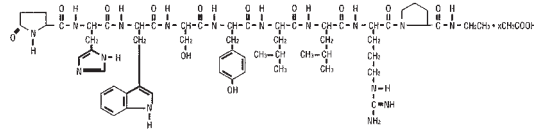


柳菩林注射液 5公絲 / 公撮

Leuprolide Acetate 5mg/ml

敘述

(Leuprolide Acetate) 是合成的 9 個胜肽化合物，為天然產生的 GnRH 或 LH-RH (促黃體激素釋放荷爾蒙) 的同族體。但此同族體比自然激素的效能更強，它化學名為 5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leucyl-L-arginyl-L-ethyl-L-prolinamide acetate (salt) 而具有如下所示的結構式：



是無菌水溶液，供皮下注射用，裝於 2.8ml 多劑量小瓶中，含有 5mg / ml 的 Leuprolide Acetate，氯化鈉做等張性調節，9mg / ml 的 benzyl alcohol 當做保存劑和注射用水。它的酸鹼值可以氫氧化鈉和 / 或醋酸調整。

成分：每 ml 含 Leuprolide Acetate Powder.....5mg

臨床藥理

Leuprolide Acetate，一種類似 LH-RH 的作用劑，當以持續的治療劑量使用時可有效抑制 gonadotropin 性腺激素的分泌。對動物和人類實驗顯示在初次刺激後，慢慢長期的使用後導致抑制卵巢和睪丸的類固醇生成，此效果為可逆轉的，停藥後即不再出現。

投與 Leuprolide Acetate 結果可抑制某些激素依賴性腫瘤的生長 (如在 Noble 及 Dunning 雄鼠的前列腺癌及雌鼠由 DMBA 誘發的哺乳腺腫瘤)，同樣也可發現生殖器官的萎縮。在人類，每天單劑量皮下注射 Leuprolide Acetate 結果初期發現血循環中的黃體激素 (LH) 和卵泡刺激荷爾蒙 (FSH) 的增高，使得性腺類固醇暫時升高 (男性 testosterone 及 dihydrotestosterone 和停經前女性 estrone, estradiol)。不過，持續的每天注射後，則在所有病人均使 LH 和 FSH 濃度降低。在男性，testosterone 濃度可降到閹割狀態，停經前女性，estrogen 動情素則降到停經後的濃度。這些都在開始治療後之二至四星期內發生，而閹割狀態濃度的 testosterone 在有前列腺癌的病人則曾有維持五年以上的記錄。Leuprolide Acetate 口服無效，皮下注射的生體可用率約相對於靜脈注射。

其血漿半衰期約三小時。

藥物動力學

吸收：皮下注射的生體可用率約與靜脈注射相當。

分佈：健康男性志願者接受 Leuprolide 靜脈推注之後的穩定狀態分佈量平均值為 27 公升。在體外，和人類血漿蛋白的結合率為 43% 至 49%。

代謝：健康男性志願者接受一毫克 leuprolide 靜脈推注後的全身清除率是 7.6 L/h，根據二室模型的最終排除半衰期約為三小時。老鼠和小狗接受碳 14 標記之 leuprolide 注射後，會代謝成更小的無活性胜肽：五胜肽 (代謝物 I)、三胜肽 (代謝物 II 和 III) 和雙胜肽 (代謝物 IV)，它們還會被進一步代謝分解。

測量五名攝護腺癌患者用藥後的血中主要代謝物 (M-I) 濃度，發現二至六小時後的濃度最高，約為原藥尖峰濃度的 6%。給藥後一週，血中 M-I 平均濃度約為 leuprolide 平均濃度的 20%。

排泄：三名病人使用 LUPRON DEPOT 3.75 毫克之後，尿液中的原藥和 M-I 代謝物量低於劑量的 5%。

適應症：前列腺癌緩解治療。

用法用量

推薦劑量為每天 1mg (0.2ml) 單一劑量皮下注射。若和其他藥物緩慢的皮下注射，應更換投與部位。本藥限由醫師使用。

說明：Lupron (Leuprolide Acetate) 適用於前列腺癌緩解治療，當使用睪丸切除術或動情素療法不合適於病人時提供給病人另一種治療。

在一對照組實驗，比較每天注射 1mg Leuprolide Acetate 和每天 3mg DES (Diethyl Stilbestrol)，此二組的存活率在二年後可相比，而客觀的治療反應此二組也類似。

禁忌症

已知對 GnRH, GnRH 促效劑類似物或 Leuprolide Acetate 任何賦形劑過敏的病患，禁忌使用 Leuprolide Acetate；醫學文獻中曾經刊載對 GnRH 促效劑類似物發生過敏反應的報告。

警告：有單獨個體在初治療的數週內，顯出惡化症狀的報告，有一報告以另一種 LH-RH 同族體顯示如此的惡化可能是造成二病例的致命因素。少數病人會發生暫時性骨痛加劇，可依症狀處理。和其他 LH-RH 促效劑一樣，也發現輸尿管阻塞和脊髓壓迫的個別病例，可能造成伴隨或不伴隨致命性併發症的癱瘓。

建議定期監測血清中辜固酮和前列腺特異抗原 (PSA) 的濃度，尤其是尚未達到預期之臨床或生化反應時。請注意，辜固酮的測定結果取決於檢測方法。建議應確實瞭解檢測方法的種類及其精確度，以作出適切的臨床和治療決定。

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。

注意：具轉移性骨髓病灶或 / 和同時有泌尿道阻塞的病人在初投與的幾週內應密切注意。已知對 benzyl alcohol (此藥的保存劑) 過敏的病人可能會出現過敏症狀，通常為局部，多在注射部位出現紅疹或硬塊，實驗室檢驗對 Leuprolide Acetate 的反應可由測血中 testosterone 和 acid phosphatase 濃度監測，大多數病人在投藥初幾週，testosterone 的濃度會昇高超過基值，在治療第 2 週末會降回正常，Castrate 濃度可在 2 至 4 週內達成，而且只要一達到，即可由持續給藥而維持。在治療早期會有短暫 acid phosphatase 濃度昇高，但在第 4 週通常會回至正常值。

藥物交互作用：目前未有報告例。

致癌性，突變性，生育力損傷

為期二年的致癌性研究是以 rats 和 mice 為對象。在 rats，以每天 0.6 至 4mg / kg 體重的皮下高劑量注射經一年後，有劑量相關性的良性腦下垂體腫大及良性腦下垂體腫瘤發生。

女性的胰臟腺島細胞腺瘤和男性的睪丸間細胞腺瘤明顯增加，但與劑量無關 (低劑量組的發生率最高)。

在 mice 則難以 60mg / kg 的高劑量注射二年仍無腦下垂體的異常。

以 Leuprolide Acetate 達 10mg / kg 的劑量使用三年的病人或以 20mg / 天的劑量達二年均沒有任何腦下垂體異常。

突變研究以細菌和哺乳類為對象，這些實驗均顯示無基因突變的可能。

以 Leuprolide Acetate 同族體所做的臨床和藥理研究顯示，當繼續用藥 24 週後，引起的生殖能力抑制可在停藥後完全恢復正常。但尚無以 Leuprolide Acetate 來評估生殖力抑制的臨床實驗。

副作用

在上市後監視中，使用 GnRH agonist 後曾有發生腦下垂體中風 (pituitary apoplexy) 的罕見病例報告，這些病例中大多數病患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、眼部肌肉痲痺、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。

在治療的第一週，絕大部份病人 testosterone 濃度增高超過基值，在第 2 週末才降回基底線。這短

This Artwork is property of : U.B.I. Asia

Type: Circular	Regular Color
Product name: 柳菩林注射液5公絲	
Item code: 9135022.04	Special Color (PANTONE)
Printing order: 4	
Pharma code:	
Size: 120x310 m/m	
Date(mm/dd/yy): 07/22/11	
Long Yih Printing Company TEL : (02) 77091988 0935874015	WARNING: Proof color may not reflect true Pantone color. Artworks may not be altered.

暫的增高有時會和短暫的症狀惡化相關連表現出為骨頭疼痛。少數病例第一週會有短暫的血尿或泌尿道阻塞。少數則有下肢麻痺、虛弱。

最初治療的幾週內對脊髓轉移或尿道阻塞的病人需考慮症狀的可能惡化，因為可能導致神經問題或增高阻塞。

在一項 LUPRON INJECTION (leuprolide acetate) 和 DES 的比較試驗中，5% 以上(含5%)的病人接受其中一種藥物治療，治療醫師認為可能或很可能與藥物相關的不良反應列表如下。對轉移性攝護腺癌病患的因果關係往往難以評估。與藥物無關的反應已被排除。

	LUPRON (N=98)	DES (N=101)
報告數目		
心血管系統		
鬱血性心臟衰竭	1	5
心電圖變化/缺血	19	22
高血壓	8	5
雜音	3	8
周邊水腫	12	30
靜脈炎/血栓	2	10
胃腸系統		
厭食	6	5
便秘	7	0
噁心/嘔吐	5	17
內分泌系統		
*睪丸變小	7	11
*男性女乳/乳房壓痛或疼痛	7	63
*熱潮紅	55	12
*陽萎	4	12
血液及淋巴系統		
貧血	5	5
肌肉骨骼系統		
骨痛	5	2
肌痛症	3	9
中樞/周邊神經系統		
暈眩/頭昏眼花	5	7
全身痛	13	13
頭痛	7	4
失眠/睡眠疾患	7	5
呼吸系統		
呼吸困難	2	8
鼻塞	5	6
皮膚系統		
皮膚炎	5	8
泌尿生殖系統		
頻尿/尿急	6	8
血尿	6	4
尿道感染	3	7
其他		
衰弱	10	10

*睪固酮減少而引發的生理反應。

在相同的試驗中，以下的不良反應則發生率少於5%

心臟血管系統：心絞痛，心律不整、心肌梗塞，肺栓塞；胃腸道：腹瀉，吞嚥困難，胃腸出血，消化不良潰瘍，直腸息肉；內分泌系統：性慾降低，甲狀腺肥大；肌肉骨骼系統：關節痛；中樞/周邊神經系統：焦慮，視線模糊，精神恍惚，記憶障礙，情緒不穩，神經緊張，麻木，感覺異常，周邊神經病變，昏厥/ (黑視) 暫時性腦部缺血，味覺異常；呼吸系統：咳嗽，肋骨摩擦音，肺炎，肺纖維化；皮膚系統：皮膚癌，皮膚乾燥，皮下出血，掉髮，搔癢，局部皮膚反應，色素沉著，皮膚病變。泌尿生殖系統-膀胱痙攣，少尿，失禁，睪丸疼痛，尿阻塞。其它：憂鬱，糖尿病，無力，發燒/發冷，低血糖，BUN上升，鈣增加，creatinine 增加，感染，眼部疾病，腫脹(顯骨)。

在另一個臨床試驗及長期的觀察試驗中，發現以下(不包括非藥物相關)的副作用。

心臟血管系統：心搏過慢，頸動脈擴張，心律不整，心悸，Perivascular cuffing (眼底) 動靜脈瘤破裂，腦中風，心搏過速，暫時性缺血性中風，腸胃系統：腹脹，口乾舌燥，肝炎，肝腫大，血便，肛門瘻管，內分泌系統：性慾增加，甲狀腺瘤；骨骼肌肉系統-僵直性脊椎炎，關節炎，視力模糊，骨折，肌肉僵硬，肌肉疼痛，骨盆纖維瘤，痙攣；中樞/周邊神經系統：幻覺，聽力減低，反射減少，欣快感，反應過度，嗅覺喪失，運動喪失；呼吸系統：胸悶，呼吸音減少，咳血，肋膜疼痛，肺水腫，羅音，鼻炎，鏈球菌喉炎，氣喘/支氣管炎，皮膚系統-生殖器癬，淤血，尋麻疹，角化病，痣，帶狀皰疹，蜘蛛痣；泌尿生殖系統-陰莖痙攣，陰股溝疝氣，陰莖水腫，尿滯留，前列腺疼痛，少尿；其他：腹部僵硬，臉部水腫，腿部灼熱感，感冒，睫毛增生，低蛋白血症，意外傷害，膝關節滲液，腫塊，蒼白，皮膚發黃，虛弱。

過量投與

對rats投與250至500倍的以人類體重為基準的建議使用劑量，結果：呼吸困難，活動力減低，注射部位紅、腫，但目前無證據顯示臨床上有此現象。臨床早期實驗以20mg / 天劑量連續用2年觀察結果和以1mg / 天劑量連續用2年者並無差別。

包裝：2.8ml小瓶裝，100支以下盒裝Leuprolide Acetate為無菌溶液裝於2.8ml多劑量小瓶中。

需冷藏，若不冷藏需貯於25°C以下。防止凍結，預防光直射。小瓶裝於外盒中，要用再拿出。

每0.2ml含1mg Leuprolide Acetate。

美國專利號碼

4005063及4005194

製造廠：FAMAR L'AIGLE

廠址：Usine de Saint-Remy-rue de L'Isle 28380 Saint Remy Sur Avre, France

委託包裝廠：聯亞生技開發股份有限公司新竹廠

地址：新竹縣湖口鄉湖南村光復路1號

委託者：台灣武田藥品工業股份有限公司

地址：台北市南京東路三段217號7樓

電話：(02)2712-1112

9135022.04