

# 帕摩霖長效注射劑 3.75 毫克

## Pamorelin 3.75 mg

### Powder for suspension for injection

衛部藥輸字第 026704 號

本藥限由醫師使用

#### 成分與含量

每瓶 Pamorelin 3.75 mg 含有等量於 3.75 毫克 triptorelin 之 triptorelin pamoate (等同於 triptorelin embonate)。於 2 毫升溶劑中進行配製後，每 1 毫升之配製後懸液劑含有 1.875 毫克之 triptorelin。

#### 劑型

凍晶粉末之懸液注射劑

粉末：白色至灰白色粉末

#### 適應症

1. 用於晚期攝護腺癌之紓解治療(palliative treatment)。
2. 用於子宮內膜異位症之治療。
3. 女性不孕症在體外受精及胚胎植入(IVF-ET)之輔助治療。
4. 與 tamoxifen 或芳香環酶抑制劑併用，做為完成化療後有高復發風險且荷爾蒙受體陽性早期乳癌的停經前婦女之輔助治療。

#### 用法用量

##### 給藥資訊

Pamorelin 3.75 毫克必須在醫師監督下投予。

Pamorelin 3.75 毫克是以單次肌肉內注射至任一側臀部的方式投予。

建議劑量為每 4 週注射 1 劑。

*子宮內膜異位症：*

在女性中，子宮內膜異位症應於月經週期開始的五天內進行治療。子宮內膜異位症的治療不應超過 6 個月。

*女性不孕症在體外受精及胚胎植入(IVF-ET)之輔助治療：*

在早期濾泡期(通常在月經週期第 2 天)或中期黃體期(通常在月經週期第 21 天)，施行一次 triptorelin 肌肉注射。一般而言，當雌激素的血漿濃度與卵巢抑制相符時(通常是在月經週期約第 15 天時小於 50 pg/ml)，應進行促性腺激素的刺激。

*乳癌：*

併用 tamoxifen 或芳香環酶抑制劑(AI)，每 4 週肌肉注射一劑 Pamorelin 3.75 毫克。

Pamorelin 3.75 毫克應在完成化療後，於確認未停經狀態後開始投予。

Pamorelin 3.75 毫克的治療，必須在開始芳香環酶抑制劑治療的至少 6-8 週前展開。在開始芳香環酶抑制劑的治療之前，應先施行至少兩次的 Pamorelin 3.75 毫克注射(兩次注射之間相隔 4 週)。

在芳香環酶抑制劑的治療期間，不可中斷投予 Pamorelin 3.75 毫克，以避免循環中的雌激素發生反彈性上升。

併用其他荷爾蒙療法作為輔助治療使用時，建議的治療長度最多為 5 年。

凍晶微粒應搭配無菌水進行配製，不得使用其他稀釋液。

配製完成之懸液劑應立即施用。配製完成後，Pamorelin 3.75 mg 懸液劑應以相對較高的速率，不中斷的方式進行肌肉注射，以免針頭阻塞。

如同其他以肌肉內注射方式投予之藥物，應定期更換注射部位。

## 禁忌症

作為停經前乳癌病人的治療時，在以 triptorelin 達到充分的卵巢抑制之前，不可開始使用芳香環酶抑制劑。

## 過敏

Pamorelin 禁止用於已知對 triptorelin 或藥品中任何其他成分，或其他促性腺激素釋放素(GnRH) 促進劑或 GnRH 過敏的病人 [參閱警語及注意事項]。

## 生育力、懷孕及哺乳

### 懷孕：

Pamorelin 3.75 mg 用於孕婦時可能對胎兒造成傷害。

Pamorelin 3.75 mg 用於孕婦時，預期會發生荷爾蒙變化因而可能增加流產及胎兒傷害的風險[參閱在特定族群的使用]。Pamorelin 3.75 mg 禁止用於懷孕中的女性。如果此藥於懷孕期間使用，或病人於使用此藥期間懷孕，皆應向病人告知對胎兒的潛在危害。

### 哺乳：

Pamorelin 3.75 mg 禁用於哺乳婦女。

### 生育力：

男性生育力可能受到 triptorelin 治療的影響，動物實驗也顯示本藥物對生育力指標有負面影響。

## 警語與注意事項

目前尚無 Pamorelin 與國內其他已核准之 triptorelin embonate 產品的臨床比較資料。

### 過敏反應

過去曾通報施用 triptorelin 有關的過敏性休克(anaphylactic shock)、過敏反應和血管性水腫案例。如果發生過敏反應，應立即停止 Pamorelin 的治療，且應施行適當的支持性及症狀照護。

### 腦下垂體中風

在極少數情況下，接受 GnRH 促進劑的治療後可能因此發現先前未知的促性腺激素細胞腦下垂體腺瘤(gonadotroph cell pituitary adenoma)。這類病人可能出現腦下垂體中風(pituitary apoplexy)，其症狀為突發性頭痛、嘔吐、視覺變化，以及眼部肌肉麻痺。

## 憂鬱症

在接受 GnRH 促進劑(如 Triptorelin)治療的病人中，罹患憂鬱症(可能為嚴重性)的風險較高。應向病人告知此現象，並於症狀出現時給予適當治療。

已知患有憂鬱症的病人必須在治療期間接受嚴密的監控。

## 攝護腺癌

### 骨密度降低

GnRH 促進劑可能造成骨密度降低。在男性方面，初步資料顯示服用雙磷酸鹽類併用 GnRH 促進劑可能可以減少骨質的流失。另外帶有骨質疏鬆症風險因子(例如：慢性酒精濫用、吸煙者、長期接受可能降低骨密度之藥物治療者[如抗癲癇藥物或腎上腺皮質素]、有骨質疏鬆症家族病史者、營養不良者)的病人使用 GnRH 促進劑時必須特別留意。

### 血清睪固酮暫時上升

在使用初期，triptorelin 與其他 GnRH 促進劑類似，可能導致血清內睪固酮濃度短暫上升。因此，在 GnRH 促進劑的使用經驗中，曾通報發生攝護腺癌徵象與症狀在最初數週療程中惡化的零星案例。病人可能遭遇既有症狀的惡化或遭遇新的症狀，包括骨頭痛、神經病變、血尿、尿道或膀胱出口阻塞。

### 轉移性脊椎病灶和泌尿道阻塞

在 GnRH 促進劑的使用經驗中，曾經通報發生脊髓壓迫的案例可能導致無力或癱瘓，而且部分案例有致命的併發症。如果發生脊髓壓迫或腎功能障礙，應施行這類併發症的標準療法，在極端案例中亦應考慮立即施行睪丸切除術。

病人如果有轉移性脊椎病灶和/或上或下泌尿道阻塞，應於最初數週療程中予以密切觀察。

### 對 QT/QTc 間期的影響

雄性素去除療法(androgen deprivation therapy)可能延長 QT/QTc 間期。針對罹患先天性長 QT 間期症候群、鬱血性心臟衰竭、頻繁發生電解質異常的病人，以及正在使用已知會延長 QT 間期之藥物的病人，醫師應在開始使用 Pamorelin 3.75 mg 之前考量雄性素去除療法的效益是否勝過潛在風險。如有電解質異常應予以矯治。並考慮定期施行心電圖與電解質的監測。

### 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。高血糖可能代表糖尿病的形成，或糖尿病病人血糖控制的惡化。針對接受 GnRH 促進劑的病人，需定期監測血糖和/或糖化血色素(HbA1c)，並根據高血糖或糖尿病現行療法加以處置。

### 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肌梗塞、心臟猝死或中風之風險。因此，應根據現階段臨床常規，監測並監控病人心血管疾病之發生。根據所通報的勝算比，上述風險似乎不高；但為攝護腺癌病人決定治療方式時，上述風險仍應仔細與心血管危險因子一併納入考量。對於接受 GnRH 促進劑治療的病人，應監測是否出現代表心血管疾病形成的症狀和徵象，並根據現行療法予以處置。

### 實驗室檢測

應定期或於必要時檢測血清睪固酮濃度，藉此監測病人對 Pamorelin 3.75 mg 的反應。

### 實驗室檢測相關交互作用

長期或連續以治療劑量施用 triptorelin，會導致腦下垂體-性腺軸受到抑制；因此可能誤導在治療期間及治療停用後所進行的腦下垂體-性腺功能診斷性檢測結果。

## **女性**

開立 Pamorelin 之前，應先確認病人並未懷孕。

### 骨密度降低

在六個月的治療期間，GnRH 促進劑的使用可能導致骨密度平均每個月降低 1%。骨密度每降低 10%，骨折風險即增加約兩到三倍。

目前未有關於患有骨質疏鬆症或具有骨質疏鬆症風險因子(例如：慢性酒精濫用、吸煙者、長期接受可能降低骨密度之藥物治療者[如抗癲癇藥物或腎上腺皮質素]、有骨質疏鬆症家族病史者、營養不良者[如厭食症])的病人之特定資料。由於骨密度降低在這類病人中可能較為不利，因此應視個案狀況考慮是否施行 triptorelin 治療，而且只有當非常仔細的評估顯示治療效益大於風險時，才開始施行治療。應考慮是否採行額外措施以減少骨密度的流失。

### **子宮內膜異位症與體外人工受精**

在建議劑量下使用時，triptorelin 會引起持續的促性腺激素低下性閉經。如果在第一個月後發生陰道出血，應測量血漿雌二醇濃度；若濃度低於 50 pg/ml，應找出可能的相關器官病灶。

卵巢功能會在停止治療後恢復，於最後一次注射約 2 個月後發生排卵。在整個治療期間，包含最後一次注射後 1 個月內，應使用非荷爾蒙避孕法。

由於月經應該會在 triptorelin 治療期間停止，應告知病人若仍持續有規律月經時應通知醫師。

少數病人在使用 GnRH 類似物併用性腺激素會引起濾泡之顯著增加，特別是多囊性卵巢症候群病人。與其他 GnRH 類似物相同的是，過去曾有 triptorelin 與促性腺激素併用時發生卵巢過度刺激症候群(OHSS)的案例。

## **乳癌**

為了確保能充分抑制卵巢，在開始使用芳香環酶抑制劑之前應先以 triptorelin 治療至少 6-8 週，而且在整個芳香環酶抑制劑治療期間，每月一次的 triptorelin 注射應按時施行，不可中斷。

診斷乳癌當時尚未停經、在接受化療後才閉經的女性，其卵巢可能持續產生雌激素，也可能不再產生。不論月經狀態為何，在化療之後、開始使用 triptorelin 之前，都應藉由雌二醇和濾泡刺激素落在未停經女性參考範圍內確認未停經狀態，以避免在已發生化療誘發停經時施行不必要的 triptorelin 治療。

開始使用 triptorelin 後，若此女性次族群依現行臨床實務建議應考慮接受芳香環酶抑制劑的治療，請務必透過血液中 FSH 和雌二醇的連續評估，確認卵巢受到充分抑制(促性腺激素類似物誘發之停經)。這是為了避免芳香環酶抑制劑誘使血液中雌激素發生反彈性上升，因而對乳癌造成

不良後果。

**Triptorelin** 在併用 **tamoxifen** 或芳香環酶抑制劑作為輔助治療使用時，會伴隨偏高的骨質疏鬆症風險。相較於併用 **tamoxifen** 的情況，**triptorelin** 併用芳香環酶抑制劑之後通報骨質疏鬆症發生率有較高的現象。

在開始 **triptorelin** 的治療之前建議先評估骨密度，尤其是針對帶有多項骨質疏鬆症風險因子的女性。應密切監測這類病人，且適當時應展開骨質疏鬆症的治療(或預防性治療)。

已停止 **triptorelin** 治療的病人，也應在最後一次投予 **triptorelin** (1 個月劑型)的 1 個月內停止芳香環酶抑制劑的治療。

不論是併用 **exemestane** 或 **tamoxifen**，使用 **triptorelin** 時都經常通報高血糖和糖尿病等不良事件。以 **triptorelin** 併用 **exemestane** 或 **tamoxifen** 的未停經乳癌女性病人，應接受定期的糖尿病風險因子監測和定期血糖監測，並於適當時根據治療指引開始接受適當的抗糖尿病治療。

在 **TEXT** 和 **SOFT** 試驗的所有治療組內，以 **triptorelin** 併用 **tamoxifen** 或 **exemestane** 治療的病人中約有 50% 發生憂鬱，但不到 5% 的病人罹患重度憂鬱(第 3 - 4 級)。應告知病人此可能不良反應，並於出現症狀時作適當治療。已知患有憂鬱或有憂鬱病史的病人，應在治療期間接受仔細監測。

## 不良反應

### 臨床試驗經驗

由於臨床試驗係於各種迥異的條件下進行，因此某藥物於臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率，無法與另一藥物於臨床試驗中的發生率直接作比較，亦可能無法反映實際使用時所觀察到的發生率。

關於 **Pamorelin 3.75 毫克** 的安全性，已在針對晚期攝護腺癌病人為對象的臨床試驗中接受評估。平均睪固酮濃度在首次注射後第一週內相較於基準值(**baseline**)上升，而在治療第二週結束時則降至基準值或更低的濃度。睪固酮濃度的暫時上升，可能暫時性惡化疾病徵象和症狀，包括骨頭痛、神經病變、血尿以及尿道或膀胱出口阻塞。有零星案例曾經發生脊髓壓迫併發下肢無力或癱瘓[參閱警語及注意事項]。

關於 **Pamorelin 3.75 毫克** 在臨床試驗中分別曾經通報的不良反應，男性的列於表 1，女性的列於表 2。在轉移性攝護腺癌病人中，因果關係往往難以評估。大多數的 **triptorelin** 相關不良反應都是由於其藥理作用造成，例如誘導血清睪固酮濃度出現波動，可能是治療初期的睪固酮上升現象，或達成去勢效果後的睪固酮下降現象。可能發生注射部位的局部反應或過敏反應。

下列為接受 **Pamorelin 3.75 mg** 治療的病人中，曾被主治醫師認定為可能或很有可能與治療有關且發生率至少達 1% 的不良反應。

表 1：Pamorelin 3.75 mg：晚期攝護腺癌男性病人在治療期間有≥1%病人通報的治療相關不良反應

不良反應*	Pamorelin 3.75 mg	
	N=140	
	N	%

<b>用藥部位異常</b>		
注射部位疼痛	5	3.6
<b>全身性</b>		
熱潮紅	82	58.6
疼痛	3	2.1
腿部疼痛	3	2.1
疲倦	3	2.1
<b>心血管異常</b>		
高血壓	5	3.6
<b>中樞和周邊神經系統異常</b>		
頭痛	7	5.0
暈眩	2	1.4
<b>胃腸異常</b>		
腹瀉	2	1.4
嘔吐	3	2.1
<b>肌肉骨骼系統異常</b>		
骨骼疼痛	17	12.1
<b>精神異常</b>		
失眠	3	2.1
陽萎	10	7.1
情緒不穩	2	1.4
<b>紅血球異常</b>		
貧血	2	1.4
<b>皮膚及附屬構造異常</b>		
搔癢	2	1.4
<b>泌尿系統異常</b>		
泌尿道感染	2	1.4
尿液滯留	2	1.4

\* Pamorelin 3.75 mg 的不良反應，係依世界衛生組織不良反應術語(WHO Adverse Reactions Terminology, WHOART)編碼。

#### 治療期間實驗室檢驗值的變化

先前在基準點時不存在的實驗室檢驗值異常，沒有一項發生率為 10% 以上。

#### 男性的上市後使用經驗

在促性腺激素釋放素促進劑的上市後使用期間，曾經發現以下不良反應。由於這些反應是由人數不定的族群自主通報而得，因此不一定能可靠地估計其發生率，或確立與藥物暴露之間的因果關係。

在上市後監視中，使用 GnRH agonist 後曾有發生腦下垂體中風(Pituitary apoplexy，一種次發於腦

下垂體栓塞的臨床症候群)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。

在上市後使用經驗中，曾通報抽搐及血栓栓塞事件，其包括但不限於：肺栓塞、腦血管意外、心肌梗塞、深層靜脈血栓、暫時性腦缺血發作，及血栓靜脈炎的案例。

#### 女性的整體耐受性：

當雌激素濃度下降，最常通報的不良事件(發生於 10% 以上女性)為頭痛、性慾降低、睡眠障礙、情緒變化、性交疼痛、經痛、陰道出血、卵巢過度刺激症候群、卵巢肥大、骨盆疼痛、腹痛、外陰陰道乾燥、多汗症、熱潮紅及無力。

過去曾通報下列經認定至少可能與 triptorelin 治療有關的不良反應。其中多數反應已知與生物化學或去勢手術有關。

不良反應的發生率分類如下：非常常見( $\geq 1/10$ )；常見( $\geq 1/100$  至  $< 1/10$ )；不常見( $\geq 1/1,000$  至  $< 1/100$ )；罕見( $\geq 1/10,000$  至  $< 1/1,000$ )；未知(無法由現有資料估計)。

表 2：女性中曾通報的不良反應

系統器官類別	非常常見	常見	不常見	額外上市後發生率未知
心臟異常			心悸	
耳朵和迷路異常			暈眩	
眼睛異常			乾眼、視覺障礙	視力模糊
胃腸異常		噁心、腹痛、腹部不適	腹脹、口乾、脹氣、 口腔潰瘍、嘔吐	腹瀉
全身性異常與用藥部位狀況		注射部位反應(包括疼痛、腫脹、紅斑和發炎)、周邊水腫、疲累		發熱、全身不適
免疫系統異常		過敏		過敏性休克
檢查		體重增加	體重下降	血中鹼性磷酸酶上升、血壓上升
代謝與營養異常			食慾下降、體液滯留	
肌肉骨骼與結締組織異常		關節痛、肌肉痙攣、四肢疼痛	背痛、肌痛	肌肉無力

系統器官類別	非常常見	常見	不常見	額外上市後發生率未知
神經系統異常	頭痛	頭暈	味覺障礙、感覺遲鈍、昏厥、記憶障礙、專注障礙、感覺異常、顫抖	
精神異常	睡眠障礙(包含失眠)、情緒變化、性欲降低	憂鬱*、神經緊張	情緒不穩定、焦慮、憂鬱**、定向力障礙	混亂狀態
生殖系統與乳房異常	乳房異常、性交疼痛、陰道出血、卵巢過度刺激症候群、卵巢肥大、骨盆疼痛、外陰陰道乾燥	乳房疼痛	性交出血、膀胱脫垂、月經異常(含經痛、子宮出血和月經過多)、卵巢囊腫、陰道分泌物	閉經
呼吸、胸腔和縱膈異常			呼吸困難、鼻出血	
皮膚與皮下組織異常	痤瘡、多汗症、皮脂漏		掉髮、皮膚乾燥、多毛症、指甲斷裂、搔癢、皮疹	血管神經性水腫、蕁麻疹
血管異常	熱潮紅			高血壓

\*長期使用。此發生率是以共通於所有 GnRH 促進劑之同類藥物反應的發生率為準

\*\*短期使用。此發生率是以共通於所有 GnRH 促進劑之同類藥物反應的發生率為準

在治療剛開始，血漿雌二醇濃度初期短暫上升時，子宮內膜異位症的症狀(包含骨盆疼痛、經痛)惡化的現象非常常見( $\geq 10\%$ )。這些症狀僅短暫出現，且通常在一或兩週內消失。陰道出血(包含月經過多、子宮出血)可能在首次注射後一個月內發生。

長期使用 GnRH 類似物可能導致骨質流失，此為骨質疏鬆症的一項風險因子。

### 乳癌

將 TEXT 和 SOFT 試驗合計，以 triptorelin 併用 tamoxifen 或芳香環酶抑制劑治療最多 5 年時，最常見的不良反應為熱潮紅、肌肉骨骼異常、疲累、失眠、出汗、外陰陰道乾燥，以及憂鬱。

Triptorelin 併用 tamoxifen (N = 2325)或 exemestane (N = 2318)時通報的不良反應發生率可見於下表。分類如下：非常常見( $\geq 1/10$ )；常見( $\geq 1/100$  到  $< 1/10$ )；不常見( $\geq 1/1,000$  到  $< 1/100$ )、罕見( $\geq 1/10,000$  到  $< 1/1000$ )。

表 3：在乳癌女性病人中的治療相關不良反應

系統器官類別	非常常見	常見	不常見
--------	------	----	-----

	≥1/10	≥1/100 到 <1/10	≥1/1000 到 <1/100
心臟異常			心肌缺血
內分泌異常		糖尿病(葡萄糖耐受不良) 高血糖	
胃腸異常	噁心		
全身性異常與用藥部位狀況	疲累 出汗	注射部位反應	
免疫系統異常		過敏	
肌肉骨骼與結締組織異常	肌肉骨骼異常 骨質疏鬆症	骨折	
神經系統異常		中樞神經系統出血	大腦缺血
精神異常	失眠 性慾降低 憂鬱		
腎臟與泌尿異常	尿失禁		
生殖系統與乳房異常	性交疼痛 外陰陰道乾燥		
血管異常	熱潮紅 高血壓	栓塞	

相較於併用 tamoxifen 的情況，過去在以 triptorelin 併用 exemestane 時曾通報骨質疏鬆症有較高的發生率。

肌肉骨骼異常和骨折，也是以併用 exemestane 的情況比併用 tamoxifen 的情況更常見。

以 triptorelin 併用 exemestane 或 tamoxifen 時，通報高血壓此項目標不良事件的頻率都屬於非常常見。

不論是併用 exemestane 或 tamoxifen，使用 triptorelin 時都經常通報高血糖和糖尿病等不良事件。

### 藥物交互作用

過去未曾進行涉及 triptorelin 的藥物交互作用試驗。

Triptorelin 的人體藥動學資料顯示，組織降解所產生的 C 端碎片若非在組織內完全降解，就是迅

速在血漿內進一步降解，或由腎臟清除。因此，細胞色素 P450 (CYP)不太可能與 triptorelin 的代謝有關。此外，體外試驗數據顯示 triptorelin 並非明確的 CYP 抑制劑、CYP 誘導劑、P-醣蛋白(P-gP)受質或抑制劑。因此，triptorelin 不太可能與其他藥物產生交互作用。由於高泌乳激素血症會減少腦下垂體 GnRH 受體的數目，在沒有相關數據的情況下，我們建議採取預防措施：促進高泌乳激素血症的藥物不可與 triptorelin 併用。

由於雄性素剝奪療法(androgen-deprivation therapy)可能延長 QT 間期，因此將 Pamorelin 3.75 mg 併用已知會延長 QT 間期的藥品或能夠誘發多形性心室心搏過速(Torsade de pointes)的藥品(例如第 IA 類[如 quinidine、disopyramide]或第 III 類[如 amiodarone、sotalol、dofetilide、ibutilide]抗心律不整藥品、methadone、moxifloxacin、抗精神病藥物等)時，應進行仔細的評估。

## 在特定族群的使用

### 懷孕

**懷孕類別 X** [參閱「禁忌症」一節]。

Pamorelin 3.75 mg 禁止用於已經懷孕的女性。Pamorelin 3.75 mg 治療期間預期會發生的荷爾蒙變化會增加流產風險。如果此藥於懷孕期間使用，或病人於使用此藥期間懷孕，皆應向病人告知對胎兒的潛在危害。

動物試驗於懷孕大鼠的器官形成階段施用 triptorelin，以 2、10、100 mcg/kg/day 的劑量(約相當於以體表面積估算之人體每日劑量的 0.2、0.8 和 8 倍)，結果證實藥物對母體和胚胎/胎兒有毒性。高劑量下的胚胎/胎兒毒性包括：著床前流產、胎兒消散現象(resorption)增加，以及平均活產數減少。無論是大鼠或小鼠，在活產案例中均未觀察到致畸作用。小鼠所施用的劑量為 2、20 和 200 mcg/kg/day (約相當於以體表面積估算之人體每日劑量的 0.1、0.7 和 7 倍)。

### 哺乳中的母親

Pamorelin 3.75 mg 不適用於哺乳中女性。目前並不清楚 triptorelin 是否會分泌到人類乳汁中。由於許多藥物都會分泌到人類乳汁中，而且 Pamorelin 3.75 mg 有可能對哺乳中的嬰兒造成嚴重不良反應，因此應在考量藥物對母親的重要性後，做出停止哺乳或停用藥物其中一項決定。

### 兒童使用

目前尚未確立於兒童病人中的安全性及有效性。

### 老年人使用

攝護腺癌主要發生於老年族群。Pamorelin 3.75 mg 的臨床試驗都是以≥65 歲的病人作為主要試驗對象[參閱臨床藥理學和臨床試驗]。

### 腎功能不全

患有腎功能不全的受試者，暴露量會高於年輕健康男性[參閱臨床藥理學]。

### 肝功能不全

患有肝功能不全的受試者，暴露量會高於年輕健康男性[參閱臨床藥理學]。

## 用藥過量

臨床試驗中沒有用藥過量的經驗。在小鼠和大鼠的單劑量毒性試驗中，triptorelin 的皮下半數致死劑量(LD50)在小鼠中為 400 mg/kg，在大鼠中則為 250 mg/kg，約相當於以體表面積估算之人體每月劑量的 500 和 600 倍。如果發生用藥過量，應立即停止治療，並施行適當的支持性和症狀照護。

## 臨床藥理學

### 作用機轉

Triptorelin 是一種人工合成、由十肽組成的促性腺激素釋放激素(GnRH)促進劑類似物。比較性體外試驗顯示，在單層展開大鼠腦下垂體細胞培養狀態下刺激黃體生成素釋出方面，triptorelin 的活性是原生 GnRH 的 100 倍；而在迫使 <sup>125</sup>I-GnRH 脫離腦下垂體受體結合位方面，triptorelin 的活性則是原生 GnRH 的 20 倍。動物研究則發現，triptorelin pamoate 促進黃體生成素釋出的活性是原生 GnRH 的 13 倍，促進濾泡刺激素釋出的活性則是原生 GnRH 的 21 倍。

### 藥效學

第一次施用後，黃體生成素(LH)、濾泡刺激素(FSH)、睪固酮(testosterone)和雌二醇(estradiol)的血液循環中濃度會短暫上升[參閱不良反應]。長期且連續施用後，通常在開始治療 2 到 4 週後，會觀察到 LH 和 FSH 分泌量持續降低且睪丸類固醇生成量明顯下降的現象。血漿睪固酮濃度會降到一般在經手術去勢後男性所觀察到的水準。因此，結果會導致仰賴上述荷爾蒙才能維持活躍的組織和機能活動力下降。上述效果通常可在停用治療後逆轉。

施行單劑肌肉內注射後：

Pamorelin 3.75 mg：在健康男性自願受試者中，血清睪固酮濃度首先上升、於第 4 天達到尖峰，其後於第 4 週時降到低濃度。

在接受治療的女性中，月經會在最後一次 Pamorelin 注射的 2-3 個月後重新來潮。

### 藥動學

針對健康男性進行的藥動學研究結果顯示，施行高劑量(bolus)靜脈注射後，triptorelin 會以 3 腔室模型(3-compartment model)進行分布和排除，而對應的半衰期分別為約 6 分鐘、45 分鐘及 3 小時。

### 吸收

攝護腺癌病人接受 Pamorelin 3.75 mg 的單劑肌肉內注射後，1 到 3 小時後的平均尖峰血清濃度為 28.4 ng/mL。

在 9 個月的治療期間，triptorelin 都沒有藥量累積現象。

健康的停經前女性接受肌肉注射 triptorelin pamoate 1 個月授予一次之配方後，triptorelin 血清濃度在用藥後 2 小時(範圍為 1 到 4 小時)達到最高點，且 C<sub>max</sub> 幾何平均值為 18.5 ng/mL (範圍為 1.34

至 35.7 ng/mL)。

29 天內的 AUC 幾何平均值為 211.6 ng•h/mL (範圍為 39.1 至 349.5 ng•h/mL)。

## 分布

施用單次高劑量 0.5 mg triptorelin peptide 的靜脈注射後，在健康男性自願受試者中的分布體積為 30-33 L。並沒有證據顯示在具有臨床意義的濃度下，triptorelin 會與血漿蛋白結合。

## 代謝

Triptorelin 在人體中的代謝方式仍不明，但不太可能涉及肝臟微粒體酵素(細胞色素 P-450)。針對其他能夠代謝藥物的酵素，triptorelin 對其活性所產生的影響也不明。目前並未有 triptorelin 的代謝產物被確認，藥動數據顯示組織降解所產生的 C 端碎片若非在組織內完全降解，就是迅速在血漿內進一步降解，或由腎臟清除。故細胞色素 P450 (CYP)不太可能與 triptorelin 的代謝有關。此外，體外試驗數據顯示 triptorelin 並非明確的 CYP 抑制劑、CYP 誘導劑、P-醣蛋白(P-gP)受質或抑制劑。

## 排泄

Triptorelin 是由肝臟與腎臟排除。對 6 名肌酸酐清除率為 149.9 mL/min 的健康男性自願受試者，經靜脈施用 0.5 mg triptorelin peptide 後，結果有 41.7%的藥量是以原始型態的胜肽從尿中排出，而 triptorelin 總清除率為 211.9 mL/min。在肌酸酐清除率較低(89.9 mL/min)的肝病病人中，尿中排出的藥量比例會提升至 62.3%。過去也曾觀察到 triptorelin 的非腎臟清除率(無尿病人， $Cl_{creat} = 0$ )為 76.2 mL/min，故表示 triptorelin 的非腎臟排除途徑主要取決於肝臟。

## 特定族群

### 年齡與人種

年齡和人種對 triptorelin 藥動學特性的影響尚未有系統性的研究。然而，在肌酸酐清除率較高(約 150 mL/min)且年齡為 20-22 歲的年輕健康男性自願受試者中取得的藥動學數據顯示，此一年輕族群排除 triptorelin 的速率是中度腎功能不全病人的 2 倍。這與下列事實有關：triptorelin 的清除率與總肌酸酐清除率有部分相關性，而後者已知會隨年齡增長而下降[參閱在特定族群的使用]。

### 兒童

Pamorelin 3.75 mg 未曾在年齡低於 18 歲的病人身上接受評估[參閱在特定族群的使用]。

### 肝功能與腎功能不全

施用高劑量 0.5 mg triptorelin 的靜脈注射後，兩種分布半衰期都不受腎功能和肝功能不全影響。不過，腎功能不全會導致 triptorelin 總清除率隨著肌酸酐清除率下降而下降，且成正比關係，同時導致分布體積上升，因此排除半衰期會上升(參閱表 2)。在肝功能不全的受試者中，triptorelin 清除率下降現象比腎功能不全受試者中觀察到的現象來得明顯。由於分布體積增加量微乎其微，因此肝功能不全受試者的排除半衰期與腎功能不全受試者相近。患有腎功能或肝功能不全的受試者，其暴露量(AUC 數值)為年輕健康男性的 2 到 4 倍[參閱在特定族群的使用]。

表 4: 靜脈注射 0.5 mg 劑量之 triptorelin 後, 健康自願受試者與特定族群的藥動學參數(平均±SD)

組別	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (h•ng/mL)	Cl <sub>p</sub> (mL/min)	Cl <sub>renal</sub> (mL/min)	t <sub>1/2</sub> (h)	Cl <sub>creat</sub> (mL/min)
6 名健康男性 自願受試者	48.2 ±11.8	36.1 ±5.8	211.9 ±31.6	90.6 ±35.3	2.81 ±1.21	149.9 ±7.3
6 名男性中度 腎功能不全 病人	45.6 ±20.5	69.9 ±24.6	120.0 ±45.0	23.3 ±17.6	6.56 ±1.25	39.7 ±22.5
6 名男性重度 腎功能不全 病人	46.5 ±14.0	88.0 ±18.4	88.6 ±19.7	4.3 ±2.9	7.65 ±1.25	8.9 ±6.0
6 名男性肝病 病人	54.1 ±5.3	131.9 ±18.1	57.8 ±8.0	35.9 ±5.0	7.58 ±1.17	89.9 ±15.1

## 非臨床毒理學

### 致癌性、致突變性、生育力受損

在大鼠中, 每 28 天給予 120、600 和 3000 mcg/kg 的劑量一次(約為依據體表面積算出之人體每月劑量的 0.3、2 和 8 倍), 在 13-19 個月的藥物治療期間會導致死亡率上升。良性和惡性腦下垂體腫瘤及組織肉瘤的發生率, 會以與劑量有關的方式上升。在最高 6000 mcg/kg 的劑量下(約為依據體表面積算出之人體每月劑量的 8 倍), 對小鼠每 28 天施用一次 triptorelin 持續 18 個月後, 結果並未觀察到致癌作用。

利用細菌和哺乳類系統(體外 Ames 試驗、在 CHO 細胞中進行的染色體畸變試驗, 以及體內小鼠微核試驗)對 triptorelin 進行的致突變性試驗, 並未提供藥物可能導致突變的證據。

施行 60 天的皮下治療、接著於交配前至少經過 4 個發情週期後, 結果劑量為 2、20 和 200 mcg/kg/day(約為依據體表面積估算之人類每日劑量的 0.2、2 和 16 倍)、以食鹽水稀釋的 triptorelin, 或以緩釋型微球劑型、每個月注射一次、共注射 2 劑的 triptorelin (約 20 mcg/kg/day), 並未對雌性大鼠的生育力或整體生殖機能造成影響。

在臨床上未曾進行任何慢性毒理試驗來評估 triptorelin 對男性生育力的影響; triptorelin 會在大鼠及狗的生殖器官中誘發肉眼可見的和鏡檢病變。

## 臨床試驗

### 在攝護腺癌男性病人中的臨床療效

Pamorelin 3.75 mg 曾在一項針對 277 名晚期攝護腺癌男性病人進行的隨機、活性藥物對照試驗中接受研究。該臨床試驗的族群包含 59.9% 的白人、39.3% 的黑人, 以及 0.8% 的其他人種。結果不同人種組別之間, 在 triptorelin 反應上並未觀察到差異。這些男性的年齡為 47 到 89 歲(平均 = 71 歲)。病人每個月接受一次 Pamorelin 3.75 mg (N = 140)或已核准之 GnRH 促進劑的治療, 持續 9 個月。主要療效評估指標為第 29 天達成去勢效果, 與從第 57 天到第 253 天仍維持去勢效果。在 137 名接受 Pamorelin 3.75 mg 治療的病人中, 有 125 人(91.2%)於第 29 天達到去勢範圍的血清睾酮濃度(≤1.735 nmol/L; 相當於 50 ng/dL), 而在第 57 天時則為 97.7%。在接受 Pamorelin 3.75

mg 治療的病人中，有 96.2% 可以發現血清睪固酮濃度從第 57 天到第 253 天維持在去勢範圍內。慢性病急性發作(acute-on-chronic flare)現象的存在，也被研究視為一項次要療效評估指標。研究中曾在多次施用 Pamorelin 3.75mg 的第 85 天和第 169 天時，於用藥 2 小時後測量血清 LH 濃度。結果 126 名可評估病人中，有 124 人(98.4%)在第 85 天用藥 2 小時後的血清 LH 濃度為≤ 1.0 IU/L，顯示腦下垂體促性腺激素受體發生去敏感化(desensitization)現象。

Pamorelin 3.75 mg 臨床試驗的摘要已列於表 4。

**表 5：Pamorelin 3.75 mg 在晚期攝護腺癌男性病人之樞紐臨床試驗的結果摘要**

藥品劑量	3.75 mg
病人人數	137
治療時程	每 4 週一次
試驗時間長度	253 天
第 29 天的去勢率*, % (n/N)	91.2% (125/137)
第 57-253 天的去勢維持率†, %	96.2%

\* 去勢效果的維持是以頻率分布算出。

† 累計去勢效果維持現象是以存活分析(Kaplan-Meier)法算出。

### 在女性中的臨床療效：

對健康的未停經女性進行 Pamorelin 3.75 毫克的單次肌肉注射後，達到雌二醇抑制前所經平均時間約為 4 天，而雌二醇抑制平均持續時間約為 27 天。

#### 子宮內膜異位症

使用 Pamorelin 3.75 毫克治療子宮內膜異位症是藉由暫時及可逆地抑制腦下垂體促性腺激素的釋放。這會使雌激素和黃體素降至去勢範圍。其結果將會改善如經痛、裡急後重感、排尿困難、性交疼痛、腹部及薦椎疼痛以及子宮內膜異位症的異位病灶的再吸收等症狀。

#### 在施行人工協助生殖(IVF)時的腦下垂體負向調節

施用 triptorelin 會誘發一開始的促性腺激素(FSH 和 LH)刺激期，接著為抑制期。治療可確保 LH 波峰同時受到抑制，進而增強濾泡生成作用和取得較多濾泡，使得每週期有較高的受孕百分比。

#### 乳癌：

過去曾以 triptorelin 在未停經荷爾蒙受體陽性早期乳癌女性病人中進行臨床試驗，藉此抑制卵巢的雌二醇分泌(雌激素的主要來源)。根據在健康女性和子宮內膜異位症女性病人中進行的試驗，triptorelin 在雌二醇抑制方面的效果可在開始治療的 3-4 週後達成。

兩項第三期試驗(SOFT 和 TEXT)曾在未停經荷爾蒙受體陽性早期乳癌女性病人中，探索併用 tamoxifen (T)或一種芳香環酶抑制劑(exemestane - E)時的 5 年期間卵巢功能抑制(OFS)效益。

SOFT 試驗的目的，是回答合併 Ovarian Function Suppression (OFS)作為未停經荷爾蒙受體陽性早期乳癌女性病人的輔助治療，是否能為 tamoxifen 是否帶來額外價值此一問題。

SOFT 試驗包含已接受乳癌手術且完成輔助或新輔助化療後仍未停經的受試者，以及未接受化療且經認定適合接受輔助 T 單一療法的未停經女性。受試者被隨機分配至接受 E (exemestane) +OFS、T (Tamoxifen)+OFS 或 T 單一療法。

TEXT 試驗的目的，是評估在接受 OFS 治療的未停經荷爾蒙受體陽性早期乳癌女性病人的輔助治療中，芳香環酶抑制劑(AI) (exemestane)所扮演的角色。

在 TEXT 試驗中，女性是在接受乳房手術後被納入，並隨機分配至 T+OFS 或 E+OFS 的治療；接受化療者在隨機分配後，是與 GnRH 促進劑 triptorelin 同時開始接受化療。

這兩項試驗的主要療效指標都是無疾病存活期(DFS)，而次要指標包括無乳癌期間(BCFI)和整體存活期(OS)。

### SOFT 試驗的結果

OFS 問題分析在隨機分配至 T+OFS 相較於隨機分配至 T 單一療法的受試者之間，比較了兩者的 DFS。在 67 個月(5.6 年)的追蹤期中位數之下，意圖治療族群(ITT)的 2033 名受試者中有 299 名 (14.7%)通報 DFS 事件。

整體而言，有 53.3%的受試者先前接受化療(即乳癌復發風險有較高之傾向的受試者)。5 年時的絕對差異在先前接受化療的受試者當中比較明顯：DFS 為 80.7% (T+OFS)比上 77.1% (T 單一療法)(見表 6)。

**表 6：OFS 問題：先前接受化療的受試者之 67 個月療效結果(ITT 族群)**

療效指標	T 單一療法 N=542		T+OFS N=542		T+OFS 比上 T 單一療法 危險比 (95% CI)
	事件	無事件率 (%)	事件	無事件率 (%)	
DFS[a]	122	77.1	107	80.7	0.82 (0.64 到 1.07)
BCFI	116	78.0	97	82.5	0.78 (0.60 到 1.02)
OS[b]	57	90.9	39	94.5	0.64 (0.42 到 0.96)

BCFI=無乳癌期間，CI=信賴區間，DFS=無疾病存活期，DRFI=無遠端復發期間，ITT=意圖治療，OFS=卵巢功能抑制，OS=整體存活期，T=tamoxifen

a 無疾病存活期定義為首次發生局部或遠端復發、對側乳癌或因任何原因死亡所經過的時間。

b 整體存活期資料在 67 個月時仍未成熟。

在對先前接受化療的受試者進行中位數 8 年的追蹤後進行的一項新版分析，已確認為期 8 年的 triptorelin OFS 治療在下列各項有正向的效益/風險概況：DFS：76.7% (T+OFS)比上 71.4% (T 單一療法)；BCFI：78.9% (T+OFS)比上 73.6% (T 單一療法)；以及 OS：89.4% (T+OFS)比上 85.1% (T 單一療法)。

### SOFT 和 TEXT 試驗合併的結果

AI 問題分析合併了 TEXT 與 SOFT 試驗的資料，並且在隨機分配至 E+OFS 與分配至 T+OFS 的受試者之間，比較兩者的 DFS。

在 68 個月(5.7 年)的追蹤期中位數之下，ITT 族群的 4690 名受試者中有 514 名(11.0%)通報 DFS 事件。整體而言，分配至 E+OFS 的受試者其 5 年 DFS 估計值(91.1%，95% CI：89.7%到 92.3%)優於分配至 T+OFS 的受試者(87.3%，95% CI:85.7%到 88.7%) (HR=0.717;95% CI:0.602 到 0.855; p=0.0002)。表 7 顯示 AI 分析中先前接受化療的受試者之療效結果。

表 7：AI 問題：先前接受化療的受試者之 68 個月療效結果(ITT 族群)

療效指標	E+OFS N=544		T+OFS N=543		危險比 E+OFS 比上 T+OFS (95% CI)
	事件	無事件率 (%)	事件	無事件率 (%)	
DFS[a]	81	84.3	98	80.6	0.84 (0.62 到 1.13)
BCFI	72	86.1	90	82.2	0.82 (0.60 到 1.12)

AI=芳香環酶抑制劑，BCFI=無乳癌期間，CI=信賴區間，DFS=無疾病存活期，E=exemestane，DRFI=無遠端復發期間，ITT=意圖治療，OFS=卵巢功能抑制，OS=整體存活期，T=tamoxifen

a 無疾病存活期定義為首次發生局部或遠端復發、對側乳癌或因任何原因死亡所經過的時間。

在對先前接受化療的受試者進行中位數 8 年的追蹤後進行的一項新版分析，已確認為期 8 年的 triptorelin OFS 治療在下列各項有正向的效益/風險概況：DFS：80.4% (E+OFS)比上 76.7% (T+OFS)，以及 BCFI：82.3% (E+OFS)比上 78.9% (T+OFS)。

## 病人諮詢資訊

### 前列腺癌

請向病人告知，病人在初次接受注射後，很可能會發生血清睪固酮濃度上升的現象；這可能導致其攝護腺癌症狀在治療最初數週內惡化。這些症狀可能包括骨頭痛、脊髓損傷、血尿，以及尿道或膀胱出口阻塞。上述血清睪固酮濃度上升現象及相伴症狀，應該會在注射後 3 到 4 週時減少。施用藥品前，應先與病人討論是否使用適當降低上升現象相關風險的藥物。也應向病人告知使用 GnRH 促進劑時，男性會有較高的糖尿病、心肌梗塞、心臟猝死和中風風險。

請向病人告知有可能發生過敏反應(包括嚴重過敏反應)，而且發生嚴重反應時必須立即治療。病人若先前曾對 triptorelin 或其他 GnRH 促進劑或 GnRH 產生過敏反應，應向醫師告知。

### 女性

由於最初十天的治療期間雌激素濃度暫時上升，因此可能觀察到主觀症狀惡化。這些症狀也會在雌激素濃度降至去勢時消退。

## 藥劑特性

### 賦形劑列表

凍晶粉末：

poly (*d,l*-lactide-co-glycolide)

mannitol

carmellose sodium (carboxymethylcellulose sodium)

polysorbate 80

### 不相容性

由於尚無相容性研究，因此本品不得與其他藥品混合。

### 保存期限

3 年

請於配製後立即使用。

就微生物學的觀點來看，即用型(ready-for-use)懸液注射劑應立即使用。若未立即使用，使用時的保存時間及使用前的藥物狀況皆為使用者的責任，且正常情況下不可超過 24 小時。

### 儲存注意事項

請保存於 30°C 以下。

關於配製後藥品的保存條件，請參見「保存期限」一節。

### 丟棄及其他處理的注意事項

凍晶粉末應於使用前一刻才配製成懸浮液。請輕輕地搖晃，以配製出均勻、乳狀的懸液注射劑。

配製完成後，Pamorelin 3.75 mg 懸液劑應以相對較高的速率、不中斷的方式進行肌肉內注射，以免針頭內阻塞。

僅供單次使用。任何未使用的懸液均應丟棄。

製造廠：Debiopharm Research & Manufacturing SA

廠址：Rue du Levant 146, 1920 Martigny, Switzerland

二級包裝廠：友華生技醫藥股份有限公司桃園製造廠

廠址：桃園縣桃園市大誠路 11 號

藥 商：友華生技醫藥股份有限公司

地 址：台北市復興南路一段 368 號 7 樓