



癌立佳持續性藥效皮下注射劑45毫克 Eligard 45 mg, powder and solvent for solution for injection

衛部藥輸字 第 026306 號

限由醫師使用

版本日期 2024-10-16

1 性狀

1.1 有效成分及含量

充填注射液用粉劑的預充式注射器，含有leuprorelin acetate 45毫克，相當於41.7毫克的leuprorelin。

1.2 賦形劑

溶劑(注射器A): Poly(DL-lactide-co-glycolide) (85:15)及N-Methyl-2-pyrrolidone

粉末(注射器B): 無

1.3 劑型

凍晶注射劑

1.4 藥品外觀

由以下項目組成之預連接式注射器系統：

- 一個預充填之環烯烴共聚合物(cyclic olefin copolymer)注射器含有粉末(注射器B)
- 一個預充填之聚丙烯注射器含有溶劑(注射器A)
- 一個注射器A和注射器B之間帶有門鎖按鈕的連接器

藥品(粉末)(注射器B)：充填白色至灰白色粉末的預充式注射器。注射器B內部的灰色柱塞頭由氯丁基橡膠(chlorobutyl rubber)組成。

溶劑(注射器A)：ELIGARD 45毫克之注射器為充填無色至淡黃色澄清溶液的預充式注射器。注射器A有一個由熱塑橡膠(thermoplastic rubber)製成的柱塞頭(plunger tip)。

2 適應症

用於晚期前列腺癌紓解治療，以及與放射治療併用於高風險的局部和局部晚期荷爾蒙依賴型前列腺癌治療。

用於治療2歲以上兒童中樞性早熟。

3 用法及用量

3.1 用法用量

使用前約30分鐘先將藥品從冰箱中取出，放置回到室溫(低於25°C)。

兩個預充式無菌注射器的內容物，必須在即將皮下注射ELIGARD之前混合。

請先讓病人準備好接受注射，接著按照章節3.2配製藥品。如果本藥不是用適當的技術配製的，就不應該使用，因為不正確地配製本藥，可能會導致臨床的療效不足。

ELIGARD應該在醫療專業人員監督下投與並監測治療反應。

ELIGARD 45毫克每6個月皮下注射一次。注入皮下的溶液透過一個穩定的藥品傳輸系統，可以在6個月內持續釋放leuprorelin acetate。

前列腺癌

成年男性劑量

通常，ELIGARD用於晚期前列腺癌紓解治療必須是長期治療，當病情緩解或改善時，不該停止治療。

ELIGARD可與放射治療併用於高風險的局部和局部晚期前列腺癌的新輔助(neoadjuvant)或輔助(adjunct)治療。

對ELIGARD的反應，應藉由臨床參數和測量血清前列腺特異性抗原(PSA)濃度來監測。臨床研究顯示，大多數未切除睪丸的病人在治療的前3天，睪固酮(testosterone)濃度上升，然後在3-4週內降至藥物去勢濃度以下。達到去勢濃度後，只要繼續用藥便會保持下去(<1% testosterone breakthroughs)。如病人反應不佳，應當確認血清testosterone的濃度是否已達到或是維持在去勢濃度。

中樞性性早熟

ELIGARD 45毫克，每6個月皮下注射一次，可提供持續釋放的Leuprorelin。用於治療2歲以上兒童，在青春期開始的適當年齡停止ELIGARD治療。ELIGARD不需要根據病人體重調整劑量。開始治療後1至2個月，透過GnRH agonist刺激測驗、基準血清黃體生成素(LH)濃度或性類固醇血清濃度監測ELIGARD的治療反應，並根據需求確認腦下垂體促性腺激素、性類固醇的充分抑制和第二性徵的發展。

每3至6個月測量一次身高（用於計算生長速度），並定期監測骨齡。如果治療反應不充分，請考慮改用替代療法。

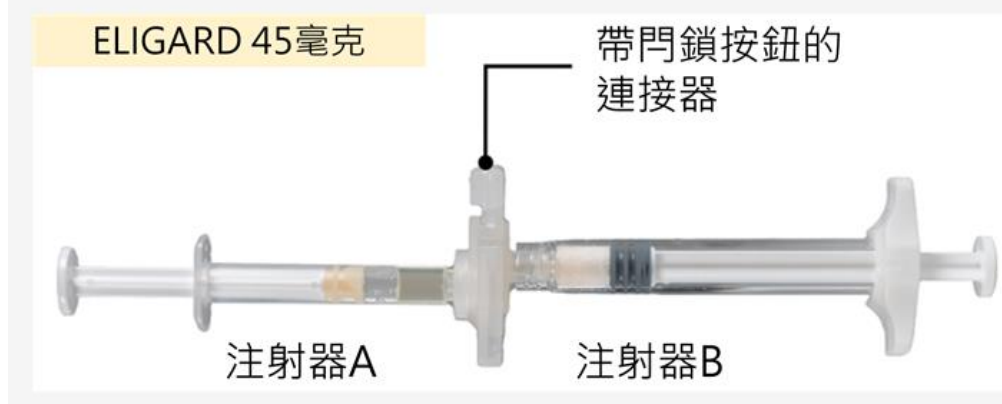
未遵從藥物治療方案可能導致促性腺激素和/或性激素增加至青春期前(prepubertal)水平以上，進而影響病童由青春期前到青春期的過程。錯過幾天的給藥應不影響治療的效果，但一致的ELIGARD注射排程是治療的重要部分。

3.2 調製方式

第1步驟：在乾淨的區域中，撕除角落之鋁箔以將托盤打開，丟棄乾燥包。從托盤取出預連接式注射器系統(圖1.1)。將紙標籤往後撕開以打開安全注射器包裝(圖1.2)。

注意：注射器A與注射器B尚未被排成直線。

圖1.1 托盤內容物包含注射器A及B



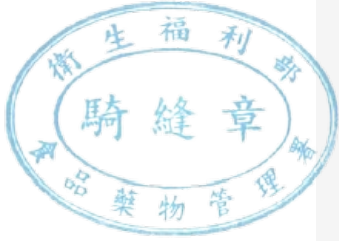


圖1.2 托盤下方：安全針頭與防護蓋

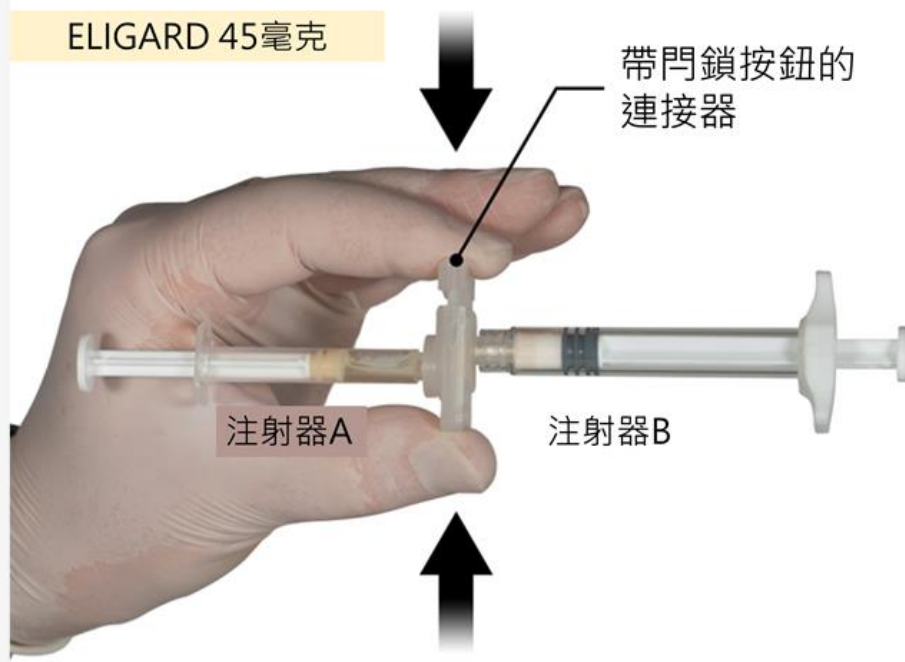
ELIGARD 45毫克



第2步驟：以手指與拇指抓住連接器上的門鎖按鈕並用力壓(圖2)直到聽見咔嗒聲，兩個注射器將會排成直線。注射器系統不需特定方向便能開啟連接器。不要折彎注射器系統(請注意這可能導致洩漏，因您可能部分旋開注射器)。

圖2

ELIGARD 45毫克



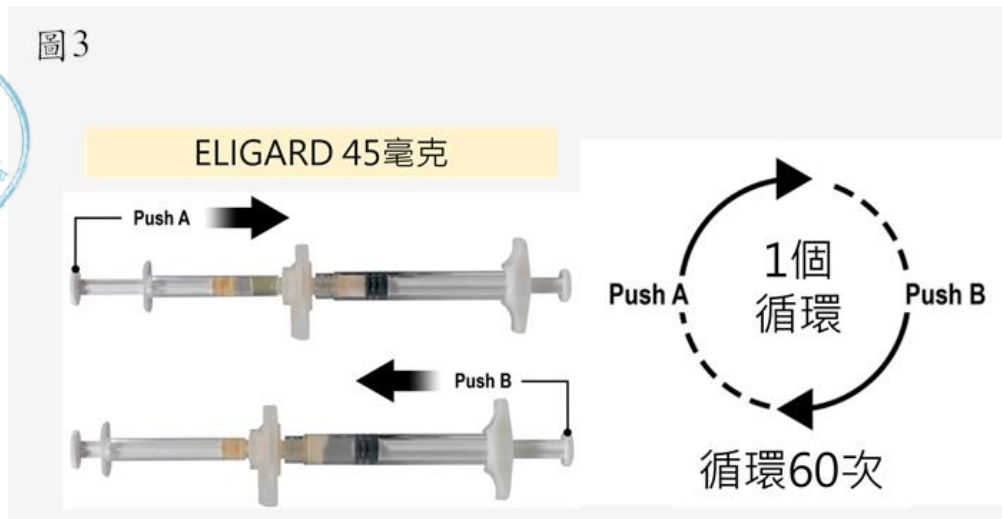
第3步驟：水平持此注射器，將注射器A的溶液移入注射器B中的leuprorelin acetate粉末。維持水平方向，前後輕推注射器的推桿使內容物在兩個注射器之間來回徹底混合60個循環(一個循環為一次推壓注射器A之推桿與一次推壓注射器B之推桿)，以形成均勻的黏稠溶液(圖3)。不要折彎注射器系統(請注意這可能導致洩漏，因您可能部分旋開注射器)。

重要提示：混合後，立即進行下一步，因為溶液的黏稠度會隨著時間增加。不要冷藏混合藥液。

請注意：產品必須按照說明混合；振搖無法充分混合產品。



圖3



第4步驟：混合後，握持注射器B的底部使注射器為垂直方向。注射器須維持連結穩固。下壓注射器A之推桿並輕拉注射器B之推桿，將所有混合溶液抽取至注射器B (圖4)。

圖4



第5步驟：確保注射器A之推桿完全下壓，握住連接器並將注射器A旋離注射器B，注射器A會維持與連接器連接(圖5)。確保藥液無洩漏，否則接上針頭後將無法適當栓緊。
請注意：藥液中可能殘留一個大的或一些小的氣泡，這是可被接受的。
請勿在此階段將氣泡排除注射器B，因為藥品可能會損失！

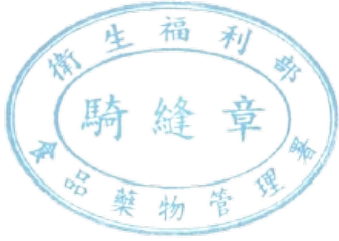


圖5



第6步驟：

- 豎立注射器B 並握住白色推桿以防止產品損失。
- 握著注射器，並且順時鐘輕輕轉動針頭大約四分之三圈，直到針頭固定，使針頭與注射器B牢牢接合(圖6)。

不要過緊，因為這可能會使針頭接口破裂，導致產品在注射期間洩漏。若旋轉針頭過度用力，針頭的安全防護蓋可能也會受到破壞。

如果針頭接口破裂，似乎損壞了，或有任何洩漏，就不可使用該產品。損壞的針頭不可被替換/替代，該產品不可被注射。整個產品應該被安全地處理掉。如果針頭接口損壞，應該使用新的替代產品。

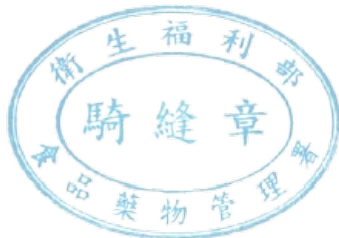


圖6

ELIGARD 45毫克



第7步驟：移開針頭上的安全防護蓋，給藥前拔開保護性針頭蓋。

重要提示：給藥前請勿操作安全針頭裝置。如果針頭接口有損壞或洩漏的跡象，就不可使用該產品。損壞的針頭不可被替代且產品不可被注射。針頭接口損壞的情況下，應使用新的一套 ELIGARD 產品。

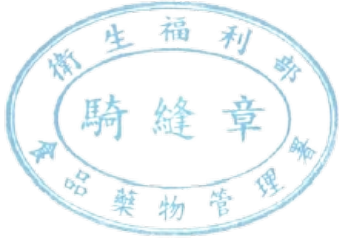


圖7

ELIGARD 45毫克

注射器B



第8步驟：給藥前，先排除注射器B內的大氣泡，皮下注射本藥，同時保持安全防護蓋遠離針頭。
注射步驟：

- 在腹部、上臀部側、或其他皮下組織充足且無過多色素、結節、受損或毛髮且近期末使用過的位置選擇注射部位。
- 用酒精棉片(未附送)清潔注射部位。
- 用拇指和食指抓住並掐起注射部位周圍的皮膚。
- 使用慣用手，快速以與皮膚表面呈90°角的方式將針頭插入皮膚表面。針頭穿入深度取決於皮下組織的數量和豐滿度以及針頭長度。針頭插入後，將皮膚鬆開。
- 緩慢而穩定地推動並下壓推桿，注射藥物直到注射器清空。取下針頭前，請確保注射器B中的藥品已全部注射完畢。
- 以與插入時相同的90°角快速抽出針頭，同時保持推桿上的壓力。



圖8

ELIGARD 45毫克



第9步驟：注射後，使用下列任何一種方法鎖上安全防護蓋。

1. 在平坦的表面上關閉

控制桿側朝下，在平坦的表面壓下安全防護套(圖9a)，以覆蓋針頭並鎖住防護蓋。通過聽覺和觸覺的「咔嗒聲」確認上鎖位置，上鎖位置將完全覆蓋針頭頂部。

2. 用大拇指關閉

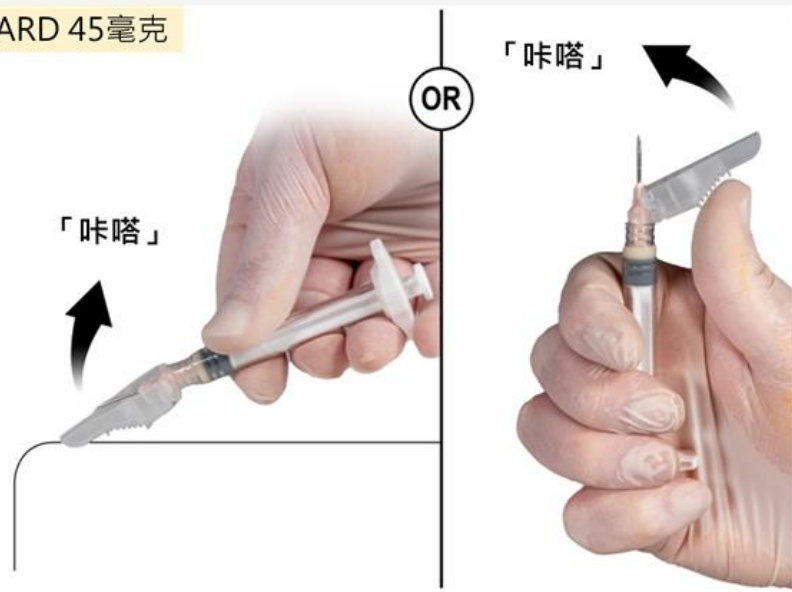
把拇指放在安全防護蓋上(圖9b)，覆蓋針頭並鎖住防護蓋。通過聽覺和觸覺的「咔嗒聲」確認上鎖位置，上鎖位置將完全覆蓋針頭頂部。

一旦鎖住安全防護蓋，立即在核准的尖銳物品容器中丟棄針頭和注射器。

圖9a. 壓下防護套，通過「咔嗒聲」確認上鎖

圖9b. 蓋上防護蓋，通過「咔嗒聲」確認上鎖。

ELIGARD 45毫克



3.3 特殊族群用法用量

兒童族群

不滿2歲的兒童使用ELIGARD的安全性及有效性尚未確立(見章節4)。

特殊病人族群

未對肝或腎功能不全病人進行臨床研究。

4 禁忌

ELIGARD用於治療前列腺癌時，禁用於婦女和兒童；用於治療兒童中樞性早熟時，禁用於青春開始的病人。

對leuporelin acetate、其他GnRH作用劑、或本藥任何賦形劑過敏者。

曾接受睪丸切除術的病人(像其他GnRH作用劑一樣，ELIGARD不會使手術去勢的病人血清testosterone濃度進一步降低)。

作為有脊椎壓迫或脊椎轉移跡象的前列腺癌病人的唯一治療(見章節5)。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

所有適應症

1. 根據從動物經驗得到的資料，必須嚴格避免動脈或靜脈注射。
2. 如同經由皮下注射投與其他藥品，注射的部位應該定期變換。
3. 正確的配製：曾有在任何配製過程的操作錯誤且其可能導致藥效缺乏的案例被報告，配製與使用的操作說明必須嚴加遵從。本藥的準備、配製或投藥不正確可能會導致臨床的療效不足，在懷疑或已知處理錯誤的情況下，病人應受到適當的監測，並應評估testosterone濃度。
臨床的療效不足可能會因為本藥的配製不正確而發生(見章節3)。
在轉移性去勢療法有抵抗性的前列腺癌病人中，沒有使用手術去勢療法而接受GnRH作用劑(例如leuporelin)，並且適合用雄性素合成抑制劑或雄性素受體抑制劑治療者，可以繼續用GnRH作用劑治療。
4. 配伍禁忌：注射器B內的leuporelin只能與注射器A內的溶劑混合，不得與其他藥品混合。
5. 骨質密度：在醫學文獻中，男性接受睪丸切除術或GnRH作用劑治療後曾有骨質密度降低的報告(見章節8)。
抗雄性激素治療明顯增加因骨質疏鬆而發生骨折的風險。關於這個問題只有有限的資料。經過22個月的藥理雄性激素去除治療之後，觀察到有5%病人因骨質疏鬆而發生骨折；治療5至10年後，有4%的病人因骨質疏鬆而發生骨折。因骨質疏鬆而發生骨折的風險，一般比病理性骨折的風險高。除了長久缺乏testosterone之外，年紀大、吸煙和喝酒、肥胖和缺乏運動都可能影響骨質疏鬆症的發展。中樞性早熟兒童使用GnRH作用劑後，骨密度可能會降低。然而，停止治療後，後續的骨量仍得以增加，且青春後期的峰值骨量似乎不受治療的影響。
6. 痙攣：不管有沒有誘發因子的病史，使用leuporelin acetate的病人，曾有痙攣的上市後報告。痙攣要根據目前的臨床診療作業加以處置。
7. 特發性顱內高壓(假性腦瘤)：曾有使用leuporelin的病人發生特發性顱內高壓(假性腦瘤)的報告。應警告病人留意特發性顱內高壓的跡象與症狀，包括嚴重或反復發作的頭

痛、視力障礙和耳鳴。若發生特發性顱內高壓，應考慮停用leuprorelin。

8. 性腺功能衰退：長期使用leuprorelin會抑制腦下垂體促性腺激素和性腺激素的產生，出現性腺功能減退的臨床症狀。據觀察，這些變化在停止治療後會逆轉。然而，誘發性腺功能減退症的臨床症狀是否會在所有病人中逆轉尚未確定。
9. 癲癇發作(seizures)/抽搐(convulsions)：在上市後使用經驗中曾觀察到病人使用性腺激素釋放素促進劑類(GnRH agonists)藥品治療後發生抽搐或癲癇發作之案例報告，尤其是兒童和女性病人。部分案例具有癲癇發作、癲癇(epilepsy)、腦血管疾病、中樞神經系統異常或腫瘤等相關病史，或併用潛在具抽搐風險的藥品如bupropion和選擇性血清素回收抑制劑(SSRIs)，但也曾接獲未具有前述情況的病人在用藥後發生抽搐或癲癇發作的案例。若病人發生抽搐或癲癇發作，應立即停藥並給予適當臨床處置。

前列腺癌

1. 雄性激素去除療法可能延長QT間期：有QT間期延長的病史或危險因子的病人，及併用藥物可能延長QT間期的病人(見章節7)，醫師在開始使用ELIGARD之前，應評估效益風險比包括尖端扭轉型心搏過速(Torsade de pointes)的可能性。
2. 心血管疾病：曾有男性使用GnRH作用劑而發生心肌梗塞、心臟猝死和中風風險增加的相關報告。根據報告的勝算比(odds ratios)，該風險是低的，當決定前列腺癌病人的治療時，該風險應該和心血管風險因子一起仔細評估。應該監測接受GnRH作用劑的病人，有無出現心血管疾病的任何徵狀或表徵且根據目前的臨床診療作業加以處置。
3. 短暫testosterone驟升：像其他GnRH作用劑一樣，leuprorelin acetate在治療的第一週，會使testosterone、dihydrotestosterone及酸性磷酸酶的血清濃度短暫上升。病人的症狀可能會惡化或出現新的症狀，包括骨痛、神經病變、血尿、輸尿管或膀胱出口阻塞(見章節8)。應於開始治療的最初數週內，密切觀察是否出現這些症狀，應給予適當處理，通常繼續治療後，這些症狀便會消失。應該考慮在開始leuprorelin治療的前3天，另外投與適當的抗雄性激素藥品，並在治療的最初2到3週持續投與。已有報告指出，可以預防血清testosterone在初期上升的後遺症。
手術去勢後，ELIGARD不會使男性病人血清中testosterone的濃度進一步下降。
4. 腦下垂體中風：在上市後監視期中，使用GnRH作用劑後曾有發生腦下垂體中風(pituitary apoplexy)(一種繼發於腦下垂體梗塞的臨床症候群)的罕見病例報告。腦下垂體中風大多發生在投與第一劑的2週內，有些病例發生在投與後一小時內。腦下垂體中風的症狀是突發性頭痛、嘔吐、視覺變化、眼部肌肉麻痺、精神狀態改變，有時出現心血管衰竭。發生腦下垂體中風時，需要立即就醫。
5. 高血糖和糖尿病：曾有報告指出，GnRH作用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。
6. 其他事件：使用GnRH作用劑曾有發生輸尿管阻塞和脊椎壓迫(可能導致癱瘓，伴隨有或沒有致命性併發症)的病例報告。如果發生脊椎壓迫或腎功能不全，應開始著手這些併發症的標準治療。
7. 脊椎和/或腦轉移的病人，以及尿路阻塞的病人，在治療最初幾週應密切監測。

中樞性早熟

1. 初期升高促性腺激素和性激素水平：在早期治療階段，由於藥物初始刺激作用，促性腺激素和性激素水平會升高超過基準值（見章節10）。因此，在最初幾周或隨後的治療後，可能觀察到青春期的臨床表徵和症狀增加，包括陰道出血（見章節8）。如果這些症狀在給藥後第二個月仍持續發生，應通知醫生。
2. 精神方面事件：有報告指出，接受GnRH作用劑(包括leuprolide acetate)治療的兒童病人，曾出現精神方面事件。這類藥物的上市後報告包含情緒不穩症狀，如哭泣、煩躁、不耐煩、憤怒和攻擊性。在ELIGARD治療期間，應密切觀察精神症狀的發展或惡化（見章節8）。

5.2 藥物濫用及依賴性

ELIGARD沒有濫用的可能，也不太會發生蓄意過量的情況。

5.3 操作機械能力

未進行ELIGARD對駕駛和操作機器能力影響的研究。

駕駛和操作機器的能力，可能因為治療引起的副作用，或由潛在疾病而造成的疲勞、頭暈和視力障礙而受損。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

不適用，因為婦女禁止使用ELIGARD。

6.2 哺乳

不適用，因為婦女禁止使用ELIGARD。

6.3 有生育能力的女性與男性

不適用，因為婦女禁止使用ELIGARD。

6.4 小兒

2歲以下兒童的安全性和有效性尚未確定。

7 交互作用

並沒有有關ELIGARD藥品交互作用的藥動學研究。Leuprorelin acetate與其他藥品也沒有任何交互作用的報告。由於雄性激素去除療法可能會延長QT間期，故應仔細評估合併使用ELIGARD與已知會延長QT間期或能夠誘發尖端扭轉型心搏過速(Torsade de pointes)的藥品，例如IA類(如quinidine、disopyramide)或III類(如amiodarone、sotalol、dofetilide、ibutilide)抗心律不整藥品、methadone、moxifloxacin、抗精神病藥品等(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

ELIGARD的不良反應主要受leuprorelin acetate荷爾蒙濃度升高和減少作用影響所致。最常見的不良反應是熱潮紅、噁心、身體不適、疲勞，以及注射部位短暫的局部刺激。約有

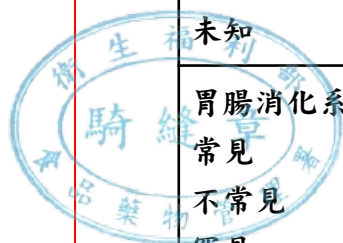
58%的病人發生輕度或中度熱潮紅。

ELIGARD用於治療中樞性性早熟時可能發生的嚴重副作用包括初期升高促性腺激素和性激素水平、痙攣、精神方面事件、特發性顱內高壓(見章節5)。

不良反應列表

下列表1不良事件是在ELIGARD用於晚期前列腺癌病人及中樞性性早熟病人的臨床試驗期間所通報的。不良事件按照頻率分類：極常見($\geq 1/10$)，常見($\geq 1/100$ ， $< 1/10$)，不常見($\geq 1/1,000$ ， $< 1/100$)，罕見($\geq 1/10,000$ ， $< 1/1,000$)，極罕見($< 1/10,000$)，未知(無法從現有數據估計)。

表1：ELIGARD臨床試驗的不良事件	
感染和寄生蟲感染 常見 不常見	鼻咽炎 ^{1,2} 、鏈球菌性咽喉炎 ² 、上呼吸道感染 ² 尿路感染 ¹ 、局部皮膚感染 ¹
代謝和營養方面的障礙 不常見	糖尿病惡化 ¹
精神障礙 常見 不常見	情緒障礙 ² 、易怒 ² 異常的夢 ¹ 、抑鬱 ¹ 、性慾減退 ¹
神經系統障礙 常見 不常見 罕見 未知	頭痛 ² 頭暈 ¹ 、頭痛 ¹ 、感覺遲鈍 ¹ 、失眠 ¹ 、味覺障礙 ¹ 、嗅覺障礙 ¹ 、眩暈 ¹ 異常的不自主運動 ¹ 特發性顱內高壓(假性腦瘤) ^{1,2}
心臟方面的異常 未知	QT間期延長 ¹ (見章節5及章節7)
血管的障礙 極常見 常見 不常見 罕見	熱潮紅 ¹ 熱潮紅 ² 高血壓 ¹ 、血壓過低 ¹ 昏厥 ¹ 、虛脫 ¹
呼吸道、胸部和縱膈方面的障礙 常見 不常見	鼻竇炎 ² 、咽喉炎 ² 、支氣管炎 ² 、咳痰 ² 、支氣管痙攣 ² 、咳嗽 ² 、鼻咽炎 ² 流鼻涕 ¹ 、呼吸困難 ¹



未知	間質性肺病 ¹
胃腸消化系統的障礙 常見 不常見 罕見	噁心 ^{1、2} 、腹瀉 ¹ 、腸胃炎/結腸炎 ¹ 、便秘 ² 、嘔吐 ² 、腹痛 ² 便秘 ¹ 、口乾 ¹ 、消化不良 ¹ 、嘔吐 ¹ 脹氣 ¹ 、打嗝 ¹
皮膚和皮下組織方面的障礙 極常見 常見 不常見 罕見	瘀斑 ¹ 、紅斑 ¹ 皮膚搔癢 ¹ 、盜汗 ¹ 皮膚濕冷 ¹ 、出汗增多 ¹ 禿髮 ¹ 、皮膚疹 ¹
肌肉骨骼和結締組織方面的障礙 常見 不常見	關節痛 ¹ 、四肢酸痛 ¹ 、肌肉疼痛 ¹ 、寒顫 ¹ 、乏力 ¹ 背痛 ¹ 、肌肉痙攣 ¹
腎臟和泌尿系統的障礙 常見 不常見	排尿次數少 ¹ 、排尿困難 ¹ 、尿痛 ¹ 、夜尿 ¹ 、少尿 ¹ 血尿 ¹ 、膀胱痙攣 ¹ 、頻尿惡化 ¹ 、尿滯留 ¹
生殖系統和乳房的障礙 常見 不常見 罕見	乳房觸痛 ¹ 、睪丸萎縮 ¹ 、睪丸疼痛 ¹ 、不孕 ¹ 、乳房增生 ¹ 、勃起功能障礙 ¹ 、陰莖尺寸減小 ¹ 男性女乳症 ¹ 、陽痿 ¹ 、睪丸障礙 ¹ 乳房疼痛 ¹
全身性的障礙和投與部位狀況 極常見 常見 不常見 罕見 極罕見	疲勞 ¹ 、注射部位灼熱 ¹ 、注射部位感覺異常 ¹ 身體不適 ¹ 、注射部位疼痛 ^{1、2} 、注射部位瘀青 ¹ 、注射部位刺痛 ¹ 、注射部位紅斑 ² 、發熱 ² 注射部位搔癢 ¹ 、注射部位硬化 ¹ 、嗜睡 ¹ 、疼痛 ¹ 、發熱 ¹ 注射部位潰瘍 ¹ 注射部位壞死 ¹
血液和淋巴系統的異常 常見	血液學變化 ¹ 、貧血 ¹
實驗室檢查數據 常見	血中肌酸酐磷酸激酶增加

不常見

¹、凝血時間延長¹丙胺酸轉胺酶增加¹、血中三酸甘油脂增加¹、凝血酶原時間延長¹、體重增加¹

1. 針對前列腺癌病人。
2. 針對中樞性性早熟病人。

以leuporelin acetate治療後，其他通報的不良事件包括週邊水腫、肺栓塞、心悸、肌肉疼痛、皮膚感覺改變、肌肉無力、畏寒、皮疹、健忘、和視覺障礙。曾經觀察到長期使用此類產品後發生肌肉萎縮。投與短效和長效GnRH作用劑後，曾有罕見的腦下垂體中風再發作的案例。曾有血小板減少和白血球減少症的罕見報告。曾有葡萄糖耐受性變化的報告。

曾有投與GnRH作用劑類似物後發生痙攣的報告(見章節5)。

注射ELIGARD後通報的局部不良事件，與其他類似皮下注射藥品相關的局部不良事件相似。

通常，皮下注射後出現的這些局部不良事件是輕微且短暫的。

在投與GnRH作用劑類似物後，全身型過敏性反應(anaphylaxis)與類全身型過敏性反應(anaphylactoid reactions)的報告很罕見。

骨質密度變化

醫學文獻中，曾有男性接受睪丸切除術，或以GnRH類似物治療而有骨質密度降低的報導。長期使用leuporelin治療，顯示可能增加骨質疏鬆。關於因骨質疏鬆而增加骨折的風險。(見章節5)。

疾病的徵象與症狀惡化

使用leuporelin acetate治療在最初幾週可能使疾病的徵象與症狀加劇。倘若諸如癌症脊椎轉移和/或尿路阻塞或血尿的情況惡化，神經方面的問題，例如無力和/或下肢感覺異常或泌尿系統症狀惡化可能會發生。

8.3 上市後經驗

以leuporelin acetate或ELIGARD治療前列腺癌或中樞性性早熟於上市後觀察到的不良反應包括如下。

前列腺癌

內分泌系統：腦下垂體中風。

過敏反應：過敏/類過敏反應，包括過敏性休克。

呼吸系統、胸腔和縱膈疾病：間質性肺部疾病。

神經系統疾病：痙攣、特發性顱內高壓(假性腦瘤)、癲癇發作(seizures)/抽搐(convulsions)。

中樞性性早熟

過敏反應：過敏、皮疹、蕁麻疹及光敏反應。

一般情況：胸痛、體重增加、體重減輕、食慾下降、疲倦。

實驗室異常：白血球減少。

代謝：糖尿病。

肌肉骨骼及結締組織：關節痛、骨骺溶解、肌肉痙攣、肌痛。

神經系統：週邊神經病變、痙攣、癱瘓、失眠、特發性顱內高壓(假性腦瘤)、癲癇發作(seizures)/抽搐(convulsions)。

精神方面：情緒不穩定，如哭泣、煩躁、不耐煩、憤怒和攻擊性。憂鬱症，包括罕見的自殺意念和企圖的報告。這些病人中的許多人(但不是全部)都有精神疾病或其他合併症的病史，這些疾病增加了憂鬱症的風險。

皮膚及皮下組織：注射部位反應包括硬結和膿瘍、臉潮紅、多汗。

生殖系統：陰道出血、乳房增大。

血管疾病：高血壓、低血壓。

呼吸系統、胸腔與縱膈疾病：呼吸困難。

9 過量

臨床使用leuporelin acetate沒有發生濫用或過量的報告，但萬一真的發生過量，建議觀察並採取症狀支持療法。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

藥物治療分類：促性腺激素釋放激素類似物

ATC碼：L02A E02

Leuporelin acetate是合成的第九胜肽天然促性腺激素釋放激素作用劑，持續地投與會抑制腦下垂體分泌促性腺激素，抑制男性睪丸類固醇的生成。這種抑制作用在停藥後可以回復；然而此種作用劑的效力比天然的荷爾蒙高，testosterone濃度恢復的時間也因人而異。

10.2 藥效藥理特性

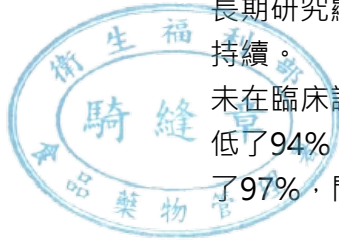
前列腺癌

投與leuporelin acetate起初會使循環中的黃體生成素(LH)和濾泡刺激素(FSH)濃度升高，導致性腺類固醇、testosterone和dihydrotestosterone的濃度短暫升高。連續投與leuporelin acetate造成 LH和FSH濃度降低。在男性，testosterone降到去勢閾值以下(≤ 50 ng/dL)。

ELIGARD 7.5毫克：這些激素濃度的降低發生在治療開始後3到5週。第6個月平均testosterone 濃度是 $6.1 (\pm 0.4)$ ng/dL，與切除兩側睪丸以後的濃度相當。在樞紐性臨床試驗中，所有病人在第6週達到去勢濃度，94%至第28天達到去勢濃度，98%至第35天達到去勢濃度。大多數病人的testosterone濃度低於20 ng/dL，但這些低濃度的完整效益還未確立。PSA濃度經過6個月降低了94%。

ELIGARD 22.5毫克：這些激素濃度的降低發生在治療開始後3到5週。第6個月平均testosterone 濃度是 $10.1 (\pm 0.7)$ ng/dL，與切除兩側睪丸以後的濃度相當。在樞紐性臨床試驗中接受leuporelin 22.5毫克全劑量的病人，在第5週達到去勢濃度，99%至第28天達到去勢濃度。大多數病人的testosterone濃度低於20 ng/dL，但這些低濃度的完整效益還未確定。PSA濃度經過6個月降低了98%。

ELIGARD 45毫克：這些激素濃度的降低發生在治療開始後3到4週。第6個月平均testosterone 濃度是 $10.4 (\pm 0.53)$ ng/dL，與切除兩側睪丸以後的濃度相當。在樞紐臨床試驗中接受leuporelin 45毫克全劑量的病人在第4週都達到了去勢濃度，只有一位病人例外。大多數病人的testosterone濃度低於20 ng/dL，這些低濃度的完整效益還未確立。PSA濃度經過6個月降低了97%。



長期研究顯示，持續治療可保持testosterone濃度在去勢濃度之下達七年，而且效果可能可以持續。

未在臨床試驗計畫期間直接測量腫瘤大小，但平均PSA值分別在ELIGARD 7.5毫克治療的病人降低了94%，在ELIGARD 22.5毫克治療的病人降低了98%，在ELIGARD 45毫克治療的病人降低了97%，間接顯示有有效的抑制腫瘤反應。

中樞性早熟

在以ELIGARD治療中樞性早熟的兒童病人臨床試驗(TOL2581A)中，初次給藥後，病人體內黃體生成素(LH)、濾泡刺激素(FSH)、雌二醇和睪固酮的體內循環濃度顯示瞬間的上升。在重複給藥後，觀察到基礎和GnRH作用劑刺激下的LH和FSH水平下降，並且基礎雌二醇和睪固酮也有減少。

10.3 臨床前安全性資料

使用leuporelin acetate的臨床前研究顯示，對男女兩性的生殖系統有影響，此影響可由已知的藥理資料預測。這些影響在停止治療和適當的恢復期之後可以恢復。leuporelin acetate並未顯示致畸性。在兔子觀察到胚胎毒性/致死性，與leuporelin acetate對生殖系統的藥理作用相符。

在大鼠和小鼠進行24個月致癌性研究。對大鼠皮下注射0.6-4 mg/kg/day的劑量後，觀察到腦下垂體中風的增加與劑量有關。未在小鼠觀察到這種影響。

在一連串體外和活體檢測結果顯示leuporelin acetate和與其相關的一個月藥品ELIGARD 7.5毫克，沒有致突變性。

11 藥物動力學特性

吸收：

ELIGARD 7.5毫克：

晚期前列腺癌病人注射投與後，平均leuporelin血清濃度在最初注射後的5小時上升到25.3 ng/ml (C_{max})。每次注射後，血清濃度在起初的升高之後，保持得比較穩定(0.28-2 ng/ml)。

ELIGARD 22.5毫克：

晚期前列腺癌病人注射投與後，平均leuporelin血清濃度在最初與第二劑注射後的5小時分別上升到127 ng/ml與107 ng/ml (C_{max})。每次注射後，血清濃度在起初的升高之後，保持得比較穩定(0.2-2 ng/ml)。

ELIGARD 45毫克：

晚期前列腺癌病人注射投與後，平均leuporelin血清濃度在最初與第二劑注射後4.5小時分別上升到82 ng/ml與102 ng/ml (C_{max})。每次注射後，血清濃度在起初的升高之後，保持得比較穩定(0.2-2 ng/ml)。

4至9歲的中樞性早熟兒童病人初次皮下注射給予ELIGARD 45毫克後，Leuporelin血清濃度在給藥後4小時達212.3 ng/ml (C_{max})。Leuporelin吸收分為兩階段，先是爆發階段(burst phase)，其後接續為平緩期(plateau phase)。4至48週的平均血清Leuporelin水平接近0.37 ng/mL (0.18 – 0.63 ng/mL)。並且在第二次給藥後沒有觀察到Leuporelin的蓄積情形。

沒有證據顯示在重複給藥期間有顯著蓄積作用。在ELIGARD給藥期間，偶而觀察到無法檢測到leuporelin血漿濃度，但睪固酮(testosterone)濃度則維持在去勢水平。

分佈：

健康男性自願者以靜脈注射投與後，leuporelin的平均穩定狀態分佈體積為27公升。在體外與人類血漿蛋白的結合率的範圍是43%至49%。而leuporelin並未被評估在兒童體內的分布情況。

排除：

健康男性自願者靜脈注射leuporelin acetate 1毫克後，平均全身清除率為8.34 l/h，根據二室模型，末期排除半衰期約3小時。

未對ELIGARD進行排泄的研究。

未對ELIGARD進行藥物代謝的研究。

12 臨床試驗資料

前列腺癌

在一項納入970位局部晚期前列腺癌病人（主要是T2c-T4期，有些是T1c到T2b期的病人，有局部病理淋巴結）的第三期隨機臨床試驗中，483位病人被分配到短期抑制雄性激素（6個月）合併放射治療組，487位病人被分配到長期治療組（3年），非劣效性分析對短期與長期合併GnRH作用劑（triptorelin或goserelin）同步和輔助荷爾蒙治療進行了比較。短期治療組和長期治療組的5年總死亡率分別為19.0%和15.2%。觀察到的風險比為1.42，95.71% CI的單尾信賴上限為1.79，95.71% CI的雙尾信賴區間為1.09；1.85（非劣效性的 $p = 0.65$ ），顯示放射治療加6個月雄性激素去除療法對存活的療效比放射治療加3年雄性激素去除療法差。長期治療和短期治療的5年整體存活率分別為84.8%和81.0%。用QLQ-C30評估的整體生活品質，兩組之間沒有顯著差異（ $p = 0.37$ ）。結果以局部晚期腫瘤病人族群為主。

用於高風險局部前列腺癌適應症的證據是根據已經發表的放射治療合併GnRH類似物（包括leuporelin acetate）研究。對從五個已發表的研究得到的臨床數據進行分析（EORTC 22863，RTOG 85-31，RTOG 92-02，RTOG 8610，和D'Amico等人，JAMA，2004年），這些研究都顯示GnRH類似物合併放射治療有益處。已發表的研究中無法明確的區分局部晚期前列腺癌和高風險局部前列腺癌的族群。

臨床數據顯示，在放射治療後進行3年雄性激素去除療法比在放射治療後進行6個月雄性激素去除療法更好。

對於接受放射治療的T3-T4病人，醫療指引建議雄性激素去除療法的持續時間為2-3年。

中樞性性早熟

ELIGARD在一項無對照組的開放性單臂臨床試驗中，評估試驗收納的64名兒童病人（62名女性和2名男性，之前未接受GnRH作用劑治療），接受至少一劑ELIGARD，治療間隔為24週，觀察期為12個月。治療開始時的平均年齡為7.5歲（範圍4至9歲）。在患有中樞性性早熟的兒童病人中，ELIGARD將刺激和基礎的促性腺激素(gonadotropins)水平降至青春期前的水平。在第6個月時，87%（95% CI：76.1%-94.3%）的兒童病人中，成功將峰值時刺激的LH濃度抑制至 <4 IU/L，在第12個月時，抑制比率達到86%。在6個月評估時，分別有97%和100%的兒童病人將雌二醇或睾酮濃度抑制至青春期前水平。在12個月的評估中，雌二醇或睾酮的抑制維持不變，有98%的女性（55/56）和50%的男性（1/2）保持抑制。

ELIGARD停止或逆轉了青春期臨床徵象的進展，包括減少生長速度和骨齡。平均生長速度從治療1個月的 8.9 ± 13.1 公分/年減少到治療6個月的 6.9 ± 3.1 公分/年，並在治療12個月時減少到 6.4 ± 1.9 公分/年。

前述臨床試驗中，62名女性病人中有8名不符6個月時 $LH < 4$ IU/L的主要療效指標。這8名病人中的4名，於6個月時的LH水平在4.2至4.8 IU/L。其餘4名的LH水平 > 5 IU/L。然而，7名病人在第6個月時，刺激後雌二醇被抑制至青春期前水平（ < 20 pg/mL），並維持到第12個月。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

紙盒裝，含一個熱成型托盤與一個18號無菌注射針，托盤裝有一個預連接式注射器系統與一包乾燥劑。

13.2 效期

2年。

本藥一旦從冰箱中取出，於原包裝內可在室溫(低於25°C)下存放達八週。

第一次打開托盤之後，粉末和注射用溶劑必須立即配製並投與病人。

一旦配製好：立即使用，因為溶液的黏度會隨著時間增加。

13.3 儲存條件

存放在冰箱(2°C-8°C)，在原包裝內以防潮濕。

13.4 儲存注意事項

本藥在注射之前必須恢復至室溫(低於25°C)。於使用前約30分鐘，從冰箱中取出。本藥一旦從冰箱中取出，於原包裝內可在室溫(低於25°C)下存放達八週。

製造廠

TOLMAR INC.

701 CENTRE AVENUE, FORT COLLINS, CO 80526, USA

藥商

健喬信元醫藥生技股份有限公司

新竹縣湖口鄉工業一路6號