

雅絲媂膜衣錠 100 毫克

Ysely Film-Coated Tablets 100 mg

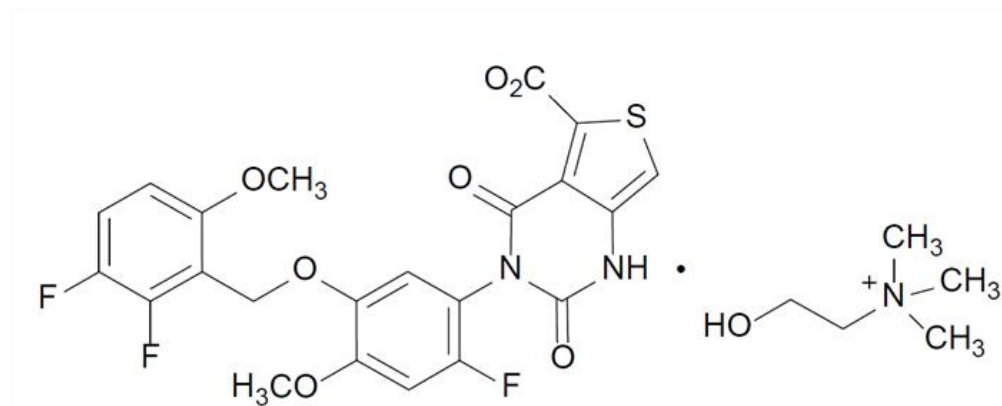
衛部藥輸字 第 029023 號

須由醫師處方使用

版本日期 2025-10-31

1 性狀

Ysely[®] 內含活性成分 Linzagolix choline。Linzagolix choline 為白色至灰白色粉末。Linzagolix choline 化學名為 2-Hydroxy-*N,N,N*-trimethylethanaminium 3-{5-[(2,3-difluoro-6-methoxyphenyl)methoxy]-2-fluoro-4-methoxyphenyl}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno [3,4-*d*]pyrimidine-5-carboxylate。Linzagolix choline 分子量為 611.59，結構式如下：



1.1 有效成分及含量

每一膜衣錠含: 100 mg of Linzagolix (as choline salt)

1.2 賦形劑

Lactose monohydrate、Cellulose, microcrystalline、Low-substituted hydroxypropylcellulose、Hydroxypropylcellulose、Croscarmellose sodium、Magnesium stearate、Macrogol poly(vinyl alcohol) grafted copolymer、Talc、Titanium dioxide、Iron oxide yellow

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

圓形淡黃色之膜衣錠，一面刻有“100”字樣。

2 適應症

適用於治療停經前女性因子宮肌瘤所引起的經血過多 (heavy menstrual bleeding)。

3 用法及用量

3.1 用法用量

口服，可與食物併服。200 mg劑量可由服用兩顆100 mg達成。
在開始Linzagolix治療前，須排除懷孕者。

Linzagolix應於經期第一周開始使用，並持續每日使用一次。

建議劑量：

- 每日使用100 mg併用荷爾蒙返加療法(hormonal add-back therapy, ABT)，如有必要時，使用 200mg 併用荷爾蒙返加療法亦可(請見章節 12)。
- 當需要減少子宮肌瘤體積時，短期內(<6個月)每日使用200 mg (請見章節12)。但當治療停止肌瘤體積可能增加。由於長期使用會有骨質密度(bone mineral density, BMD) 降低之風險，未併用ABT之200 mg劑量使用不可超過6個月。
- 針對不建議併用ABT之女性，每日使用100 mg。由於長期使用的骨質密度(BMD)降低風險，且目前沒有更長期治療經驗的臨床報告，原則上單獨投與100mg 建議勿超過 12 個月，若有必要長期投與或再投與時，應檢查骨質密度(BMD)，並慎重考量單獨投與之風險效益。

具骨質疏鬆或骨質流失風險因子的病人，建議開始 Linzagolix 治療前接受雙能量 X 光吸收 測量 (dual X-ray absorptiometry, DXA)檢測。(請見章節 5.1.3)

Linzagolix 可連續使用不間斷，但由於女性治療超過 12 個月的骨質密度損失程度與速度目前尚不清楚，建議所有女性在治療 1 年後接受一次 DXA 檢測，並重新評估其持續服用之風 險效益，且後續應持續監測骨密度(BMD)。(請見章節 5.1.3、章節 12)

漏服劑量：如果漏服一劑，須盡快用藥，並於次日按平常時間繼續治療。

3.3 特殊族群用法用量

1. 肝功能不全：輕至中度肝功能不全(Child-Pugh A或B)之女性不需調整劑量，重度肝功能不全(Child-Pugh C) 之女性應避免使用Linzagolix。
2. 腎功能不全：輕度腎功能不全(eGFR= 60-89 mL/min)之女性不需調整劑量，仍建議監測病人之副作用。中度腎功能不全(eGFR= 30-59 mL/min)、重度腎功能不全(eGFR < 30 mL/min)、或末期腎病之女性應避免使用Linzagolix。
3. 兒童族群：尚無18歲以下兒童使用經驗。

4 禁忌

對主成分及任一賦形劑過敏者、懷孕或哺乳、骨質疏鬆症、不明原因之生殖器出血者。若併用ABT，應遵守ABT相關禁忌症。

5 警語及注意事項

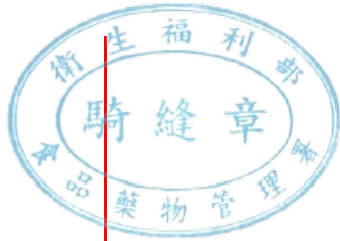
5.1 警語/注意事項

5.1.1 醫學檢驗/諮詢

在開始或重新使用Linzagolix前，需收集完整的病史(含家族史)，且須測量血壓並進行身體檢查。治療期間，須依標準臨床實務進行定期檢查。

5.1.2 在開始使用Linzagolix前，需停用荷爾蒙避孕藥，並排除懷孕後方可開始或重新啟用 Ysely 治療。

5.1.3 骨質密度



在部分接受 Yselyt 治療的女性中，即便起始骨密度 (BMD) 為正常值，仍有報告顯示其骨密度出現 >3% 至 8% 的下降。

初始治療時，針對具低創傷性骨折病史、其他骨質疏鬆或骨質流失風險因子 (例如長期使用酒精及/或抽菸、具骨質疏鬆症家族史、體重過輕)，包含使用可能影響骨質密度之藥物 (例如全身性類固醇、抗癲癇劑) 之病人，使用 Linzagolix 之利益及風險需被評估。建議這類病人在開始使用 Linzagolix 前先進行 DXA 檢測。

此外，建議所有女性於接受治療一年後接受 DXA 檢測，以確認無不必要的骨質密度流失。爾後，根據 Linzagolix 之處方劑量，建議病人 (Linzagolix 100 mg) 每年進行骨質密度評估，或依該女性個案風險及先前之骨質密度評估決定檢測頻率 (Linzagolix 100 mg 併用 ABT、Linzagolix 200 mg 併用 ABT)。當骨質密度減少之風險超過 Linzagolix 治療的潛在益處，則治療應停止。

5.1.4 心血管疾病/QT 間期延長

Linzagolix 使 QT 間期略為增加，但無證據會有 QT 間期延長或尖端扭轉型心搏過速 (Torsade de pointes) 的臨床相關風險 (參考章節 12)。針對已知心血管疾病、QT 間期延長或低血鉀之家族史、同時使用延長 QT 間期藥品及具有會造成 Linzagolix 血漿濃度增加的共病症之病人，應審慎評估其使用風險 (參考章節 11)。

5.1.5 避孕

Linzagolix 無論併用 ABT 與否皆未顯示具避孕效果。具生育能力的女性，Linzagolix 治療時需使用有效的非荷爾蒙避孕措施 (參考章節 6.3)。

5.1.6 月經出血模式的改變及降低懷孕辨識度

應告知女性使用 Linzagolix 治療常導致月經量顯著減少或閉經，因而降低及時辨識懷孕發生的能力。若疑似懷孕，應進行懷孕檢測；如果確定懷孕，則應停止治療 (參考章節 4、章節 6.1)。

5.1.7 肝臟酵素

曾有無症狀短暫性肝臟酵素提高之報告 (參考章節 8)。應教導病人若出現肝受損之症狀或徵象 (例如黃疸) 時立即就醫。若出現黃疸，應停止治療。肝臟檢查異常時可能須先停止使用 Linzagolix 治療，直至肝臟檢查回歸正常。

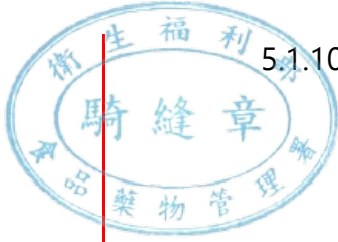
Linzagolix 試驗排除肝功能指數異常 (≥ 2 倍正常上限值) 的女性，故已知肝功能異常病史的女性，應取得肝功能檢測基值，並進一步定期監測。此類病人應謹慎治療。

5.1.8 血脂濃度

使用 Linzagolix 治療曾被觀察到血脂濃度增加 (參考章節 10.2)，這些增加通常不具臨床相關性。然而，對血脂升高的女性建議監測血脂濃度。

5.1.9 情緒障礙

GnRH 拮抗劑包含 Linzagolix 治療時，曾被觀察到情緒障礙，包含憂鬱、情緒改變、情緒不穩定 (參考章節 8)。曾有憂鬱症病史及/或自殺念頭之女性須謹慎使用。若憂鬱症復發嚴重，應停止治療。



5.1.10 CYP2C8受質

Linzagolix 應避免用於已使用屬治療濃度狹窄的 CYP2C8 敏感受質藥品(如: paclitaxel、sorafenib、repaglinide)之病人(參考章節 7)。當 Linzagolix 與其他 CYP2C8 受質藥品併用治療時，建議監測與 CYP2C8 受質藥物相關副作用的增加。

5.1.11 與ABT相關之警語及注意事項

若處方併用ABT時，所有ABT相關之警語及注意事項應被考慮。

5.1.12 乳糖

有半乳糖不耐症、總乳糖酶缺乏症，或葡萄糖-半乳糖吸收不良之罕見遺傳疾病者，則勿使用本藥品。

5.1.13 鈉

本品每錠含有少於1 mmol的鈉(23毫克)，即「不含鈉」。

5.3 操作機械能力

Linzagolix對駕駛和操作機器能力無影響或影響可被忽略。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

無Linzagolix用於懷孕女性的數據或數量有限。動物試驗顯示懷孕初期暴露Linzagolix可能增加早期懷孕流產的風險(參考章節10.3)。根據藥理作用，無法排除對妊娠的不良影響。Linzagolix 於懷孕期間禁用(參考章節 4)。若確定懷孕應立即停止治療。

6.2 哺乳

現有之藥效學/毒理學資料顯示 Linzagolix 會於乳汁排出(詳見章節 10.3)。目前尚不清楚 Linzagolix/代謝物是否於人類乳汁排出，無法排除對新生兒/嬰兒的風險。

Linzagolix於哺乳期間禁用(參考章節4)。

6.3 有生育能力的女性與男性

Linzagolix 無論併用 ABT 與否皆未顯示具避孕效果。有懷孕風險之生育能力女性，在以 Linzagolix 治療時需使用有效的非荷爾蒙避孕措施。

7 交互作用

CYP2C8受質藥品：Linzagolix會使健康受試者體內repaglinide(一種CYP2C8敏感受質藥品)的平均暴露量有接近2倍的增加。因有增加 CYP2C8 受質藥品血中濃度的風險，當需合併使用主要由 CYP2C8 代謝且屬治療濃度狹窄的藥品，如: paclitaxel、sorafenib、repaglinide (參考章節 5.1.10) 應避免與Linzagolix 一起使用。當linzagolix 與其他 CYP2C8 受質藥品併用時，建議監測其他 CYP2C8 受質藥品相關副作用的增加。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

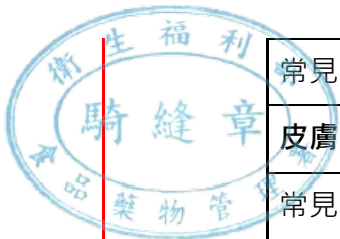
在樞紐性第三期臨床試驗中最常被報告的不良反應為熱潮紅與頭痛，而這是在使用較高劑量時較常被報告，但若併用ABT時則報告比例較低。使用Linzagolix 100 mg併用ABT、200 mg併用ABT、100 mg、200 mg治療的女性分別有5.2%、9.6%、10.1%、31%出現熱潮紅。同樣地，頭痛在高劑量時更常被回報，而併用ABT時則較不常被回報(Linzagolix 100 mg併用ABT、200 mg併用ABT、100 mg、200 mg治療的女性分別為1.4%、2.4%、4%、6.2%)。發生不到3%的其他不良反應如下列表。

不良反應列表

與Linzagolix相關的不良反應是由兩個樞紐性第三期試驗數據所匯總，其中包括828名接受Linzagolix的子宮肌瘤病人和209名接受安慰劑的病人，為期長達6個月。這些不良反應列於表1中。

表1列出的不良反應依照頻率與MedDRA器官系統類別進行分類。在每個頻率分組中，不良反應係依據嚴重程度遞減的順序呈現。頻率定義為極常見($\geq 1/10$)，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 $< 1/1,000$)，極罕見($< 1/10,000$)，未知(無法從現有數據估計)。

表1：樞紐性臨床試驗之藥物不良反應				
	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg併用 ABT	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg併用 ABT
精神異常				
常見	情緒障礙症a/*	情緒障礙症a/* 性慾減少	情緒障礙症a/* 性慾減少	情緒障礙症a/* 性慾減少
不常見	性慾減少			
神經系統異常				
常見	頭痛	頭痛	頭痛	頭痛
血管障礙				
極常見	熱潮紅		熱潮紅	
常見		熱潮紅		熱潮紅 高血壓
不常見	高血壓	高血壓	高血壓	
胃腸系統異常				
常見		噁心/嘔吐 上腹痛	噁心/嘔吐 便秘	噁心/嘔吐
不常見	上腹痛		上腹痛	便秘
肝膽系統異常				



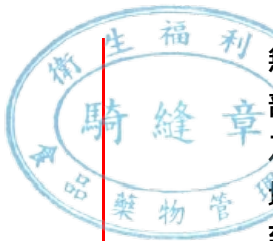
常見	肝臟酵素升高*	肝臟酵素升高*	肝臟酵素升高*	肝臟酵素升高*
皮膚與皮下組織異常				
常見	多汗		多汗 夜間盜汗	
不常見	夜間盜汗			夜間盜汗
骨骼肌肉與結締組織異常				
常見	關節痛	骨質密度減少*	關節痛 骨質密度減少*	關節痛
不常見	骨質密度減少*			骨質密度減少*
生殖系統與乳房的異常				
常見	陰道出血b/* 骨盆疼痛 月經出血模式 改變c/*	陰道出血b/* 骨盆疼痛	陰道出血b/* 骨盆疼痛 外陰陰道乾燥	陰道出血b/* 骨盆疼痛 月經出血模式 改變c/*
不常見	外陰陰道乾燥	外陰陰道乾燥 月經出血模式 改變c/*	月經出血模式 改變c/*	
全身性的障礙和投與部位狀況				
常見	乏力			
不常見			乏力	乏力
ABT: 每日使用estradiol 1 mg與norethisterone acetate 0.5 mg錠劑一次。 *更多資訊請參考章節5.1及本章節「特定不良反應的敘述」。 a情緒障礙症(mood disorder)包含情緒波動、情感不穩定、情緒失調(emotional disorder)、易怒、情緒改變、焦慮、憂鬱、情緒低落的報告。 b陰道出血包含陰道出血、不定期出血、經血過多、月經不定期與過多及子宮出血的報告。 c月經出血模式改變包含月經延遲、不規則經期與閉經的報告。				

特定不良反應的敘述

[情緒障礙症]：

最常見之情緒障礙不良反應為情緒波動，在所有Linzagolix劑量組中有高達1.5%受試者被報告。情感不穩定與焦慮則在0.6%受試者被報告。焦慮僅被報告於200 mg併用或不併用ABT的組別。憂鬱、情緒低落的報告並不常見。在第二或第三期臨床研究中，每個Linzagolix治療組皆不超過1名受試者被報告憂鬱或情緒低落。具體建議請參考章節5.1。

[肝臟酵素升高]



無症狀的肝臟酵素增加曾被報告，其主要為丙氨酸和天冬氨酸轉氨酶(ALT與AST)，大部分是屬於低度的增加且通常在繼續治療期間會回復正常。Linzagolix治療組中，ALT及/或AST升高之發生率不到3%。約1%的受試者其ALT/AST約是3倍於正常上限值的增加，以Linzagolix 200 mg或Linzagolix 200 mg併用ABT的組別增加最高。未觀察到併發膽紅素增加。具體建議請參考章節5.1。

[骨質密度改變]

透過DXA掃描評估Linzagolix對骨質密度的影響，在兩個第三期臨床試驗中觀察到隨著劑量與時間的影響，併用ABT則減緩骨質密度流失(請見表2)。

使用200 mg劑量者，骨質密度改變最明顯；治療六個月後，分別有55%和4%的病人被觀察到腰椎骨質密度較基值平均下降> 3%及> 8%。使用Linzagolix 100 mg、100 mg併用ABT、200 mg併用ABT治療十二個月後，分別有38% 和7%、16%和0%、27%和1%的病人腰椎骨質密度較基值平均下降> 3%和> 8%。

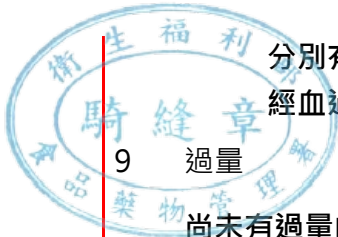
表2：PRIMROSE 1、2試驗中，治療第24及52週時腰椎骨質密度相對於基值變化>3% 和 >8%之病人比例

	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg併用 ABT	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg併用 ABT
治療第24週				
骨質密度 CfB>3% / >8%之受試者 百分比(%)	36 / 3	20 / 0	55 / 4	26 / 1
治療第52週				
骨質密度 CfB>3% / >8%之受試者 百分比(%)	38 / 7	16 / 0	-*	27 / 1
ABT: 每日使用estradiol 1mg與norethisterone acetate 0.5 mg錠劑一次。 CfB: 相對基值的改變量。 *單獨使用 Linzagolix 200 mg 的研究最長為期 6 個月。				

治療結束後六個月，所有治療組之骨質密度皆增加，代表其部分恢復。具體建議請參考章節3.1、章節5.1，更多詳細資訊請參考章節12。

[陰道出血]

使用Linzagolix治療期間曾有陰道出血(包含陰道出血、子宮出血、不定期出血、經血過多、月經不定期與過多)被報告。常發生的不良反應為陰道出血、不定期出血、經血過多，分別發生於13位(1.6%)、11位(1.3%)、5位(0.6%)。與未併用ABT的組別(1%)比較，陰道出血常發生於Linzagolix 100 mg及併用ABT的200 mg組別(高達2.4%)。Linzagolix 100 mg、100 mg併用ABT、200 mg、200 mg併用ABT治療的組別中，



分別有3位(1.5%)、3位(1.4%)、有1位(0.5%)、4位(1.9%)被回報不定期出血，被回報經血過多的分別有1位(0.5%)、1位(0.5%)、2位(1.0%)、1位(0.5%)。

9 過量

尚未有過量的案例被報告。若發生過量，病人應被密切監測及採取症狀性及支持性療法。併用ABT的女性，使用過量雌激素與黃體素可能導致荷爾蒙相關症狀，包含但不限於噁心、嘔吐、乳房脹痛、腹痛、嗜睡、疲倦與消退性出血 (withdrawal bleeding)。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Linzagolix為一選擇性、非胜肽類促性腺激素釋放激素(GnRH)受體拮抗劑，透過競爭性結合腦下垂體中的GnRH受體抑制內生性GnRH信號傳導，進而調節下視丘-腦下垂體-生殖腺軸。

10.2 藥效藥理特性

對腦下垂體及卵巢激素之作用：

Linzagolix會造成黃體激素(LH)與濾泡刺激素(FSH)呈現劑量依賴性抑制作用，導致血中雌激素與黃體素的濃度降低。在第三期臨床試驗中，有在使用Linzagolix 200 mg後觀察到第4至24週血清中的雌激素被完全抑制 (中位數 < 20 pg/mL)；而使用Linzagolix 100 mg、100 mg併用ABT、200 mg併用ABT，則在第4至52週觀察到部分抑制，其血清中雌激素之中位數落在20至60 pg/mL。維持黃體素濃度 ≤ 3.1 ng/mL 部分，使用Linzagolix 200 mg組中有 83%的女性可維持24週；使用Linzagolix 100 mg組，則有 68%的女性可維持52週；而Linzagolix 100 mg併用ABT組、或200 mg併用ABT組，則有 90%的女性可維持 52 週。

心臟電生理學：

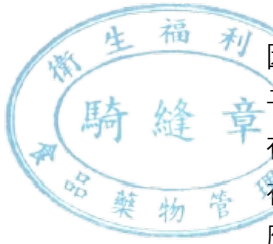
在一個隨機、開放、安慰劑與對照組、單劑量、交叉性設計之 QTc 試驗中評估了Linzagolix 對 QTc 間期的影響。48 位健康女性使用單劑量200 mg Linzagolix (治療目標暴露量)、單劑量700 mg Linzagolix (超過治療目標暴露量)、單劑量400 mg moxifloxacin (對照組)或安慰劑。結果顯示Linzagolix 200 mg及700 mg對心率校正QT間期的延長具邊際效應，給藥後第 3 小時觀察到的最大平均值分別為8.34 毫秒 (90% CI 6.44 - 10.23)及 9.92 毫秒 (90% CI 8.03 - 11.81)。根據 QTc 延長的幅度、後續濃度影響模型及 QT 次間期 (JTpeakc)，所觀察到的影響未被認為具有臨床相關性。QT 試驗中預估之最高穩定狀態濃度是由健康受試者估算，未將現有疾病所導致的未結合態 Linzagolix 暴露量增加納入考量(請見章節 11)。

血脂參數改變：

在 Linzagolix 治療期間及停藥後 3 個月內，研究每三個月評估一次空腹血脂(HDL 高密度脂蛋白、LDL 低密度脂蛋白、總膽固醇、TG 三酸甘油酯)，所有 Linzagolix 治療組別之 LDL、HDL、TG 皆有所增加 (LDL 通常上升幅度少於 15%，TG 則少於 20%)，且此變化在僅使用 Linzagolix者更為明顯。這些增加從第 12 週開始變得明顯，血脂參數在治療 52 週後大致趨於穩定。停用 Linzagolix 後，血脂值在停藥後 12 週出現回復基值的趨勢，但相較治療前基值仍略高(請見章節 5.1)。

10.3 臨床前安全性資料

生殖與發育毒性：



因作用機轉的緣故，在大鼠生育研究中Linzagolix能防止受孕並減少著床；在大鼠及兔子的胚胎-胎兒研究中造成了胚胎-胎兒死亡、總窩數損失或終止妊娠。

在大鼠研究中未觀察到致畸作用及對產前和產後發育的不良影響。

在大鼠和兔子的主要胚胎發育研究中，針對生殖功能和胚胎-胎兒發育之無可見不良反應劑量(NOAE)分別顯示為100 mg/kg和3 mg/kg的Linzagolix(分別相當於人體基於AUC之最大建議劑量之5.9與0.004倍)。

哺乳：

Linzagolix顯示會被分泌到大鼠的乳汁。給藥後96小時，乳汁中的放射性濃度低於血漿中的放射性濃度(小於0.3倍)。

致突變性：

一系列標準體外和體內測試顯示，沒有具潛在致突變性或臨床相關基因毒性之證據。

致癌性：

在轉基因Tg RasH2小鼠中進行26週的致癌性研究中評估Linzagolix的致癌性，無證據表明Linzagolix在最高劑量500 mg/kg (相當於人體基於AUC之最大建議劑量的13.2倍)時會誘發致癌性。

在一項為期2年的大鼠致癌性研究中，觀察到中劑量(50 mg/kg)和高劑量(500 mg/kg)組有較高的子宮內膜腺癌發生率(相當於人體基於AUC之最大建議劑量的9.6及6.8倍)，而僅觀察到在中劑量(50 mg/kg) (相當於人體基於AUC之最大建議劑量的9.6倍)有略高的乳腺癌發生率。這些發現的臨床相關性仍未明。

卵巢與子宮(小鼠)或卵巢及雌性乳腺(大鼠)的非致癌性組織病理學發現被認為與Linzagolix的藥理作用有關。

11 藥物動力學特性

吸收：

口服單劑量 100 mg 或 200 mg 後，Linzagolix 迅速被吸收，約可在給藥後 2 小時達到最高血中濃度。Linzagolix 顯示具與劑量相關之線性藥物動力學，且在穩定狀態時無明顯蓄積。

Linzagolix 200 mg 與高脂餐點併用，食物似乎會延遲並略微降低最高血漿濃度，此與高脂餐點延遲胃排空之現象相符，但食物並未對暴露程度造成影響，故不被認為具有臨床意義。

分佈：

Linzagolix 與血漿蛋白，特別是白蛋白，具有高度結合性(> 99%)，且 linzagolix 不會分佈到紅血球中。連續口服 7 天 linzagolix 100 mg 或 200 mg 後的分佈體積(Vd/F)分別為 11.067 L (CV: 20.4%)和 11.178 L (CV: 11.8%)。

生物轉化：

在血漿、尿液及糞便中檢測到 linzagolix 有多達 7 種代謝物；人類血漿中最主要的成分為原型 linzagolix。Linzagolix 同時也是尿液和糞便中的主要成分之一。所測得所有血漿中代謝物的含量皆小於 linzagolix 總相關暴露量的 10%。

排除：

給予 linzagolix 多劑量後，體內半衰期約為 15 小時。Linzagolix 主要經由尿液排出，約三分之一藉由糞便排除。給予linzagolix 100 mg 和 200 mg 多劑量後，linzagolix 之幾何平均擬似清除率(CL/F)分別為 0.522 L/h (CV：20.1%)和 0.499 L/h (CV: 15.2%)。

特殊族群：

群體藥物動力學分析顯示，年齡並不會對 linzagolix 的暴露量造成重大影響；相對於高加索族群受試者，黑人受試者的 CL/F 則減少了 22.5%；不過，黑人受試者與高加索族群受試者之



linzagolix 安全性資料是相似的。

根據群體藥物動力學分析顯示，體重會影響 linzagolix 的藥物動力學。體重 52.4 kg (第五百分位數)的病人，預期其 CL/F 會比體重 70 公斤的病人低 19.2%；體重 112 kg (第九十五百分位數)的病人之 CL/F 則比體重 70 公斤的病人高 42%。然而，在樞紐性第三期臨床試驗的次族群分析中，並未顯示出此些病人之安全性及有效性具臨床相關差異，因此建議不需調整劑量。

[肝功能不全]

在一項針對肝功能不全(輕度 Child-Pugh A、中度 Child-Pugh B及重度 Child-Pugh C)的女性受試者投與單劑 200 mg Linzagolix 的臨床研究顯示，肝功能不全並未對血漿總 linzagolix 暴露量造成相關影響。而輕度、中度肝功能不全亦未對未結合態 linzagolix 造成明顯影響，故輕度或中度肝功能不全病人無需調整 linzagolix 的劑量(請見章節 3.3)。Linzagolix 不應用於患有重度肝功能不全(Child-Pugh C)的女性，因為有觀察到血漿中未結合態 linzagolix 的平均暴露量高出 2 至 3 倍(請見章節 5.1)。

[腎功能不全]

在一項以肌酸酐清除率評估腎絲球過濾率(GFR)、針對腎功能不全(輕度、中度、重度和末期腎臟疾病)的女性受試者進行之臨床試驗，結果顯示單次服用 200 mg Linzagolix 後，腎功能不全並未對血漿總 linzagolix 暴露量造成相關影響。與腎功能正常的健康受試者相比，輕度腎功能不全女性的血漿未結合 linzagolix $C_{max,u}$ 、 AUC_{u0-t} 和 AUC_{u0-inf} 分別增加了 30%、32% 和 33%；因不能排除長期使用後之潛在的安全性疑慮，建議監測輕度腎功能不全女性的不良反應(請見章節 5.1)，但可不需調整 linzagolix 的劑量(請見章節 3.3)。Linzagolix 不應用於患有中度、重度腎功能不全或末期腎臟疾病的女性，因為曾觀察到未結合態 linzagolix 之平均暴露量增加約 1.5 倍(中度腎功能不全)與 2 倍(重度腎功能不全與末期腎臟疾病)(請見章節 5.1)。

12 臨床試驗資料

在兩項第三期隨機、雙盲安慰劑對照試驗中(PRIMROSE 1及PRIMROSE 2，分別收錄511及501位女性)評估Linzagolix的有效性，PRIMROSE 1於美國執行，而PRIMROSE 2主要於歐洲執行且其中約10%受試者來自美國，這些試驗基本上採用52週治療及24週治療後追蹤的重複性試驗設計，尚無超過52週治療的療效或安全性數據。

符合資格的病人須具大量月經出血(HMB月經出血量(MBL)大於80毫升)及經超音波確認有至少一個 ≥ 2 公分肌瘤且無 > 12 公分肌瘤。由鹼性血紅素測試法量測月經出血量。

女性之平均年齡為42歲(範圍從20歲至58歲)，平均身體質量指數為 29.9 kg/m^2 (範圍從16.8至58.6)，約34.5%為黑人、63.5%為白人、2%為其他種族。除HMB外，最常被報告之症狀為腹痛(67.9%)、腹部壓力(52.5%)、經期較久(50.4%)、下背痛(50.2%)、頻尿(34.5%)、性交疼痛(27.7%)。子宮體積中位數為 241 cm^3 (範圍32至 2075 cm^3)，而肌瘤體積中位數為 53 cm^3 (範圍0至 1142 cm^3)。幾乎所有女性(99.7%)都有至少一個 ≥ 2 公分肌瘤且97.5%為FIGO 1-6型。

受試者隨機被分配至五種治療中的一組：安慰劑組、Linzagolix 100 mg組、Linzagolix 200 mg組、Linzagolix 100 mg併用ABT組(estradiol 1 mg/ norethisterone acetate 0.5 mg)、Linzagolix 200 mg併用ABT組，每組皆每日使用治療一次。除了PRIMROSE 1外，分配至安慰劑組或Linzagolix 200 mg組的受試者在24週後轉換成Linzagolix 200 mg併用ABT。其中PRIMROSE 1有50%的安慰劑組受試者繼續使用安慰劑至52週。

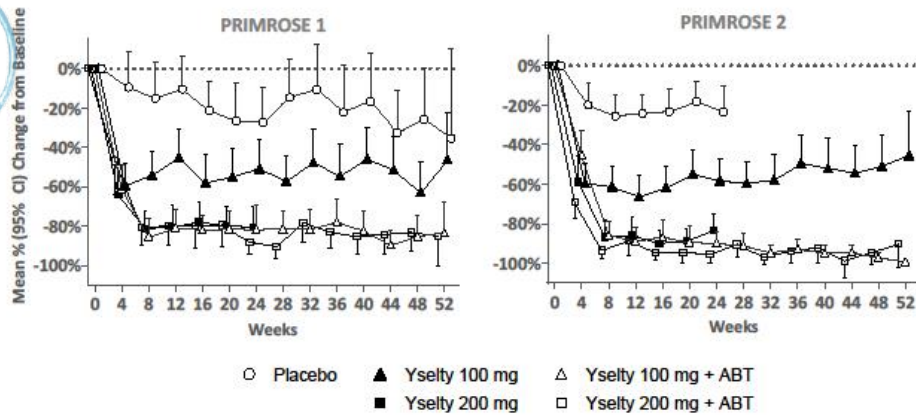
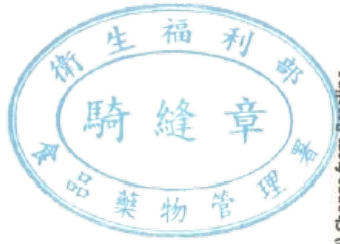
主要療效指標為達成療效反應:其定義為在第24週前最後28天內月經出血(MBL) ≤ 80 毫升且較基值減少 $\geq 50\%$ 。相較於安慰劑組，於第24週發現無論是否併用ABT的Linzagolix治療者皆有更高比例的女性達成 MBL 降低的反應標準。在PRIMROSE 1試驗中，在使用Linzagolix 100 mg、100 mg併用ABT、200 mg、200 mg併用ABT的組別，有反應的比例分別為56.4%、66.4%、71.4%、75.5%；在PRIMROSE 2試驗則分別為56.7%、77.2%、77.7%、93.9%(表3)。在第52週時，使用Linzagolix 100 mg、100 mg併用ABT、200 mg併用ABT的有反應的比例在PRIMROSE 1試驗中分別為57.4%、79.9%、87.9%，在PRIMROSE 2試驗中則分別為53.2%、91.3%、91.6%。

表3：第24週有反應者(月經出血量減少)之數據

試驗	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
治療	安慰劑	Linzagolix				安慰劑	Linzagolix			
		100 mg	100 mg +ABT	200 mg	200 mg +ABT		100 mg	100 mg +ABT	200 mg	200 mg +ABT
個案數 N	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
有反應者百分比 (95%CI) ^{1,2}	35.0 (25.8, 45.0)	56.4 (45.8, 66.6)	66.4 (56.6, 75.2)	71.4 (61.8, 79.8)	75.5 (66.0, 83.5)	29.4 (20.8, 39.3)	56.7 (46.3, 66.7)	77.2 (67.8, 85.0)	77.7 (68.4, 85.3)	93.9 (87.1, 97.7)
¹ 有反應者為月經出血量 ≤ 80 毫升且較基值減少 $\geq 50\%$ 之女性。 ² Clopper-Pearson 95% CI。以種族為分層因子的Cochran–Mantel–Haenszel檢定對安慰劑之勝算比其p-values為 ≤ 0.003 。 ABT: estradiol 1 mg/ norethisterone acetate 0.5 mg										

隨時間變化之平均月經出血量減少百分比如圖1所示，以Linzagolix 100 mg治療在4週內可達月經出血減少約60%之最大效果，以Linzagolix 100 mg併用ABT或200 mg併用/不併用ABT在8週內可達月經出血量減少約80至95%之最大效果，這些減少持續長達52週。

圖1：至52週每28天的月經出血量平均變化百分比

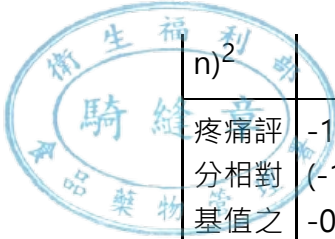


在兩個樞紐性第三期試驗中，相較於安慰劑組，Linzagolix治療組在治療24週後被觀察到次要指標有所改善(表4)，包括女性閉經比例增加、疼痛評分降低、貧血病人(基值血紅素<12 g/dL)之血紅素增加以及健康相關生活品質評分增加，這些改善在Linzagolix 200 mg(無論是否併用ABT)及100 mg併用ABT的組別比Linzagolix 100 mg的組別更為明顯。

無論是否併用ABT的 Linzagolix 100 mg組別和併用ABT的Linzagolix 200 mg組別在第24 週對次要指標的改善通常得以維持至治療52週後。在治療24週後，只有未併用ABT的200 mg Linzagolix組別子宮及肌瘤體積皆顯著且持續性地減少。在PRIMROSE 1與2試驗中，子宮體積分別減少31%及43%，而肌瘤體積則分別減少43%與49%。未併用ABT的Linzagolix 200 mg組別在ABT加入6個月後，子宮與肌瘤平均體積往基值體積增加。

表4：第24週之次要指標

試驗	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
治療	安慰劑	Linzagolix				安慰劑	Linzagolix			
		100 mg	100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT		100 mg	100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT
個案數 N	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
閉經女性百分比 (95% CI) ¹	21.4 (13.9, 30.5)	38.3 (28.5, 48.9)	42.1 (32.6, 52.0)	60.0 (50.0, 69.4)	57.8 (47.7, 67.6)	11.8 (6.2, 19.6)	34.0 (24.7, 44.3)	63.4 (53.2, 72.7)	70.9 (61.1, 79.4)	80.6 (71.4, 87.9)
血紅素相對基值之平均變化量 -g/dL (SD,	0.30 (1.57, 45)	1.36 (1.82, 42)	1.87 (1.57, 52)	2.22 (1.58, 53)	2.00 (1.60, 50)	0.38 (1.69, 43)	1.36 (1.50, 49)	1.88 (1.58, 45)	2.10 (1.77, 46)	2.27 (1.43, 47)



n) ²										
疼痛評分相對基值之平均變化量估值 (95% CI) ³	-1.06 (-1.74, -0.37)	-2.70 (-3.38, -2.02)	-3.11 (-3.81, -2.41)	-3.85 (-4.47, -3.23)	-3.68 (-4.34, -3.01)	-0.44 (-1.14, 0.27)	-1.61 (-2.35, -0.88)	-1.91 (-2.64, -1.18)	-2.55 (-3.25, -1.84)	-2.27 (-3.00, -1.55)
子宮體積相對基值之平均比率估值 (95% CI)	1.02 (0.91, 1.15)	0.83 (0.74, 0.94)	1.06 (0.94, 1.20)	0.69 (0.62, 0.77)	0.92 (0.82, 1.03)	1.04 (0.92, 1.17)	0.85 (0.75, 0.96)	0.88 (0.77, 0.99)	0.57 (0.50, 0.64)	0.80 (0.71, 0.91)
肌瘤體積相對基值之平均比率估值 (95% CI)	0.95 (0.75, 1.19)	0.75 (0.60, 0.94)	0.98 (0.77, 1.24)	0.57 (0.46, 0.70)	0.88 (0.70, 1.09)	1.04 (0.84, 1.29)	0.85 (0.68, 1.06)	0.93 (0.75, 1.17)	0.51 (0.41, 0.63)	0.79 (0.63, 0.99)
HRQL 評分相對基值之平均變化量估值 (95% CI) ⁴	15.5 (9.4, 21.6)	26.1 (20.0, 32.2)	37.2 (31.0, 43.5)	35.5 (29.8, 41.1)	34.2 (28.3, 40.1)	10.3 (4.0, 16.6)	20.6 (14.1, 27.2)	22.9 (16.4, 29.5)	30.2 (23.9, 36.5)	30.7 (24.2, 37.1)

1 閉經定義為透過鹼性血紅素測試法無偵測到月經出血(不包含點狀出血或月經出血<1至3毫升) 連續35天且直至治療結束長達24週。

2 針對基值貧血(血紅素<12 g/dL)的女性。n代表第24週時無數據缺漏的女性數量。

3 疼痛以數字0至10分評估計算量表(NRS)。

4 健康相關生活品質(HRQL)評分為驗證之子宮肌瘤症狀-生活品質(UFS-QoL)問卷的一部分，分數為0至100，較高的分數代表較佳的健康相關生活品質。本基值約為40。

ABT: estradiol 1 mg/ norethisterone acetate 0.5 mg; SD: 標準差; CI:信賴區間

在基值、治療中(第24及52週)與結束治療後六個月(第76週)之骨質密度係以DXA掃描儀量測，具骨質疏鬆重大風險、曾有或已知有骨質疏鬆或其他代謝性骨病變之受試者被排除於PRIMROSE 1及PRIMROSE 2試驗。

第24及52週觀察到平均骨質密度所減少的百分比具有劑量依賴性與時間依賴性，且受ABT的併用而減緩(表5)。

第24週時，使用Linzagolix 200 mg總體雌激素受抑制的女性具有最明顯的骨質密度改變(-3.70%)，此治療方案未持續超過6個月(請見章節3.1)。以其他方式治療的女性骨質密度改變較不明顯：以Linzagolix 100 mg、100 mg併用ABT、200 mg併用ABT治療者分別為-1.99%、-0.96%、-1.13%。

第52週時，相對基值的平均變化百分比顯示骨質密度流失速率減少：以Linzagolix 100 mg、100 mg併用ABT、200 mg併用ABT治療者分別為-2.36%、-0.93%、-1.61%。如何認定治療引發骨質密度流失的程度具臨床意義，尚未被良好地建立且將視個別女性而定，但整體而言大約3%或以上的骨質密度流失就必須被審慎評估與監測。在評估個別女性的骨質密度流失和繼續治療的利益風險時，將個別女性的基值骨質密度、年齡、骨質疏鬆風險總體狀況納入考量是很重要的。

停止治療後24週，大多數病人腰椎骨質密度完全或部分恢復：PRIMROSE 1中使用Linzagolix 100 mg、100 mg併用ABT、200 mg併用ABT分別為53%、52%、64%，在PRIMROSE 2試驗中則分別為59%、80%和67%。

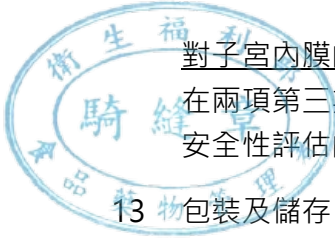
女性治療超過12個月的骨質密度損失程度與速度目前尚不清楚。

表5：在PRIMROSE 1與2試驗中，治療24及52週後腰椎骨質密度平均相對基值變化(CfB)百分比

	安慰劑	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg併用 ABT	Linzagolix 200 mg *	Linzagolix 200 mg併用 ABT
治療24週					
受試者人數	130	121	122	138	127
平均CfB百分比	0.46	-1.99	-0.96	-3.70	-1.13
95% CI	0.06; 0.85	-2.47; -1.50	-1.45; -0.48	-4.18; -3.22	-1.60; -0.66
治療52週					
受試者人數	19	93	84	-	97
平均CfB百分比	-0.83 **	-2.36	-0.93	-	-1.61
95% CI	-2.08; 0.42	-3.10; -1.63	-1.40; -0.47	-	-2.22; -0.99

* Linzagolix 200 mg研究時程長6個月。

** 安慰劑組在PRIMROSE 1試驗僅研究12個月。



對子宮內膜的影響

在兩項第三期試驗中，在基值、第24週及第52週時對部分病人進行子宮內膜組織切片作為研究安全性評估的一部分，結果未引發任何安全性疑慮。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

每片PVC-PVDC/鋁箔片含14顆膜衣錠。

每盒中含28顆膜衣錠(兩片各含14顆膜衣錠之鋁箔片)或84顆膜衣錠(六片各含14顆膜衣錠之鋁箔片)。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

儲存於25°C以下。

15 其他

任何不使用的藥品或廢棄物應依當地規範丟棄。

製造廠

Patheon Inc.

111 Consumers Drive, Whitby, Ontario, Canada, L1N 5Z5.

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