

帕摩霖長效注射劑11.25毫克

Pamorelin 11.25 mg

Powder for suspension for injection

成分與含量

每瓶Pamorelin 11.25 mg含有等量於11.25毫克triptorelin之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5.625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

- 用於晚期攝護腺癌之紓解治療(palliative treatment)。
- 與放射療法併用且於放射療法結束後繼續授予，用於治療高風險局部或局部晚期攝護腺癌患者。

用法用量

給藥資訊

Pamorelin 11.25 mg必須在醫師監督下授予。

Pamorelin 11.25 mg是以單次肌肉內注射至任一側臀部的方式授予。

Pamorelin 11.25 mg的療效及安全性，僅曾透過肌肉內注射之途徑確立。不建議皮下給藥。由於Pamorelin 11.25 mg是微粒懸液劑，不可注射至血管內。建議劑量為每12週注射1劑。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 11.25 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。如同其他以肌肉內注射方式授予之藥物，應定期更換注射部位。與放射療法併用且於放射療法結束後繼續用於治療高風險局部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[參閱「*在攝護腺癌成年男性患者中的臨床療效*」]。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。未經手術去勢之去勢抗性轉移性前列腺癌 (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)併用治療者，應繼續維持GnRH促進劑之治療。

禁忌症

過敏

Pamorelin 11.25 mg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]。

懷孕及哺乳婦女

Pamorelin 11.25 mg用於孕婦時可能對胎兒造成傷害。

Pamorelin 11.25 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 11.25 mg禁止用於懷孕中或可能已懷孕的女性。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。

-Pamorelin 11.25 mg禁用於哺乳婦女

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)的病惠使用GnRH促進劑時必須特別留意。血清**鞣固酮**暫時上升
在使用初期，triptorelin與其他GnRH促進劑類似，可能導致血清內鞣固酮濃度短暫上升。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舉九切除術。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 11.25 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。並考慮定期施行心电图與電解質的監測。

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鞣固酮濃度，藉此監測病人對Pamorelin 11.25 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。

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 11.25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。平均鞣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。鞣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 11.25毫克在臨床試驗中分別曾經通報的不良反應，已列於表1。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，例如誘導血清鞣固酮濃度出現波動，可能是治療初期的鞣固酮上升現象，或達成去勢效果後的鞣固酮下降現象。可能發生注射部位的局部反應或過敏反應。

下列為接受Pamorelin 11.25 mg治療的病人中，曾被主治醫師認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 11.25 mg：治療期間有≥1%病人通報的治療相關不良反應

不良反應*	Pamorelin 11.25 mg N=174	
	N	%
用藥部位		
注射部位疼痛	7	4.0
全身性		
熱潮紅	127	73.0
腿部疼痛	9	5.2
疼痛	6	3.4
背痛	5	2.9
疲倦	4	2.3
胸痛	3	1.7
無力	2	1.1
周邊水腫	2	1.1
心血管異常		

高血壓	7	4.0
體位性水腫(dependent edema)	4	2.3
中樞和周邊神經系統異常		
頭痛	12	6.9
暈眩	5	2.9
腿抽筋	3	1.7
內分泌		
乳房疼痛	4	2.3
男性女乳症	3	1.7
胃腸異常		
噁心	5	2.9
便秘	3	1.7
消化不良	3	1.7
腹瀉	2	1.1
腹痛	2	1.1
肝膽系統		
肝功能異常	2	1.1
代謝與營養異常		
下肢水腫	11	6.3
鹼性磷酸酶增加	3	1.7
肌肉骨骼系統異常		
骨骼疼痛	23	13.2
關節痛	4	2.3
肌肉痛	2	1.1
精神異常		
性慾減退	4	2.3
陽萎	4	2.3
失眠	3	1.7
厭食	3	1.7
呼吸系統異常		
咳嗽	3	1.7
呼吸困難	2	1.1
咽炎	2	1.1
皮膚及附屬構造		
皮疹	3	1.7
泌尿系統異常		
排尿疼痛	8	4.6
尿液滯留	2	1.1
視覺異常		
眼睛疼痛	2	1.1
結膜炎	2	1.1

*Pamorelin 11.25 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

下列在基準值時並不存在的實驗室檢驗值異常，曾在≥10%的病人身上觀察到：

第253天回診時，血紅素和紅血球數目下降，而葡萄糖、血中尿素氮(BUN)、血清**酞**胺酸草酞酸轉胺酶(SGOT)、血清**酞**胺酸丙酞酸轉胺酶(SGPT)及鹼性磷酸酶則上升。

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，曾經在攝護腺癌的病人中發現以下不良反應。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。

下列為上市後監視期間所通報的案例：

- 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。
- 抽搐及血栓栓塞事件，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。
- 骨質流失事件，包括骨質疏鬆症、骨折(其包括但不限於：手腕、股骨頸、股骨)、骨密度下降和骨質缺乏症。
- 代謝變化事件，如體重上升或下降和糖尿病。
- 心血管疾病事件，如高血壓、心肌梗塞和心衰竭。
- 情緒變化，包括憂鬱、憂鬱情緒、情緒變化、情緒不穩，以及心情起伏、睡眠品質不佳和蓄意用藥問題。
- 自殺企圖，最常見的是自殺意念、自殺企圖和成功自殺。
- 腫瘤發作事件，包括骨頭痛和骨頭轉移。
- 過敏反應事件，如過敏、血管性水腫和過敏性休克。
- 勃起障礙、陽痿、性慾下降
- 涉及QT間期延長的事件，包括昏厥、喪失意識和猝死。

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-醯蛋白(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 11.25 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 11.25 mg禁止用於已經懷孕或可能已經懷孕的女性。Pamorelin 11.25 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、胎兒消滅現象(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17倍)。

哺乳中的母親

Pamorelin 11.25 mg不適用於女性。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 11.25 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 11.25 mg的臨床試驗大多數是以≥65歲的病人作為主要試驗對象[參閱**臨床藥理學和臨床**]。

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¹²⁵I-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)、鞣固酮(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分泌量持續降低且鞣九類固醇生成量明顯下降的現象。血漿鞣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 11.25 mg：在晚期攝護腺癌男性病人中，血清鞣固酮濃度首先上升、於第2-3天達到尖峰，其後於第3-4週

