保妊康®匣式注射溶液 150 國際單位/0.18 毫升 衛署菌疫輸字第 000833 號
PUREGON® 150 I.U./0.18ML SOLUTION FOR INJECTION

保妊康®匣式注射溶液 300 國際單位/0.36 毫升 衛署菌疫輸字第 000725 號
PUREGON® 300 I.U./0.36ML SOLUTION FOR INJECTION

保妊康®匣式注射溶液 600 國際單位/0.72 毫升 衛署菌疫輸字第 000726 號
PUREGON® 600 I.U./0.72ML SOLUTION FOR INJECTION

保妊康®匣式注射溶液 900 國際單位/1.08 毫升 衛署菌疫輸字第 000834 號
PUREGON® 900 I.U./1.08ML SOLUTION FOR INJECTION

本藥限由醫師使用

1. 組成成份：

每支注射匣含淨劑量為 150/300/600/900 國際單位基因重組濾泡刺激激素(FSH)(follitropin beta)之活性於 0.18/0.36/0.72/1.08 毫升溶液中。
注射溶液含由中國倉鼠卵細胞系列的基因工程方法所製造的基因重組濾泡刺激激素(FSH)(follitropin beta)之活性成份的濃度為 833IU/ml 的注射液劑。其 FSH 活性相當於 83.3 微克之蛋白質（每毫克蛋白質約等於 10,000 I.U.之 FSH 的特定生體生物活性）。
有關所有賦型劑組成請見 5.1 段。

2. 劑型

注射劑 。無色透明溶液。
注射匣設計，其設計成可與注射筆配合使用。

3. 臨床特性

3.1 適應症

女性方面

保妊康適用於以下臨床情況的女性不孕症治療：

- 無排卵症（包括多囊性卵巢病患，PCOD），且對 clomifene citrate 之治療無反應之婦女。
- 受控制下之卵巢過度刺激，誘導多個濾泡發育，應用在各種人工協助生殖計劃。

男性方面

- 因促性腺激素分泌不足所引起的精子生成不足症。

3.2 用法用量

使用保妊康治療最先必須在具有治療生育問題經驗的專業醫師監視下執行。

劑量

在使用注射筆時，應瞭解到注射筆是一精密儀器，可準確的送出設定的劑量，與一般傳統注射針筒比較之下，以注射筆可以給予平均 18%較高量的 FSH。若同一療程中交替使用注射筆及傳統針筒時，此項差異特別重要，尤其是將傳統針筒換為注射筆時，可能需要降低劑量，以避免給予太高的劑量。

女性的劑量

卵巢對外源性促性腺激素的反應因人及當時的使用狀況而異。因而無法設定一個統一的劑量表。故劑量應依卵巢的反應做個別調整，這須要以超音波及測定雌激素濃度加以監控。
臨床研究比較保妊康與泌尿濾泡刺激素顯示保妊康較為有效－使用較低總體劑量且在較短時間內達到需求的排卵前期狀態。因此使用保妊康比起泌尿濾泡刺激素需要較少劑量，不僅是為了促成濾泡生長，也為了減低不必要的卵巢過度刺激。
Puregon®之臨床經驗是依據在兩種適應症達三個治療週期而定。在 IVF 方面的整體經驗顯示一般而言其治療成功率在前四次維持穩定隨後逐漸降低。

- 無排卵症

連續的治療計劃建議量是開始每日 50IU 的保妊康。起始劑量至少維持七天。若卵巢無反應，逐漸增加每日劑量至濾泡生長及／或血漿雌激素濃度顯示已達足夠之藥效反應。以雌激素濃度每日增加 40～100%為理想。維持此一劑量至達到排卵前狀態。當超音波顯示主要的濾泡直徑至少為 18mm 及／或血漿雌激素濃度達到 300～900 picograms/ml (1000～3000 pmol/L)時表示已達到排卵前狀態。一般經 7～14 天治療可達到此狀態。此時停用 Puregon®並投予人類絨毛膜性腺刺激素(hCG)以誘導排卵。
若有反應之濾泡數目太高或雌激素濃度增加太快，即連續二或三天每天增加超過一倍時，每日劑量應予降低。
由於超過 14mm 之濾泡會造成受孕，大於 14mm 之多發性排卵前濾泡有多胎妊娠之危險性。此時不應使用 hCG 且避免受孕以防發生多胎妊娠。

- 受控制下的卵巢過度刺激使用於各種人工協助生殖技術

目前採用不同的刺激計劃表。建議至少以 100－225IU 為最初四天的起始劑量。隨後依卵巢反應個別調整劑量。臨床實驗顯示投予 6 至 12 天 75～375 I.U.的維持劑量範圍已足夠，唯可能需較長的治療時間。
Puregon®可單獨投予，或與 GnRH agonist 或 antagonist 合併投予以預防早發性黃體化。當使用 GnRH agonist 時，保妊康的總體使用劑量需求較高以便達到適當的濾泡反應。
卵巢反應可藉超音波及測定血漿雌激素濃度加以監控。當超音波的評估顯示已出現至少 3 個 16～20mm 的濾泡，且證明有很好的雌激素反應，每一個直徑大於 18mm 的濾泡所產生的血漿濃度約為 300-400 picogram/ml (1000-1300 pmol/l)，則投予 hCG 誘導濾泡進行最後的成熟階段。在 34～35 小時後取卵。

男性的劑量

每週投與保妊康的劑量應為 450IU，最好分成三次每次 150IU 與 hCG 搭配使用。本療法應持續至少 3 到 4 個月後始能達到預期的精子生成增加。如果病人在這期間未有反應，可繼續本合併療法，目前臨床經驗顯示：可能需要 18 個月或以上的治療來達到精子生成的改善。

尚無與兒童有關的適應症。

投藥方法

研發出的*匣式注射用* Puregon *溶液*可被用於 Puregon 筆中，可用於皮下注射。應交替更換注射部位以避免脂肪萎縮。
在醫師給予正確的指導前提下，患者可利用注射筆自行注射 Puregon。Puregon 的第一次注射應在醫療人員的監督下執行。

3.3 禁忌

- 對主成分或任何賦形劑過度敏感
- 卵巢、乳房、子宮、睪丸、腦下垂體或下視丘的腫瘤
- 懷孕或授乳中
- 未經診斷的陰道出血
- 原發性卵巢衰竭
- 與多囊性卵巢疾患(PCOD)無關之卵巢囊腫或卵巢腫大
- 性器官畸型無法懷孕者
- 子宮纖維瘤致無法懷孕者
- 原發性睪丸衰竭

3.4 警告及注意事項

- 應排除未受控制的非性腺方面的內分泌疾病（如甲狀腺，腎上腺或腦下垂體疾患）的出現。
- 以性腺刺激素製劑誘導排卵後所形成之懷孕，其多胎妊娠之危險性會增加。適當調整 FSH 劑量應避免多濾泡的發生，多胞胎妊娠會增加母親及胎兒的危險，在開始治療前應告知多胞胎生產可能之危險。
- 第一次注射 Puregon®應在醫療監督下進行。
- 接受人工協助生殖治療的不孕婦女，尤其是 IVF 患者常有輸卵管異常，其子宮外孕之發生率可能增高。因此早期以超音波確認該次懷孕是在子宮內是很重要的。
- 執行人工生殖技術的婦女其懷孕失敗率較正常婦女高。
- 人工生殖技術後所生產胎兒其先天性畸胎的機率可能會些微的高於自然受孕，此些微增加的比率，可能與懷孕者的特性（如:懷孕年齡、精蟲品質）及因人工生殖技術有較高懷多胞胎機率有關。並沒有文獻指出在人工生殖技術時使用性腺激素會與增加先天性畸胎機率有關聯性。
- 不想要的卵巢過度刺激:治療女性病患，應在治療前及治療當中定期以超音波評估濾泡之發育及測定雌激素的濃度。除了產生許多濾泡外，雌激素亦會迅速上昇，例如連續 2 天或 3 天內，每天成倍增加，且可能達到超高的數值。可以超音波檢查作為確定卵巢過度刺激的診斷。如發生此種不良的卵巢過度刺激（即不包括人工協助生殖計劃中之受控制下的卵巢過度刺激），應停用Puregon®。此時應避免受孕且停用hCG，因為它會引起多發性排卵及卵巢過度刺激症候群。輕度的卵巢過度刺激症候群的臨床症狀及徵兆為腹痛、噁心、腹瀉及輕至中度的卵巢及卵巢囊腫擴大。曾經有報告指出，伴隨著肝檢查時形態上的改變，暫時性的肝功能試驗異常所判定的肝功能異常是與卵巢過度刺激症候群有關。罕見之嚴重卵巢過度刺激症候群病例，有可能危及生命。其特徵為多個大卵巢囊腫（易破裂），腹水，常有胸膜積水及體重增加。在罕見的情況下，與其他性腺激素療法有關之動脈血栓現象亦有可能發生於OHSS。

- 有血栓危險因子的婦女，如有個人或家族病史，極度肥胖（身體質量指數大於 30 公斤/每平方公尺）或已發病的血栓炎，使用性腺促進素治療可能會增加靜脈或動脈血栓栓塞機率。這種情形的婦女使用 IVF 療法則須衡量其危險性與利益。然而，應該注意懷孕本身也會提高血栓發生機率。
- 保妊康因含有微量鏈黴素（streptomycin）與/或新黴素（neomycin），這些抗生素可能讓過敏者產生過敏反應。
- 男性內因性 FSH 濃度升高即為原發性睪丸衰竭的表現。此類病人對 Puregon/hCG 療法是沒有反應的。
- 男性方面：建議在初始治療後的 4 到 6 個月間作精蟲分析以評估反應。

3.5 藥物交互作用
Puregon®與 clomifene citrate 併用會使濾泡反應增強。以 GnRH 增強劑將腦下垂體減敏化後，可能須較高劑量之 Puregon®才能達到足夠之濾泡反應。

3.6 懷孕及授乳
懷孕及授乳中勿使用 Puregon®。
懷孕期間因不小心而接觸：尚缺足夠的臨床資料來排除基因重組濾泡刺激激素(FSH)(follitropin beta)的致畸作用

3.7 對駕駛及操作機械能力之影響
據觀察對駕駛及操作機械能力並無影響。

3.8 不良作用
臨床使用保妊康採肌肉下或皮下注射，可能引起注射部位的瘀血、疼痛、發紅、腫脹、發癢的局部反應常被報導(約所有治療患者之 3%)，其絕大多數為輕微和短暫且是自然發生的。全身性過敏反應包括紅斑、 蕁麻疹、疹子與搔癢則很少見(約所有治療患者之 0.1%)。
女性的治療
臨床研究顯示約有 4%接受 Puregon®治療之患者出現與卵巢過度刺激症候群相關之不良反應發生。這種情況的特定症狀已予說明（請見 3.4 段）。其餘與此症候群有關的不良反應有骨盆疼痛或/與充血、腹痛與/或脹、乳房不適(乳漲、痛與/或充血)，卵巢變大與自發性流產。這些不良反應發生率約為 1%(骨盆疼痛或腹脹)或更少。
子宮外孕及多胎妊娠之危險性略微增加。
其餘曾被報導的較常見的全身性症狀包括頭痛與噁心(少於 1%的接受 Puregon 治療者)。
在極少案例，相似於其他性腺促進素的治療，使用 Puregon/HCG 的治療可能也會與血栓栓塞有關。
男性的治療
在 Puregon/hCG 治療期間可能偶而有男性女乳與青春痘的發生。這些也是 hCG 的已知反應。
曾有一案例發現有副睪囊腫。

3.9 過量
尚無在人體方面關於Puregon®急性毒性資料，唯已知動物實驗中 Puregon®及尿萃取之促性腺激素製劑的急性毒性極低。FSH 的劑量過高可能引起卵巢的過度刺激（參考 3.4 段）。

4. 藥理特性

4.1 藥效學特性 (gonadotrophins)
藥物治療組合：性腺促激素；ATC 號碼：G03G A06
Puregon®含有基因重組之 FSH。藉重組 DNA 的技術來製造。採用經植入人類 FSH 的各次級單位基因的中華倉鼠卵巢細胞株。其基本胺基酸序列與天然之人類 FSH 相同。碳水化合物鏈的結構則已知略有不同。
FSH 是促使濾泡正常生長及成熟，製造性腺類固醇所不可或缺。在女性，體內的 FSH 濃度對濾泡發育的起始及時間，及隨後達到成熟的時機及數量極為重要。因此 Puregon®可用於若干性腺功能障礙之病例，刺激濾泡發育及製造類固醇。此外，Puregon®可在各種人工協助生殖計劃[如體外受精/胚胎植入(IVF/ET)，輸卵管內精卵植入術(GIFT)及精蟲顯微注射術(ICSI)]中促使多個濾泡的發育。以 Puregon®治療後通常投予 hCG 以誘導濾泡進行最後階段成熟，減數分裂及破裂。
在男性 FSH 不足方面，Puregon 應伴 hCG 連續使用至少 4 個月以促精子生成。

4.2 藥物動力學特性
肌肉注射或皮下投予 Puregon®後，FSH 的最大濃度約在 12 小時內達到。男性在肌肉注射 Puregon 後，相較於女性，其最高 FSH 血中濃度出現較早也較高。由於從注射部位持續釋放且排除半衰期約有 40 小時（自 12 至 70 小時不等），FSH 濃度在 24～48 小時內保持上昇。因排除半衰期相當長，重覆投予相同劑量會使 FSH 的血清濃度較投予單一劑量高出 1.5～2.5 倍，從而達到 FSH 的治療濃度。
Puregon®以肌肉及皮下投藥其藥物動力學並無顯著差異。兩者之絕對生體可用率約為 77%。基因重組 FSH 在生化方面與尿液萃取之 FSH 極為相似，其分佈，代謝及排泄方式均相同。

4.3 臨床之前的安全性資料
投予老鼠單劑量 Puregon®不會引起顯著之毒性作用。在老鼠（2 週）及狗（13 週）重覆投予人類最高劑量之 100 倍後，亦不會引起顯著之毒性反應。Puregon®在 Ames 試驗或人類淋巴球體外染色體變形試驗中未顯示有致畸胎之潛能。

5. 藥劑學特性

5.1 賦形劑
Puregon®注射劑溶液含蔗糖、檸檬酸鈉、L-methionine、polysorbate 20 及 benzyl alcohol。以氫氧化鈉及/或鹽酸調整 pH 值。

5.2 配伍禁忌
由於缺乏不相容研究，本藥品無法與其他藥品混合。

5.3 架貯期
3 年。
一旦匣式包裝的橡皮鑲嵌物已被針頭戳過，使用期限則僅剩最多 28 天。

5.4 儲存時注意事項
勿放置於兒童可看到與觸及處。
勿使用已過包裝所載 "EXP"的有效期限的 Puregon。
在藥商處的儲存
儲存於冰箱 2-8℃中，不可冷凍。
在患者處的儲存
在此有二個選擇：
儲存在於冰箱 2-8℃中，不可冷凍。
儲存於 25℃以下，最長 3 個月。
將匣式包裝保存於外盒中。

5.5 容器的特性及內容物
*每盒*含一支充有保妊康注射匣，及 3 支（150IU 的注射匣）、6 支（300 與 600IU 的注射匣）或 9 支（900IU 的注射匣）針頭，注射匣由無色 classI 水解玻璃及一邊橡膠擋塞與另一邊鋁外環內鑲橡皮物組成。
匣式包裝中含有每毫升 833IU 活性的卵泡刺激素水溶液，每淨劑量 150IU 的注射匣至少含有 225IU，體積 0.27 毫升。每淨劑量 300IU 的注射匣至少含有 400IU，體積 0.48 毫升。每淨劑量 600IU 的注射匣至少含有 700IU，體積 0.84 毫升。每淨劑量 900 IU 的注射匣至少含有 1025IU，體積 0.230 毫升。

5.6 使用與丟棄時特別注意事項
若溶液中含有顆粒或混濁時，請勿使用。
在*匣式注射用* Puregon *溶液*的設計是與 Puregon 注射筆同時使用，應小心遵循注射筆的使用說明。在注射前，應移除匣式氣泡(請參閱注射筆的使用說明)。
空的匣式包裝不可再重新填充。
Puregon 匣式包裝的設計，不容許任何其他藥物在匣式包裝中混合。
在注射後，立即丟棄使用過之針頭。
在治療療程的最後一次注射後，丟棄匣式包裝(包括剩下的容量)。

製造廠：N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, The Netherlands 授權下列藥廠製造包裝:
製劑製造廠：Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co, KG., Schutzenstrasse 99/101, D-88212 Ravensburg, Germany
外包裝廠：Organon Ireland Ltd., Drynam Road, Swords, Co. Dublin, Ireland.

藥　　商：先靈葆雅企業股份有限公司
台北市民權東路 3 段 4 號 9 樓
電　　話：(02) 2509-6828
本仿單修訂日期：2007 年 4 月

Organon
Schering-Plough