



"亞培"得胎隆膜衣錠10毫克

Duphaston film-coated tablet 10mg

衛署藥輸字 第 025539 號

須由醫師處方使用

版本日期 2022-08-30

1 性狀

1.1 有效成分及含量

10 mg dydrogesterone

1.2 賦形劑

錠劑體：lactose monohydrate, hypromellose, maize starch, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate,

膜衣層：hypromellose, macrogol 400, titanium dioxide (E171)。

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

"亞培"得胎隆膜衣錠是圓形、雙凸面、截痕白色膜衣錠，口服投與，其中一面刻有"155" (大小 7 毫米)，每錠含 10 毫克 dydrogesterone。截痕線為便於折碎吞服，並非用於等分劑量。

2 適應症

原發性及續發性閉經，經期疾患、痛經、行經延遲及先兆性和習慣性流產。

人工生殖治療時之黃體期補充。

說明：

(1). 荷爾蒙補充療法 (Hormone replacement therapy)

針對婦女因自然或外科手術造成停經但具有完整子宮者，用於抵消荷爾蒙補充療法時非對抗性的雌激素對子宮內膜的作用。

(2). 黃體素不足

- 治療經痛
- 治療子宮內膜異位症
- 治療續發性閉經
- 治療經期不規則
- 治療功能性異常子宮出血
- 治療經前症候群
- 治療黃體素不足引起之先兆性及習慣性流產
- 治療因黃體素不足所導致的不孕症

3 用法及用量

3.1 用法用量

請確實依您的醫師指示服用"亞培"得胎隆膜衣錠。若您有任何疑問，請向醫師或藥師諮詢。

若您忘記服用您的錠劑, 請勿服用兩倍劑量來補償。若您需要進一步資訊, 請向醫師或藥師諮詢。

3.3 特殊族群用法用量

荷爾蒙補充療法：

- 與連續順序性 (continuous sequential) 雌激素療法併用時, 於28天月經週期中連續服用14天, 每天服用10 mg 的dydrogesterone。
 - 與週期性雌激素療法併用時, 於雌激素治療時最後的12-14天, 每天服用10 mg的dydrogesterone。
 - 若內膜切片或超音波顯現出不當的黃體素性的反應, 應處方投與20 mg 的dydrogesterone
- 經痛：月經週期第5天至25天中, 每次10mg, 每日2次。
- 子宮內膜異位症：月經週期第5天至25天中, 或者連續地, 每次10mg, 每日2或3次。
- 功能不良性出血：連續5至7天, 每日2次, 每次10mg (抑制出血)。
- 功能不良性出血：月經週期第11天至25天, 每次10 mg, 每日2次 (預防出血)。
- 閉經：在月經週期第1天至25天, 每日服用雌激素一次, 第11天至25天中加服“亞培”得胎隆膜衣錠, 每日2次, 每次10 mg。
- 經前症候群：月經週期第11天至25天, 每次10 mg, 每日2次。
- 月經不規則：月經週期第11天至25天, 每次10 mg, 每日2次。
- 先兆性流產：開始時一次服用40mg, 然後每8小時服用10mg, 直到症狀解除。
- 習慣性流產：每天2次, 每次10mg, 連續使用至懷孕第20週。
- 因黃體素不足所引起的不孕症：月經週期第14天至25天, 每日10 mg。此種療程, 至少須持續6個月月經週期。對有習慣性流產的病人而言, 懷孕期的頭幾個月最好能參照“習慣性流產”的服藥方式。
- 本藥不應使用於18歲以下孩童, 因尚無充分的安全性及藥效性資料。**
- 人工生殖治療時之黃體期補充：每天3次, 每次10mg(每日30mg), 自取卵日開始服用, 確認懷孕時, 連繼續服用10週。

4 禁忌

- 已知對此錠劑之主成分或任一成分過敏者。
- 已知或可能患有黃體素相關之腫瘤者(如, 腦膜瘤)。
- 未經診斷的陰道出血者。
- 若用於人工生殖治療的黃體期補充, 一旦確認流產, 就應停藥。
- 若是用於預防子宮內膜增生 (使用雌激素的婦女); 切勿併用雌激素黃體素, 例如dydrogesterone。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

在開始以dydrogesterone治療異常出血之前應先釐清出血的病因。治療的前幾個月可能會出現突破性出血和點狀出血。若在治療時或在停止治療後偶爾出現突破性出血和點狀出血, 應追究其病因, 包括進行子宮內膜切片檢查以排除子宮內膜腫瘤。

須要監控的情況

如果以下任一情況出現、先前曾發生、及/或曾經在懷孕或先前荷爾蒙治療期間惡化, 病人應嚴加監控。必須考慮到這些狀況可能在dydrogesterone治療期間再度發生及/或加劇：

- 吡咯紫質沉著症 (porphyria)

- 憂鬱症
- 急性或慢性肝臟疾病造成的不正常肝功能指數

以下為當使用本藥併用雌激素作為荷爾蒙補充療法 (HRT) 之警語及注意事項：

請同時詳閱雌激素產品資訊之警語及注意事項。

唯有當症狀對生活品質有不良影響時，才可開始用荷爾蒙補充療法 (HRT) 治療停經後婦女之雌激素缺乏症。週期性地，至少是每年一次地實施HRT的風險和利益評估，唯有利益明顯大於風險，方可持續治療。

使用荷爾蒙補充療法 (HRT) 治療過早停經之風險資料有限。由於 HRT 對年輕婦女之絕對風險較低，這些婦女的利率與風險之平衡比年長婦女較佳。

身體檢查/追蹤

- 開始荷爾蒙補充療法 (HRT) 之前或者中斷之後恢復使用時，應檢視完整的病史 (包括家族病史在內)。生理檢查 (包括婦科及乳房檢查在內) 則應依病歷、禁忌症及警語進行。建議在治療期間做定期檢查，其頻率與性質視個人情況而定。婦女應將其乳房變化告知醫師 (詳見”乳癌”說明)。
- 健康婦女的乳房定期檢查 (包括乳房攝影檢查在內) 應依現行方針實施，並依個別婦女之醫療需求加以調整。

子宮內膜增生症與子宮內膜癌

有完整子宮之婦女，長期使用雌激素且未併用黃體素，會增加罹患子宮內膜增生症及子宮內膜癌之風險。此外在非子宮切除之婦女，每次28天的月經週期中至少12天使用黃體素 (例如 dydrogesterone) 或持續併用黃體素和雌激素，可避免單獨使用雌激素荷爾蒙補充療法 (HRT) 產生的過度風險。

乳癌

整體的證據顯示，併用雌激素與黃體素或單獨使用雌激素之 HRT，會提高乳癌之風險，並且與 HRT 治療週期長度有關。

併用雌激素與黃體素療法：隨機安慰劑對照研究、婦女健康關懷 (WHI) 研究及前瞻性流行病學統合分析研究顯示，併用雌激素與黃體素作為荷爾蒙補充療法3年(1-4年)後婦女罹患乳癌之風險相對提高。而來自大型統合分析研究的結果顯示，停止治療後，這個風險會隨著時間減低，但是回到治療前水準的所需時間仰賴於先前 HRT 使用期間的長短。當 HRT 服用超過 5 年時，這個風險會持續達 10 年以上。

對於 HRT 而言，特別是雌激素與黃體素併用治療，會增加乳房X光攝影檢查圖像之密度，而不利於乳癌的放射線檢測。

卵巢癌

卵巢癌比乳癌罕見。大型統合分析 (meta-analysis) 的流行病學證據顯示，婦女單獨使用雌激素HRT或合併使用雌激素-黃體素HRT，風險會稍微增加，在使用5年內會變得明顯，但停藥後會隨著時間而消失。一些其他的臨床研究，包括婦女健康關懷 (WHI) 研究，顯示使用併

用HRTs療法，可能有類似、或輕微較小的風險。

靜脈血栓栓塞

荷爾蒙補充療法和發生靜脈血栓栓塞（VTE）的風險高出1.3至3倍有關聯，亦即，深度靜脈血栓或肺動脈栓塞。在HRT治療的第一年期間則比其後之罹患機會高。

已知有血栓栓塞的病人會有增加VTE之風險，HRT則更進一步升高此風險。因此HRT禁用於此類病人。

發生VTE的一般風險因素包括：

VTE的使用雌激素、年齡較大、大手術、長時間不能行動、肥胖（身體質量指數 $> 30 \text{ kg/m}^2$ ）、懷孕/產後期間、全身性紅斑狼瘡（SLE）、和癌症。有關靜脈曲張對於VTE的可能影響目前並無共識。

因此所有的手術後病人應細心看護，以預防手術後罹患VTE。預期手術後會有長時間不能行動，則建議手術前暫時停止HRT 4到6週。待病人完全可行動後再重新開始治療。沒有VTE個人病史的婦女，但一級親屬年輕時有血栓病史，可在謹慎評估其限制後篩選出來（只有部份的血栓形成體質缺陷可藉由篩選確認）。

若血栓形成體質缺陷是經由家族成員中血栓隔離（segregate）而被確認或若此缺陷是嚴重的（如，抗凝血酶、S蛋白質或C蛋白質不足、或合併型缺陷），應禁止使用HRT。對於已接受慢性抗凝血治療之婦女，應謹慎評估此項療法之利益與風險。

若在開始治療後罹患VTE，應停止投藥。若病人出現血栓栓塞症狀（例如：一條腿腫脹、胸部突然疼痛、呼吸短促），應立即與醫師聯繫。

冠心病（CAD）

隨機對照研究中，尚無針對有或無冠心病的婦女進行持續併用雌激素及黃體素或單獨使用雌激素HRT以預防心肌梗塞的研究。

併用雌激素及黃體素療法：在併用雌激素及黃體素之HRT使用期間，發生冠心病的相關風險有輕微增加。在治療前的冠心病絕對風險明顯與年齡有關，在接近更年期之健康婦女因併用雌激素及黃體素額外發生冠心病的案例數很低，但有降低年齡的傾向。

缺血性中風

併用雌激素與黃體素及單獨使用雌激素治療，與缺血性中風風險增加達1.5倍有關。此相關的風險不會因年齡或停經時間而改變。然而，治療前的中風風險明顯與年齡有關，婦女使用HRT的整體中風風險會隨著年齡的增加而增加。

賦形劑：

本品含有乳糖，因此，罹患罕見遺傳性半乳糖不耐症、Lapp 乳糖酶缺乏、或葡萄糖 - 半乳糖吸收不良的病人，不應服用本品。

5.3 操作機械能力

Dydrogesterone會些微影響駕駛及操作機械的能力。

Dydrogesterone罕有導致輕度嗜睡和/或頭暈發生，特別是在投與後的頭幾個小時內。因此，當要駕駛及操作機械時要小心。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

被估計大約有1,000萬名懷孕婦女曾接受過dydrogesterone治療。截至目前為止，尚無懷孕期間使用dydrogesterone的有害報導。

文獻報導指出，一些黃體素與增加尿道下裂的風險有關。然而由於懷孕期間的混亂因素，目前沒有明確結論說明黃體素與尿道下裂有關。

臨床試驗中，僅有少數懷孕初期婦女使用過dydrogesterone治療，尚未顯示有任何風險增加。目前尚無dydrogesterone之其他相關流行病調查結果。

本品在胚胎、胎兒和產後發展之臨床前研究中的效用與藥理學的特性一致。

不良反應只有在超過人類最大暴露量時才會發生，此說明了與臨床使用的相關性不大。

若經醫師明確指示，dydrogesterone可在懷孕期間使用。

在懷孕期間使用任何藥品，請諮詢您的醫師或藥師。

6.2 哺乳

無數據顯示dydrogesterone會排泄至母乳中。其他黃體素的使用經驗顯示，黃體素及其代謝物會少量出現在母乳中。未知對兒童是否有風險。因此，dydrogesterone不可在哺乳期間使用。

6.3 有生育能力的女性與男性

目前尚未證明 dydrogestrone 會降低生育力。

6.8 其他族群

患有半乳糖不耐症 (galactose intolerance)、Lapp乳糖酵素缺乏症 (Lapp lactose deficiency) 或葡萄糖-半乳糖吸收不良 (glucose-galactose malabsorption) 等罕見遺傳性疾病之病人請勿服用本藥。

7 交互作用

如果您正在使用或最近曾經使用任何其它藥物，包括不需處方即可取得的藥物，請告訴您的醫師或藥師。

體外試驗數據顯示，主要代謝途徑產生主要藥理學活性代謝物20- α -dihydrodydrogesterone (DHD) 係由人類細胞質中之醛酮還原酶1C (AKR 1C)所催化。除了細胞質代謝還有cytochrome (細胞色素) P450同功酶代謝轉化，幾乎全部透過CYP 3A4，產生一些小的代謝產物。

因此，dydrogesterone與DHD的代謝作用可能因併用已知會誘導這些CYP酶的物質如抗痙攣藥 (如：phenobarbital, phenytoin, carbamazepine)、抗感染藥 (如：rifampicin, rifabutin, nevirapine, efavirenz) 及中草藥製劑 (如St John's Wort (金絲桃)、纈草根 (valerian root)、鼠尾草 (sage) 或銀杏(ginkgo biloba))，可能會增加dydrogesterone的代謝。

Ritonavir和nelfinavir，儘管已知是強效的細胞色素酵素抑制劑，當與類固醇荷爾蒙併用時，相較之下仍會展現出酵素誘導特性。

臨床上，dydrogesterone代謝增加會造成藥效降低。

體外試驗顯示，dydrogesterone和DHD不會抑制或誘導CYP藥物代謝酵素在臨床上的相關濃度。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

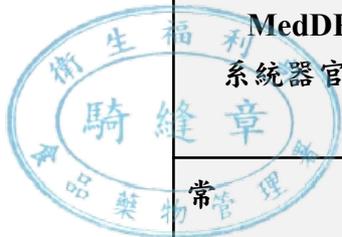
如同所有的藥品，本藥也有其副作用。若發現本仿單中未提到之任何副作用，請向醫師或藥師諮詢。

無需使用雌激素治療的臨床試驗中，使用dydrogesterone治療的病人最常見的副作用為陰道出血、偏頭痛/頭痛、噁心、嘔吐、腹痛、月經紊亂和乳房疼痛/壓痛。

下列為無需使用雌激素治療的臨床試驗中使用dydrogesterone治療(n=3483)，已觀察到之副作用（自發性通報）依發生之頻率分級如下：

下列為依發生頻率分級之已觀察到的副作用，資料來自於使用dydrogesterone治療(n=3483)但無需使用雌激素治療的臨床試驗、兩項由公司贊助且使用dydrogesterone(n=1036)為人工生殖治療(ART)之黃體期補充的臨床試驗以及自發性通報的案例。以下發生頻率是基於最保守的估算方式所得出。

MedDRA 系統器官分類	非常 常見≥ 1/10	常見 ≥1/100, <1/10	不常見 ≥1/1,000, <1/100	罕見 ≥1/10,000, <1/1,000
良性、惡性和未明示性質的腫瘤（包括囊腫和息肉）				黃體素依賴性腫瘤大小增加（如，腦膜瘤）*
血液及淋巴系統異常				溶血性貧血*
精神異常			心情鬱悶	
免疫系統異常				過敏反應
神經系統異常		偏頭痛/頭痛	頭暈	嗜睡
胃腸道異常		噁心、嘔吐、腹痛		
肝膽異常			肝臟功能異常（黃疸、虛弱無力或身體不適及腹痛）	
皮膚和皮下組織異常			過敏性皮膚反應（例如，發疹、搔癢、蕁麻疹）	血管性水腫*
生殖系統和乳房異	陰道	月經失調（包括血崩、		乳房腫脹



MedDRA 系統器官分類	非常 常見≥ 1/10	常見 ≥1/100, <1/10	不常見 ≥1/1,000, <1/100	罕見 ≥1/10,000, <1/1, 000
常	出血	月經過多、寡/閉經、 痛經和月經不規則) 乳房疼痛/壓痛		
一般性異常及投藥 部位的狀況				水腫
檢查			體重增加	
* 已被觀察到之自發性通報的副作用依發生頻率分級為”罕見”是歸因於95%信賴區間 的上限頻率之估計不高於x分之3，此 x=3483 (臨床試驗中被觀察到之總受試者數目)。				

青少年族群發生的副作用

根據自發性報導和有限的臨床試驗數據，青少年發生的副作用變化預期與成人相似。

雌激素-黃體素治療上相關之副作用(請參閱警語及使用注意事項和雌激素產品資訊)：

- 乳癌、子宮內膜增生、子宮內膜癌、卵巢癌
- 靜脈血栓形成
- 心肌梗塞、冠狀動脈疾病、缺血性中風

9 過量

關於人體用藥過量之資訊有限。Dydrogesterone口服後之耐受性佳(每日最高劑量為360 mg)。無特定的解毒劑，應採取症狀療法。此資訊也適用於兒童過量時。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Dydrogesterone為一口服有效的黃體素，能讓雌激素作用的子宮產生完全分泌性的子宮內膜，因而提供避免雌激素誘使子宮內膜增生及/或子宮內膜癌的危險性增加。Dydrogesterone適用於所有內生性黃體素不足的病例。Dydrogesterone沒有雌激素性、雄性化、致溫性、合成代謝的及腎上腺皮質類固醇性的作用。

10.2 藥效藥理特性

生殖泌尿系統及性激素，ATC code: G03DB01

10.3 臨床前安全性資料

目前尚無資訊

11 藥物動力學特性

吸收：

Dydrogesterone膜衣錠口服後吸收快速。

在服用dydrogesterone原藥物 (parent drug) 後，dydrogesterone及其活性代謝物 20 α -dihydrodydrogesterone (DHD) 的最高血漿濃度分別在0.5和1.5小時之間達到約3.2 ng/ml和57 ng/ml。Dydrogesterone及20 α -dihydrodydrogesterone的血中濃度曲線下總面積 (AUC) 分別約為9.1和220 ng.hr/ml。

單一劑量給藥後，食物會使dydrogesterone的最高血漿濃度延遲約1小時出現，從而使dydrogesterone的最高血漿濃度降低約20%，但不會影響dydrogesterone和DHD的暴露程度。觀察到服用dydrogesterone且伴隨食物攝取對於最高血漿濃度的影響被認為沒有臨床上的相關性。因此，Duphaston膜衣錠可以在不考慮食物影響的情況下服用。

分佈：

口服dydrogesterone後，擬似分佈體積很大，約為22000公升。Dydrogesterone和DHD之血中蛋白結合超過90%。

代謝：

Dydrogesterone口服後快速代謝為DHD。主要活性代謝物DHD的濃度與dydrogesterone 約為相似的時間達最高血中濃度。與原藥物相比，DHD 的血中濃度相當高。DHD對dydrogesterone之AUC與Cmax的比值分別約為25及20。

Dydrogesterone與DHD兩者的平均最終排除半衰期約為15小時。所有代謝物共同表現的特徵為保持原化合物中之4,6-diene-3-one的結構且不會出現17 α -hydroxylation。這解釋了dydrogesterone為何沒有雌激素性(estrogenic)及雄性化 (androgenic) 的作用。

排除：

口服投與標示的dydrogesterone，平均約有63%的劑量排泄至尿液中。Dydrogesterone具有高的血漿擬似總廓清率，約為20 L/min。在72小時內排泄完全。DHD是以glucuronic acid整合的形態出現於尿液中。

劑量和時間的依賴性

在口服劑量範圍2.5至10 mg之單一劑量與多劑量之藥動學皆為線性。

比較單一劑量與多劑量之藥動學顯示，dydrogesterone和DHD之藥動學於重覆給藥時不變。一般而言，於治療3天後達到穩定狀態的情形。

12 臨床試驗資料

人工生殖治療之黃體期補充

Lotus I 及 Lotus II 臨床試驗證實以下情形：

一項雙盲、雙虛擬、隨機、兩個治療組的多中心研究，比較每日口服Dydrogesterone 30mg和陰道給與微粒化Progesterone膠囊600mg，用於體外人工受孕的療效及安全性(LOTUS I)。

一項隨機、開放性、兩個治療組、多中心研究，比較口服dydrogesterone每天30 mg與Crinone 8%陰道Progesterone凝膠每天90 mg對於人工生殖治療之黃體期補充的療效、安全性和耐受性(LOTUS II)。

研究結果評估妊娠期第12週(懷孕10週後)檢測出胎兒心跳的比例，顯示口服dydrogesterone不劣於陰道給與微粒化progesterone，達到主要療效目標。

在實驗的病人族群中，妊娠12週(懷孕第10週)的懷孕機率分別為37.6%和33.1%(LOTUS I)以及36.7%和34.7%(LOTUS II)。兩組的懷孕機率差異分別為4.7(95%CI， -1.2; 10.6)(LOTUS I)和2.0(95%CI， -4.0 ; 8.0)(LOTUS II)

在至少給與一次治療劑的1029名受試者(LOTUS I)及1030名受試者(LOTUS II)的安全性族群中，兩個治療組所報告最常見的TEAE發生率類似。

因參與研究病人族群/適應症的特性，可預期有許多先期性流產，尤其到了12週的妊娠期(懷孕第10週)，預估的懷孕率約為35%。

考量已確立的dydrogesterone的安全性資料及治療族群/適應症，此兩項LOTUS研究所觀察到的安全性資料如預期的結果。

青少年族群

有限的臨床試驗數據顯示，18歲以下的女性族群使用dydrogesterone，與成人相似可有效緩解痛經症狀、停經前症候群、功能性子宮出血和不規則週期。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

2-1000錠鋁箔盒裝。

13.2 效期

有效期限詳見外盒/鋁箔包裝上標示。

13.3 儲存條件

請儲存於30°C以下。

13.4 儲存注意事項

鋁箔包裝需貯存於外盒中以避免潮溼。超過有效期限時，請勿使用。本品應放置於孩童無法取得處。

15 其他

譯自RDCCDS000051/9 v9.0 25 Jun 2021

INS0W1560701 12-21版

製造廠

Abbott Biologicals B.V.

Veerweg 12, 8121 AA Olst, The Netherlands

裕利股份有限公司

桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

藥商

美商亞培股份有限公司台灣分公司

臺北市中山區民生東路三段49號5樓、6樓及51號6樓