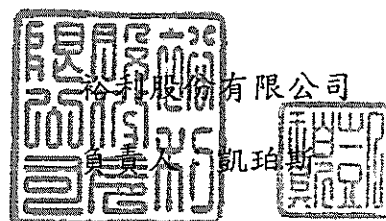
發文字號：112 裕字-第001147號

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. 3.75mg (達菲林長效注射劑3.75毫克)(衛署藥輸字第024382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. 3.75mg (達菲林長效注射劑3.75毫克)(衛署藥輸字第024382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A61312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1110710721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：20230222IRA452

附件：一、衛授食字第 1110710721 號核准函影本

二、達菲林長效注射劑 3.75 毫克（衛署藥輸字第 024382 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

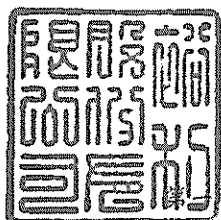
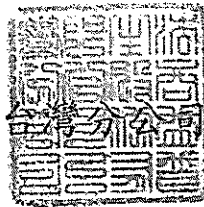
主旨：關於本公司「達菲林長效注射劑 3.75 毫克 (Diphereline P.R. 3.75mg)」
（衛署藥輸字第 024382 號）仿單變更事宜通知，請協助發函通知相關
醫療院所。

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

負責人：Andrew Adams



正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

110

台北市信義區松仁路89號13樓(D室)



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：

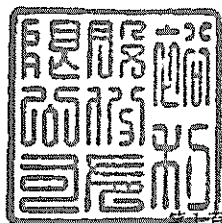
受文者：法商益普生股份有限公司台灣分公司

發文日期：中華民國112年1月19日
發文字號：衛授食字第1110710721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3.75毫克（Diphereline P.R. 3.75mg）」（衛署藥輸字第024382號）仿單變更一案（案號：1110710721），本部同意，請查照。

說明：

- 一、復貴公司111年4月29日20220425IRA363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。



第1頁



共2頁

裝

訂

線

四、對上述內容如有疑義，請與承辦人汪廷耀聯絡，電話：

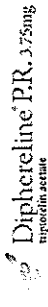
(02)8170-6000 分機 518 ， 電子郵件信箱：

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



Diphereline® P.R. 3.75mg
triptorelin acetate

達菲林 长效注射剂 3.75 毫克
一個月(28 天)緩慢长效劑型

Diphereline® P.R. 3.75 mg,
powder and solvent for suspension for injection, 28-day prolonged release form.
Triptorelin acetate

衛署藥輸字第 024382 號
本藥限由醫師使用

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

Triptorelin (as acetate) 3.75 mg

1.2 賦形劑

凍晶粉末(藥粉): D,L-lactide-coglycolide polymer, Mannitol, Polysorbate 80, Carmellose sodium
種體溶劑: Mannitol, water for injection

1.3 劑型

凍晶注射劑

1.4 藥品外觀

裝有幾近白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

攝護腺癌之輔助療法、子宮內膜異位症、子宮肌瘤切除手術前縮減子宮肌瘤體積之輔助治療、性早熟之治療、女性不孕症在體外受精及胚胎植入 (IVF-ET) 之輔助治療、停經前早期乳癌。

說明:

攝護腺癌之輔助療法

- 與放射療法併用治療局部晚期攝護腺癌。參見 12 節。
- 轉移性攝護腺癌之治療。
- 先前未曾接受過荷爾蒙治療的病人對此藥的反應較顯著，且反應率也較高。

中樞性早熟

- 女孩 8 歲前或男孩 10 歲前。

子宮內膜異位症 (第 1 期到第 IV 期)

- 治療期間不應超過 6 個月 (見「不良反應」)。
- 不建議使用 Triptorelin 或其他 GnRH 類藥物進行第二個治療療程。

子宮肌瘤切除手術前之輔助治療

- 伴隨有貧血症 (血紅素 $\leq 9\text{g/dl}$)。
- 當必須縮小纖維肌瘤以利手術之執行，如：內視鏡手術、經陰道手術。
- 治療期間不應超過 3 個月。

女性不孕症

在體外受精及胚胎植入 (IVF-ET) 時與 gonadotrophins (hMG, FSH, hCG) 併用來誘導排卵。

停經前早期乳癌

- 化療後停經前，具高度復發風險的荷爾蒙受體陽性早期乳癌婦女。
- 作為與 tamoxifen 或芳香環酶抑制劑併用之輔助性療法。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

攝護腺癌

- 兩種治療方式可選擇：
 - 每天皮下注射速效型的 Diphereline® 0.1mg 連續七天，且於第 8 天肌肉注射 Diphereline® P.R. 3.75mg；四週後重覆一次。
 - 或自一開始即每四週肌肉注射一瓶 Diphereline® P.R. 3.75mg。
- 治療持續時間：
 - 臨床數據顯示，當與放射線同時治療局部晚期攝護腺癌的病人時，男性荷爾蒙去除療法 (ADT) 應持續 2-3 年。

中樞性早熟

以 triptorelin 治療兒童時，應由小兒內分泌科醫師，或具備性早熟治療專長的小兒科或內分泌科醫師全程監督下進行。體重未滿 20 公斤的兒童：經由肌肉內途徑，每 4 週 (28 天) 給予一次減半 (1/2) 劑量，亦即調配後的懸浮液施用一半的體積。

體重為 20 到 30 公斤之間的兒童：經由肌肉內途徑，每 4 週 (28 天) 給予一次三分之二 (2/3) 的劑量，亦即調配後的懸浮液施用三分之二的體積。

體重超過 30 公斤的兒童：每 4 週 (28 天) 施行一次肌肉注射，亦即調配後的懸浮液施用完整體積。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。

子宮內膜異位症

每四週肌肉注射一次。

必須於月經週期之第五天內開始治療。

療程長短依子宮內膜異位症初期之嚴重程度及治療期間臨床表徵 (功能上及解剖學上) 所觀察到的變化作調整。療程不可超過 6 個月，參見第 8 節。

不建議使用 triptorelin 或其它 GnRH 類藥物進行第二個治療療程。

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張症狀。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。

子宮纖維肌瘤手術前的治療

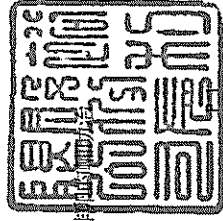
注射方法：每四週重覆肌肉注射一次。

必須在月經週期之第五天內治療。

治療期間不應超過 3 個月。

女性不孕症

通常在月經週期的第 2 天肌肉注射一瓶 Diphereline® P.R. 3.75mg。而 Gonadotrophins 必須在腦下垂體去敏感化 (血中 estrogen 濃度 $<50\text{pg/ml}$) 後使用，一般約在注射 Diphereline® P.R. 3.75mg 的 15 日後使用。



停經前早期乳腺癌

與 tamoxifen 或芳香環酶抑制劑 (aromatase inhibitor) 併用，每四週肌肉注射一次。
Triptorelin 需在化療結束後並確認病人為停經前狀態才能開始使用。(詳見第 5 節)
Triptorelin 必須在使用芳香環酶抑制劑的 6-8 週前開始使用。在開始使用芳香環酶抑制劑前，病人須接受至少兩次 triptorelin 注射治療 (注射間隔為四週)。
在使用芳香環酶抑制劑期間，不可中斷注射 triptorelin，避免停經前婦女血液中雌激素 (oestradiol) 濃度反彈升高。
合併其它荷爾蒙療法作為輔助性療法時，建議治療期限為五年。

給藥方法:

參見 3.2 節

Diphereline® P.R. 3.75 mg 為一種微紅懸浮注射液，請務必避免任何意外的血管內注射。

注意：延長釋放形式必須嚴格地依照說明書進行注射。任何注射不完全而導致懸液劑流失的體積大於一般殘留在針筒內的量之情形皆須通報。

3.2 調製方式

本藥限由醫師使用。

僅限於肌肉注射。

使用前將粉末與所提供的溶劑混合並充分搖勻成均質液劑後立即注射。

注射法必須嚴格地依照說明書末尾所述之方法製備。

任何注射不完全而導致懸液劑流失的體積大於一般殘留在針筒內的量時應向醫師報告。

4. 禁忌

懷孕中及哺乳中禁止使用本品。

對促性腺激素釋放激素、其類似物、及任一項賦形劑過敏者禁止使用本品。

停經前乳癌病人：在 triptorelin 未充分抑制卵巢功能前，不應開始使用芳香環酶抑制劑 (詳見第 3.1 和 5 節)。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

成人使用促性腺激素釋放激素促進劑 (GnRH agonists) 可能會造成骨質流失，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) 與促性腺激素釋放激素促進劑 (GnRH agonist) 併用可能減少骨質流失。有骨質疏鬆症風險因子 (例如長期酗酒、吸菸、長期使用抗癲癇劑 (anticonvulsants) 或腎上腺皮質素 (corticoids) 等減少骨質的藥物、有骨質疏鬆症家族病史、營養不良) 的病人應予以特別注意。

在罕見的病例中，使用促性腺激素釋放激素促進劑 (GnRH agonists) 治療，可能會顯露先前未發現存在的促性腺細胞瘤下垂體腺瘤 (gonadotroph cell pituitary adenoma)。這些病人可能會出現突發性頭痛、嘔吐、視覺變化與眼部肌肉麻痺等腦下垂體中風 (pituitary apoplexy) 的徵狀。接受促性腺激素釋放激素促進劑 (GnRH agonists) 如 triptorelin 治療的病人，罹患憂鬱症的風險 (可能很嚴重) 會提高；因此應告知病人，並在出現症狀時適當治療。患有憂鬱症的病人在治療期間應密切監測。

本品每一劑含有不到 1 毫莫耳的鈉 (23 毫克)，亦可視為「不含鈉」(sodium-free)。

針對接受抗凝血劑治療的病人應特別注意，因為注射部位可能出現血腫。

男性

在治療初期，triptorelin 與其他促性腺激素釋放激素促進劑一樣，會造成血中睪固酮濃度暫時升高，

造成某些案例在治療前數週的攝護腺癌跡象與症狀暫時性惡化。在治療的最初階段，應考慮給予適當的抗雄激素，以消解治療初期血中睪固酮濃度升高與臨床症狀的惡化。

少數病人的攝護腺癌跡象與症狀會暫時性惡化 (腫瘤突然加劇 tumor flare)，癌症相關疼痛 (轉移痛) 也會暫時增加，可針對症狀治療。

如同使用其他促性腺激素釋放激素促進劑，某些少數案例有觀察到骨質壓迫或尿道阻塞。若有骨質壓迫或腎臟損傷，應開始著手這些併發症的標準治療，極少數案例需考慮立即進行手術切除術 (外科去勢)。尤其是有脊椎轉移、骨質壓迫風險、及泌尿道阻塞的病人，在治療的前數週需仔細監測。基於相同理由，有骨質壓迫之前兆的病人開始接受治療時，也應特別小心。

外科去勢後，triptorelin 不會進一步降低血中睪固酮濃度。

雙邊睪丸切除術或以促性腺激素釋放激素類似物治療造成的長期男性荷爾蒙缺乏，會增加骨質流失的風險，並且可能導致骨質疏鬆症與骨折風險提高。

男性荷爾蒙阻斷療法可能延長 QT 間期。

有 QT 延長病史或危險因子的病人及正在併用可能延長 QT 間期藥物的病人，在使用本品治療前，醫師應進行包含扭轉型室性心跳過速 (Torsade de pointes) 的利益風險評估。

此外，由流行病學的資料，有觀察到病人在治療期間，可能會出現代謝改變 (例如：葡萄糖耐受不良) 或提高心血管疾病風險。然而，前瞻性資料並未證實以促性腺激素釋放激素類似物治療會增加心血管死亡率。有代謝或心血管疾病高風險的病人，應於治療前小心評估，並在男性荷爾蒙阻斷療法治療期間給予適當監測。

在以往性腺激素釋放激素類似物 (GnRH analogues) 治療時，由於體內男性荷爾蒙濃度降低，會增加血管的風險。所以，接受治療的病人需妥為評估並監控其血管風險。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。在接受促性腺激素釋放激素類似物 (GnRH analogue) 治療期間或停止治療初期，診斷腦下垂體性腺系統的功能可能導致誤判。

治療初期可能觀察到酸性磷酸酶暫時上升的現象。

治療療效可藉由監測血中睪固酮濃度及攝護腺抗原濃度評估。

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

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

女性

國立 Diphereline P.R. 3.75mg 前，應先確認病人並未懷孕。

使用促性腺激素釋放激素類似物 (GnRH analogue) 治療的六個月期間可使骨密度平均每月減少 1%。每減少 10% 的骨密度會增加 2-3 倍的骨折風險。

目前並無骨質疏鬆症病人或具骨質疏鬆風險因子 (例如長期酗酒、吸菸、長期使用抗癲癇劑或腎上腺皮質素等減少骨質的藥物、有骨質疏鬆症家族病史、營養不良) 病人的資料，對上述病人應特別注意。因減少骨密度對這些病人可能更加有害，應個別評估這些病人使用 triptorelin 治療及骨質流失間的利益風險平衡。

女性不孕

國立 Diphereline P.R. 3.75mg 前，應先確認病人並未懷孕。

經由 triptorelin 與性腺激素合併注射誘導之濾泡與取出之卵子數，在有些傾向之病人尤其是多囊性卵巢症之病人會顯著增加。正如其他的促性腺激素類似物使用時合併 triptorelin 時有發生卵巢過度刺激候群 (OHSS) 的報告。

卵巢對 triptorelin 與性腺激素合併治療的反應在相同劑量下會因人而異，在同一病人之不同時期，治療之反應也可能不同。

在腎功能或肝功能障礙病人中，triptorelin 的平均終末半衰期為 7-8 小時，而在健康受試者中則為 3-5 小時。雖然暴露時間延長，但預期在胎植入時 triptorelin 不會仍存在於血液循環中。藥物誘導之排卵必須在嚴密的醫療監督下(含生物學的及臨床的)進行(see: oestrogen 血中含量測定及超聲波檢查(請參閱「不良反應」節))。

若發生卵巢過度反應，建議停止性腺激素的注射以中止此治療程。

子宮內膜異位症及子宮纖維肌瘤

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)已被證實可以減少藥物密度損失和血管舒縮症狀(見第 3.1 節)。

使用建議劑量下，Diphereline® P.R. 3.75mg 常導致性腺低下性無月經症。

在非第一個月治療中有子宮出血過多現象是不正常的，應作 estradiol 血中濃度的測定，若濃度小於 50 pg/ml 時，應找可能相關之器官病灶。

使用治療後卵巢功能會恢復，而排卵會在最後一次注射後 2 個月後發生。

治療期間，包括最後一次注射後 1 個月內，應全程使用非荷爾蒙避孕法(見第 6 節)。

一般建議於治療子宮肌瘤期間，應定期測定肌瘤大小。過去曾有一些黏膜下肌瘤病人於接受 GnRH 類似物治療後出血的病例。出血通常發生在開始治療的 6-10 週後。

由於月經應於 triptorelin 治療期間停止來潮，因此應指示病人若仍有規律的月經，應告知其醫師。

停經前早洩現象

為確保能充分抑制停經前婦女的卵巢功能，triptorelin 必須在使用芳香環酶抑制劑的 6-8 週前開始使用，並且在芳香環酶抑制劑的使用期間，需每月定期注射 triptorelin，不可中斷。

停經前早洩現象之婦女若因治療而導致停經，卵巢仍有可能繼續製造雌激素。為避免不必要的 triptorelin 治療，於治療結束後，不論病人月經狀態為何，施打 triptorelin 前必須確認血中雌激素及促濾泡激素 (FSH) 濃度在停經前的參考值範圍內。

根據現行臨床建議，在開始施打 triptorelin 後，若考慮使用芳香環酶抑制劑治療，確認卵巢功能已充分被抑制(性腺激素類似物誘發停經)極為重要，必須系列評估血中雌激素及促濾泡激素濃度，以確認病人處於真正的停經狀態。

開始使用芳香環酶抑制劑前，必須藉由低血中雌激素及促濾泡激素濃度，確認卵巢功能已被抑制。在併用 triptorelin 和芳香環酶抑制劑治療期間，為避免芳香環酶抑制劑誘發血中雌激素濃度反彈升高，對乳癌病人造成不好的後果，每三個月需重複檢測血中雌激素及促濾泡激素濃度。需注意性腺激素類似物所引起的卵巢功能抑制(誘發停經)會使血中促濾泡激素濃度降低；有別於自然停經時血中促濾泡激素濃度會升高。

Triptorelin 併用 tamoxifen 或芳香環酶抑制劑作為輔助治療，與骨質疏鬆症風險升高相關。臨床數據顯示使用 triptorelin 併用芳香環酶抑制劑後骨質疏鬆症的發生率較併用 tamoxifen 後高(39% 比 25%)。

在開始 triptorelin 治療前，需評估病人的骨質密度，特別有多重骨質疏鬆危險因子的病人，需要密切監測並於適當時機開始骨質疏鬆的預防及治療。

在使用 triptorelin 併用 tamoxifen 或芳香環酶抑制劑治療荷爾蒙受體陽性停經前早期乳癌的婦女前，需審慎評估個別病人的治療風險和效益。

當病人停用 triptorelin (28 天長效製劑)時，必須在施打最後一劑 triptorelin 後的一個月內也需使用芳香環酶抑制劑。

當 triptorelin 併用芳香環酶抑制劑或 tamoxifen 時，病人發生肌肉骨骼疾病(包括關節炎及肌肉骨骼疼痛)的風險大約分別為 89% 及 76%。

Triptorelin 與 exemestane 或 tamoxifen 併用時，高血壓是非常常見的不良事件(詳見 8)。停經前乳癌病人在接受 triptorelin 合併 exemestane 或 tamoxifen 治療時，須定期監測血糖及尿酸及血壓。

Triptorelin 與 exemestane 或 tamoxifen 併用時，高血糖及糖尿病是常見的不良事件(詳見 8)。停經前乳癌病人在接受 triptorelin 合併 exemestane 或 tamoxifen 治療時，須定期監測血糖及尿酸及血壓。

在 TEXT 與 SOFT 研究中，接受 triptorelin 合併 tamoxifen 或 exemestane 治療的病人約有 50% 產生憂鬱症狀，而小於 5% 的病人產生嚴重的憂鬱症狀(第三至四級)。病人須被確實告知，並在症狀出現時給予適當的治療。原患有憂鬱症或有憂鬱症病史的病人，在治療期間需小心監測。當 triptorelin 與 exemestane 或 tamoxifen 併用時，也需要特別注意 exemestane 及 tamoxifen 的副作用及相關安全資訊。

化療對生殖組織所造成的細胞毒性傷害可能誘發暫時性停經或造成卵巢功能永久喪失。臨床指引建議，化療後需確認血中雌激素及促濾泡激素濃度維持在停經前的參考值範圍內，以確認病人維持停經前狀態。

兒童

中樞性早熟

女童在開始 Diphereline P.R. 3.75mg 前，應先確認病人並未懷孕。

治療兒童伴有惡化中的腫瘤，應仔細個別評估治療的利益風險。

假性早熟(性腺和腎上腺腫瘤或增生[gonadal or adrenal tumour or hyperplasia])及腦下垂體性腺促素非依賴型性早熟(罕見原中樞 testicular toxicosis，家族性辜丸間質細胞增生 familial Leydig cell hyperplasia)應被排除。

治療初期，在女童會先出現卵巢刺激，之後出現治療引起之雌激素的忽然降低(oestrogen withdrawal)，如此導致第一個月內出現輕度至中度的陰道出血。

在中斷治療後，性徵發展會出現。

關於日後生育的資料有限，大部分女童在停止治療一年後會出現規律的月經。

GnRH 治療性早熟期間骨密度可能會降低。然而中斷治療後骨質會自然儲存累積，青春期的骨質似乎不受影響。

停止 GnRH 治療後可能會發現在股骨頭滑脫(Shipped Capital Femoral Epiphysis)。可能的理論是 GnRH agonist 治療期間降低雌激素濃度使骨垢板弱化，繼停止治療之後的迅速增長可能導致骨垢板(epiphysis)位移所需的剪力(shearing force)減少。

5.3 操作機械能力

目前尚無研究對駕駛及操作機械能力的影響。然而當病人感受頭昏、困倦、與視力障礙等可能因疾病治療中引起的不適時，駕駛及操作機械能力可能減弱。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

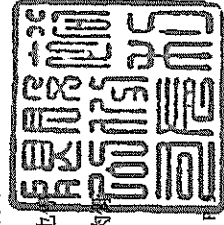
在開始 Diphereline P.R. 3.75mg 前，應排除懷孕，包括使用於不孕症治療。

懷孕期間請勿使用 Triptorelin 由於同時併用 GnRH agonist 有流產或胎兒異常的危險。

可能生育的女性在治療前應仔細檢查，應先排除懷孕。治療期間應使用非荷爾蒙避孕方法直至月經再出現。

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

在開立 Diphereline P.R.3.75mg 前，應排除懷孕，包括使用於不孕症治療。
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 與其他會影響腦垂體分泌的促性腺激素併用時，應謹慎投藥並監測病人的荷爾蒙濃度。

男性荷爾蒙阻斷療法可能延長 QT 間期，triptorelin 併用已知會延長 QT 間期或可能引發扭轉型室性心跳過速 (Torsade de pointes) 藥物，如：class IA (e.g. quinidine, disopyramide) 或 class III (e.g. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide) 的抗心律不整藥、methadone、moxifloxacin、抗精神藥物等，併用時應謹慎評估。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

在上市後監視中，使用 GnRH agonist 後曾有發生腦下垂體中風(Pituitary apoplexy) 的罕見案例報告，這些案例中大多數病人被診斷出罹患腦下垂體腺瘤 (pituitary adenoma)。而腦下垂體中風多發生在使用第一劑的二週內，有一些則很快發生(1 小時內)。腦下垂體中風的症狀呈現突發性頭痛、嘔吐、視覺變化、眼部肌肉麻痺、精神狀況改變，有時出現心血管衰竭。發生腦下垂體中風時，需要立即的醫療照顧。

一般耐受性於男性

因局部晚期或轉移性荷爾蒙依賴性攝護腺癌的病人，通常也患有其他疾病且為高齡病人，所以在臨床試驗中，高於 90% 的病人反應有不良事件，但因果關係難以評估。如同外科去勢後或其他 GnRH agonist 藥物治療，這些觀察到的不良反應與 triptorelin 的藥理作用有關(初始鞏固劑暫時性升高、之後完全被抑制)，這些常見之不良反應有：熱潮紅(50%)、勃起困難(4%)及性慾低落(3%)。

以下通報的不良反應與 triptorelin 治療有相關，大部分為已知與生化或外科去勢有關。
其發生頻率分頻為：非常常見 ($\geq 1/10$)；常見 ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)；不常見 ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)；罕見 ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)；及發生頻率未知 (上市後之不良反應通報)。

器官系統分類	非常 常見	常見	不常見	罕見	發生頻率 未知
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		
免疫系統的異常		過敏反應		嚴重過敏反應	過敏性休克
代謝和營養方面 的異常			食慾缺乏、 糖尿病、 痛風、 高血脂、 食慾增加		
精神方面異常	性慾降低	憂鬱*	失眠、易怒	意識錯亂狀	焦慮

器官系統分類	非常 常見	常見	不常見	罕見	發生頻率 未知
神經系統的異常		失去性慾*		沉、活動力減 低、心情愉快	
內分泌系統的異 常	下肢體障木	頭昏、頭痛	皮膚感覺異常	記憶損傷	腦下垂體中風 **
眼睛視力方面的 異常			視力受損	眼睛異常感 覺、視覺障礙	視覺模糊
耳朵與內耳方面 的異常			耳鳴、眩暈		
心臟異常			心悸		QT 延長 (詳見 第 5 及 7 節)
血管的異常	熱潮紅	高血壓		低血壓	
呼吸道、胸部和縱 膈發生異常			呼吸困難、 鼻出血	端坐呼吸	
胃腸消化系統的 異常		噁心、嘔吐	腹痛、便秘、 腹瀉、嘔吐	腹脹、味覺異 常、胃腸氣脹	
皮膚和皮下組織 產生異常	多汗		痤瘡、脫髮、 紅斑、搔癢、 皮疹、蕁麻疹	水泡、紫斑	血管神經性的 水腫
肌肉骨骼和結締 組織方面的異常	背痛	骨骼肌肉疼痛 痛、四肢疼痛	關節痛、骨痛、 肌肉痙攣、肌肉 虛弱、肌痛	關節僵硬、 關節腫脹、 肌肉骨骼僵硬、 骨關節炎	
腎臟及泌尿方面 的異常			夜尿、尿滯留		尿失禁
生殖系統和乳房 發生異常	勃起功能障 礙(包括對 精不能等射 精疾病)	骨盆疼痛	男性乳房症、 乳房疼痛、 睾丸萎縮、 睪丸疼痛		
全身性的障礙和 投藥部位狀況	無力	注射處不良反 應(包括紅斑、 發炎及疼 痛)、水腫	精神萎靡、周圍 水腫、疼痛、寒 顫、嗜睡	胸痛、類流感 症狀、發熱	全身不適
調查研究		體重增加	丙氨酸胺基轉化 酶 (ALT) 增加、 天門冬氨酸基轉 化酶 (AST) 增加、 血清肌酸酐增 加、血壓增加、 血清尿酸增加、 尿酸酶轉移酶 (GGT) 增加、	血中鹼基磷酸 酶上升	

器官系統分類	非常常見	常見	不常見	罕見	發生頻率未知
		體重下降			

**在患有腦下垂體腺瘤的病人第一次給藥後發生

注射長效釋放劑後的初期的第一週，Triptorelin 會引起血中睾固酮暫時性升高，少部分病人(<5%)的腦下垂體腺瘤症狀暫時性惡化(tumor flare)，通常泌尿道症狀(< 2%)及轉移性骨痛(5%)會加劇，可針對症狀處置。這些症狀是暫時的且通常在 1~2 週內會消失。

泌尿道阻塞及脊椎轉移壓迫可能更惡化。這些病人應於治療初始數週接受專業醫師仔細的診察，特別是上泌尿道或下泌尿道阻塞及脊椎轉移壓迫(參考第 5 節)。

使用促性腺激素釋放素促進劑治療腦下垂體腺瘤可能會引起骨質流失而增加罹患骨質疏鬆症之危險及增加骨折的危險。

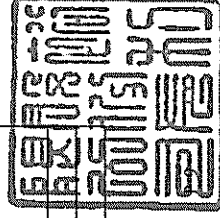
病人接受 GnRH analogue 治療時的淋巴球數增加。此繼發性淋巴細胞增多症(secondary lymphocytosis)與 GnRH 引起之去勢相關，似乎指出荷爾蒙與胸腺退化(thymic involution)有關。長期接受 GnRH 類似物併用放射線治療的病人可能會有較多副作用，尤其是胃腸及放射療法相關副作用。

一般耐受性於女性

如同 triptorelin 造成雌激素降低的效果，最常見的不良反應(預期發生於超過 10%女性)為頭痛、性慾減低、睡眠障礙、情緒改變、性交痛、痛經、生殖道出血、卵巢過度刺激症、卵巢肥大、骨盆痛、腰痛、外陰陰道乾燥、多汗、熱潮紅、乏力。

以下通報的不良反應被認為與 triptorelin 治療有關，大部分為已知與生化或外科去勢有關。其發生頻率分類為：非常常見 (≥1/10)；常見 (≥1/100 to <1/10)；不常見 (≥1/1000 to <1/100)；及發生頻率未知(上市後之不良反應通報)。

器官系統分類	非常常見	常見	不常見	發生頻率未知
免疫系統的異常		過敏反應		過敏性休克
代謝及營養方面的異常			食慾下降、體液滯留	
神經系統的異常	頭痛	頭暈	味覺障礙、感覺遲鈍、昏厥、記憶受損、注意障礙、感覺異常、顫抖	
眼睛視力方面的異常			乾眼症、視力受損	視覺障礙
內分泌系統的異常				腦下垂體中風***
精神方面異常	睡眠障礙(包括失眠)、情緒改變、性慾減低	憂鬱*、緊張	情緒不穩、焦慮、憂鬱**、定向障礙	意識錯亂狀態
耳朵和內耳方面的異常			暈眩	
心臟異常			心悸	
血管的異常	熱潮紅			高血壓



呼吸道、胸部和縱膈發生異常				呼吸困難、鼻出血	
胃腸消化系統的異常			噁心、腹痛、腹部不適	腹脹、嘔吐、腹氣、口部潰瘍、嘔吐	腹瀉、
皮膚和皮下組織產生異常	多汗症、痤瘡、皮脂溢			脫髮、皮膚乾燥、多毛症、脆甲症、搔癢、皮疹	血管神經性水腫、皮膚瘙癢、蕁麻疹
肌肉骨骼及結締組織方面的異常			關節痛、肌肉痙攣、肢端疼痛	背痛、肌痛	肌肉衰弱
生殖系統和乳房發生異常	乳房疾病、性交疼痛、生殖道出血(包含月經過多及月經不調)、卵巢過度刺激症、卵巢肥大、骨盆痛、外陰陰道乾燥、	乳房疼痛		性交出血、膀胱膨出、月經異常(包括痛經、子宮出血及月經過多)、卵巢囊腫、陰道分泌物	停經
全身性的障礙和投藥部位狀況	乏力		注射處不良反應(包括疼痛、腫脹、紅斑及發炎)、周圍水腫		發熱、全身不舒服
調查研究			體重增加	體重下降	血清鹼性磷酸酶(ALP)增加、血壓增加

*長期治療

**短期治療

***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暫時性升高，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血崩，可能出現在第一次注射後的一個月。

用以治療不孕時，與促性腺激素併用可能引起卵巢過度刺激症候群。可能觀察到卵巢肥大、骨盆疼痛和/或腹痛(請參閱「警語及注意事項」節)。

長期使用 GnRH 類似物可導致骨質流失，而骨質流失是骨質疏鬆症的一項危險因子。

停經前早期乳癌

在 TEXT 跟 SOFT 研究中，triptorelin 與 tamoxifen 或芳香環酶抑制劑併用至多五年，最常見的相關不良反應為熱潮紅、肌肉骨骼疾病、疲勞、失眠、多汗症、外陰道乾燥及憂鬱。

下列列表顯示 triptorelin 與 tamoxifen (N=2325) 或 exemestane (N=2318) 併用時的不良反應發生頻率。其發生頻率分類為：非常常見 (≥1/10)；常見 (≥1/100 to <1/10)；不常見 (≥1/1,000 to <1/100)；罕見 (≥1/10,000 to <1/1,000)。

系統器官分類	非常常見	常見	不常見	罕見
	≥1/10	≥1/100 to <1/10	≥1/1000 to <1/100	≥1/10,000 to <1/1,000



系統器官分類	非常常見 ≥1/10	常見 ≥1/100 to <1/10	不常見 ≥1/1000 to <1/100	罕見 ≥1/10,000 to <1/1000
免疫系統的異常		過敏反應		
內分泌系統的異常		糖尿病 (葡萄糖耐受不良)、高血糖		
精神系統的異常	失眠、性慾減少、憂鬱			
神經系統的異常			腦缺血、中樞神經系統出血	
心臟的異常			心肌缺血	QT 間距延長
血管的異常	熱潮紅、高血壓	栓塞		
胃腸消化系統的異常	噁心			
皮膚及皮下組織產生異常	多汗症			
肌肉骨骼及結締組織方面的異常	肌肉骨骼疾病、骨質疏鬆症	骨折		
腎臟及泌尿系統的異常	尿失禁			
生殖系統及乳房發生異常	性交疼痛、外陰陰道乾燥			
全身性的障礙和投藥部位狀況	疲勞	注射部位不良反應		

當使用 triptorelin 合併 exemestane 或 tamoxifen 以抑制卵巢功能時，除前述使用於男性及女性的一般耐受性資料外，需加入上列藥物不良反應方能完整表述其副作用。

Triptorelin 併用 exemestane 或併用 tamoxifen 時，通報之不良反應發生頻率如下：

不良反應	併用 Exemestane 不良反應發生頻率	併用 Tamoxifen 不良反應發生頻率
骨質疏鬆症	39%	25%
肌肉骨骼疾病	89%	76%
骨折	6.8%	5.2%
高血壓	23%	22%
高血糖	2.6%	3.4%
糖尿病	2.3%	2.3%

一般耐受性於兒童

其發生頻率分類為：非常常見 (≥1/10)；常見 (≥1/100 to <1/10)；及發生頻率未知 (上市後之不良反應通報)。

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	發生頻率未知
免疫系統的異常		過敏反應		過敏性休克
代謝及營養疾病的異常		肥胖		

精神方面異常				情緒改變	情緒不穩、憂鬱、緊張
神經系統的異常		頭痛			
眼睛視力方面的異常				視力受損	視覺障礙
血管的異常		熱潮紅			高血壓
呼吸道、胸部和縱膈發生異常				鼻出血	
胃腸消化系統的異常				嘔吐、便秘、噁心	
皮膚和皮下組織產生異常		腹痛		搔癢、皮疹、蕁麻疹	血管神經性水腫
肌肉骨骼和結締組織方面的異常				頸部疼痛	肌痛
生殖系統和乳房發生異常		陰道出血、[陰道出血、停藥性出血、子宮出血、陰道分泌物、及陰道出血(包含陰道滴血)]		乳房疼痛	
全身性的障礙和投藥部位狀況			注射處不良反應(包括注射處疼痛、紅斑及發炎)	全身不適	
調查研究			體重增加		血壓上升、血清催乳素增加

9. 過量
若發現藥物使用過量，必須根據症狀處置治療。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

藥理分類：促性腺激素釋放激素類似物
ATC code: L02AE04 (抗腫瘤藥物及免疫調節劑)。

10.2 藥效藥理特性

Triptorelin 為一合成 decapeptide，是天然促性腺激素釋放激素的類似物(GnRH analogue)。在人體和動物中進行的試驗顯示，在首次刺激後，長期施打 triptorelin 會抑制促性腺激素的分泌，進而使睪丸和卵巢功能受到抑制。進一步的動物試驗則暗示存在另一種作用機轉，藉由降低周邊受體對 GnRH 的敏感性，直接影響性腺。

10.3 臨床前安全性資料

Triptorelin 在體外或體內試驗中未見突變性。給予小鼠 6 毫克/公斤 Triptorelin，追蹤 18 個月後未見致癌性。一項為期 23 個月的大鼠致癌性研究顯示，在每個劑量水平下，良性腦垂體瘤的

發生率幾乎為 100%，進而導致過早死亡。大腸癌垂直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

肌肉注射緩釋劑型後，一開始可觀察到主成分釋放的初始期，接著則是持續 28 天的一般釋放期。

12. 臨床試驗資料

適應症

每天施用 triptorelin 初始期時黃體生成素(LH)和濾泡刺激素(FSH)的血中濃度會升高，進而造成睪酮血中濃度遽升(flare up)。繼續治療則約在 2-3 週時 LH 和 FSH 濃度會降低，因而導致睪酮血中濃度降至如同於手術去勢後的濃度，並於使用藥品期間持續保持在該濃度。

治療可能改善功能性和外觀症狀。

有多個長期隨機臨床試驗證實，以男性荷爾蒙去除治療 (ADT) 併用放射線治療 (RT) 治療局部性晚期攝護腺癌的效果相較單用放射線治療，能提供利益 (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico et al, JAMA, 2008)。

一項針對 970 名局部晚期 (T2c-T4) 攝護腺癌病人進行隨機分配的第三期試驗，探討放射線療法併用短期男性荷爾蒙阻斷療法 (6 個月, n = 483)，是否不劣於放射療法併用長期男性荷爾蒙阻斷療法 (3 年, n = 487)。所使用的 GnRH 促進劑為 triptorelin (62.2%) 或其他 GnRH 促進劑 (37.8%)，而且該試驗並未依據促進劑種類進一步分層。整體而言，5 年時的總死亡率在「短期荷爾蒙治療」和「長期荷爾蒙治療」組內分別為 19.0% 和 15.2%，而相對風險為 1.42 (CI-sided 95, 71% = 1.79 ; 95.71% CI = 1.09; 1.85)。在不劣性方面 p = 0.65，而在治療組間差異的事後檢定方面 p 值 = 0.0082)。特別與攝護腺有關的 5 年死亡率，在「短期荷爾蒙治療」和「長期荷爾蒙治療」組內分別為 4.78% 和 3.2%，而相對風險為 1.71 (CI 95% [1.14 至 2.57], p = 0.002)。

Triptorelin 次組中的事後分析，也顯示長期治療相較於短期治療在整體死亡率上的優勢(相對風險: 1.28 ; 95.71% CI = [0.89 ; 1.84])，不劣性事後檢定及治療組間差異的 p 值分別為 0.38 和 0.08)。這項試驗顯示併用放射線治療和長期男性荷爾蒙阻斷療法 (3 年) 優於併用放射線治療和短期男性荷爾蒙阻斷療法 (6 個月)。

中樞性性早熟

兩性的腦下垂體促性腺細胞過度活躍受到抑制時，都會表現出雌二醇或睪酮分泌受到抑制、LH 峰值降低，以及身高年齡/骨齡比獲得改善。初期的性腺刺激可能導致少量生殖器出血，需要以 medroxyprogesterone 或 cyproterone acetate 治療。子宮內膜異位症長時間施行 triptorelin 療法會抑制雌二醇的分泌，因此使異位的子宮內膜組織得以停止活動。

女性不孕

長時間施行 triptorelin 療法會抑制促性腺細胞的分泌 (FSH 和 LH)。因此，此項療法可確保內生性 LH 峰值受到抑制，進而提升濾泡生成的品質並提升濾泡回收量。

子宮纖維肌瘤

先前進行的試驗顯示，用藥後某些子宮纖維肌瘤的體積會有規律且明顯的下降現象。此現象在治療第三個月時達到最大程度。

在多數病人中，triptorelin 治療的第一個月後會誘發停經。這可能改善月經過多和/或子宮出血所可能引起的貧血。

停經前早期乳癌

在針對荷爾蒙受體陽性早期乳癌之停經前婦女進行的臨床研究中，以 triptorelin 抑制卵巢分泌雌

二醇 (體內雌激素主要來源)。在健康婦女或罹患子宮內膜異位症之婦女的臨床研究顯示，triptorelin 於注射後 3-4 週可達到卵巢抑制的效果。

兩個第三期臨床試驗 (SOFT 以及 TEXT) 針對荷爾蒙受體陽性早期乳癌之停經前婦女，研究併用 tamoxifen (T) 或芳香環類抑制劑 (exemestane-E) 抑制卵巢功能 (Ovarian function suppression, OFS) 的 5 年效益。

Triptorelin 是用於達到卵巢功能抑制 (OFS) 的主要治療藥物 (SOFT 試驗中 91% 的隨機受試者以及 TEXT 研究中 100% 的隨機受試者接受 triptorelin 治療)。SOFT 研究中其餘 9% 受試者接受雙側卵巢切除術或雙側卵巢電凝以達到卵巢功能抑制。

SOFT 研究結果

SOFT 研究目的為探討卵巢功能抑制 (OFS) 對於以 tamoxifen 輔助療法治療患有荷爾蒙受體陽性早期乳癌的停經前婦女是否有附加效益。此研究共分析 3047 位受試者 (T + OFS 組 1015 位；T 單藥治療組 1018 位；E + OFS 組 1014 位)。

在中位數追蹤期第 67 個月 (5.6 年) 時，T + OFS 治療相較於 T 單藥治療顯著地降低無疾病存活 (DFS) 事件風險 (HR = 0.83 ; 95% CI : 0.66 至 1.04 ; p = 0.10)。T + OFS 組 5 年無疾病存活率估計值為 86.6% (95% CI : 84.2% 至 88.7%)，T 單藥治療組 5 年無疾病存活率估計值為 84.7% (95% CI : 82.2% 至 86.9%)。

然而，在多變量 Cox 模型以預先設定的共變量校正後，T + OFS 組的無疾病存活事件風險顯著低於 T 單藥治療組，相對風險降低 22% (HR = 0.78 ; 95% CI 0.62 至 0.98 ; p = 0.03)。

相較於 T 單藥治療組，T + OFS 組無顯著地降低乳癌事件風險 (HR = 0.81 ; 95% CI : 0.63 至 1.03 ; p = 0.09)。T + OFS 組的 5 年乳癌無復發期 (Breast Cancer Free Interval, BCFI) 估計值為 88.4% (95% CI : 86.1% 至 90.3%)，T 單藥治療組則為 86.4% (95% CI : 84.0% 至 88.5%)。

然而，在多變量 Cox 模型以預先設定的共變量校正後，T + OFS 組的 BCFI 事件風險顯著低於 T 單藥治療組，相對風險降低 25% (HR = 0.75 ; 95% CI 0.59 至 0.96 ; p = 0.02)。

接受輔助性化療的病人呈現較高的絕對風險效益，T + OFS 組的 5 年無疾病存活率為 80.7%，T 單藥治療組為 77.1% (HR = 0.82 ; 95% CI : 0.64 至 1.07)，即 T + OFS 組相較於 T 單藥治療組的絕對效益為 3.6%。

在針對未滿 40 歲病人之次族群所進行的事後分析中，特別觀察到加上 OFS 治療在 5 年無疾病存活率呈現明顯的效益 (HR = 0.74 ; 95% CI : 0.53 至 1.03)，T + OFS 組相較於 T 單藥治療組的絕對效益為 4.4%。

在 SOFT 研究中，E + OFS 治療相較於 T 單藥治療顯著降低無疾病存活事件風險 (HR = 0.68 ; 95% CI : 0.53 至 0.86)。E + OFS 組的 5 年無疾病存活率估計值為 89.0% (95% CI : 86.8% 至 90.9%)，而 T 單藥治療組的 5 年無疾病存活率估計值則為 84.7% (95% CI : 82.2% 至 86.9%)。

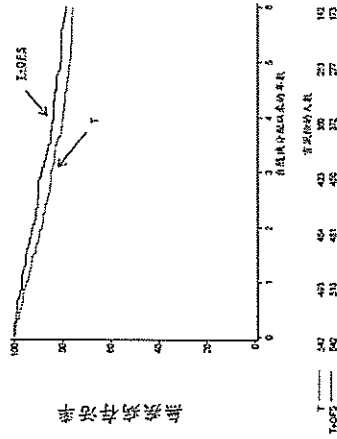
E + OFS 組相較於 T 單藥治療顯著降低乳癌事件發生風險 (HR = 0.64 ; 95% CI : 0.49 至 0.83)。E + OFS 組受試者的 5 年乳癌無復發期估計值為 90.9% (95% CI : 88.9% 至 92.6%)，而 T 單藥治療組受試者的 5 年乳癌無復發期估計值則為 86.4% (95% CI : 84.0% 至 88.5%)。

E + OFS 組相較於 T 單藥治療顯著降低遠端復發風險 (HR = 0.71 ; 95% CI : 0.52 至 0.96)。E + OFS 組 5 年無遠端復發期 (Distant Recurrence Free Interval, DRFI) 估計值為 93.0% (95% CI : 91.2% 至 94.5%)，而 T 單藥治療組的 5 年無遠端復發期估計值則為 90.7% (95% CI : 88.6% 至 92.4%)。

接受輔助性化療的病人有較高的絕對效益。接受輔助性化療的病人之 5 年無疾病存活率在 E + OFS 組為 83.8%，而在 T 單藥治療組則為 77.1% (HR = 0.70 ; 95% CI : 0.53 至 0.92)。E + OFS 治療帶來的絕對效益為 6.7%。

Kaplan-Meier 估計曾接受化療婦女的無疾病存活率 DFS



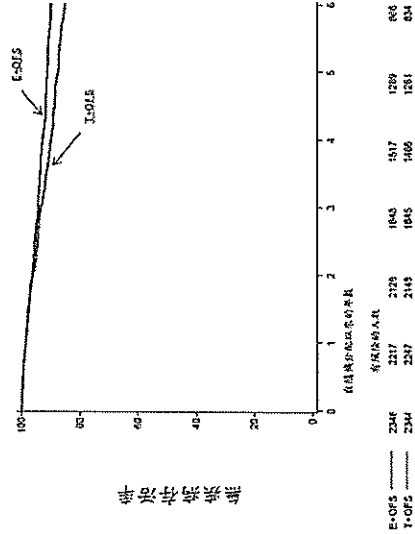


在 SOFT 研究中，接受化療的病人符合高度復發風險臨牀標準的比例較高：48.7%低於 40 歲、57.3%淋巴結為陽性、47.3%乳癌腫瘤 > 2 cm，以及 34.5%的腫瘤為第 3 級。

結合 SOFT 以及 TEXT 研究之結果

TEXT 研究的主要目的為評估使用芳香環酶抑制劑 (exemestane) 合併 OFS 治療的角色，與 SOFT 及 TEXT 研究中所有接受 T + OFS 合併治療的組別相比。共分析 4690 位病人，分別為 E + OFS 組 2346 位與 T+OFS 組 2344 位。在中位數追蹤期第 68 個月 (5.6 年) 時，E + OFS 治療相較於 T + OFS 治療顯著降低無疾病存活事件風險 (HR=0.72 ; 95% CI : 0.60 至 0.86 ; p=0.0002)。E + OFS 組的 5 年無疾病存活率估計值為 91.1% (95% CI : 89.7% 至 92.3%)，相較於 T + OFS 組的 5 年無疾病存活率估計值為 87.3% (95% CI : 85.7% 至 88.7%)。

Kaplan-Meier 估計 E+OFS 組相較於 T+OFS 組的無疾病存活率



相較於 T + OFS 組，E + OFS 治療顯著降低乳癌事件風險 (HR = 0.66 ; 95% CI : 0.55 至 0.80 ; P < 0.0001)。E + OFS 組病人的 5 年 BCI 改善為 92.8% (95% CI : 91.6% 至 93.9%)，相較於 T + OFS 組則為 88.8% (95% CI : 87.3% 至 90.1%)。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

藥粉裝於玻璃小瓶，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 2 支注射針。

13.2 效期

三年

粉末與稀釋溶劑混合後，建議立即使用。

13.3 儲存條件

儲存溫度不可高於 25°C。

13.4 儲存注意事項

粉末與稀釋溶劑混合後儲存條件，參見 13.2 節。

製造廠

最終產品批發放行及凍晶藥粉製造廠：

IPSEN PHARMA BIOTECH

Parc d'activités du plateau de Signes, CD no. 402-83870 -Signes-France

溶劑製造廠：

Cenexi

52 rue Marcel et Jacques Gaucher -94120 Fontenay Sous Bois-France

藥程中之放射線減速：

IPSEN PHARMA BIOTECH

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

國外許可證持有者: IPSEN PHARMA

65 QUAI GEORGES GORSE

92100 BOULOGNE-BILLANCOURT

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

注射前請仔細閱讀仿單

藥粉與溶劑混合後請立即注射

注射用懸浮液必須以無菌技術調配，而且只能以裝有注射用溶劑的安瓿調配。

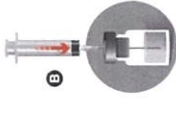
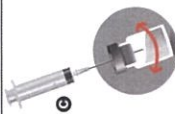
請務必嚴格遵照以下及仿單中的調配方法。

應使用調配用針頭(20 號，無安全系統)將溶劑抽到隨附的注射器中，再將溶劑注入含有藥粉的小瓶中。調配懸浮液的方法如下：持續左右輕晃小瓶，直到形成均質、乳狀的懸浮液為止。小瓶不可倒置。請務必確認小瓶內沒有未形成懸浮液的藥粉。接著將所得之懸浮液回抽至注射器內，過程中請勿倒置小瓶。接著將調配用針頭換成注射用針頭(20 號，有安全裝置)，再以後者施用藥品。由於藥品為懸浮液，注射應於調配後立即進行，以防沉澱。

僅供單次使用。

用過的針頭、任何未使用的懸浮液或其他醫療廢棄物，請依醫院標準操作步驟丟棄。

1- 調配藥品前的病人準備作業 消毒注射部位使病人做好注射準備。此項程序必須先進行，因為完成調配後應立即注射藥物。 2- 注射液的製備 藥盒內提供兩支針頭： - 針頭 1：一支長針頭(38 公釐)，無安全裝置，調配用 - 針頭 2：一支長針頭(38 公釐)，有安全裝置，注射用 針頭 1-38 公釐 針頭 2-38 公釐		20 號 20 號 凍晶液上方若有泡泡，係屬正常的藥品外觀。	
2a - 取出裝有溶劑的安瓿。輕敲任何位於安瓿頂端的溶液，使其流回安瓿本體。 - 將針頭 1 (無安全裝置)旋至注射器上。現在還不要取下針蓋。 - 打開安瓿(有圓點的一面朝上)。 - 取下針頭 1 的針蓋。將針頭插入安瓿內，並將所有溶劑吸入注射器內。 - 將裝有溶劑的注射器置於一旁。			

2b - 取出裝有藥粉的小瓶；輕敲任何堆積於小瓶頂端的藥粉，使其落入小瓶底部。 - 取下小瓶頂端的塑膠蓋。 - 重新取出裝有溶劑的注射器，並將針頭垂直穿過橡膠塞、刺入小瓶內。緩慢注射溶劑，讓溶劑在流下的過程中盡量沖洗小瓶的整個上半部。			
2c - 將針頭向上拉回至液面上。請勿使針頭與小瓶分離。接著以左右輕晃的方式調配出懸浮液。小瓶請勿倒置。 - 請確保晃動時間足以產生均質的乳狀懸浮液。 重要事項：請確認小瓶中没有未形成懸浮液的藥粉 (若有任何粉團塊，請持續搖晃直到團塊消失)			
2d - 懸浮液呈均質狀態後，推入針頭(不倒置小瓶)，接著抽出所有懸浮液。少量懸浮液將殘留於小瓶內，應予以棄置。原本即裝有超量藥物，故允許此等流失。 - 捏住有色針座，以拆下針頭。將注射器上用於調配的針頭 1 拆下，然後將針頭 2 旋至注射器上。			
2e - 將安全護套自針頭上移開，使其朝向注射器外筒。安全護套會維持在您所設定的位置上。 - 自針頭上取下針蓋。 - 對針頭進行排氣動作，使注射器中的氣體排出，並立即注射。			
3- 肌肉注射 為了避免沈澱，請立即進行皮下或肌肉注射。			

4- 使用後

- 以單手技巧啟動安全系統、

注意：您的手指請隨時處於調整片後方

啟動安全系統時有兩種方法可以選擇。

方法 A：以手指將調整片往前推



或

方法 B：將護套推向一平坦表面



使用這兩種方法時，請以穩固、迅速的動作向下壓，直到聽到明確的一聲喀答聲為止。

- 請以肉眼確認針頭已於鎖定下完全到位。

用過的針頭、任何未使用的懸浮液或其他醫療廢棄物，請依醫院標準操作步驟丟棄。



 IPSEN

PRESENT PI approved by TFDA on 18January2019	PROPOSED SmPC approved by French Medicine Agency on 15December2021	說明
1. 品名 Diphereline® P.R. 3.75 mg 達菲林長效注射劑 3.75 毫克 2. 單位包裝組成 凍晶粉末(藥粉): 活性成分: Triptorelin (as acetate) 3.75 mg 3. 劑型及性狀 Diphereline® P.R. 3.75mg 為供肌肉注射 (I.M.) 使用 28 天緩釋長效型的懸浮劑用凍晶粉末(藥粉)及溶劑。包裝內含一玻璃小瓶粉劑，一安瓿 2ml 稀釋溶劑，一支針筒及二支針頭。 4. 臨床特性 4.1 適應症	1. 性狀品名 Diphereline® P.R. 3.75 mg 達菲林長效注射劑 3.75 毫克 2. 單位包裝組成 1.1 有效成分及含量 凍晶粉末(藥粉): 活性成分: Triptorelin (as acetate) 3.75 mg 1.2 賦形劑 凍晶粉末(藥粉): D,L-lactide-coglycolide polymer, Mannitol, Polysorbate 80, Carmellose sodium 稀釋溶劑: Mannitol, water for injection 1.3 劑型 凍晶注射劑 1.4 藥品外觀 裝有幾近白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。 3. 劑型及性狀 Diphereline® P.R. 3.75mg 為供肌肉注射 (I.M.) 使用 28 天緩釋長效型的懸浮劑用凍晶粉末(藥粉)及溶劑。包裝內含一玻璃小瓶粉劑，一安瓿 2ml 稀釋溶劑，一支針筒及二支針頭。 4. 臨床特性 4.1.2 適應症	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。 原“3. 劑型及性狀”之資訊，依據 TFDA 審查意見移至“13.1 包裝段落”；另依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，新增“1.4 藥品外觀資訊”。 1. 依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表更

1

攝護腺癌之輔助療法、子宮內膜異位症、子宮肌瘤切除手術前縮減子宮肌瘤體積之輔助治療、性早熟之治療、女性不孕症在體外受精及胚胎植入 (IVF-ET) 之輔助治療、停經前早期乳癌。 說明: 攝護腺癌之輔助療法 - 與放射療法併用治療局部晚期攝護腺癌。參見 5.1 節。 - 轉移性攝護腺癌之治療。 - 先前未曾接受過荷爾蒙治療的病人對此藥的反應較顯著，且反應率也較高。 性早熟 - 女孩 8 歲前或男孩 10 歲前。 子宮內膜異位症 (第 I 期到第 IV 期) - 治療期間不應超過 6 個月(見“不良反應”)。 - 不建議使用 Triptorelin 或其他 GnRH 類藥物進行第二個治療療程。 子宮肌瘤切除手術前之輔助治療 - 伴隨有貧血症(血紅素<8g/dl)。 - 當必須縮小纖維肌瘤以利手術之執行，如:內視鏡手術、經陰道手術。 - 治療期間不應超過 3 個月。 女性不孕症 在體外受精及胚胎植入(IVF-ET)時與 gonadotrophins (hMG, FSH, hCG) 併用來誘導排卵的輔助治療。 停經前早期乳癌 - 化療後停經前，具高度復發風險的荷爾蒙受體陽性早期乳癌婦女。 - 作為與 tamoxifen 或芳香環酶抑制劑併用之輔助性療法。	攝護腺癌之輔助療法、子宮內膜異位症、子宮肌瘤切除手術前縮減子宮肌瘤體積之輔助治療、性早熟之治療、女性不孕症在體外受精及胚胎植入 (IVF-ET) 之輔助治療、停經前早期乳癌。 說明: 攝護腺癌之輔助療法 - 與放射療法併用治療局部晚期攝護腺癌。參見 5.1.2 節。 - 轉移性攝護腺癌之治療。 - 先前未曾接受過荷爾蒙治療的病人對此藥的反應較顯著，且反應率也較高。 中樞性早熟 - 女孩 8 歲前或男孩 10 歲前。 子宮內膜異位症 (第 I 期到第 IV 期) - 治療期間不應超過 6 個月(見“不良反應”)。 - 不建議使用 Triptorelin 或其他 GnRH 類藥物進行第二個治療療程。 子宮肌瘤切除手術前之輔助治療 - 伴隨有貧血症(血紅素<8g/dl)。 - 當必須縮小纖維肌瘤以利手術之執行，如:內視鏡手術、經陰道手術。 - 治療期間不應超過 3 個月。 女性不孕症 在體外受精及胚胎植入(IVF-ET)時與 gonadotrophins (hMG, FSH, hCG) 併用來誘導排卵的輔助治療。 停經前早期乳癌 - 化療後停經前，具高度復發風險的荷爾蒙受體陽性早期乳癌婦女。 - 作為與 tamoxifen 或芳香環酶抑制劑併用之輔助性療法。	新編號 2. 依原廠核准仿單更新為中樞性早熟
--	--	---------------------------



4.2 使用方法 本藥限由醫師使用。 僅限於肌肉注射。 使用前將粉末與所提供的溶劑混合並充分搖勻成均質液劑後立即注射。 注射法必須嚴格的依照本說明書末尾所述之方法製備。 任何注射不完全而導致懸液劑流失的體積大於一般殘留在針筒內的量時應向醫師報告。 攝護腺癌 兩種治療方式可選擇: • 每天皮下注射速效型的 Diphereline® 0.1mg 連續七天，且於第 8 天肌肉注射 Diphereline® P.R. 3.75mg; 四週後重覆一次。 • 或自一開始即每週肌肉注射一瓶 Diphereline® P.R. 3.75mg。 • 治療持續時間: • 臨床數據顯示，當與放射線同時治療局部晚期攝護腺癌的病人時，男性荷爾蒙去陰療法（ADT）應持續 2-3 年。 性早熟 以 triptorelin 治療兒童時，應由小兒內分泌科醫師，或具備性早熟治療專長的小兒科或內分泌科醫師全程監督下進行。體重未滿 20 公斤的兒童：經由肌肉內途徑，每 4 週(28 天) 給予一次減半 (1/2) 劑量，亦即調配後的懸浮液施用一半的體積。 體重為 20 到 30 公斤之間的兒童：經由肌肉內途徑，每 4 週(28 天)給予一次三分之二(2/3)的劑量，亦即調配後的懸浮液施用三分之二的體積。	4.2 使用方法-3. 用法及用量 本藥限由醫師使用。 僅限於肌肉注射。 使用前將粉末與所提供的溶劑混合並充分搖勻成均質液劑後立即注射。 注射法必須嚴格的依照本說明書末尾所述之方法製備。 任何注射不完全而導致懸液劑流失的體積大於一般殘留在針筒內的量時應向醫師報告。 3.1 用法用量 攝護腺癌 兩種治療方式可選擇: • 每天皮下注射速效型的 Diphereline® 0.1mg 連續七天，且於第 8 天肌肉注射 Diphereline® P.R. 3.75mg; 四週後重覆一次。 • 或自一開始即每週肌肉注射一瓶 Diphereline® P.R. 3.75mg。 • 治療持續時間: • 臨床數據顯示，當與放射線同時治療局部晚期攝護腺癌的病人時，男性荷爾蒙去陰療法（ADT）應持續 2-3 年。 中樞性性早熟 以 triptorelin 治療兒童時，應由小兒內分泌科醫師，或具備性早熟治療專長的小兒科或內分泌科醫師全程監督下進行。體重未滿 20 公斤的兒童：經由肌肉內途徑，每 4 週(28 天) 給予一次減半 (1/2) 劑量，亦即調配後的懸浮液施用一半的體積。 體重為 20 到 30 公斤之間的兒童：經由肌肉內途徑，每 4 週(28 天)給予一次三分之二(2/3)的劑量，亦即調配後的懸浮液施用三分之二的體積。 體重超過 30 公斤的兒童：每 4 週(28 天)施行一次肌肉注射，亦即調配後的懸浮液施用完整體積。	1. 依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，更新編號及資訊排序，將原 "4.2 使用方法"之資訊移至"3.2 調製方式"段落 2. 依原廠核准仿單更新內容
---	---	---

3

體重超過 30 公斤的兒童：每 4 週(28 天)施行一次肌肉注射，亦即調配後的懸浮液施用完整體積。 子宮內膜異位症 每四週肌肉注射一次。 必須於月經週期之第五天內開始治療。 療程長短依子宮內膜異位症初期之嚴重程度及治療期間臨床表徵(功能上及解剖學上)所觀察到的變化作調整。原則上，療程至少 4 個月，最多 6 個月。 不建議使用 triptorelin 或其它 GnRH 類藥物進行第二個治療療程。 子宮纖維肌瘤手術前的治療 注射方法:每四週重覆肌肉注射一次。 必須在月經週期之第五天內治療。	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。 子宮內膜異位症 每四週肌肉注射一次。 必須於月經週期之第五天內開始治療。 療程長短依子宮內膜異位症初期之嚴重程度及治療期間臨床表徵(功能上及解剖學上)所觀察到的變化作調整。原則上，療程至少 4 個月最多不可超過 6 個月，參見第 8 節。 不建議使用 triptorelin 或其它 GnRH 類藥物進行第二個治療療程。 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收縮症狀。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。 子宮纖維肌瘤手術前的治療 注射方法:每四週重覆肌肉注射一次。 必須在月經週期之第五天內治療。 治療期間不應超過 3 個月。 女性不孕症	
--	---	--

4

治療期間不應超過3個月。 女性不孕症 通常在月經週期的第2天肌肉注射一瓶 Diphereline® P.R. 3.75mg。而 Gonadotrophins 必須在腦下垂體去敏感化(血中 estrogen 濃度<50pg/ml)後使用，一般約在注射 Diphereline® P.R. 3.75mg 的15天後使用。 停經前早期乳癌 與 tamoxifen 或芳香環酶抑制劑 (aromatase inhibitor) 併用，每四週肌肉注射一次。 Triptorelin 需在化療結束後並確認病人為停經前狀態才能開始使用。(詳見 4.4) Triptorelin 必須在使用芳香環酶抑制劑的6-8週前開始使用。在開始使用芳香環酶抑制劑前，病人須接受至少兩次 triptorelin 注射治療(注射間隔為四週)。 在使用芳香環酶抑制劑期間，不可中斷注射 triptorelin，避免停經前婦女血液中雌激素(oestradiol)濃度反彈升高。 合併其它荷爾蒙療法作為輔助性療法時，建議治療期限為五年。 Diphereline® P.R. 3.75 mg 為一種微粒懸浮注射液，請務必避免任何意外的血管內注射。	通常在月經週期的第2天肌肉注射一瓶 Diphereline® P.R. 3.75mg。而 Gonadotrophins 必須在腦下垂體去敏感化(血中 estrogen 濃度<50pg/ml)後使用，一般約在注射 Diphereline® P.R. 3.75mg 的15天後使用。 停經前早期乳癌 與 tamoxifen 或芳香環酶抑制劑 (aromatase inhibitor) 併用，每四週肌肉注射一次。 Triptorelin 需在化療結束後並確認病人為停經前狀態才能開始使用。(詳見第 4.4.5 節) Triptorelin 必須在使用芳香環酶抑制劑的6-8週前開始使用。在開始使用芳香環酶抑制劑前，病人須接受至少兩次 triptorelin 注射治療(注射間隔為四週)。 在使用芳香環酶抑制劑期間，不可中斷注射 triptorelin，避免停經前婦女血液中雌激素(oestradiol)濃度反彈升高。 合併其它荷爾蒙療法作為輔助性療法時，建議治療期限為五年。 給藥方法: 參見 3.2 節 Diphereline® P.R. 3.75 mg 為一種微粒懸浮注射液，請務必避免任何意外的血管內注射。 注意：延長釋放形式必須嚴格地依照本說明書進行注射。任何注射不完全而導致懸液劑流失的體積大於一般殘留在針筒內的量之情形皆須通報。	
--	---	--

5

	3.2 調製方式 本藥限由醫師使用。 僅限於肌肉注射。 使用前將粉末與所提供的溶劑混合並充分搖勻成均質液劑後立即注射。 注射法必須嚴格的依照本說明書末尾所述之方法製備。 任何注射不完全而導致懸液劑流失的體積大於一般殘留在針筒內的量時應向醫師報告。	1. 依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，更新編號及資訊排序，將原"4.2 使用方法"之資訊移至"3.2 調製方式"段落
4.3 禁忌症 懷孕中和哺乳中禁止使用本品。 對促性腺激素釋放激素、其類似物、及任一項賦形劑過敏者禁止使用本品。 停經前乳癌病人：在 triptorelin 未充分抑制卵巢功能前，不應開始使用芳香環酶抑制劑(詳見 4.2 和 4.4)。	4.3.4. 禁忌症 懷孕中和哺乳中禁止使用本品。 對促性腺激素釋放激素、其類似物、及任一項賦形劑過敏者禁止使用本品。 停經前乳癌病人：在 triptorelin 未充分抑制卵巢功能前，不應開始使用芳香環酶抑制劑(詳見第 3.1.4.2 和 5.4.4 節)。	依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，更新編號
4.4 警語與注意事項 使用促性腺激素釋放素促進劑(GnRH agonists)可能會造成骨質流失。在男性中，初步資料顯示，雙磷酸鹽類(bisphosphonate)與促性腺激素釋放素促進劑(GnRH agonist)併用可能減少骨質流失。有骨質疏鬆症風險因子(例如長期酗酒、吸菸、長期使用抗癲癇劑(anticonvulsants)或腎上腺類皮質素(corticoids)等減少骨質的藥物、有骨質疏鬆症家族病史、營養不良)的病人應予以特別注意。治療前請先確定病人並未懷孕。 在罕見的病例中，使用促性腺激素釋放素促進劑(GnRH agonists)治療，可能會顯露先前未發現存在的促性腺細胞腦下垂體腺瘤(gonadotroph cell	4.4.5. 警語與注意事項 5.1 警語/注意事項 成人使用促性腺激素釋放素促進劑(GnRH agonists)可能會造成骨質流失，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)與促性腺激素釋放素促進劑(GnRH agonist)併用可能減少骨質流失。有骨質疏鬆症風險因子(例如長期酗酒、吸菸、長期使用抗癲癇劑(anticonvulsants)或腎上腺類皮質素(corticoids)等減少骨質的藥物、有骨質疏鬆症家族病史、營養不良)的病人應予以特別注意。治療前請先確定病人並未懷孕。 在罕見的病例中，使用促性腺激素釋放素促進劑(GnRH agonists)治療，可能會顯露先前未發現存在的促性腺細胞腦下垂體腺瘤(gonadotroph cell	1. 依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，更新編號及資訊排序 2. 依原廠核准仿單更新內容 3. 修正拼字錯誤處

pituitary adenoma)。這些病人可能會出現突發性頭痛、嘔吐、視覺變化與眼部肌肉麻痺等腦下垂體中風 (pituitary apoplexy) 的徵狀。接受促性腺激素釋放促進劑 (GnRH agonists) 如 triptorelin 治療的病人，罹患憂鬱症的風險 (可能很嚴重) 會提高；因此應告知病人，並在出現症狀時適當治療。患有憂鬱症的病人在治療期間應密切監測。 本品每一劑含有不到 1 毫莫耳的鈉(23 毫克)，亦即可視為「不含鈉」(sodium-free)。 針對接受抗凝血劑治療的病人應特別注意，因為注射部位可能出現血腫。 <u>攝護腺癌</u> 在治療初期，triptorelin 與其他促性腺激素釋放促進劑一樣，會造成血中辜固酮濃度暫時升高，造成某些案例在治療前數週的攝護腺癌跡象與症狀會暫時性惡化。在治療的最初階段，應考慮給予適當的抗雄性激素，以消解治療初期血中辜固酮濃度升高與臨床症狀的惡化。 (略) 治療初期可能觀察到酸性磷酸酶暫時上升的現象。 治療時應定期監測血中辜固酮濃度。 (略) <u>女性</u>	<u>pituitary pituitary adenoma</u>)。這些病人可能會出現突發性頭痛、嘔吐、視覺變化與眼部肌肉麻痺等腦下垂體中風 (pituitary apoplexy) 的徵狀。接受促性腺激素釋放促進劑 (GnRH agonists) 如 triptorelin 治療的病人，罹患憂鬱症的風險 (可能很嚴重) 會提高；因此應告知病人，並在出現症狀時適當治療。患有憂鬱症的病人在治療期間應密切監測。 本品每一劑含有不到 1 毫莫耳的鈉(23 毫克)，亦即可視為「不含鈉」(sodium-free)。 針對接受抗凝血劑治療的病人應特別注意，因為注射部位可能出現血腫。 <u>攝護腺癌</u> <u>男性</u> 在治療初期，triptorelin 與其他促性腺激素釋放促進劑一樣，會造成血中辜固酮濃度暫時升高，造成某些案例在治療前數週的攝護腺癌跡象與症狀會暫時性惡化。在治療的最初階段，應考慮給予適當的抗雄性激素，以消解治療初期血中辜固酮濃度升高與臨床症狀的惡化。 (略) 治療初期可能觀察到酸性磷酸酶暫時上升的現象。 治療療效可藉由<u>時應定期</u>監測血中辜固酮濃度及攝護腺抗體濃度評估。 (略) <u>女性</u>	(pituitary→ pituitary)
--	--	-----------------------------------

7

開立 Diphereline P.R.3.75mg 前，應先確認病人並未懷孕。 使用促性腺激素釋放素類似物 (GnRH analogue) 治療的六個月期間可使骨密度平均每月減少 1%。每減少 10% 的骨密度會增加 2-3 倍的骨折風險。 目前已知的資料顯示停止治療後，大部分女性骨質流失可復原。 目前並無骨質疏鬆症病人或具骨質疏鬆風險因子 (例如長期酗酒、吸菸、長期使用抗癲癇劑或腎上腺類皮質素等減少骨質的藥物、有骨質疏鬆症家族病史、營養不良) 病人的資料，對上述病人應特別注意。因減少骨密度對這些病人可能更加有害，應個別評估這些病人使用 triptorelin 治療及骨質流失間的利益風險平衡。 <u>女性不孕</u> 經由 triptorelin 與性腺激素合併注射誘導之濾泡與取出之卵子數，在有某些傾向之病人尤其是多囊性卵巢症之病人會顯著增加。正如其他的促性腺激素類似物使用時合併 triptorelin 時有發生卵巢過度刺激症候群的報告。 卵巢對 triptorelin 與性腺激素合併治療的反應在相同劑量下會因人而異，在同一病人之不同時期，治療之反應也可能不同。 藥物誘導之排卵必須在嚴密的醫療監督下(含生物學的及臨床的監控)進	開立 Diphereline P.R.3.75mg 前，應先確認病人並未懷孕。 使用促性腺激素釋放素類似物 (GnRH analogue) 治療的六個月期間可使骨密度平均每月減少 1%。每減少 10% 的骨密度會增加 2-3 倍的骨折風險。 目前已知的資料顯示停止治療後，大部分女性骨質流失可復原。 目前並無骨質疏鬆症病人或具骨質疏鬆風險因子 (例如長期酗酒、吸菸、長期使用抗癲癇劑或腎上腺類皮質素等減少骨質的藥物、有骨質疏鬆症家族病史、營養不良) 病人的資料，對上述病人應特別注意。因減少骨密度對這些病人可能更加有害，應個別評估這些病人使用 triptorelin 治療及骨質流失間的利益風險平衡。 <u>女性不孕</u> 開立 Diphereline P.R.3.75mg 前，應先確認病人並未懷孕。 經由 triptorelin 與性腺激素合併注射誘導之濾泡與取出之卵子數，在有某些傾向之病人尤其是多囊性卵巢症之病人會顯著增加。正如其他的促性腺激素類似物使用時合併 triptorelin 時有發生卵巢過度刺激症候群(OHSS)的報告。 卵巢對 triptorelin 與性腺激素合併治療的反應在相同劑量下會因人而異，在同一病人之不同時期，治療之反應也可能不同。 在腎功能或肝功能障礙病人中，triptorelin 的平均終末半衰期為 7-8 小時，而在健康受試者中則為 3-5 小時。雖然暴露時間延長，但預期在胚胎植入時 triptorelin 不會仍存在於血液循環中。 藥物誘導之排卵必須在嚴密的醫療監督下(含生物學的及臨床的監控)進	
---	---	--

8

行: oestrogen 血中含量測定及超音波檢查(請參閱〔不良反應〕節)。 若發生卵巢過度反應, 建議停止性腺激素的注射以中止此刺激療程。 在腎功能或肝功能障礙病人中, triptorelin 的平均終末半衰期為 7-8 小時, 而在健康受試者中則為 3-5 小時。雖然暴露時間延長, 但預期在胚胎植入時 triptorelin 不會仍存在於血液循環中。 <u>子宮內膜異位症及子宮纖維肌瘤</u> 每四週定期的使用一瓶 Diphereline® P.R. 3.75mg 常導致性腺低下性無月經症。 在非第一個月的療程中有子宮出血過多現象是不正常的, 應作 estradiol 血中濃度的測定, 若濃度小於 50 pg/ml 時, 應找可能相關之器官病灶。 由於月經應於 triptorelin 治療期間停止來潮, 因此應指示病人若仍有規律的月經, 應告知其醫師。 治療期間, 包括最後一次注射後 1 個月內, 應全程使用非荷爾蒙避孕法(請參閱〔懷孕期及哺乳期〕節)。 停用治療後卵巢功能會恢復, 而排卵會在最後一次注射約 2 個月後發生。	行: oestrogen 血中含量測定及超音波檢查(請參閱〔不良反應〕節)。 若發生卵巢過度反應, 建議停止性腺激素的注射以中止此刺激療程。 在腎功能或肝功能障礙病人中, triptorelin 的平均終末半衰期為 7-8 小時, 而在健康受試者中則為 3-5 小時。雖然暴露時間延長, 但預期在胚胎植入時 triptorelin 不會仍存在於血液循環中。 <u>子宮內膜異位症及子宮纖維肌瘤</u> 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 3.1 節)。 每四週定期的使用一瓶使用建議劑量下, Diphereline® P.R. 3.75mg 常導致性腺低下性無月經症。 在非第一個月的療程中有子宮出血過多現象是不正常的, 應作 estradiol 血中濃度的測定, 若濃度小於 50 pg/ml 時, 應找可能相關之器官病灶。 由於月經應於 triptorelin 治療期間停止來潮, 因此應指示病人若仍有規律的月經, 應告知其醫師。 治療期間, 包括最後一次注射後 1 個月內, 應全程使用非荷爾蒙避孕法(請參閱〔懷孕期及哺乳期〕節)。 停用治療後卵巢功能會恢復, 而排卵會在最後一次注射約 2 個月後發生。 治療期間, 包括最後一次注射後 1 個月內, 應全程使用非荷爾蒙避孕法(見第 6 節)。	
--	---	--

9

一般建議於治療子宮肌瘤期間, 應定期測定肌瘤大小。過去曾有一些黏膜下肌瘤病人於接受 GnRH 類似物治療後出血的案例。出血通常發生在開始治療的 6-10 週後。 (略) Triptorelin 與 exemestane 或 tamoxifen 併用時, 高血壓是非常常見的不良事件(詳見 4.8)。停經前乳癌病人在接受 triptorelin 合併 exemestane 或 tamoxifen 治療時須定期監測心血管危險因子及血壓。 Triptorelin 與 exemestane 或 tamoxifen 併用時, 高血糖及糖尿病是常見的不良事件(詳見 4.8)。停經前乳癌病人在接受 triptorelin 合併 exemestane 或 tamoxifen 治療時, 須定期監測血糖及糖尿病風險因子, 並根據國內治療指引適時開始糖尿病治療。 (略) <u>性早熟</u> 治療兒童伴有惡化中的腦瘤, 應仔細個別評估治療的利益風險。	一般建議於治療子宮肌瘤期間, 應定期測定肌瘤大小。過去曾有一些黏膜下肌瘤病人於接受 GnRH 類似物治療後出血的案例。出血通常發生在開始治療的 6-10 週後。 由於月經應於 triptorelin 治療期間停止來潮, 因此應指示病人若仍有規律的月經, 應告知其醫師。 (略) Triptorelin 與 exemestane 或 tamoxifen 併用時, 高血壓是非常常見的不良事件(詳見 4.8)。停經前乳癌病人在接受 triptorelin 合併 exemestane 或 tamoxifen 治療時須定期監測心血管危險因子及血壓。 Triptorelin 與 exemestane 或 tamoxifen 併用時, 高血糖及糖尿病是常見的不良事件(詳見 4.8)。停經前乳癌病人在接受 triptorelin 合併 exemestane 或 tamoxifen 治療時, 須定期監測血糖及糖尿病風險因子, 並根據國內治療指引適時開始糖尿病治療。 (略) <u>兒童</u> <u>中樞性早熟</u> 女童在開立 Diphereline P.R.3.75mg 前, 應先確認病人並未懷孕。 治療兒童伴有惡化中的腦瘤, 應仔細個別評估治療的利益風險。 假性早熟(性腺和腎上腺腫瘤或增生(gonadal or adrenal tumour or hyperplasia))及腦下垂體性腺促素非依賴型性早熟(睾丸原中毒 testicular toxicosis, 家族性睾丸間質細胞增生 familial Leydig cell hyperplasia)應被排除。	
--	---	--



治療初期，在女童會先出現卵巢刺激，之後出現治療引起之雌激素的忽然降低(oestrogen withdrawn)，如此導致第一個月內出現輕度至中度的陰道出血。 在中斷治療後，性徵發展會出現。 關於日後生育的資訊有限。大部分女童在停止治療一年後會出現規律的月經。 假性早熟(性腺和腎上腺腫瘤或增生(gonadal or adrenal tumour or hyperplasia))及腦下垂體性腺促素非依賴型性早熟((睾丸原中毒 testicular toxicosis, 家族性睾丸間質細胞增生 familial Leydig cell hyperplasia))應被排除。 GnRH 治療性早熟期間骨密度可能會降低。然而中斷治療後骨質會自然儲存累積，青春期的骨質似乎不受影響。 停止 GnRH 治療後可能會發現在股骨頭滑脫(Slipped Capital Femoral Epiphysis)。可能的理論是 GnRH agonist 治療期間降低雌激素濃度使骨骼板弱化，繼停止治療之後的迅速增長可能導致骨骼(epiphysis)位移所需的剪力(shearing force)減少。	治療初期，在女童會先出現卵巢刺激，之後出現治療引起之雌激素的忽然降低(oestrogen withdrawn)，如此導致第一個月內出現輕度至中度的陰道出血。 在中斷治療後，性徵發展會出現。 關於日後生育的資訊有限。大部分女童在停止治療一年後會出現規律的月經。 假性早熟(性腺和腎上腺腫瘤或增生(gonadal or adrenal tumour or hyperplasia))及腦下垂體性腺促素非依賴型性早熟((睾丸原中毒 testicular toxicosis, 家族性睾丸間質細胞增生 familial Leydig cell hyperplasia))應被排除。 GnRH 治療性早熟期間骨密度可能會降低。然而中斷治療後骨質會自然儲存累積，青春期的骨質似乎不受影響。 停止 GnRH 治療後可能會發現在股骨頭滑脫(Slipped Capital Femoral Epiphysis)。可能的理論是 GnRH agonist 治療期間降低雌激素濃度使骨骼板弱化，繼停止治療之後的迅速增長可能導致骨骼(epiphysis)位移所需的剪力(shearing force)減少。	
4.5 與其他藥品或形式的交互作用 當 triptorelin 與其他會影響腦垂體分泌的促性腺激素併用時，應謹慎投藥並監測病人的荷爾蒙濃度。 男性荷爾蒙阻斷療法可能延長 QT 間期，Diphereline 併用已知會延長 QT 間期或可能引發扭轉型室性心跳過速 (Torsade de pointes) 藥物，如：class IA (e.g. quinidine, disopyramide) 或 class III (e.g. amiodarone, sotalol,	4.5 與其他藥品或形式的交互作用 當 triptorelin 與其他會影響腦垂體分泌的促性腺激素併用時，應謹慎投藥並監測病人的荷爾蒙濃度。 男性荷爾蒙阻斷療法可能延長 QT 間期，Diphereline 併用已知會延長 QT 間期或可能引發扭轉型室性心跳過速 (Torsade de pointes) 藥物，如：class IA (e.g. quinidine, disopyramide) 或 class III (e.g. amiodarone, sotalol,	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

11

dofetilide, ibutilide) 的抗心律不整藥、methadone、moxifloxacin、抗精神藥物等，併用時應謹慎評估。	dofetilide, ibutilide) 的抗心律不整藥、methadone、moxifloxacin、抗精神藥物等，併用時應謹慎評估。	" 7. 交互作用 " 段落
	5.3 操作機械能力 目前尚無研究對駕駛及操作機械能力的影響。然而當病人感受頭昏、暈、與視力障礙等可能因疾病治療中引起的不適時，駕駛及操作機械能力可能減弱。	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
4.6 懷孕期及哺乳期 <u>懷孕期</u> 懷孕期間請勿使用 Triptorelin 由於同時併用 GnRH against 有流產或胎兒異常的危險。 可能生育的女性治療前應仔細檢查，應先排除懷孕。治療期間應使用非荷爾蒙避孕方法直至月經再出現。 <u>哺乳期</u> 哺乳期間請勿使用 Triptorelin。	4.6 懷孕期及哺乳期 6. 特殊族群注意事項 6.1 懷孕期 在開立 Diphereline P.R.3.75mg 前，應排除懷孕，包括使用於不孕症治療。 懷孕期間請勿使用 Triptorelin 由於同時併用 GnRH against 有流產或胎兒異常的危險。 可能生育的女性治療前應仔細檢查，應先排除懷孕。治療期間應使用非荷爾蒙避孕方法直至月經再出現。 6.2 哺乳期 哺乳期間請勿使用 Triptorelin。 6.3 有生育能力的女性與男性	1. 依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，更新編號及資訊排序 2. 依原廠核准仿單更新內容

12

	<u>女性不孕</u> 在開立 Diphereline P.R.3.75mg 前，應排除懷孕，包括使用於不孕症治療。 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。	
4.7 對駕駛及操作機械能力的影響 目前尚無研究對駕駛及操作機械能力的影響。然而當病人感受頭昏、頭暈、與視力障礙等可能因疾病治療中引起的不適時，駕駛及操作機械能力可能減弱。	4.7 對駕駛及操作機械能力的影響 目前尚無研究對駕駛及操作機械能力的影響。然而當病人感受頭昏、頭暈、與視力障礙等可能因疾病治療中引起的不適時，駕駛及操作機械能力可能減弱。	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
	7. 交互作用 當 triptorelin 與其他會影響腦垂體分泌的促性腺激素併用時，應謹慎投藥並監測病人的荷爾蒙濃度。 男性荷爾蒙阻斷療法可能延長 QT 間期，triptorelin 併用已知會延長 QT 間期或可能引發扭轉型室性心跳過速 (Torsade de pointes) 藥物，如：class IA (e.g. quinidine, disopyramide) 或 class III (e.g. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide) 的抗心律不整藥、methadone、moxifloxacin、抗精神藥物等，併用時應謹慎評估。	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

13

4.8 不良反應 在上市後監視中，使用 GnRH agonist 後曾有發生腦下垂體中風(Pituitary apoplexy) 的罕見案例報告，這些案例中大多數病人被診斷出罹患腦下垂體腺瘤 (pituitary adenoma)。而腦下垂體中風多發生在使用第一劑的二週內，有一些則很快發生(1 小時內)。腦下垂體中風的症狀呈現突發性頭痛、嘔吐、視覺變化、眼部肌肉麻痺、精神狀況改變，有時出現心血管衰竭。發生腦下垂體中風時，需要立即的醫療照顧。 <u>一般耐受性於男性</u> 因局部晚期或轉移性荷爾蒙依賴性攝護腺癌的病人，通常也患有其他疾病且為高齡病人，所以在臨床試驗中，高於 90% 的病人反應有不良事件，但因果關係難以評估。如同外科去勢後或其他 GnRH agonist 藥物治療，這些觀察到的不良反應與 triptorelin 的藥理作用有關(初始睾酮暫時性升高、之後完全被抑制)，這些常見之不良反應有：熱潮紅(50%)、勃起困難(4%)及性慾低落(3%)。 以下通報的不良反應與 triptorelin 治療有相關，大部分為已知與生化或外科去勢有關。 其發生頻率分類為：非常常見 (≥1/10); 常見 (≥1/100 to <1/10); 不常見 (≥1/1,000 to <1/100); 罕見 (≥1/10,000 to <1/1,000); 及發生頻率未知 (上市後之不良反應通報)。	4.8 副作用/不良反應 8.1 臨床重要副作用/不良反應 在上市後監視中，使用 GnRH agonist 後曾有發生腦下垂體中風(Pituitary apoplexy) 的罕見案例報告，這些案例中大多數病人被診斷出罹患腦下垂體腺瘤 (pituitary adenoma)。而腦下垂體中風多發生在使用第一劑的二週內，有一些則很快發生(1 小時內)。腦下垂體中風的症狀呈現突發性頭痛、嘔吐、視覺變化、眼部肌肉麻痺、精神狀況改變，有時出現心血管衰竭。發生腦下垂體中風時，需要立即的醫療照顧。 <u>一般耐受性於男性</u> 因局部晚期或轉移性荷爾蒙依賴性攝護腺癌的病人，通常也患有其他疾病且為高齡病人，所以在臨床試驗中，高於 90% 的病人反應有不良事件，但因果關係難以評估。如同外科去勢後或其他 GnRH agonist 藥物治療，這些觀察到的不良反應與 triptorelin 的藥理作用有關(初始睾酮暫時性升高、之後完全被抑制)，這些常見之不良反應有：熱潮紅(50%)、勃起困難(4%)及性慾低落(3%)。 以下通報的不良反應與 triptorelin 治療有相關，大部分為已知與生化或外科去勢有關。 其發生頻率分類為：非常常見 (≥1/10); 常見 (≥1/100 to <1/10); 不常見 (≥1/1,000 to <1/100); 罕見 (≥1/10,000 to <1/1,000); 及發生頻率未知 (上市後之不良反應通報)。	1. 依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，更新編號及資訊排序 2. 依原廠核准仿單更新內容
--	---	--



器官系統分類	非常常見	常見	不常見	罕見	發生頻率未知	器官系統分類	非常常見	常見	不常見	罕見	發生頻率未知
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		過敏反應		嚴重過敏反應	過敏性休克	免疫系統的異常		過敏反應		嚴重過敏反應	過敏性休克
代謝和營養方面的異常			食慾缺乏、糖尿病、痛風、高血脂、食慾增加			代謝和營養方面的異常			食慾缺乏、糖尿病、痛風、高血脂、食慾增加		
精神方面異常	性慾降低	憂鬱* 失去性慾*	失眠、易怒	意識錯亂狀況、活動力減低、心情愉快	焦慮	精神方面異常	性慾降低	憂鬱* 失去性慾*	失眠、易怒	意識錯亂狀況、活動力減低、心情愉快	焦慮
神經系統的異常	下肢體麻木	頭昏、頭痛	皮膚感覺異常	記憶損傷		神經系統的異常	下肢體麻木	頭昏、頭痛	皮膚感覺異常	記憶損傷	
眼睛視力方面的異常			視力受損	眼睛異常感覺、視覺障礙	視覺模糊	內分泌系統的異常					腦下垂體中風**
						眼睛視力方面的異常			視力受損	眼睛異常感覺、視覺障礙	視覺模糊

15

耳朵與內耳方面的異常			耳鳴、眩暈			耳朵與內耳方面的異常			耳鳴、眩暈		
心臟異常			心悸		QT 延長 (詳見 4.4 及 4.5)	心臟異常			心悸		QT 延長 (詳見 5.4.4 及 7.4.5 節)
血管的異常	熱潮紅	高血壓		低血壓		血管的異常	熱潮紅	高血壓		低血壓	
呼吸道、胸部和縱膈發生異常			呼吸困難、鼻出血	端坐呼吸		呼吸道、胸部和縱膈發生異常			呼吸困難、鼻出血	端坐呼吸	
胃腸消化系統的異常		噁心、嘔吐	腹痛、便秘、腹瀉、嘔吐	腹脹、味覺異常、胃腸氣脹		胃腸消化系統的異常		噁心、嘔吐	腹痛、便秘、腹瀉、嘔吐	腹脹、味覺異常、胃腸氣脹	
皮膚和皮下組織產生異常	多汗		瘙癢、脫髮、紅斑、搔癢、皮疹、蕁麻疹	水泡、紫斑	血管神經性的水腫	皮膚和皮下組織產生異常	多汗		瘙癢、脫髮、紅斑、搔癢、皮疹、蕁麻疹	水泡、紫斑	血管神經性的水腫

16

肌肉骨骼和結締組織方面的異常	背痛	骨骼肌肉疼痛、四肢疼痛	關節痛、骨痛、肌肉痙攣、肌肉虛弱、肌痛	關節僵硬、關節腫脹、肌肉骨骼僵硬、骨關節炎		肌肉骨骼和結締組織方面的異常	背痛	骨骼肌肉疼痛、四肢疼痛	關節痛、骨痛、肌肉痙攣、肌肉虛弱、肌痛	關節僵硬、關節腫脹、肌肉骨骼僵硬、骨關節炎	
腎臟及泌尿方面的異常			夜尿、尿滯留		尿失禁	腎臟及泌尿方面的異常			夜尿、尿滯留		尿失禁
生殖系統和乳房發生異常	勃起功能障礙(包括射精不能等射精疾病)	骨盆疼痛	男性女乳症、乳房疼痛、睾丸萎縮、睾丸疼痛			生殖系統和乳房發生異常	勃起功能障礙(包括射精不能等射精疾病)	骨盆疼痛	男性女乳症、乳房疼痛、睾丸萎縮、睾丸疼痛		
全身性的障礙和投藥部位狀況	無力	注射處不良反應(包括紅斑、發炎及疼痛)、水腫	精神萎靡、周圍水腫、疼痛、寒顫、嗜睡	胸痛、類流感症狀、發熱	全身不適	全身性的障礙和投藥部位狀況	無力	注射處不良反應(包括紅斑、發炎及疼痛)、水腫	精神萎靡、周圍水腫、疼痛、寒顫、嗜睡	胸痛、類流感症狀、發熱	全身不適

17

調查研究	體重增加	丙胺酸胺基轉化酶 (ALT) 增加、 天門冬胺基轉化酶 (AST) 增加、 血清肌酸酐增加、 血壓增加、 血清尿素增加、 麩胺酸轉移酶 (GGT) 增加、 體重下降	血中鹼基磷酸酶上升		調查研究	體重增加	丙胺酸胺基轉化酶 (ALT) 增加、 天門冬胺基轉化酶 (AST) 增加、 血清肌酸酐增加、 血壓增加、 血清尿素增加、 麩胺酸轉移酶 (GGT) 增加、 體重下降	血中鹼基磷酸酶上升	
注射長效釋放劑後的第一週，Triptorelin 會引起血中睾酮暫時性升高，少部分病人(<5%)的攝護腺瘤跡象與症狀會暫時性惡化 (tumor flare)，通常泌尿道症狀(<2%)及轉移性骨痛(5%)會加劇，可針對症狀處置。這些症狀是暫時的且通常在 1-2 週內會消失。 泌尿道阻塞及脊椎轉移壓迫可能更惡化。這些病人應於治療初始數週接受專業醫師仔細的診察，特別是上泌尿道或下泌尿道阻塞及脊椎轉移病變(參考 4.4)。					注射長效釋放劑後的第一週，Triptorelin 會引起血中睾酮暫時性升高，少部分病人(<5%)的攝護腺瘤跡象與症狀會暫時性惡化 (tumor flare)，通常泌尿道症狀(<2%)及轉移性骨痛(5%)會加劇，可針對症狀處置。這些症狀是暫時的且通常在 1-2 週內會消失。 泌尿道阻塞及脊椎轉移壓迫可能更惡化。這些病人應於治療初始數週接受專業醫師仔細的診察，特別是上泌尿道或下泌尿道阻塞及脊椎轉移病變(參考第 5.4.4 節)。				



使用促性腺激素釋放素促進劑治療攝護腺癌可能會引起骨質流失而增加罹患骨質疏鬆症之危險及增加骨折的危險。 病人接受 GnRH analogue 治療時的淋巴球數增加。此繼發性淋巴細胞增多症(secondary lymphocytosis)與 GnRH 引起之去勢相關，似乎指出荷爾蒙與胸腺退化(thymic involution)有關。 長期接受 GnRH 類似物併用放射療法的病人可能有較多副作用，尤其是胃腸及放射療法相關副作用。 <u>一般耐受性於女性</u> 如同 triptorelin 造成雌激素降低的效果，最常見的不良反應(預期發生於超過 10%女性)為頭痛、性慾減低、睡眠障礙、情緒改變、性交痛、痛經、生殖道出血、卵巢過度刺激症、卵巢肥大、骨盆腔痛、腹痛、外陰陰道乾燥、多汗、熱潮紅、乏力。 以下通報的不良反應被認為與 triptorelin 治療有相關，大部分為已知與生化或外科去勢有關。 其發生頻率分類為：非常常見 (≥1/10); 常見 (≥1/100 to <1/10); 不常見 (≥1/1000 to <1/100); 及發生頻率未知 (上市後之不良反應通報)。					使用促性腺激素釋放素促進劑治療攝護腺癌可能會引起骨質流失而增加罹患骨質疏鬆症之危險及增加骨折的危險。 病人接受 GnRH analogue 治療時的淋巴球數增加。此繼發性淋巴細胞增多症(secondary lymphocytosis)與 GnRH 引起之去勢相關，似乎指出荷爾蒙與胸腺退化(thymic involution)有關。 長期接受 GnRH 類似物併用放射療法的病人可能有較多副作用，尤其是胃腸及放射療法相關副作用。 <u>一般耐受性於女性</u> 如同 triptorelin 造成雌激素降低的效果，最常見的不良反應(預期發生於超過 10%女性)為頭痛、性慾減低、睡眠障礙、情緒改變、性交痛、痛經、生殖道出血、卵巢過度刺激症、卵巢肥大、骨盆腔痛、腹痛、外陰陰道乾燥、多汗、熱潮紅、乏力。 以下通報的不良反應被認為與 triptorelin 治療有相關，大部分為已知與生化或外科去勢有關。 其發生頻率分類為：非常常見 (≥1/10); 常見 (≥1/100 to <1/10); 不常見 (≥1/1000 to <1/100); 及發生頻率未知 (上市後之不良反應通報)。				
器官系統分類	非常常見	常見	不常見	發生頻率未知	器官系統分類	非常常見	常見	不常見	發生頻率未知
免疫系統的異常		過敏反應		過敏性休克	免疫系統的異常		過敏反應		過敏性休克
代謝及營養方面的異常			食慾下降、體液滯留		代謝及營養方面的異常			食慾下降、體液滯留	

19

神經系統的異常	頭痛	頭暈	味覺障礙、感覺遲鈍、昏厥、記憶受損、注意障礙、感覺異常、顫抖		神經系統的異常	頭痛	頭暈	味覺障礙、感覺遲鈍、昏厥、記憶受損、注意障礙、感覺異常、顫抖	
眼睛視力方面的異常			乾眼症、視力受損	視覺障礙	眼睛視力方面的異常			乾眼症、視力受損	視覺障礙
精神方面異常	睡眠障礙(包括失眠)、情緒改變、性慾減低	憂鬱*、緊張	情緒不穩、焦慮、憂鬱**、定向障礙	意識錯亂狀態	內分泌系統的異常				腦下垂體中風***
耳朵和內耳方面的異常			暈眩		精神方面異常	睡眠障礙(包括失眠)、情緒改變、性慾減低	憂鬱*、緊張	情緒不穩、焦慮、憂鬱**、定向障礙	意識錯亂狀態
心臟異常			心悸		耳朵和內耳方面的異常			暈眩	
血管的異常	熱潮紅			高血壓	心臟異常			心悸	
呼吸道、胸部和縱膈發生異常			呼吸困難、鼻出血		血管的異常	熱潮紅			高血壓
胃腸消化系統的異常		噁心、腹痛、腹部不適	腹脹、噁氣、腹氣、口部潰瘍、	腹瀉、	呼吸道、胸部和縱膈發生異常			呼吸困難、鼻出血	
					胃腸消化系統的異常		噁心、腹痛、腹部不適	腹脹、噁氣、腹氣、口部潰瘍、	腹瀉、

20

			嘔吐					嘔吐		
皮膚和皮下組織產生異常	多汗症、 瘙癢、 皮脂溢		脫髮、 皮膚乾燥、 多毛症、 腕甲症、 搔癢、 皮疹	血管神經性水腫、 皮膚搔癢、 蕁麻疹	皮膚和皮下組織產生異常	多汗症、 瘙癢、 皮脂溢		脫髮、 皮膚乾燥、 多毛症、 腕甲症、 搔癢、 皮疹	血管神經性水腫、 皮膚搔癢、 蕁麻疹	
肌肉骨骼及結締組織方面的異常		關節痛、 肌肉痙攣、 肢端疼痛	背痛、 肌痛	肌肉衰弱	肌肉骨骼及結締組織方面的異常		關節痛、 肌肉痙攣、 肢端疼痛	背痛、 肌痛	肌肉衰弱	
生殖系統和乳房發生異常	乳房疾病、 性交疼痛、 生殖道出血(包含月經過多及血崩)、 卵巢過度刺激症、 卵巢肥大、 骨盆痛、 外陰陰道乾燥、	乳房疼痛	性交出血、 膀胱膨出、 月經異常(包括痛經、子宮出血及月經過多)、 卵巢囊腫、 陰道分泌物	停經	生殖系統和乳房發生異常	乳房疾病、 性交疼痛、 生殖道出血(包含月經過多及血崩)、 卵巢過度刺激症、 卵巢肥大、 骨盆痛、 外陰陰道乾燥、	乳房疼痛	性交出血、 膀胱膨出、 月經異常(包括痛經、子宮出血及月經過多)、 卵巢囊腫、 陰道分泌物	停經	
全身性的障礙和投藥部位狀況	乏力	注射處不良反應(包括疼痛、腫脹、紅斑及發炎)、 周圍水腫		發熱、 全身不舒服	全身性的障礙和投藥部位狀況	乏力	注射處不良反應(包括疼痛、腫脹、紅斑及發炎)、 周圍水腫		發熱、 全身不舒服	

21

調查研究		體重增加	體重下降	血清鹼性磷酸酶(ALP)增加、 血壓增加	調查研究		體重增加	體重下降	血清鹼性磷酸酶(ALP)增加、 血壓增加
*長期治療 **短期治療 治療初期因血中雌激素暫時性升高，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血崩，可能出現在第一次注射後的一個月。用以治療不孕時，與促性腺激素併用可能引起卵巢過度刺激症候群。可能觀察到卵巢肥大、骨盆疼痛和/或腹痛(請參閱「警語與注意事項」節)。長期使用 GnRH 類似物可導致骨質流失，而骨質流失是骨質疏鬆症的一項危險因子。 (略) 一般耐受性於兒童 如同其他性腺激素釋放素促進劑治療，triptorelin 在臨床試驗裡最常見的相關不良事件因其可預期之藥理效應，包括低強度的陰道出血(滴血)。其發生頻率分類為：非常常見(≥1/10)；常見(≥1/100 to <1/10)；及發生頻率未知(上市後之不良反應通報)。					*長期治療 **短期治療 ***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暫時性升高，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血崩，可能出現在第一次注射後的一個月。用以治療不孕時，與促性腺激素併用可能引起卵巢過度刺激症候群。可能觀察到卵巢肥大、骨盆疼痛和/或腹痛(請參閱「警語與注意事項」節)。長期使用 GnRH 類似物可導致骨質流失，而骨質流失是骨質疏鬆症的一項危險因子。 (略) 一般耐受性於兒童 如同其他性腺激素釋放素促進劑治療，triptorelin 在臨床試驗裡最常見的相關不良事件因其可預期之藥理效應，包括低強度的陰道出血(滴血)。其發生頻率分類為：非常常見(≥1/10)；常見(≥1/100 to <1/10)；及發生頻率未知(上市後之不良反應通報)。 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	發生頻率未知	器官系統分類	非常常見	常見	不常見	發生頻率未知

22

免疫系統的異常		過敏反應		過敏性休克 (發生於成年男女)	免疫系統的異常		過敏反應		過敏性休克 (發生於成年男女)
代謝及營養疾病的異常			肥胖		代謝及營養疾病的異常			肥胖	
精神方面異常			情緒改變	情緒不穩、憂鬱、緊張	精神方面異常			情緒改變	情緒不穩、憂鬱、緊張
神經系統的異常		頭痛			神經系統的異常		頭痛		
眼睛視力方面的異常			視力受損	視覺障礙	眼睛視力方面的異常			視力受損	視覺障礙
血管的異常		熱潮紅		高血壓	血管的異常		熱潮紅		高血壓
呼吸道、胸部和縱膈發生異常			鼻出血		呼吸道、胸部和縱膈發生異常			鼻出血	
胃腸消化系統的異常		腹痛	嘔吐、便秘、噁心		胃腸消化系統的異常		腹痛	嘔吐、便秘、噁心	
皮膚和皮下組織產生異常		瘙癢	搔癢、皮疹、蕁麻疹	血管神經性水腫	皮膚和皮下組織產生異常		瘙癢	搔癢、皮疹、蕁麻疹	血管神經性水腫
肌肉骨骼和結締組織方面的異常			頸部疼痛	肌痛	肌肉骨骼和結締組織方面的異常			頸部疼痛	肌痛
生殖系統和乳房發生異常	陰道出血 陰道出血、停藥性出血、子宮出血、陰道分泌物、及陰道		乳房疼痛		生殖系統和乳房發生異常	陰道出血 陰道出血、停藥性出血、子宮出血、陰道分泌物、及陰道		乳房疼痛	

23

	出血(包含陰道滴血)					出血(包含陰道滴血)			
全身性的障礙和投藥部位狀況		注射處不良反應(包括注射處疼痛、紅斑及發炎)	全身不適		全身性的障礙和投藥部位狀況		注射處不良反應(包括注射處疼痛、紅斑及發炎)	全身不適	
調查研究		體重增加		血壓上升、血清催乳素增加	調查研究		體重增加		血壓上升、血清催乳素增加
4.9 藥劑過量 若發現藥物使用過量，必須根據症狀處置治療。					4.9.9. 藥劑過量 若發現藥物使用過量，必須根據症狀處置治療。				
5 藥理學特性 5.1 藥物效力學特性 促性腺激素釋放激素類似物(L 02 A E04：抗腫瘤藥物及免疫調節劑)。 Triptorelin 為一合成 decapeptide，是天然促性腺激素釋放激素的類似物(GnRH analogue)。在人體和動物中進行的試驗顯示，在首次刺激後，長期施打 triptorelin 會抑制促性腺激素的分泌，進而使睪丸和卵巢功能受到抑制。進一步的動物試驗則暗示存在另一種作用機轉：藉由降低周邊受體對 GnRH 的敏感性，直接影響性腺。					5.10. 藥理學特性 5.1 藥物效力學特性-10.1 作用機轉 藥理分類: 促性腺激素釋放激素類似物 ATC code: L02AE04 (抗腫瘤藥物及免疫調節劑) 促性腺激素釋放激素類似物(L 02 A E04：抗腫瘤藥物及免疫調節劑) 10.2 藥效藥理特性 Triptorelin 為一合成 decapeptide，是天然促性腺激素釋放激素的類似物(GnRH analogue)。在人體和動物中進行的試驗顯示，在首次刺激後，長期施打 triptorelin 會抑制促性腺激素的分泌，進而使睪丸和卵巢功能受到抑制。進一步的動物試驗則暗示存在另一種作用機轉：藉由降低周邊受體對 GnRH 的敏感性，直接影響性腺。				

24

<u>攝護腺癌</u> (略) <u>兒童性早熟</u> (略) <u>女性不孕</u> (略) <u>子宮纖維肌瘤</u> (略) <u>停經前早期乳癌</u> (略)	<u>攝護腺癌</u> (略) <u>兒童中樞性早熟</u> (略) <u>女性不孕</u> (略) <u>子宮纖維肌瘤</u> (略) <u>停經前早期乳癌</u> (略)	並依原廠核准仿單更新內容
5.2 藥物動力學特性 肌肉注射緩釋劑型後，一開始可觀察到主成分釋放的初始期，接著則是持續 28 天的一般釋放期。	5.2 藥物動力學特性 肌肉注射緩釋劑型後，一開始可觀察到主成分釋放的初始期，接著則是持續 28 天的一般釋放期。	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
5.3 臨床前安全性資料 此分子並未在動物毒理學試驗中展現出任何具體毒性。所觀察到的反應與該物質對內分泌系統產生的藥理作用有關。 藥劑的吸收在 40-45 天內完成。	5.3 10.3 臨床前安全性資料 此分子並未在動物毒理學試驗中展現出任何具體毒性，所觀察到的反應與該物質對內分泌系統產生的藥理作用有關。 藥劑的吸收在 40-45 天內完成。	1. 依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，將原 5.3 資

25

	Triptorelin 在體外或體內試驗中未見突變性。給予小鼠 6 毫克/公斤 Triptorelin，追蹤 18 個月後未見致癌性。一項為期 23 個月的大鼠致癌性研究顯示，在每個劑量水平下，良性腦垂體瘤的發生率幾乎為 100%，進而導致過早死亡。大鼠腦垂體瘤發病率增加為 GnRH 促進劑治療相關的常見副作用。其臨床相關性尚不清楚。	訊移至 10.3 章節處 2. 依原廠核准仿單更新內容
	11. 藥物動力學特性 肌肉注射緩釋劑型後，一開始可觀察到主成分釋放的初始期，接著則是持續 28 天的一般釋放期。	依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表更新編號
	12. 臨床試驗資料 <u>攝護腺癌</u> (略) <u>中樞性早熟</u> (略) <u>女性不孕</u> (略) <u>子宮纖維肌瘤</u> (略) <u>停經前早期乳癌</u> (略)	依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表新增，將原 5.1 章節內之臨床療效與安全性資訊移至“12 臨床試驗資料”章節，並依原廠核准仿單將兒童性早熟更新為中樞性早熟



6. 製劑特性 6.1 賦形劑 冰晶粉末(藥粉): D,L-lactide-coglycolide polymer, Mannitol, Polysorbate 80, Carmellose sodium 稀釋溶劑: Mannitol, water for injection	6. 製劑特性 6.1 賦形劑 冰晶粉末(藥粉): D,L-lactide-coglycolide polymer, Mannitol, Polysorbate 80, Carmellose sodium 稀釋溶劑: Mannitol, water for injection	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
6.2 不相容性 無資料	6.2 不相容性 無資料	
	13. 包裝及儲存 13.1 包裝 藥粉裝於玻璃小瓶，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 2 支注射針。	依 TFDA 公告之處方藥仿單格式，更新編號及排序資訊
6.3 保存期限: 三年 粉末與稀釋溶劑混合後，建議立即使用	6.3 保存期限: 13.2 效期 三年 粉末與稀釋溶劑混合後，建議立即使用。	
6.4 保存儲存之特別注意事項 儲存溫度不可高於 25°C。	6.4 保存儲存之特別注意事項 13.3 儲存條件 儲存溫度不可高於 25°C。	
	13.4 儲存注意事項 粉末與稀釋溶劑混合後儲存條件，參見 13.2 節	
7. 製造廠 最終產品批次放行及冰晶藥粉製造廠:	7. 製造廠 最終產品批次放行及冰晶藥粉製造廠:	更新仿單修改日期及依據原

27

IPSEN PHARMA BIOTECH Parc d'activités du plateau de Signes, CD no. 402-83870 -Signes-France 溶劑製造廠: Cenexi, 52 rue Marcel et Jacques Gaucher -94120 Fontenay Sous Bois-France 製程中之放射線滅菌: IPSEN PHARMA BIOTECH Etablissement Gammaster, MIN 712 Arnavaux, 13323 Marseille, Cedex 14, France 國外許可證持有者: IPSEN PHARMA 65 QUAI GEORGES GORSE 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT 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: 2018-Dec (FR: Jan 2018)	IPSEN PHARMA BIOTECH Parc d'activités du plateau de Signes, CD no. 402-83870 -Signes-France 溶劑製造廠: Cenexi, 52 rue Marcel et Jacques Gaucher -94120 Fontenay Sous Bois-France 製程中之放射線滅菌: IPSEN PHARMA BIOTECH Etablissement Gammaster, MIN 712 Arnavaux, 13323 Marseille, Cedex 14, France 國外許可證持有者: IPSEN PHARMA 65 QUAI GEORGES GORSE 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT 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 2018-Dec (FR: Dec 2021 Jan 2018)	廠仿單版本資訊
---	--	---------

28