儲存：
貯存於 25℃ 以下
有效期限：
請於外盒所標示的有效期限內使用（即使於有效期限內，但於開封後應儘速使用）。

LH-RH 同族體 Microcapsule 型緩釋型製劑 柳菩林三個月持續性藥效皮下注射劑 11.25 毫克

Leuplin Depot 3M 11.25 mg S.C. Injection

(Leuprorelin acetate for injection)

衛署藥輸字第 025193 號

2017 年 07 月修訂

【禁忌】(對下列病人請勿投與)
(1)曾對本品的成份或合成性 LH-RH 及 LH-RH 同族體曾發生過敏症之病人。
子宮內膜異位症及子宮肌瘤 (纖維瘤)
(2)已懷孕婦女或可能懷孕的婦女，哺乳中的婦女。
(3)病人有不明原因的生殖器官不正常出血。(有可能為惡性的疾病。)
停經前乳癌，作為術後輔助療法
(4)已懷孕、可能懷孕或授乳中的婦女 (請參考 5.對孕婦及哺乳婦女的投與)
(5)中樞性性早熟女孩：懷孕和哺乳期；未確診的陰道出血

【組成】
本品為白色粉狀的凍晶注射劑：

主成份	Leuprorelin acetate	11.25 mg
注射溶液	Lactic acid polymer D-mannitol	99.3 mg 19.45 mg

本品為套組製劑其中包括粉末劑部份與注射液部分(1 ml 懸浮用注射溶液)。每 1 ml 懸浮用注射溶液含注射用水、D-mannitol 50 mg、carmellose Sodium 5 mg 及 polysorbate 80 1 mg 等賦形劑。
當本品以所附之 1 ml 懸浮用注射溶液進行混合形成懸浮液後，pH 值為 6.0~7.1 且相對於生理食鹽水的滲透壓比約為 1。

【適應症】
前列腺癌紓解治療、子宮內膜異位症、因子宮肌瘤引起之經血過多及貧血而預進行手術切除者、停經前乳癌，作為術後輔助療法、中樞性性早熟的治療。
前列腺癌紓解治療
用於經Leuplin Depot 3.75mg S.C.injection或其他具類似機轉的藥物治療，血清中testosterone濃度已降至50ng/dl以下的前列腺癌病人。
子宮內膜異位症
柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克適用於子宮內膜異位症的處理，包括緩解疼痛及縮小子宮內膜異位病灶。併用柳菩林持續性藥效注射劑及每天 norethindrone acetate 5 mg 的治療，也適用於子宮內膜異位症的初步處理和症狀復發的處理。(有關 norethindrone acetate 的警語、注意事項、禁忌與不良反應，請參閱 norethindrone acetate 的處方資訊)。首次治療或重新治療的持續時間應限制在 6 個月內。
子宮肌瘤 (纖維瘤)
同時併用柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克和鐵劑的治療，適用於改善因子宮肌瘤導致貧血的病人術前的血液學狀態。由於單獨使用鐵劑對某些病人具有療效，臨床醫師可能會考慮使用 1 個月的鐵劑單獨療法試試效果。(請參閱〈臨床試驗〉一節的表 9。)若病人對鐵劑單一療法的反應不佳，則可添加柳菩林治療。建議採用單次注射柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克進行治療，但這種用量用法只適用於必須抑制荷爾蒙 3 個月的女性。
對女性病人使用柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克的治療經驗僅限於 18 歲及 18 歲以上之女性，且治療時間未超過 6 個月。
停經前乳癌，作為術後輔助療法
當以本品開始治療前，應按規定確認賀爾蒙受體表現力是否存在。當確認賀爾蒙受體表現力為陰性時則不能使用本品

<適應症的注意事項>
子宮肌瘤 (纖維瘤)
請留意本劑對子宮肌瘤的治療並非根治療法，原則上適用於需手術的病人，以作為在手術前的保存療法，以及停經前的保存療法。此外，於投與初期，對下腹痛及腰痛不具有明顯效果，於此期間請考慮適當的對症療法。

【用法用量】
本藥限由醫師使用。
通常成人每 12 週皮下注射 11.25 mg leuprorelin acetate。
使用本品須保持注射針頭朝上，小心以免產生氣泡，將所有容量的懸濁用注射溶液以推進器壓入，當充分懸濁後才可注射。
前列腺癌紓解治療
使用本品後半年內應至少每三個月檢測血清中testosterone濃度。
子宮內膜異位症
柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克單一療法或併用 norethindrone acetate 的合併療法，所建議的治療持續時間是 6 個月。應由醫療專業人員與病人討論，決定選擇柳菩林持續性藥效注射劑單獨療法或併用 norethindrone acetate 的合併療法，進行子宮內膜異位症症狀與徵候的初步處理，並應考慮併用 norethindrone 與柳菩林持續性藥效注射劑的風險與效益。
若結束 1 個療程後子宮內膜異位症的症狀復發，可考慮重新接受 6 個月的柳菩林持續性藥效注射劑合併每天 norethindrone acetate 5 mg 的治療。不建議重新治療的持續時間超過 6 個月。建議在開始重新治療前，先評估病人的骨密度，確定骨密度確實在正常範圍內。不建議使用柳菩林持續性藥效注射劑單一療法進行重新治療。若病人無法使用 norethindrone acetate，則不建議進行重新治療。
建議在開始進行併用柳菩林持續性藥效注射劑與 norethindrone acetate 的合併治療前，先評估病人的心血管風險，並處理風險因子，例如抽菸。
子宮肌瘤 (纖維瘤)
柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克的建議劑量是 1 次注射。在停止治療後，子宮肌瘤的相關症狀會復發。若考慮額外進行柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克治療，則在開始進行治療前應先評估病人的骨密度，確定骨密度確實在正常範圍內。
中樞性性早熟：
兒童以 Lueprolide acetate 治療必須在兒童內分泌專科醫生監督下進行。
劑量必須個別調整。
建議起始劑量需依據體重調整。
兒童體重大於或等於 20 公斤：給藥的劑量為每 3 個月單次皮下注射 1 毫升柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克。
兒童體重低於 20 公斤：
在這些罕見的個案下，應依據中樞性性早熟臨床情況投與以下劑量：
每 3 個月單次皮下注射 0.5 毫升（含 5.625 毫克 Leuprolide acetate）的柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克。該剩餘的懸浮液部分應該丟棄。
兒童的體重增加應進行監測。
視中樞性性早熟的情況，當抑制不足時可能需增加劑量（如陰道出血點或經 LHRH 試驗證實促性腺激素抑制不足）。因而每 3 個月的最小有效治療劑量應由 LHRH 試驗確認。
當本品以高於推薦劑量給予肌肉藥注射時，在注射部位較常會出現無菌腫腫。因此，在這種情況下，應以皮下給藥（見 4.4 節）。建議盡可能使用最少的體積為兒童注射以減少因肌肉內/皮下注射相關的不適。
治療的持續時間取決於開始治療或治療期間的臨床指數（最終預測身高，生長速度，骨齡和/或骨齡的增加速度），並取決於兒科醫師與法定代理人間的共識，兒童治療的適當性。當治療時應每 6-12 個月進行骨齡監測。
骨齡超過 12 歲的女孩及骨齡超過 13 歲的男孩，應參考臨床參數下應考慮停藥。
女童在開始治療前應排除懷孕的可能性。於治療期間仍有可能懷孕。此等，應尋求醫師的建議。

注意：
治療投藥間隔應在 90±2 天內，以防止性早熟的復發。
<用法用量的注意事項>
對於全部適應症的治療
因本品為可維持其作用 12 週之持續釋放性製劑，投與間隔超過 12 週可能會因藥物對腦下垂體的性腺系統的刺激作用導致復發血清中 testosterone 濃度的上升，以致於臨床狀況暫時的惡化。因此應注意每 12 週投與 1 次的使用方法。
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。
子宮內膜異位症及子宮肌瘤 (纖維瘤)
(1) 一般而言，隨著投與量的增加，副作用的出現率有增高的傾向。在決定投與之際，請留意體重及子宮腫大的程度等。
(2) 於治療之前，須先確認未懷孕之後，由月經週期的第 1~5 天開始投與。此外，於治療期間中，應採取非荷爾蒙的避孕法。
(3) 基於本劑的 estrogen 降低作用，有時會發生骨質密度的降低，故原則上投與勿超過 6 個月。(當投與超過 6 個月時，其安全性尚未確立。) 藥物誘發的低雌激素狀態也會隨著治療過程導致骨質流失，其中有些是不可逆的變化，但 6 個月的期間所導致的骨質流失應不具臨床意義。臨床試驗證實，同時接受每天 norethindrone acetate 5 mg 的荷爾蒙治療，可有效降低柳菩林所造成的骨質流失。(所有病人均接受含 1000 mg 元素鈣的鈣補充劑)。有骨質減少重大風險因子的病人，例如長期飲酒及/或抽菸、家族病史中有極多骨質疏鬆，或長期使用會減少骨質減少的藥物，如抗癲癇藥物或皮質類固醇。使用柳菩林持續性藥效注射劑治療可能有額外的風險。在為這些病人展開柳菩林持續性藥效注射劑單一治療之前，必須先審慎權衡治療的風險與效益，並考慮每天同時併用 norethindrone acetate 5 mg 的治療。不適合以促性腺激素釋放素類似物 (包括柳菩林在內)，為有骨質流失重大風險因子的病人重新進行治療。此外，不得已需長期投與及有必要再次投與時，應儘可能檢查骨質密度，並慎重投與。
停經前乳癌
(1) 當以本品開始治療前，應確認病人沒有懷孕。以本品治療期間，應指導病人採取非賀爾蒙藥物的避孕法
(2) 因本品有 estrogen 降低的作用，可能產生骨質密度降低，故當需長期投與時，應盡可能檢查骨質密度並慎重投與。

【注意事項】
1. 慎重投與 (對下列病人請慎重投與)
前列腺癌紓解治療
已經呈現出脊髓壓迫或泌尿道阻塞所引起的腎功能障礙病人與有新發生此等症狀之虞的病人。[伴隨首次投與初期的血清 testosterone 濃度的上升，原疾病症狀有惡化的可能性。
子宮內膜異位症及子宮肌瘤 (纖維瘤)
粘膜下肌瘤的病人(可能增加出血情形)。(詳見 2.重要注意事項)
停經前乳癌
有黏膜下肌瘤的病人。[出血症狀有時會惡化]
2. 重要注意事項
前列腺癌紓解治療
(1) 因本品為內分泌療法製劑，使用本品治療前列腺癌應限定於有適當癌症藥物治療經歷的醫師監督下被認定以本品治療屬適當的病人。
(2) 因本品為可維持其作用 12 週之長效性製劑，此持續釋放藥物將會長時間滯留於注射部位以致於形成硬塊。所以應小心投與本品，如變更每次投與部位並指示病人不可按摩注射部位(請參考 3.副作用與 5.使用相關注意事項)
(3) 於第一次使用初期，因為本品為活性極高的 LH-RH 同族體，對腦下垂體的性腺系統刺激作用導致血清中 testosterone 濃度的上升，以致於如暫時性的骨痛狀況惡化。於此情況應給予症狀療法。由於可能發生脊髓壓迫或泌尿道阻塞，本品應慎重投與並於投與後的一個月內密切觀察，若出現此等症狀時，應採取適當的處置。
(4) 有報告指出使用 GnRH agonists 可能增加男性心肌梗塞、突發性心臟病的死亡及中風的危險。這報告對於心血管疾病的相關連性低，但當治療前列腺癌的病人時仍應小心評估發生心血管疾病的危險因子。病人接受 GnRH agonists 治療時應監測心血管疾病發生的症狀及徵象並給予適當的醫療處置。
子宮內膜異位症的治療
(1) 於投與之際，應留意與類似疾患(惡性腫瘤)的鑑別，當於投與期間中腫瘤變大，或臨床症狀未見改善時，請中止投與。
(2) 於第一次使用初期，因為伴隨腦下垂體—性腺軸的刺激作用，而使得血清中 estrogen 濃度暫時性上昇，臨床症狀有時會出現暫時性的惡化，但通常繼續治療後，此現象即可消失。
(3) 因為偶會出現像更年期障礙一樣的抑鬱狀態，故應充分觀察病人的狀態。(請參考 4.(1)重大的副作用。)
子宮肌瘤 (纖維瘤)的治療
(1) 於投與之際，應留意類似疾患(惡性腫瘤)的鑑別，當於投與期間中腫瘤變大，或臨床症狀未見改善時，請中止投與。
(2) 對粘膜下肌瘤的病人投與時，因為有時會引起出血症狀，故應充分觀察，當出現異常時應採取適當的處置。此外，應請病人留意此事，當出血症狀惡化時，請與醫事人員聯絡。
(3) 於第一次使用初期，因為伴隨腦下垂體—性腺軸的刺激作用，而使得血清中 estrogen 濃度暫時性上昇，臨床症狀有時會出現暫時性的惡化，但通常繼續治療後，此現象即可消失。
(4) 因為偶會出現像更年期障礙一樣的抑鬱狀態，故應充分觀察病人的狀態。(請參考 4.(1)重大的副作用。)
停經前乳癌
(1) 於第一次使用初期，因為本品為活性極高的 LH-RH 同族體，對腦下垂體-性腺軸的刺激作用導致血清中 estrogen 的濃度暫時性的上升，導致暫時性的骨痛狀況惡化等。於此情況出現時應給與適當的症狀治療。
(2) 投與本品後若無抗腫瘤效果且觀察到腫瘤惡化的情況，應中止投與。
(3) 因可能產生類更年期障礙的抑鬱狀態，故應密切觀察病人的狀態。(請參考 4.(1)重大的副作用)
對於中樞性性早熟：
開始治療前，必需確立特發性和/或神經性中樞性性早熟的診斷。
此治療是長期且需個別調整的治療。應盡可能每 3 個月精確定期投與本品。但因故延遲幾天（90 ± 2 天內）不會影響治療效果。
在注射部位發生無菌腫腫的情況時（主要是以肌內投與劑量高於推薦劑量的情況），Leuproreline 的吸收可能下降。在這種情況下，應每隔 2 週的時間進行監測荷爾蒙指標（睪固酮，雌二醇）(見 4.2 節)。
治療患有進行性腦腫瘤的兒童必須小心評估個別風險-利益比。
女童於第一次注射後，陰道出血，點狀出血和分泌物乃為賀爾蒙禁斷的徵兆。治療超過兩個月後發生陰道出血應加以探討其原因。
以 GnRH 類似劑治療中樞性性早熟可能導致骨密度（BMD）的降低。然而，於停止治療後仍保有骨質累積的能力，且在青春期後期，骨量峰值似乎並未受到治療的影響。
停止治療後可能發生股骨骨骺滑脫。此可能因治療時低濃度的雌激素削弱了骨骺板，於停止治療後因生長速度的增加導致骨骺位移所需剪切力減少所致。
3. 藥物交互作用
子宮內膜異位症及子宮肌瘤 (纖維瘤)
併用藥物的注意事項(與下列藥物併用時請慎重投與)

藥物名稱	表徵、症狀及處理方法	機轉及危險因子
性荷爾蒙製劑 Estradiol 同族體、Estriol 同族體、結合型 Estrogen 製劑、estrogen 及 progesteron 的合併製劑、混合型性荷爾蒙等	本劑的作用可能會降低。	本藥藉由抑制性荷爾蒙的分泌，而產生治療效果，因此，投與性荷爾蒙製劑可能會降低本藥的治療效果。

4. 副作用
(1) 重大的副作用
對於全部適應症的治療
1) 因間質性肺炎伴隨發熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X-ray 檢查異常等症狀, 應嚴密觀察病人狀況。可能發生(<0.1%)當出現異常時應採取皮質類固醇等適當的處置。
2) 可能發生過敏性症狀(<0.1%)，應詳細問診， 於投與本品後嚴密觀察。當出現異常時應採適當的處置。
3) 可能發生肝功能不良或黃疸伴隨AST(GOT), ALT(GPT)上升等(發生率不明)。因此應嚴密觀察，當出現異常時應採取適當的處置。
4) 可能發生糖尿病或使糖尿病惡化(發生率不明)，當出現異常時應採取適當的處置。
5) 因為有報告指出，腦下垂體腺瘤病人曾發生腦下垂體中風(發生率不明)，故於初次投藥後不久，會出現頭痛，視力、視野障礙等症狀時，應進行檢查，並做外科的治療等適當的處置。
6) 有可能發生血栓性栓塞(頻率未知)，例如:心肌梗塞、腦栓塞、靜脈栓塞、肺栓塞。因此應密切觀察，如有發生任何異狀，應做適當處置，例如停止服藥。
前列腺癌紓解治療
1) 曾有抑鬱狀態發生 (<0.1%)的報告，應嚴密觀察病人狀況。
2) 因柳菩林對腦下垂體的性腺系統刺激作用導致testosterone濃度的上升，以致於發生如暫時性的骨痛狀況惡化，脊髓壓迫或泌尿道阻塞(≧5%)，若出現此等症狀時，應採取適當的症狀治療。
3) 有可能發生心衰竭情形(0.1-<5%)，因此需密切觀察。如有發生任何異狀，應做適當處置，例如停止服藥。
子宮內膜異位症及子宮肌瘤 (纖維瘤)的治療
起因於estrogen的降低，有時會出現像更年期障礙一樣的抑鬱狀態(0.1%-<5%)，故應充分觀察病人的狀態。
停經前乳癌
1) 因本品的jestrogen降低作用，可能產生類更年期障礙的抑鬱狀態(0.1%-<5%)，故應密切觀察病人的狀態。
2) 可能產生骨質密度降低，故當需長期投與時，應盡可能檢查骨質密度並慎重投與。
用於治療中樞性性早熟：
在治療開始階段，性賀爾蒙濃度在短時間內突然增加，隨後下降到青春期前濃度。由於這些藥理作用，不良反應特別容易發生於開始治療期間。
免疫系統疾病：
非常罕見：一般過敏反應（發熱，皮疹，如搔癢，過敏性反應）
精神疾病：
常見：情緒不穩
神經系統疾患：
常見：頭痛
如其他同類的藥物，曾有腦垂體腺瘤的病人於初始給藥後發生腦垂體中風的病例報告。
胃腸疾患：
常見：腹痛/腹部絞痛，噁心/嘔吐
皮膚及皮下組織疾病：
常見：痤瘡
生殖系統和乳腺疾病：
常見的有：陰道出血、點狀出血、分泌物
注意：
在治療的第一個月內可能發生禁斷性出血，若持續治療仍發生陰道點狀出血應視為劑量不足的徵兆。需以LH-RH試驗確認腦垂體抑制的狀態。
一般疾病和給藥部位狀況：
常見：注射部位反應
(2) 其他副作用
前列腺癌紓解治療
在日本，一個包含了61位病人的安全評估臨床試驗中，觀察到有17位人(27.9%)發生包括了檢驗數據異常的副作用。主要的副作用為冒汗/出汗(3人)，熱潮紅(2人)，皮膚方面的疾病(發疹、濕疹、搔癢、皮膚炎各有一人)。注射部位的不適(硬塊及疼痛，各一人)。有兩名病人紅血球，血色素(Hb)及血球容積(Ht)下降。三人ALP上升及兩人LDH上升…等。
在日本以外的國家，一個包含了218位病人為族群的安全評估臨床試驗中，觀察到有144個人(27.9%)發生包括了檢驗數據異常的副作用。
主要的副作用為熱潮紅(85人)，出汗(61人)，性欲降低(36人)，勃起困難(33人)，體重增加(33人)…等。
在使用藥物結果的上市後調查中（至再次檢查期間結束時），在11,003名病人中的1,877名（17.1%）病人觀察到不良反應，包括實驗室數據的異常。主要不良反應為注射部位不適（注射部位硬化852例，注射部位紅斑259例，注射部位腫脹202例，注射部位疼痛172例），熱潮紅237例，有142例AST（GOT）值上升，126例ALT（GPT）值上升等。

表1: 其他副作用

	5%以上	0.1~5%	0.1%以下	頻率不明*
1) 肝臟[19]	LDH上升	黃疸或AST(GOT), ALT(GPT), γ-GTP or ALP值上升		
2) 內分泌	燥熱或溫暖感	頭痛、臉燥熱、暈眩、發汗、性慾降低、陽萎、女乳症、睪丸萎縮或會陰部不適感		
3) 骨骼肌肉系統		關節痛、骨痛、肩,下背部或四肢痛或行走困難	肌痛或骨密度降低	
4) 皮膚		皮膚炎或頭部長毛髮		
5) 泌尿系統		頻尿、血尿、BUN上升		
6) 心血管系統		ECG異常或心胸比率上升		
7) 血液系統		貧血或血小板數減少		
8) 消化系統		噁心、嘔吐或食慾缺乏	腹瀉	
9) 過敏		出疹或搔癢		
10) 注射部位[19]	硬塊	如疼痛及發紅		注射部位的反應，例如膿瘍，腫脹，潰瘍，瘙癢，肉芽腫，腫塊，發熱及壞死
11) 其他		水腫、胸部壓迫感、血清鉀上升、強直、倦怠、四肢或嘴唇麻木、體重增加、皮膚感覺異常、耳聾、耳鳴、發燒、總膽固醇，三酸甘油脂或尿酸上升、皮膚角化過度或血糖濃度上升	虛弱	癲癇

*:頻率不明 因這些都是來自自發性報告。
註：應做密切觀察

子宮內膜異位症、子宮肌瘤(纖維瘤) 及中樞性性早熟的治療
表2: 其他副作用(在柳菩林持續性藥效皮下注射劑3.75毫克觀察)

	≧5%	0.1%-<5%	<0.1%	頻率不明*
1)Estrogen 降低導致的症狀	潮熱感、熱感、肩僵硬、頭痛、失眠、暈眩、發汗等症狀	性慾減退、發冷、視覺障礙、情緒不穩等症狀		
2)女性生殖系		子宮出血、陰道乾燥、性交疼痛、陰道炎、分泌物增加、卵巢過度刺激、乳房疼痛、腫脹或萎縮等症狀。		
3)骨骼肌肉系	關節痛、骨骼疼痛等疼痛症狀	關節僵硬、腰痛、肌肉疼痛、肌肉痙攣、骨質密度的降低、血清磷上昇和高血鈣等症狀		
4)皮膚		青春痘、皮膚乾燥、脫毛、多毛及指甲異常等症狀		
5)精神神經系		想睡、不安感、記憶力減退、注意力降低及知覺異常等症狀		
6)過敏症		發疹、搔癢等症狀		
7)肝臟[21]		AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、γ-GDP、Bilirubin 上昇等症狀	黃疸	
8)消化系		出現噁心、嘔吐、食慾不振、腹痛、腹部脹滿感、下痢、便秘、口腔炎、口渴等症狀		
9)心臟血管系		心悸亢進、血壓昇高等症狀		
10)血液		紅血球增加、貧血、白血球減少、血小板減少、部分thromboplastin時間延長等症狀		
11)泌尿系		頻尿、排尿困難、BUN 上昇等症狀		
12)投與部位[19]	硬塊	疼痛、發紅等現象		注射部位的反應，例如膿瘍，腫脹，潰瘍，瘙癢，肉芽腫，腫塊，發熱及壞死
13)其他		疲勞、倦怠感、虛弱、口唇和四肢麻痺、Carpal Tunnel 症候群、耳鳴、聽力衰退、胸部不舒適感、水腫、體重增加、下肢痛、呼吸困難、發熱、總膽固醇、LDL 膽固醇及三酸甘油脂上昇、高血鉀症等症狀	體重減輕、味覺異常、甲狀腺功能異常等症狀	癲癇

註:應嚴密監測。

停經前乳癌
於日本執行的臨床試驗中發現93 個病人中有 90 位(96.8%)出現副作用，包括檢驗數據異常。大部份的調查為因雌激素降低而引起的症狀、注射部位不適等主觀與客觀的副作用。
主要的副作用如下：有 72 位病人出現溫暖感/發熱/發熱感、45 位病人出現頭痛/頭鈍痛、18 位病人出現發汗/夜間盜汗、42 位病人出現注射部位不適(主要是輕微硬塊)、及 21 位病人出現噁心/嘔吐等。
有一位病人因感覺溫暖/頭鈍痛/噁心與一位病人因注射部位硬塊及疼痛而中止投與本品。
另大部分的檢驗數據異常如下：16位病人出現γ-GTP上升、14位病人出現ALT (GPT)上升、11位病人出現AST (GOT)上升等。
於其他國家執行的臨床試驗中發現294 位病人中有 280 位(95.2%)出現副作用，包括檢驗數據異常。主要的副作用如下：245 位病人出現發熱、234 位病人出現體重增加、於 228 位病人出現多汗等。
上市後不良反應的報告中，635位病人中有121位(19.1%)出現副作用，包括檢驗數據異常。主要的副作用為注射部位不適(40位病人出現注射部位硬塊、17位病人出現注射部位疼痛、15位病人出現注射部位發紅、10位病人出現注射部位腫脹)、另外，35位病人出現發熱等。
於上述的臨床試驗、自發性報告或於四週持續藥效製劑的臨床試驗/研究、自發性報告等發現以下的副作用.
因本品為持續釋放製劑，應觀察病人狀況直至投與最後一劑藥物後之效果結束。

	5%以上	0.1～<5%	0.1%以下	頻率不明*
1) Estrogen降低導致的症狀	發熱、潮熱感、熱感、肩僵硬、頭痛、失眠、暈眩、發汗等	性慾降低、發冷、視覺障礙、情緒不穩		
2) 女性生殖系統		子宮出血、陰道乾燥、性交疼痛、陰道炎、分泌物增加、卵巢過度刺激症、乳房疼痛、腫脹或萎縮		
3) 骨骼肌肉系統	關節痛、骨痛	關節僵硬、腰痛、肌肉疼痛、肌肉痙攣、骨密度降低、血清磷上升和高血鈣		
4) 皮膚		青春痘、皮膚乾燥、脫毛、多毛或指甲異常		
5) 精神系統		想睡、不安感、記憶力減退、注意力降低或知覺異常		
6) 過敏		出疹或搔癢		
7) 肝臟[19]		AST(GOT), ALT(GPT), ALP, LDH,γ-GTP、膽紅素值上升	黃疸	
8) 消化系統		噁心、嘔吐、食慾缺乏、腹痛、腹脹、腹瀉、便秘、口腔炎、口渴		
9) 心血管系統		心悸或血壓上升		
10) 血液系統		紅血球增加、貧血、白血球減少、血小板數減少、部分凝血時間延長		
11) 泌尿系統		頻尿、排尿困難、BUN上升		
12) 注射部位[19]	硬塊	疼痛及發紅等注射部位反應		注射部位的反應，例如膿瘍，腫脹，潰瘍，瘙癢，肉芽腫，腫塊，發熱及壞死
13) 其他		疲勞、倦怠感、虛弱、四肢或嘴唇麻木、carpal tunnel症候群、耳鳴、聽力衰退、胸部不適感、水腫、體重增加、下肢痛、呼吸困難、發燒、總膽固醇及三酸甘油脂上升、高血鉀症、低密度膽固醇上升	體重減少、味覺異常或甲狀腺功能異常	癲癇

*:頻率不明 因這些都是來自自發性報告。
註：應做密切觀察

<臨床試驗>
在一個控制的臨床試驗中，有 166 位子宮內膜異位症及 166 位子宮肌瘤(纖維瘤)病人接受柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克的治療。病人所通報可能與用藥有因果關係且發生率 ≥ 5% 的不良事件如下表 3 所示:

表 3 .病人所通報可能與用藥有因果關係且發生率 ≥ 5% 的不良事件

	子宮內膜異位症 (2 項試驗)						子宮纖維瘤 (4 項試驗)			
	柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克 N=166		Danazol N=136		安慰劑 N=31		柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克 N=166		安慰劑 N=163	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
全身性症狀										
全身無力	5	(3)	9	(7)	0	(0)	14	(8.4)	8	(4.9)
全身疼痛	31	(19)	22	(16)	1	(3)	14	(8.4)	10	(6.1)
頭痛*	53	(32)	30	(22)	2	(6)	43	(25.9)	29	(17.8)
心血管系統										
熱潮紅/發汗*	139	(84)	77	(57)	9	(29)	121	(72.9)	29	(17.8)
胃腸系統										
噁心/嘔吐	21	(13)	17	(13)	1	(3)	8	(4.8)	6	(3.7)
胃腸不適*	11	(7)	8	(6)	1	(3)	5	(3.0)	2	(1.2)
代謝與營養失調										
水腫	12	(7)	17	(13)	1	(3)	9	(5.4)	2	(1.2)
體重增加/減輕	22	(13)	36	(26)	0	(0)	5	(3.0)	2	(1.2)
內分泌系統										
粉刺	17	(10)	27	(20)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
多毛症	2	(1)	9	(7)	1	(3)	1	(0.6)	0	(0)
肌肉骨骼系統										
關節疾病*	14	(8)	11	(8)	0	(0)	13	(7.8)	5	(3.1)
肌肉痛*	1	(1)	7	(5)	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)
神經系統										
性慾降低*	19	(11)	6	(4)	0	(0)	3	(1.8)	0	(0)
憂鬱/情緒不定*	36	(22)	27	(20)	1	(3)	18	(10.8)	7	(4.3)
暈眩	19	(11)	4	(3)	0	(0)	3	(1.8)	6	(3.7)
神經緊張*	8	(5)	11	(8)	0	(0)	8	(4.8)	1	(0.6)
神經肌肉疾病*	11	(7)	17	(13)	0	(0)	3	(1.8)	0	(0)
感覺異常	12	(7)	11	(8)	0	(0)	2	(1.2)	1	(0.6)
皮膚與附屬器官										
皮膚反應	17	(10)	20	(15)	1	(3)	5	(3.0)	2	(1.2)
泌尿生殖系統										
乳房變化/觸痛/疼痛*	10	(6)	12	(9)	0	(0)	3	(1.8)	7	(4.3)
陰道炎*	46	(28)	23	(17)	0	(0)	19	(11.4)	3	(1.8)

在相同的試驗中，病人通報發生率 <5% 的症狀包括：*全身性症狀*—體臭、流行性感冒症候群、注射部位反應；*心血管系統*—心悸、昏厥、心搏過速；*消化系統*—食慾改變、口乾、口渴；*內分泌系統*—類雄激素作用；*血液淋巴系統*—瘀血、淋巴結病變；*神經系統*—焦慮*、失眠/睡眠障礙*、妄想、記憶障礙、人格疾患；*呼吸系統*—鼻炎；*皮膚及附屬器官*—禿頭、毛髮疾病、指甲疾病；*特殊感官*—結膜炎、眼科疾病*、味覺異常；*泌尿生殖系統*—排尿困難*、泌乳、月經失調。
*= 雌激素濃度降低的可能影響。
在 一項使用柳菩林持續性藥效注射劑一個月配方的對照臨床試驗中，研究者讓診斷罹患子宮纖維瘤的病人接受較高劑量(7.5 mg)的柳菩林持續性藥效注射劑，在此劑量下所觀察到可能與藥物相關(但較低劑量並未觀察到)的事件包括：舌炎、感覺遲鈍、泌乳、腎盂腎炎與泌尿系統疾病。通常劑量較高時，雌激素濃度偏低所造成的影響，發生率也會較高。
在一項藥物動力學試驗中，有 20 位健康女性受試者接受柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克，受試者曾通報一些先前未曾通報的不良事件。這些不良事件包括：臉部水腫、躁動、喉炎與耳痛。
在一項第四期試驗中，子宮內膜異位症病人接受柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克(N=20)或柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克(N=21)的治療，結果 2 組病人所通報的不良事件類似。一般而言，在這項試驗中 2 種配方的安全性資料不相上下。
表 4 所列為回補(add-back)臨床試驗的前 6 個月中，任何治療組裡至少有 5%的病人曾發生潛在的藥物相關不良事件，在這項試驗中，病人接受的是每個月 1 次柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克單一治療，或併用 norethindrone acetate 的合併治療。

表 4.≥5% 的病人曾出現的治療相關性不良事件

	對照試驗				開放標記試驗 (Open Label Study)	
	只使用 LD* N=51		LD/N† N=55		LD/N† N=136	
不良事件	N	(%)	N	(%)	N	(%)

任何不良事件	50	(98)	53	(96)	126	(93)
全身性症狀						
全身無力	9	(18)	10	(18)	15	(11)
頭痛/偏頭痛	33	(65)	28	(51)	63	(46)
注射部位反應	1	(2)	5	(9)	4	(3)
疼痛	12	(24)	16	(29)	29	(21)
心血管系統						
熱潮紅/發汗	50	(98)	48	(87)	78	(57)
消化系統						
腸道功能改變	7	(14)	8	(15)	14	(10)
食慾改變	2	(4)	0	(0)	8	(6)
胃腸不適	2	(4)	4	(7)	6	(4)
噁心/嘔吐	13	(25)	16	(29)	17	(13)
代謝與營養失調						
水腫	0	(0)	5	(9)	9	(7)
體重改變	6	(12)	7	(13)	6	(4)
神經系統						
焦慮	3	(6)	0	(0)	11	(8)
憂鬱/情緒不定	16	(31)	15	(27)	46	(34)
暈眩/眩暈	8	(16)	6	(11)	10	(7)
失眠/睡眠障礙	16	(31)	7	(13)	20	(15)
性慾改變	5	(10)	2	(4)	10	(7)
記憶障礙	3	(6)	1	(2)	6	(4)
神經緊張	4	(8)	2	(4)	15	(11)
神經肌肉疾病	1	(2)	5	(9)	4	(3)
皮膚與附屬器官						
禿頭	0	(0)	5	(9)	4	(3)
類雄激素作用	2	(4)	3	(5)	24	(18)
皮膚/黏膜反應	2	(4)	5	(9)	15	(11)
泌尿生殖系統						
乳房變化/疼痛/觸痛	3	(6)	7	(13)	11	(8)
月經失調	1	(2)	0	(0)	7	(5)
陰道炎	10	(20)	8	(15)	11	(8)

* 只使用 LD= 柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克。
† LD/N= 併用柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克與 norethindrone acetate 5 mg。

在這項對照臨床試驗中，LD 組(柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克) 的 51 位病人裡，有 50 位(98%)病人表示在治療期間曾出現 1 次或多次熱潮紅；LD/N 組 (併用柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克與每天 norethindrone acetate 5 mg)的 55 位病人裡，有 48 位(87%)病人表示在治療期間曾出現 1 次或多次熱潮紅。在第 6 個月的治療期間，LD 組的 37 位病人中有 32 位(86%)病人報告出現熱潮紅；LD/N 組的 38 位病人中有 22 位(58%)病人報告出現熱潮紅。在這個月的治療裡，通報發生熱潮紅的平均天數 LD 治療組是 19 天，而 LD/N 治療組則為 7 天。在這個月的治療裡，通報 1 天內發生熱潮紅的平均最高次數 LD 治療組是 5.8 次，而 LD/N 治療組則為 1.9 次。

骨密度變化
在對照臨床試驗中，子宮內膜異位症病人(接受 6 個月治療)或子宮纖維瘤病人(接受 3 個月治療)都接受柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克的治療。以雙能量 X 光吸收測量儀(DEXA)測量子宮內膜異位症病人的脊椎骨骨密度，結果發現相較於治療前的骨密度，經過 6 個月的治療後，病人的骨密度平均下降 3.2%。臨床試驗證實，同時併用荷爾蒙治療(每天 norethindrone acetate 5 mg) 及鈣補充劑，可有效顯著降低因柳菩林治療所導致的骨質流失，而無損柳菩林緩解子宮內膜異位症症狀的療效。有 2 項臨床試驗曾針對併用柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克與每天 norethindrone acetate 5 mg 的合併治療進行評估，2 項試驗所得到的處方療效結果類似。有項試驗以柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克治療作為對照組。表 5 所示為這 2 項試驗的腰椎骨骨密度資料。

表 5: 相較於基準點時病人的腰椎骨密度平均變化百分比

	柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克		併用柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克與每天 norethindrone acetate 5 mg			
	對照試驗		對照試驗		開放標記試驗 (Open Label Study)	
	N	變化百分比	N	變化百分比	N	變化百分比
第 24 週*	41	-3.2%	42	-0.3%	115	-0.2%
第 52 週†	29	-6.3%	32	-1.0%	84	-1.1%

* 納入治療第 1 天後，2-252 天內的治療期間測量值。 † 納入治療第 1 天後，252 天的治療期間測量值。

在為期 6 個月的第四期藥物動力學/藥效學試驗中，讓子宮內膜異位症病人接受柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克或柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克的治療，並以 DEXA 測量病人的脊椎骨密度，結果發現相較於基準點，柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克治療組病人的脊椎骨密度平均下降 3.0%，而柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克治療組病人的脊椎骨密度則平均下降 2.8%。
以量化數位放射診斷攝影術(QDR)評估接受 3 個月柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克治療的子宮纖維瘤病人，結果發現相較於基準點時，病人的脊椎小樑骨骨密度平均降低 2.7%。在停止治療後 6 個月，可觀察到病人的骨密度有恢復的趨勢。使用柳菩林持續性藥效注射劑超過 3 個月(子宮纖維瘤)或 6 個月(子宮內膜異位症)或有任何其他已知會使骨質減少的風險因子，可能會導致額外的骨質流失，因此不建議在這種情況下使用柳菩林持續性藥效注射劑。

治療期間實驗室檢驗數據的變化
肝臟酵素
接受柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克治療的子宮纖維瘤病人中，有 3%的人在治療後，轉胺酶的濃度至少是基準點時的 2 倍，且高於正常範圍的上限值。實驗室檢驗值升高與臨床症狀無關。
在 2 項其他的臨床試驗中，191 位接受 12 個月的柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克與每天 norethindrone acetate 5 mg 合併治療的病人中，有 6 人的 SGPT 或 GGT 值升高(至少是正常值上限的 2 倍)，其中有 5 位病人在接受治療 6 個月後出現 SGPT 或 GGT 升高的現象，但均與膽紅素濃度升高無關。
血脂肪
接受柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克治療的子宮內膜異位症病人中，有 12%的人三酸甘油酯的濃度升高超過正常上限值；而接受柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克治療的病人，則有 32%的人三酸甘油酯的濃度超過正常上限值。
那些治療前膽固醇值正常的子宮內膜異位症和子宮纖維瘤病人，在治療後子宮內膜異位症病人的平均變化是 +16 mg/dL 到+17 mg/dL，而子宮纖維瘤病人則是 +11mg/dL 到+29 mg/dL。接受治療的子宮內膜異位症病人，治療後的增幅 (相較於治療前)達統計顯著性 (p<0.03)。不過有 2 個族群的柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克治療病人，其 LDL/HDL 比均未增高。
另有 2 項臨床試驗評估的是 12 個月的柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克與每天 norethindrone acetate 5 mg 的合併治療。有項試驗以柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克治療作為對照組。這 2 項試驗中相較於基準點時的血脂肪變化百分比，與血脂肪濃度超出正常範圍的病人比例，摘述於下表 6。

表 6 血脂肪： 於第 24 週的治療時，相較於基準點時的平均變化百分比

	柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克		併用柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克與每天 norethindrone acetate 5 mg			
	對照試驗(n=39)		對照試驗(n=41)		開放標記試驗 (Open Label Study)(n=117)	
	基準點值*	第 24 週的變化 (%)	基準點值*	第 24 週的變化 (%)	基準點值*	第 24 週的變化 (%)
總膽固醇	170.5	9.2%	179.3	0.2%	181.2	2.8%
HDL 膽固醇	52.4	7.4%	51.8	-18.8%	51.0	-14.6%
LDL 膽固醇	96.6	10.9%	101.5	14.1%	109.1	13.1%
LDL/HDL 比	2.0†	5.0%	2.1†	43.4%	2.3†	39.4%
三酸甘油酯	107.8	17.5%	130.2	9.5%	105.4	13.8%

* mg/dL † 比率

在第 52 週時與基準點時的變化更大。在治療之後接受追蹤的病人，平均血脂肪濃度恢復到治療前的數值，摘述於下表 7。

表 7 血脂肪濃度超出正常範圍的病人比例

	柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克				併用柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克與每天 norethindrone acetate 5 mg	
	對照試驗(n=39)		對照試驗(n=41)		開放標記試驗 (Open Label Study)(n=117)	
	第 0 週	第 24 週*	第 0 週	第 24 週*	第 0 週	第 24 週*
總膽固醇 (>240 mg/dL)	15%	23%	15%	20%	6%	7%
HDL 膽固醇 (<40 mg/dL)	15%	10%	15%	44%	15%	41%
LDL 膽固醇 (>160 mg/dL)	0%	8%	5%	7%	9%	11%
LDL/HDL 比 (>4.0)	0%	3%	2%	15%	7%	21%
三酸甘油酯 (>200 mg/dL)	13%	13%	12%	10%	5%	9%

*包含所有病人，不論基準點值如何。

HDL 膽固醇偏低 (<40 mg/dL)及 LDL 膽固醇偏高 (>160 mg/dL)是心血管疾病的風險因子。目前並不清楚子宮內膜異位症女性病人的治療關聯性血脂肪變化的長期意義，因此在開始進行柳菩林與 norethindrone acetate 的合併治療之前，應考慮評估病人的心血管風險因子。

化學
可觀察到血糖、尿酸、尿素氮 (BUN)、肌酸酐、總蛋白質、白蛋白、膽紅素、鹼性磷酸酶、LDH、鈣與磷的濃度，有輕度到中度的平均升高，但這些升高的數據均不具臨床意義。在荷爾蒙回補試驗中，併用柳菩林持續性藥效注射劑與 norethindrone acetate 治療，與 6%到 7%的病人出現 GGT 和 SGPT 增高有關。

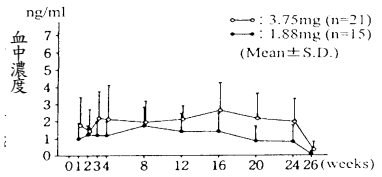
5. 對孕婦及哺乳婦女的投與
子宮內膜異位症、子宮肌瘤 (纖維瘤) 及停經前乳癌的治療
對孕婦或可能懷孕的婦人請勿投與【曾有 LH-RH 同族體引起流產的報告，而且於本劑的動物實驗中，曾出現胎兒死亡率增加及胎兒體重降低的情形(大白鼠及兔子)，也曾觀察到胎兒骨骼的異常有增加的傾向(兔子)。Leuprorelin acetate 也被觀察到移行至母乳中(大白鼠)】。
對於中樞性性早熟，請參見"禁忌症"

6. 使用注意事項
(1) 投與途徑：本品只可使用於皮下注射。[靜脈注射本品可能會引致血栓]
(2) 投與方法：皮下注射時應注意下列事項
- 注射部位應在上臂部、腹部、臀部的皮下區。
- 注射部位應每次變換，勿重覆注射同一部位。
- 應確認注射針頭沒有進入血管。
- 應指示病人勿搓揉注射部位。

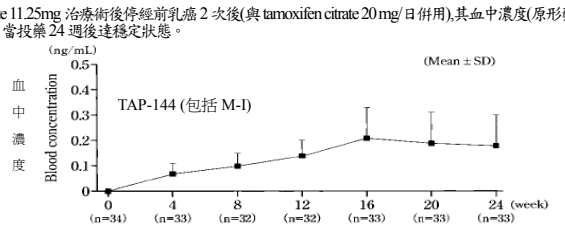
(3) 調配方法：
注射懸浮溶液應於使用時才進行調配且須於形成懸浮液後立即投與。

7.其他注意事項
對於全部適應症的治療
於一實驗中，大鼠每 4 週皮下投與 0.8, 3.6 及 16mg/kg (為 Leuprorelin acetate)持續 1 年，另一實驗亦投與相似的 Leuprorelin acetate 注射水溶液每日劑量為 0.6, 1.5 與 4 mg/kg) 持續 2 年，曾報告發現有腦下垂體良性腫瘤。
對於前列腺癌紓解的治療
曾有投予本劑後發生腦梗塞、靜脈血栓症、肺栓塞症的報告。
對於停經前乳癌的治療
曾有投與本品後發生靜脈血栓症、肺栓塞症的報告。

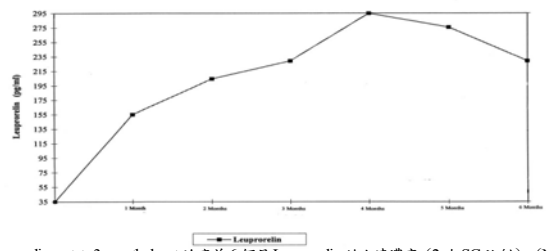
藥動學
單次皮下投予前列腺癌病人(未治療病人)Leuprorelin acetate 11.25mg 時的血中濃度(原型藥物及其代謝物 M-1*)如下圖。
*M-1:Try-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHC_2H_5



以 51 例已以皮下投與 leuprorelin acetate 3.75 mg 治療達穩定的抗腫瘤作用的前列腺癌病人，每 12 週皮下投與 Leuprorelin acetate 11.25mg 2 次後,發現血中濃度(原形藥物及其代謝物 M-I *)在給藥後 24 週內主要於 0.2 - 0.3 ng/mL 之間變化。從血中濃度變化的觀點認為此藥物無蓄積性。
腎臟及肝臟功能不良病人，其 Leuprorelin 的血中濃度範圍在正常肝腎功能的病人內。在一些慢性腎衰竭的個案中，其 leuprorelin 的血中濃度較高。然而，並未有足夠資料顯示此部份改變對臨床的影響。
當以每 12 週皮下投與 Leuprorelin acetate 11.25mg 治療術後停經前乳癌 2 次後(與 tamoxifen citrate 20 mg/日併用),其血中濃度(原形藥物及其代謝物 M-I) 如下圖。發現其血中濃度於投藥 16 週後主要為 0.2 ng/mL，當投藥 24 週後達穩定狀態。



兒童：
下圖顯示以 Leuplin Depot 3M 11.25mg SC 注射（兩次注射）後治療的首 6 個月 Leuprolide 的血清濃度。在第一次注射後在第 4 個月血清濃度增加至其最高值（294.79 微克/毫升±105.42）然後稍微下降，至到第 6 個月（229.02 微克/毫升+103.33）。



以 leuprorelin acetate 3-month depot 治療首 6 個月 Leuprorelin 的血清濃度（2 次 SC 注射）（N=42-43）

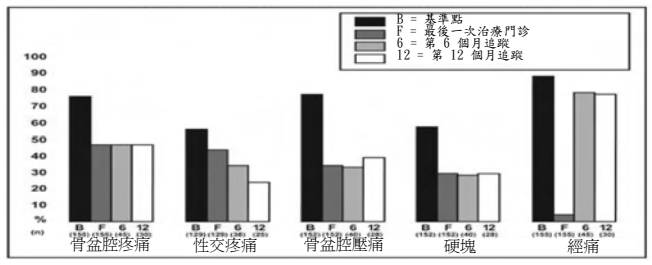
臨床試驗
前列腺癌紓解治療
於一日本多中心、開放式、平行、隨機分配有對照組的不劣性臨床試驗，針對經藥物Leuplin Depot 3.75 SC Injection(1M)治療後達穩定之攝護腺癌病人，以1:1比例隨機分派至每12週實施皮下投藥的本品(3M)或每4週實施皮下投藥的Leuplin Depot 3.75 SC Injection (1M)治療24週。
本試驗主要評估指標為 0-24 週去是程度維持率，定義為 0-24 週的血清 testosterone 濃度控制在計畫舒事先訂定的去是濃度以下(≦100ng/dL)。試驗主要療效分析群體為依計畫書群體(Per-Protocol population;PP)，定義為所有隨機分派者中未嚴重違反設計畫書執行且隨機分派後至少有一次血清 testosterone 濃度量測值者。意圖治療分析群體(Intent-to treat popliation;ITT)定義為所有隨機分派者。本試驗主要統計分析方法為計算兩組去勢程度維持率差異(3M-1M)之雙尾,95%信賴區間，若 95%信賴區間下界大於事先訂定之不劣性臨界值-7%，則可宣稱本品(Leuplin Depot 3M)去勢效果不劣於 Leuplin Depot 3.75 S.C Injection。血清 testosterone 濃度於去勢標準之療效結果成現於下表。

去勢程度	分析群體	投與藥物	去勢濃度維持病例數	去勢濃度維持比例 (95% CI)	雙尾 95%信賴區間(3M-1M)
≦100 ng/dl	PP	3M	46/46	100% (92.3%，100%)	(-7.71%，7.87%)
		1M	45/45	100% (92.1%，100%)	
≦100 ng/dl	ITT	3M	50/51	98% (89.55%，99.95%)	(-10.3%，5.35%)
		1M	50/50	100% (92.9%，100%)	
≦50 ng/dl	PP	3M	44/46	95.7% (85.16%，99.47%)	-2.1% (-9.45%，5.17%)
		1M	44/45	97.8% (88.23%，99.94%)	
≦50 ng/dl	ITT	3M	48/51	94.1% (83.76%，98.77%)	-3.9% (-11.4%，3.65%)
		1M	49/50	98%(89.35%，99.95%)	

子宮內膜異位症及子宮肌瘤(纖維瘤)
在 1 項以健康女性為受試者 (N=20)的藥物動力學/藥效學試驗中，個別受試者開始出現雌二醇抑制作用的時間範圍，介於投藥後第 4 天和第 4 週之間。於注射後第 3 週，受試者的平均雌二醇濃度(8 pg/mL)就會落入停經期的範圍。在整個投藥期的其餘時間裡，受試者的平均血清雌二醇濃度均介於停經期到初期濾泡期的範圍內。
在 4 週內所有受試者的血清雌二醇濃度均降到 ≤20 pg/mL，有 80%的受試者直到 12 週的投藥間隔結束時，抑制作用依然持續 (≤40 pg/mL)，其中有 2 位受試者在這段時間裡的雌二醇濃度介於 40 和 50 pg/mL 之間。另有 4 位受試者在 12 週投藥間隔期間，雌二醇濃度至少連續升高 2 次(範圍介於 43 與 240 pg/mL 之間)，但在這段期間並無任何受試者出現黃體功能的跡象。
使用柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克的第 1 個月，有 85%(N=17)的受試者出現閉經 (amenorrhea)的現象，而在注射後的第 2 個月，所有受試者均出現閉經現象。在 12 週投藥間隔的其餘時間裡，所有受試者仍維持閉經的狀態。 在注射後的第 1 個月，大多數的受試者都報告出現輕微出血與點狀出血的情形，少數受試者稍後才出現這些現象。在 12 週投藥間隔結束後，受試者恢復月經來潮的平均時間為 12 週(範圍介於 2.9 到 20.4 週之間)。
在以處理子宮內膜異位症與子宮纖維瘤所引發的貧血為探討主題的對照臨床試驗期間，柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克對荷爾蒙與月經抑制的藥效學作用，和每月注射柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克類似。

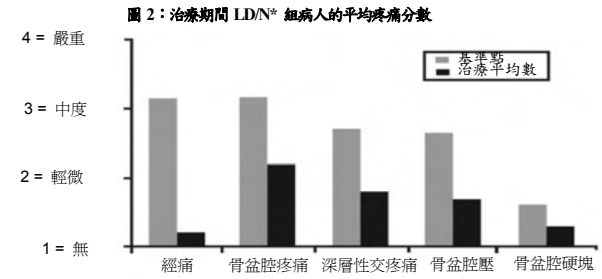
子宮內膜異位症
一項第四期藥物動力學/藥效學的病人試驗顯示，使用柳菩林三個月持續性藥效注射劑 11.25 毫克(N=21)對緩解子宮內膜異位症臨床徵候/症狀(經痛、非經期骨盆腔疼痛、骨盆腔壓痛與骨盆腔硬塊) 的療效，與每個月使用柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克(N=20)的療效不相上下。在 2 個治療組中，仍持續接受試驗的所有病人，月經閉止至少 60 天。月經閉止的定義為至少連續 60 天沒有新的月經來潮。
在對照臨床試驗中，每個月投與柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克持續 6 個月，對緩解子宮內膜異位症的臨床徵候/症狀(骨盆腔疼痛、經痛、性交疼痛、骨盆腔壓痛與硬塊)，及縮小子宮內膜異位病灶大小(經腹腔鏡證實)的療效，和每天投與 danazol 800 mg 的療效不相上下。
目前尚不清楚子宮內膜異位病灶縮小的臨床意義，此外子宮內膜異位症的腹腔鏡分期與症狀的嚴重度，並無必然的相關性。
每個月接受柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克治療時，74%的病人在治療的第 1 個月出現閉經，而有 98%的病人在治療的第 2 個月出現閉經，其餘大部分病人也表示只有輕微出血或點狀出血。除了懷孕的病人外，在治療結束後的第 1 個月有 7% 的病人恢復正常的月經週期，第 2 個月有 71% 的病人恢復正常月經週期，第 3 個月則有 95%的病人恢復正常的月經週期。
圖 1 所示為依 2 項對照臨床試驗期間所評估的各種症狀，於基準點時、最後一次的治療門診時，及停止治療後 6 個月與 12 個月症狀持續緩解時，仍有症狀的病人比例。共有 166 位病人接受柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克的治療，有 75%(N=125)的病人選擇加入追蹤期，將其中 36%的病人納入第 6 個月的追蹤分析，將 24%的病人納入第 12 個月的追蹤分析。基準點(B)與最後一次治療門診(F)分析，將納入所有曾於基準點及至少一次治療門診時接受過疼痛評估的病人。

圖 1：基準點時、最後一次治療門診時、第 6 個月追蹤時與第 12 個月追蹤時，有子宮內膜異位症徵候/症狀的病人比例。



荷爾蒙回補(add-back)療法
2 項治療時持續 12 個月的臨床試驗指出，同時併用荷爾蒙治療(每天 norethindrone acetate 5 mg)不但可有效大幅降低與柳菩林有關的骨質流失，也無損柳菩林緩解子宮內膜異位症症狀的療效。(前述試驗中的所有病人均接受含 1000 mg 元素鈣的鈣補充劑)。有項對照、隨機分配的雙盲試驗納入 51 位只接受柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克治療的女性，和 55 位同時併用柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克與每天 norethindrone acetate 5 mg (LD/N)治療的女性。第 2 項試驗是一項開放標記試驗，其中有 136 位女性同時併用柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克與每天 norethindrone acetate 5 mg 的治療，這項試驗證實對照試驗所觀察到的結果，即病人的骨質流失程度降低。在對照試驗中，有 84%接受 LD/N 治療的病人在整個治療期始終維持月經閉止的狀態；而在開放標記試驗中，則有 73%接受 LD/N 治療的病人在整個治療期始終維持月經閉止狀態。病人在 LD/N 治療結束後恢復月經來潮的時間中位數為 8 週。
圖 2 所示為對照試驗中 LD/N 組的平均疼痛分數。

圖 2：治療期間 LD/N* 組病人的平均疼痛分數



* LD/N = 併用柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克與每天 norethindrone acetate 5 mg 的治療。

子宮肌瘤 (纖維瘤)
有 4 項對照臨床試驗探討使用柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克 3 到 6 個月的療效，
其中有 1 項試驗收錄受試者的標準是以血比容 ≤ 30% 及/或血紅素 ≤ 10.2 g/dL 為基礎。同時投與柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克和鐵劑，有 77%的病人在 3 個月的治療中血比容增加 ≥ 6%，血紅素增加 ≥ 2 g/dL，血比容的平均變化量為 10.1%，血紅素的平均變化量為 4.2 g/dL。臨床反應的判斷準則為血比容 ≥ 36%且血紅素 ≥ 12 g/dL，使病人能在手術前自體輸血。在 2 個月時有 71%的病人符合上述標準，而在 3 個月時則有 75%的病人符合上述標準 (表 10)。無論如何，這些資料顯示，有些病人可因只接受鐵劑，或 1 到 2 個月的柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克的治療而獲益。

表 10 符合血比容 ≥ 36% 且血紅素 ≥ 12 GM/DL 的病人比例

治療組 (Treatment Group)	第 4 週	第 8 週	第 12 週
併用柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克與鐵劑 (N=104)	40*	71†	75*
只使用鐵劑 (N=98)	17	39	49

* P 值 <0.01 † P 值 <0.001

在 3 個月時有 80%的病人陰道大量出血(月經過多或經血量過多)的症狀獲得改善。在最後一次門診時，有 16%的病人有點狀出血和類似月經的出血。
在此試驗中有 60%的病人子宮體積縮小≥25%，有 54%的病人子宮肌瘤體積縮小≥25%。在治療前病人的纖維瘤平均直徑為 6.3 cm，在治療結束時縮小為 5.6 cm。試驗結果發現，柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克可緩解腫脹、骨盆腔疼痛和壓迫等症狀。
其他 3 項對照臨床試驗並未根據血液學狀態來收錄病人，但根據超音波或核磁共振攝影 (MRI) 結果，在最後一次回診時，病人的子宮體積平均縮小 41%，而子宮肌瘤體積則縮小 37%。在治療前病人的纖維瘤平均直徑為 5.6 cm，在治療結束時縮小為 4.7 cm。這些病人的症狀也有所改善，包括陰道大量出血與骨盆腔不適。有 95%的病人出現閉經，在治療的第 1 個月時有 61%的病人出現閉經，在治療的第 2 個月時有 25%的病人出現閉經，在治療的第 3 個月時則有 4%的病人出現閉經。
此外，有 1 項臨床試驗針對少數接受柳菩林持續性藥效注射劑 3.75 毫克治療的病人(N=46)進行治療後追蹤，其中有 77%的病人在接受治療時子宮體積縮小≥25%。病人的月經通常在停止治療後 2 個月內就會來潮；子宮恢復治療前體積的平均時間為 8.3 個月。至於再度生長顯然與治療前的子宮體積無關。
並無證據顯示使用柳菩林持續性藥效注射劑對懷孕率有正向或不利的影響。

停經前乳癌
下表顯示每12週以Leuprorelin acetate 11.25mg皮下注射治療(與tamoxifen citrate 20 mg/日併用)停經前乳癌病人的一臨床試驗，其抗腫瘤作用(有效率)與血清estradiol濃度於停經標準的抑制率。

目標病人	投與頻率	投與/觀察期間	抗腫瘤作用(有效率) [17]	血清estradiol濃度於停經標準的抑制率[18]
停經前乳癌惡化/復發病例	2次	24 週	22.7% (5 例/22 例)	-
手術後(停經前乳癌)病例	2次	24 週	-	98.4% (61 例/62 例)

註7: 於投與24週時依據"停經前乳癌惡化/復發治療效果評估標準"來評估。(最佳反應)有效率的表現為CR+PR病例。 (CR: 完全反應, PR: 部分反應)
註8: 投與24週時血清estradiol濃度低於停經濃度標準(30 pg/mL)的比率

對上述71位術後(停經前乳癌)病人投與Leuprorelin acetate 11.25mg達96週之臨床試驗的無復發生存率為93.5%。
於一在歐洲執行的隨機分配、控制的臨床試驗，對術後(停經前乳癌)並有淋巴結轉移陽性的病人，每 3 個月以 Leuprorelin acetate 11.25mg 或以 CMF 治療的無復發生存率如下：

藥物	劑量與投藥方式	開始治療2年後無復發生存率 (主要治療指標)	開始治療5年後無復發生存率 (次要治療指標)
Leuprorelin Acetate 11.25 mg	每3個月皮下注射治療達24個月	83.0% (224/270例)	60.5% (153/253例)
CMF therapy cyclophosphamide 500mg/m^2, methotrexate 40 mg/m^2, fluorouracil 600 mg/m^2	一療程[每個月靜脈注射每一藥物2次(於第1天及第8天)]x 6 療程(6個月)	80.9% (207/256 例)	60.6% (146/241 例)

藥理學
1. 作用機轉
當重複投與高劑量的LH-RH或高活性LH-RH同族體leuprorelin acetate時，於初次投藥後不久可觀察到暫時性腦下垂體-性腺系統刺激作用(急性作用)然後即抑制腦下垂體促性腺激素產生與釋出。且進而抑制睪丸對促性腺激素的反應而導致降低testosterone的生成作用(慢性作用)。Leuprorelin acetate釋出LH的活性約為LH-RH的100倍，其腦下垂體-性腺機能抑制作用比LH-RH強。因leuprorelin acetate為高活性LH-RH同族體，其具強力的腦下垂體-性腺機能抑制作用，是因其對蛋白質分解酵素的抵抗性及對LH-RH接受體的結合性較LH-RH強。
且因本品為緩釋劑型，可持續釋出leuprorelin acetate至血液中而有效的降低睪丸的反應性，產生優異的腦下垂體-性腺機能抑制作用。
2. 對性腺賀爾蒙的抑制作用
(1) 於前列腺病人每12週皮下投與leuprorelin acetate一次 致使血清testosteron濃度低於去勢濃度標準，被認為具藥物性的去勢作用。
(2) 於停經前乳癌病人每 12 週皮下投與 leuprorelin acetate 一次致使血清 estradiol 濃度幾乎低於停經標準，被認為具有卵巢機能抑制作用。通常會抑制排卵及月經停止。
(3) 可逆地抑制腦垂體促性腺激素的釋放而降低雌二醇（E2）或睪固酮的濃度至青春期前的範圍。
最初的性腺刺激(爆發;flare-up)可能導致在治療開始已有月經的女童出現陰道出血。於開始的治療時可能發生禁斷性出血。但持續治療後一般會停止出血。
可顯示以下的治療效果：
- 抑制基礎及經刺激的促性腺激素濃度在青春期前的範圍
- 抑制因過早所增加的性賀爾蒙濃度至青春期前的範圍且停止太早出現的月經
- 使實際年齡與骨齡比質改善或回復正常
- 預防骨齡快速進展
- 減緩生長速度至正常化
- 增加成人身高

治療的結果是依據青春期前年齡病理上抑制和下視丘–腦下垂體–性腺軸的過早活化。
在一兒童的長期的臨床試驗中每月以leuprorelin劑量達15毫克治療超過4年，於停止治療後觀察到恢復青春期的發育。追踪20位女性受試者到成年，顯示80%具有正常的月經週期且20位受試者中有7位共計有12次的懷孕，包括有4位為多次懷孕。

物化性質
結構式(胺基酸序列):
5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-$_D$-Leu-Leu-Arg-Pro-NH-CH_2-CH_3•CH_3COOH
一般名:
Leuprorelin Acetate [JAN]
化學名:
5-oxo-prolyl-histidyl-tryptophyl-seryl-tyrosyl-$_D$-leucyl-leucyl-arginyl-*N*-ethyl-prolinamide monoacetate
分子式:
$C_{59}H_{84}N_{16}O_{12}$・$C_2H_4O_2$
分子量:
1269.45
性狀:
Leuprorelin acetate為白色略帶黃白色粉末。極易溶於水或冰醋酸(100)，可溶於甲醇或乙醇(95)，略溶於無水酒精(99.5)，微溶於acetonitrile。具吸濕性。

包裝
每玻璃注射針筒含11.25毫克、1毫升溶劑及注射針。
100支以下盒裝。

製造廠：Takeda Pharmaceutical Company Limited (Hikari Plant)
廠 址：4720 Takeda Mitsui, Hikari City, Yamaguchi, Japan
包裝廠：歐帕生技醫藥股份有限公司
廠 址：新竹縣湖口鄉光復路 1 號
藥 商：台灣武田藥品工業股份有限公司
地 址：台北市信義區松高路 1 號 17 樓
電 話：0800 008 999

9135025.04