

“美時”

保諾[®]錠200毫克Apano[®] Tablets 200 mg “L. O.”

1. 商品名：Apano 200mg，錠劑。
2. 組成與含量：Mifepristone 200mg
3. 藥品型性：淡黃色，雙平圓形，一面有十字刻痕，另一面為LO 08的口服錠劑。

4. 臨床特性

4.1 適應症

懷孕前期(小於七週)子宮內孕之人工流產。

*在服用保諾錠後的36-48小時，接著給予前列腺素藥物(如misoprostol)；請參見使用方法：

4.2 使用方法

保諾錠不可使用於尚未確認的懷孕，或對其懷孕日數有所質疑，或子宮外孕的案例。診治醫師應對所有的案例在授予本藥前須執行骨盆檢查，超音波掃描及/或β-HCG檢測後確定子宮內妊娠49天內。

保諾錠限由合於優生保健法公定之婦產科醫師，在公私立醫療院所執行使用，病人須於醫護人員面前服用，方法如下：

*一次口服600mg的保諾錠(200mg 3顆)。

*36-48小時後口服misoprostol 400mcg (200mcg 2顆)，如果3小時內未見出血，再額外服用1顆misoprostol 200mcg。

4.3 禁忌症

本品絕不可使用於以下狀況：

- *慢性腎上腺衰竭。
- *已知對保諾錠或其他內含物會產生過敏時。
- *長期併用皮質類固醇治療。
- *出血性疾病或併用抗凝血治療。
- *尚未經由超音波掃描或生化測驗確認的懷孕。
- *妊娠日數已超過49天。
- *疑似子宮外孕。
- *因前列腺素藥物而產生的禁忌：
 - 已知對前列腺素過敏。
 - 有或曾有心血管疾病之人(心絞痛、雷諾氏症或症候群、心律不整、心臟衰竭、嚴重高血壓)
- *35歲以上婦女且一天抽煙超過10支以上。
- *遺傳性吡咯紫質沈著病。

4.4 警告

1. 優生保健法的規定

保諾錠與前列腺素必須依據中華民國優生保健法規定開立處方與給予。因此根據本國法律規定，上述醫療行為只能在公私立醫療院所由具有合於優生保健法規定之婦產科醫師執行使用。墮胎婦女需簽署同意書，以證明被充分告知此藥品使用方法及其危險性。

2. 失敗率

除非是已經完全流產；在保諾錠使用後的36-48小時，必須給予口服前列腺素藥物。如果單獨給予保諾錠，而不給予前列腺素，失敗率將會提高。根據不同的臨床試驗以及不同前列腺素所使用的形式，失敗率有所不同。

0-1.5% 繼續懷孕。

1.3%-4.6% 部份流產，妊娠組織不完全排除。

0-1.4%(需執行)止血性子宮擴刮術。

3. 出血

墮胎婦女必須被告知可能發生大量、且時間較長的陰道出血(約9天)。幾乎所有的案例皆會有出血現象，且出血並不代表妊娠組織完全被排出。

應告知病患只要在未確認為完全流產之前，不可以到距離執行醫院太遠的地方旅行。病患應確實被教導，如果緊急狀況發生時，特別是陰道大量出血時，她應到哪裡就醫或與誰聯絡。

在保諾錠服用後的二週內，應確實回診追蹤，經由進一步的方法(臨床檢查，β-HCG測定、超音波掃描等等)來確認妊娠組織是否完全排出，以及陰道出血的現象是否已經停止了。

持續不斷的出血可能代表著不完全流產，或者是未被注意到的子宮外孕，此時應考慮進一步的處置。

在服用本藥物墮胎的期間，有少數案例由於嚴重的出血需執行止血性子宮擴刮術，甚至其他必要之步驟。所以患有出血疾病、凝血能力低下、或者貧血的病患，應給予特殊照護。應由專業醫師根據凝血障礙的種類及貧血的程度來決定使用藥物或手術法來終止懷孕。

4.5 謹慎使用

1. 使用的婦女

*進行流產手術前及當時，所必須採取的Rh血型不合預防措施(rhesus immunization)，在使用保諾錠時也同樣需要。

*如果發生疑似急性腎上腺衰竭，建議可使用dexamethasone。

*由於保諾錠具有抑制皮質類固醇活性的作用，在保諾錠服用後接下來的3-4天，對長期服用皮質類固醇的有效性可能會降低，因此需調整劑量。

對於使用吸入性皮質類固醇來治療的案例，特別是氣喘病人，建議在保諾錠服用後的48小時左右，調高治療劑量至原始劑量的兩倍，且持續使用一個星期。

*幼年型糖尿病之病患，如果發生由於懷孕本身或本治療法所導致的腸胃問題，應調整胰島素的劑量。

*臨床實驗顯示，在胎兒排出與月經恢復來潮之間，多例發生懷孕；為避免再度發生另一非期望之懷孕，建議實行避孕。

*在缺乏特別的評估下，下列病人不應使用保諾錠：

- 腎臟衰竭
- 肝臟衰竭
- 營養不良

2. 作為終止子宮內孕的藥物

*如果子宮內裝置著避孕器時發生懷孕，在給予保諾錠前需先除此避孕器。

*初期的臨床試驗中，極少例在使用PGE2藥物(肌肉注射的sulprostone)之後，有似冠狀動脈痙攣的心血管疾病報告發生，而這些事件的患者都是年齡超過30歲，且每天抽煙超過10支。自從改以授予PGE1類藥物之後，就不再有此類報告產生。目前的經驗中有40萬人次的使用案例，其中約有32萬使用misoprostol以及約8萬的案例使用gemeprost。

因此，本藥物，不建議使用於年齡超過35歲且每一天抽煙超過10支的婦女。當前列腺素需與保諾錠合併使用時，需將心血管疾病的危險性列入考慮。

*前列腺藥物的使用方法：

在服用的當時與之後的3小時內，病人應待在醫療院所觀察。

3. 與使用的前列腺素藥物之相關的警告，也必須遵從。

4.6 與其他藥物的交互作用以及其他類型的交互作用

需避免合併使用：

*雖然本藥品乃是經由CYP3A代謝，但其與某些特殊藥品或食品之相互作用仍不清楚，因此諸如ketoconazole、itraconazole、erythromycin及葡萄柚汁可能會抑制本藥品之代謝(使血清濃度上升)。Rifampicin、dexamethasone、St John's Wort，及一些抗癲癇藥品(phenytoin、phenobarbital、carbamazepine)可能會誘導本藥品之代謝(使其血清濃度降低)。基於人體外試驗中有抑制作用之經驗，與本藥品併用可能導致一些本身是CYP3A4受質的藥品血清濃度上升。由於本藥品乃是由人體緩慢的移除，在給予這些併用藥品後，兩者間的相互作用會延長一段時間。因此，當本藥品與一些治療範圍狹窄的CYP3A4受質之藥品(例如一些在全身麻醉時用之藥品)併用時需要特別小心。

*非類固醇類抗發炎藥物(NSAID)包括阿斯匹靈，需避免合併使用，因為NSAID類藥物的抗前列腺素的特性，因此理論上會降低本法的有效性。請使用較適宜的非NSAID藥物。

4.7 懷孕與哺乳

應告知墮胎婦女：如果本法失敗，可能會繼續懷孕，且胎兒可能有畸形的危險。

動物實驗證實，兔子的胎兒曾發現異常現象(頭顱骨損傷)；而老鼠與小白鼠則無此報告。而我們將猴子的胚胎放置於含保諾錠的試管中，並無任何的畸胎的報告產生。在單獨使用保諾錠及保諾錠合併使用前列腺素而繼續懷孕者，有極少例胎兒或嬰兒畸形的報告產生。同時，在單獨使用前列腺素藥物之後，也曾有畸形報告的產生。因此到底是由於保諾錠、前列腺素藥物或者巧合事件而造成的畸胎，仍不明確。如果本法失敗，在追蹤回診時，必須進行其他方法來中止妊娠。

保諾錠是一種親脂性化合物，理論上可能會分泌予母乳中。

但現在尚無此類藥品動力學的數據。因我們建議在服用保諾錠後，暫停授乳3或4日。

4.8 不良反應

1. 泌尿生殖器

* 出血

幾乎所有使用的婦女皆有出血的狀況，而且隨著終止妊娠的當時之懷孕日數增加，其出血量產也跟著增加。

有些使用的婦女會有較大量的出血，可能有1.4%的病人需作止血的處理。

*在使用前列腺素藥物之後的幾小時內，經常有子宮收縮或痙攣(10-50%)的現象。

2. 胃腸道

在使用前列腺素藥物後，經常會出現噁心、嘔吐、下痢的症狀。

3. 心血管疾病

少見案例有低血壓現象(0.25%)。

4. 過敏反應與皮膚

少見案例有皮膚疹(0.2%)，單一案例的蕁麻疹、紅皮症、節狀紅斑症、表皮壞死也曾被報告過。

5. 其他

很少見的案例有：頭痛、身體不適、常見的迷走神經症狀(熱潮紅、頭暈、寒冷)以及少見的發熱。

4.9 超過劑量

劑量範圍研究指出，單一劑量服用保諾錠直到2克時，仍未產生副作用。如果意外的大量服用本藥，可能會出現腎上腺衰竭之現象。對於所有的急性中毒的建議是：需留住醫療院所觀察，在特殊環境下治療，並給予dexamethasone類藥物。

5. 藥理特性

5.1 藥效學特性

保諾錠是一種合成的抗黃體素功能的類固醇，與黃體素競爭性的佔據黃體素接受器。當口服從3到10mg/kg的劑量時，它抑制了不同種動物(老鼠、白鼠、兔子與猴子)之內因性或外因性的黃體素活性。對啮齒類動物，此作用表現出終止妊娠的現象。保諾錠能與糖皮質類固醇接受器結合，但無法與礦物皮質酮接受器結合，因此在保諾錠服用期間，急性腎上腺衰竭的危險性是非常微小的。在動物實驗中，10-25mg/kg劑量的保諾錠會對dexamethasone產生抑制作用。在人體中，則相當於或大於4.5g/kg的劑量下，可經由ACTH與cortisol代償性的升高，了解出其抗糖皮質固醇的特性。Mifepristone在長期對動物投與非常高劑量的情況下，顯現出輕微的抗雄性荷爾蒙作用。

5.2 藥品動力學特性

單次口服600mg的保諾錠約1.5小時後(取十個案例的中位數)達到血中最高濃度1.98mg/L。絕對生體可利用率為69%。

在血漿中，與血漿蛋白(白蛋白與主要的 α_1 -酸醣蛋白)飽和結合率為98%。在分佈相之後，起初的代謝排除較慢，濃度降低至一半時，約需12-72小時，而後逐漸加速，排除半衰期為18小時。已被證實的兩個初始代謝途徑為：N-去甲基與17-炔基鏈末端的氫氧化。

在服用所標示的劑量下，10%的代謝產物經由尿液排除；90%則經由糞便排出。

5.3 前臨床安全性數據

在生殖學方面的研究顯示：mifepristone的給予在某一種動物(兔子)中很少見有胎兒異常產生。(請見懷孕與授乳部份)。在大鼠、小鼠與猴子身上則未有不良反應產生。

6. 藥品特性

6.1 不相容物質：未知

6.2 儲架期：4年

6.3 無特殊的儲存條件

6.4 包裝材質與內容：6-1000錠塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

6.5 使用/操作準則

治療的過程應充分的告知病患且完全的畏病患所了解。

7. 本文的初版日期：2001年6月



"美時"

保諾[®]錠 200公絲

Apano[®] Tablets 200 mg "L. O."

墮胎婦女使用須知

在您接受本醫療處置前，請仔細研讀本仿單，您如果有任何疑問，應請醫師為您解說不明瞭的部份。並請保存本仿單，因稍後您可能需要再看它。

在您拿到保諾錠之前，醫生會要求您確認您已讀過且了解本須知提供的所有訊息，同時要求您在同意書上簽名(依據中華民國優生保健法)。

I、治療特性

1. 藥品名：保諾[®]錠(Apano[®]) 200mg，錠劑。
2. 含量組成：每顆保諾錠含主成份mifepristone，200mg。
3. 藥品形態：淡黃色，雙平圓形，一面有十字刻痕，另一面為LO 08的口服錠劑。
4. 藥理學與治療學
保諾錠之作用機轉：阻斷一種維持懷孕所需之荷爾蒙“黃體素(progesterone)”之作用。

II、本藥品使用時機

保諾錠建議使用於以下情況：

-作為一種終止子宮內懷孕的墮胎藥物

*與另一種加強子宮收縮藥，稱作前列腺素(misoprostol)者先後服用。

*懷孕日數49天內使用(需超音波檢查確定)。

III、警告

1. 何時不得使用本方法墮胎？

※如果您有下列疾病者，就不應該接受本藥：

- 腎上腺功能不全者
- 先前服用保諾錠產生過敏現象，或對保諾錠的任何成份過敏者。
- 長期併用皮質類固醇治療。

※如果有以下情形，您不應接受本藥：

- 尚未經生化及超音波檢測，清楚地確認懷孕。
- 懷孕已超過49天。
- 疑似子宮外孕(胚胎於子宮外著床而非子宮內)。

※由於保諾錠需與前列腺素併用，因此如您有以下情形，也不得接受本方法：

- 您曾經對前列腺素發生過敏或有不良反應。
- 您正為或曾經為嚴重的心血管疾病所苦，如：心絞痛(因冠狀動脈疾病導致胸痛)、雷氏症候群或疾病(四肢循環障礙)、心律不整、心臟衰竭及嚴重的高血壓。

-如果您年齡超35歲，並且一天抽菸超過10支以上。

※在某些情況下，除非由您的醫師所作的決定，本療法可能不是很恰當。所以如果您有以下的困擾，請告知醫師：

- 腎臟或肝功能不全，
- 營養不良，
- 如果您規則的在服用某種藥品，特別是非類固醇抗發炎藥物，包含aspirin之類型藥物，可能會降低本治療的效果。

2. 特別警告

※本藥作為終止子宮內懷孕的藥物時：

本藥物墮胎法是作為墮胎手術的另一種選擇，但有一些限制。並且須執行以下幾步驟：

如果您適合用本方法墮胎，在開始本療法之前，您會拿到本「墮胎婦女使用須知」，請您仔細研讀。

您將會拿到3顆(每顆200mg，共600mg)口服的保諾錠，此錠需在醫院或診所內於醫護人員面前服用。

在服用保諾錠之後的36到48小時後，您應回到醫院或診所，再服

用前列腺素misoprostol 400mcg (200mcg 2顆)。如果您未配合使用前列腺素，則本墮胎方法之失敗率可能提高。

※實際的指南：

- a. 在服用保諾錠之後，您“可能已約定”好36到48小時後的回診時間，將拿到一個緊急聯絡電話，以便有緊急情況，特別是如果有大量出血時可以尋求援助；通常在服用保諾錠後的一到兩天會開始出血。
- b. 在您服用前列腺素之後，妊娠組織將於您在醫院或診所的幾個小時內或接下來的幾天內排出，通常出血會一直持續至下一次的回診。因此，您應留在醫院或診所觀察3個小時，並需有隨時就醫的準備。
- c. 您將被要求在服用保諾錠後的二週後回到醫院或診所，如果您仍繼續懷孕或妊娠組織未完全排出，您將被安排進行適當的治療(包括手術治療)。因此，在回診日期或治療過程尚未結束之前，您不可到距離診治中心太遠的地方旅行。

保諾錠與前列腺素藥物以及接下來的醫療行為，都必需根據我國法規才得以能開立處方與服用。

本國法律規定：

1. 本藥物限由合於優生保健法規定之婦產科醫師在公私立醫療院所執行使用
 2. 適用對象：符合「優生保健法」中，可施行人工流產之條件者。
- ※依據「優生保健法」第九條第二項規定，未婚之未成年人或禁治產人，依「優生保健法」第九條第一項規定施行人工流產，應得法定代理人之同意。有配偶者，依「優生保健法」第九條第一項第六款規定施行人工流產，應得配偶之同意。但配偶生死不明或無意識或精神錯亂者，不在此限。
- ※同意書簽署之後，將證明您已被充分告知本藥品之方法及其危險性。

※本法相關的危險性

a. 失敗：

合併使用保諾錠與前列腺素之藥物墮胎方法，並不能達到百分之百的成功，通常其成功率約為95%(根據不同的研究其失敗率介於1.3%到7.5%之間)。

b. 出血：

您可能會有大量且較長的陰道出血，幾乎所有的病例皆有出血現象，且此出血未必表示妊娠物已完全被排出。

因此，在服用保諾錠後二週內的追蹤治療勢必施行，經由適當的診察以確認本法的有效與安全。

由於施行本藥物墮胎期間，將有大量出血的危險，因此如果您有任何凝血機能低下(造成的出血疾病)或貧血等相關的血液病，應由您的醫師來決定是執行藥物墮胎或手術墮胎方法。

3. 謹慎使用

- 使用保諾錠時需注意任何終止妊娠期間所常作的其他一般性測定。
- 在服用保諾錠3-4天的期間，由於保諾錠的特性，您長時間接受皮質類固醇治療的有效性將會被降低。特別是如果您是使用吸入性的皮質類固醇藥物(如治療氣喘)。您的治療應被調整。
- 如果您正為氣喘所苦，或您正接受皮質類固醇藥物的治療，您應告知醫師，以便必要時，醫師能對您的治療作調整。
- 正接受胰島素治療的糖尿病患者，因懷孕本身或因本治療引起的胃腸障礙(嘔吐)，可能需要對胰島素(以及)或醣類的攝取作調整。
- 如果在裝有子宮避孕器的期間發生懷孕，在服用保諾錠前，必須先移除此避孕器。
- 在初期的臨床實驗中，極少見案例在投予特定劑型的前列腺素(肌肉注射的sulprostone)後發生心血管疾病(心肌梗塞、心律不整)，這些案例都發生在超過30歲，且每天抽菸超過10支的女性。

警告：如果您是超過35歲且每天抽煙超過10支者，不能使用本方法。

-前列腺素的服用法

使用前列腺素及服用後3小時，您應留在醫療院所觀察。

-在保諾錠之後接著使用的藥品前列腺素在墮胎方面的指示：應該隨時注意到與前列腺素有關的警告，其進一步的訊息可請教醫師。

※與其他藥物的交互作用

為了避免與數種藥物間的交互作用，如果您正規的服用某種抗發炎藥物，或含阿斯匹靈的止痛藥，您應告知醫師您正在服用何種藥物。

如果您因子宮收縮性疼痛需要服用止痛劑時，請勿在無醫師的建議下自行服用任何抗發炎藥或阿斯匹靈。如果您有需要時，醫師將開立適當的處方。

※懷孕、授乳

在這類藥物墮胎的失敗案例中，有可能會繼續懷孕，因此胎兒就有產生畸形的危險。

如果本法失敗，則必須在下次的追蹤訪視時，以其他方法來終止妊娠。

因為沒有研究報告可供參考，保諾錠可能會經由母親乳汁排出。所以建議授乳婦女服用保諾錠後停止授乳3-4天。一般而言，如果您(正)於授乳間，請在服用任何藥物之前，都應該告知您的醫師。

IV、如何使用本藥物

1.劑量

※以下的處方將由合於優生法規定之婦產科醫師在公私立醫療院所執行使用，而且您應在醫護人員面前服用下列藥物。

-3顆(每顆200mg，共600mg)保諾錠與水併服。

-36-48小時後，在您依照診間排定的時間回診時，配合使用前列腺素(misoprostol)。

2.保諾錠服用的模式與方法：口服途徑

3.服用本藥品的時間與頻率：依處方描述

4.治療的期間：保諾錠為單一劑量給藥(如以上所述)。

5.如果超過劑量怎麼辦

根據使用的情形，極不可能發生超過劑量的現象。臨床試驗顯示，單次服用2g保諾錠也不會產生副作用，對於任何急性中毒，皆建議需到醫療院所，在特殊的環境下作治療。

V、不良反應與副作用

如同其他藥物，某些人服用保諾錠後可能有副作用出現。

1.出血：幾乎所有的婦女在服用保諾錠接著服用前列腺素後，都會發生出血的現象。嚴重者甚至於必須接受手術治療。

2.子宮收縮性的疼痛經常會發生：10-45%的病患在服用後的幾個小時內會有疼痛的現象，醫療院所將可給您適當的止痛劑。

3.少見案例有血壓降低現象。

4.出現如皮膚疹或蕁麻疹等的過敏現象。

5.曾有一例發生紅皮症、紅皮壞死(嚴重的皮膚病)的報告。

6.頭痛、暈眩、發熱

如果您發覺您產生上述任何一種或其他形式的不良反應時，請立刻告知您的醫師或護士。

VI、儲存

-如果藥品已過了外包裝所標示的有效期限，請勿服用。

-特殊的儲存方式：保諾錠需儲放於30°C(一般室溫)以下。

VII、本藥品之使用，限由合於優生保健法規定之婦產科醫師在公私立醫療院所執行使用。



cGMP藥廠
美時化學製藥股份有限公司
南投市南崗工業區成功一路30號
2005.1.21