



# 芬嗎通膜衣錠1毫克/5毫克

## Femoston Conti 1mg/5mg Film-coated Tablets

衛部藥輸字 第 027454 號

須由醫師處方使用

版本日期 2022-12-28

### 1 性狀

#### 1.1 有效成分及含量

##### Femoston 1mg/5mg

28錠裝，每錠含有1 mg 17 $\beta$ -estradiol (as hemihydrate)和 5 mg dydrogesterone.

本品賦形劑含有 lactose monohydrate

其他賦形劑成分參閱[1.2 賦形劑]章節。

#### 1.2 賦形劑

核錠：Lactose monohydrate

Hypromellose

Maize starch

Colloidal anhydrous silica

Magnesium stearate

膜衣：

劑量	錠劑顏色	色素組成
1 mg estradiol 和 5 mg dydrogesterone	橙紅色	Titanium dioxide (E171) Iron oxide yellow (E172) Iron oxide red (E172) Hypromellose (HPMC2910) Macrogol 400

#### 1.3 劑型

膜衣錠

#### 1.4 藥品外觀

**圓形，雙凸面錠**，一面有379字樣。

橙紅色錠劑

### 2 適應症

荷爾蒙替代療法，治療停經至少12個月的婦女雌激素缺乏症狀。預防骨質疏鬆發生於停經後婦女具有骨折風險而無法耐受或禁用其他已核准用來預防骨質疏鬆的藥品。

說明：

老年人

對於超過65歲婦女治療的經驗有限。

### 3 用法及用量

## 3.1 用法用量

## 口服使用

每日服用不可間斷。每日一錠，每28天為一個療程。

Femoston 1/5應持續服用，療程之間不可間斷。

停經後症狀的起始和持續治療，應使用最低有效劑量治療最短的期間(參見警語和注意事項)。

開始治療時，可依照停經時間和症狀的嚴重度，以Femoston 1/5複方開始治療。

之後可依照臨床反應來調整劑量。

## 兒童

Femoston無使用於兒童相關的適應症。

## 4 禁忌

- 已知或曾患有或疑似患有乳癌
- 已知或疑似雌激素依賴型惡性腫瘤(例如子宮內膜癌)
- 已知或疑似黃體激素依賴型癌症(例如腦膜瘤)
- 不明的生殖器出血
- 未治療的子宮內膜增生
- 曾發生或現有靜脈血栓栓塞(深部靜脈血栓，肺栓塞)
- 已知的血栓好發症(例如protein C，protein S或抗凝血酶缺乏，見5. 警語及注意事項)
- 活動性或最近有動脈血栓栓塞疾病(例如狹心症，心肌梗塞)
- 急性肝疾病，或有肝病病史，只要肝功能檢查結果未回復正常
- 紫質症
- 已知對主成分或任一賦形劑過敏

## 5 警語及注意事項

## 5.1 警語/注意事項

對於停經後症狀的治療，只有在症狀對生活品質造成不良影響時，才可開始荷爾蒙替代療法。所有病人，至少每年一次進行風險和效益的謹慎評估，唯有在效益大於風險的情況下，才可繼續使用荷爾蒙替代療法。

荷爾蒙替代療法治療早發性停經的風險證據資料有限。因在較年輕女性的絕對風險是低的，但權衡效益和風險，相較於較年長女性，對年輕女性會較有利。

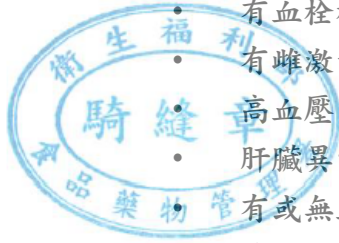
醫學檢查/追蹤

在開始或重新接受荷爾蒙替代療法時，應完成個人及家庭醫療史調查。應依此[5. 警語與注意事項]及[4. 禁忌]進行身體檢查(包括骨盆和乳房)。治療期間，建議定期檢查，及依個別婦女的特性來改變檢查頻率。應告知婦女若發現乳房有變化時，應告訴醫師或護士(見'乳癌'章節)。檢查評估方式，包括適當的影像檢查，例如乳房攝影以及現有的篩檢方法，及依個人臨床需要進行檢查。

需要監督的情況

若有下列情況，或以前曾發生，及/或在懷孕期間或之前荷爾蒙治療時症狀加劇時，應嚴密監督病人。應考量以Femoston治療時，狀況可能會復發或加劇，尤其是：

- 子宮肌瘤或子宮內膜異位症



- 有血栓栓塞異常的危險因子(見下文)
- 有雌激素依賴型腫瘤的危險因子，例如一等親遺傳性乳癌
- 高血壓
- 肝臟異常(例如肝臟腺瘤)
- 有或無血管病變的糖尿病

- 膽結石
- 偏頭痛或(嚴重)頭痛
- 全身性紅斑性狼瘡
- 子宮內膜增生病史(見下文)
- 癲癇
- 氣喘
- 耳硬化症
- 腦膜瘤

#### 立即停止治療的原因：

若發現有禁忌症，以及下列情形，應立即停止治療：

- 黃疸或肝功能惡化
- 血壓明顯上升
- 新發生的偏頭痛型頭痛
- 懷孕

#### 子宮內膜增生和惡性腫瘤

- 具有完整子宮的婦女，給與oestrogens單方長期治療時，會增加子宮內膜增生和惡性腫瘤的風險。報告顯示使用oestrogen單方的人，發生子宮內膜癌的風險，比未使用的人增加2至12倍，依治療時間和oestrogen的劑量而定(見8. 副作用/不良反應)。停藥後，風險的增加仍可能繼續維持至少10年。
- 子宮未切除的婦女，每月28天療程中增加progestogen週期性治療至少12天，或連續使用oestrogen-progestogen複方製劑治療，可預防單獨使用oestrogen荷爾蒙替代療法相關的額外風險。
- 治療第一個月可能發生突破性出血和點狀出血。若在治療的某個時間發生突破性出血或點狀出血，或停藥後仍持續出血，應檢查其原因，可能包括子宮內膜切片檢查，以排除子宮內膜惡性腫瘤。

#### 乳癌

整體證據顯示使用oestrogen-progestogen複方製劑的婦女或使用oestrogen單方的荷爾蒙替代療法的婦女會增加乳癌風險，依使用荷爾蒙替代療法的時間而定。

#### Oestrogen-progestogen複方製劑治療

隨機分配安慰劑對照的Women's Health Initiative (WHI)臨床試驗和前瞻性流行病學研究的統合分析，均一致發現婦女使用oestrogen-progestogen複方製劑作為荷爾蒙替代療法時，治療約3 (1-4)年後乳癌風險的增加變得明顯(見8. 副作用/不良反應)。

#### Oestrogen單方療法

WHI試驗發現，子宮切除的婦女僅使用oestrogen作為荷爾蒙替代療法時，不會增加乳癌的風險。觀察性研究大多報告診斷出乳癌的風險有些微增加，但遠低於使用oestrogen-

progesterone複方製劑者(見8. 副作用/不良反應)。

大型統合分析結果顯示，許多風險在停藥後會隨著時間而減少，返回到基期所需的時間則取決於之前所使用荷爾蒙替代療法的持續時間。當使用荷爾蒙替代療法超過5年，該風險可能會持續10年或更長的時間。荷爾蒙替代療法，尤其是oestrogen-progesterone複方製劑治療，會增加乳房攝影影像密度，對於使用放射線偵測乳癌有負面影響。

### 卵巢癌

卵巢癌比乳癌更罕見。大型meta-analysis的流行病學證據顯示，婦女使用oestrogen單方或oestrogen-progesterone複方製劑的荷爾蒙替代療法，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。一些其他的研究，包括WHI試驗，顯示使用複方的荷爾蒙替代療法可能有類似或較低的風險(見8. 副作用/不良反應)。

### 靜脈血栓性栓塞

- 荷爾蒙替代療法會增加1.3-3倍的靜脈血栓性栓塞的風險(VTE)，例如深部靜脈血栓或肺栓塞。在使用荷爾蒙替代療法的第一年較可能發生這些事件(見8. 副作用/不良反應)。
- 已知較易發生血栓的病人，會增加靜脈血栓性栓塞的風險，使用荷爾蒙替代療法可能增加這個風險。因此荷爾蒙替代療法禁用於這些病人(見4. 禁忌)。
- 一般已知的靜脈血栓性栓塞風險因子包括：使用oestrogens、年齡較長、大手術、長期臥床、肥胖(BMI >30 kg/m<sup>2</sup>)、懷孕/產後期間、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、和癌症。靜脈曲張對於靜脈血栓性栓塞可能扮演的角色尚無一致的定論。
- 如同所有術後的病人，需考慮採用預防措施來防止手術後的靜脈血栓性栓塞。若計畫性的手術後需要長期臥床，建議在4-6週前暫時停止荷爾蒙替代療法。在婦女完全恢復活動之前，不可重新開始治療。
- 若婦女無靜脈血栓性栓塞的個人病史，但一等親在年輕時有血栓病史，在謹慎諮詢告知篩檢的限制後(僅有部份易形成血栓的缺陷可經由篩檢確認)，可提供篩檢。
- 若已確認的易生成血栓的缺陷引起家族成員的血栓，或有嚴重的缺陷(例如缺乏抗凝血酵素、protein S、或protein C，或合併多種缺陷)，禁用荷爾蒙替代療法。
- 已使用慢性抗凝血劑治療的婦女，需小心評估使用荷爾蒙替代療法的效益和風險。
- 若在開始治療後發生靜脈血栓性栓塞，應停藥。應告知病人當發覺有潛在的血栓栓塞症狀時(例如下肢腫痛，突然胸痛，呼吸困難)，要立即連絡醫師。

### 冠狀動脈疾病 (CAD)

隨機對照設計臨床試驗中，並無證據顯示使用oestrogen-progesterone複方製劑或僅使用oestrogen的荷爾蒙替代療法，對於已有或無冠狀動脈疾病的婦女的心肌梗塞有保護作用。

#### Oestrogen-progesterone 複方製劑治療

使用oestrogen-progesterone荷爾蒙替代療法期間，罹患冠狀動脈疾病的相對風險會稍微增加。由於冠狀動脈疾病絕對風險的基期值與年齡有很大的關聯，接近更年期健康婦女因使用oestrogen-progesterone複方製劑而罹患冠狀動脈疾病的額外案例非常少，但會隨年齡而增加。

#### 僅使用oestrogen

隨機對照試驗資料顯示，子宮切除婦女僅使用oestrogen治療時，不會增加冠狀動脈疾病的風險。

### 缺血性中風

使用oestrogen-progesterone複方製劑和僅含oestrogen的治療，發生缺血性中風的風險高達1.5倍



。相對風險不會隨年齡或更年期的時間而改變。然而，中風風險的基期值與年齡有很大的關係，使用荷爾蒙替代療法的婦女，整體中風的風險會隨年齡而增加(見8. 副作用/不良反應)。

### 5.3 操作機械能力

Femoston 1/5mg對開車和機械操作能力沒有或幾乎沒有影響。

### 5.5 其他注意事項

- Oestrogens可能會造成體液滯留，因此，心臟或腎功能不全的病人應小心觀察。
- 已有高三酸甘油血症的婦女使用oestrogen替代療法或荷爾蒙替代療法期間，應密切追蹤，因為曾有婦女在oestrogen治療時，發生因血漿三酸甘油酯濃度大量升高而導致胰臟炎的罕見案例報告。
- 外源性雌激素(Exogenous estrogens)可能誘發或加重遺傳性和獲得性血管水腫(angioedema)。
- 測量蛋白質結合碘(PBI)、T4值(以管柱或放射免疫分析法)或T3值(使用放射免疫分析法)時，oestrogens會增加甲狀腺結合球蛋白(TBG)，導致循環中總甲狀腺荷爾蒙增加。T3樹脂吸收減少，反應出甲狀腺結合球蛋白的升高。游離T4和T3濃度未改變。其他結合蛋白的血清濃度可能會增加，例如皮質類固醇結合球蛋白(CGB)和性荷爾蒙結合球蛋白(SHBG)分別導致循環中的皮質類固醇和性類固醇增加。游離或生物活性荷爾蒙的濃度未改變。其他血漿蛋白可能會增加(血管收縮素原/腎激素、alpha-I抗胰蛋白酶、血漿銅藍蛋白)。
- 使用荷爾蒙替代療法不會改善認知功能。有些證據顯示65歲以後開始使用連續性複方製劑或僅使用oestrogen荷爾蒙替代療法的婦女，可能增加失智症的風險。
- 有罕見遺傳性的半乳糖不耐症、Lapp乳糖缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收障礙的病人不應使用本品。

本品oestrogen-porgestogen複方製劑治療不是避孕藥。

#### 丙氨酸氨基轉移酶(ALT)升高

在臨床試驗期間，對C型肝炎病毒(HCV)感染的病人使用 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir複方療程(併用或不併用dasabuvir治療)，使用含有ethinylestradiol藥物(如 CHCs)的女性中，ALT 升高超過正常上限值(ULN) 5 倍的頻率明顯更高。

此外，在使用 glecaprevir/pibrentasvir 治療的病人中，使用含有ethinylestradiol藥物(如 CHCs)的女性中也觀察到 ALT 升高。

在使用含有ethinylestradiol以外的雌激素藥物(如雌二醇)的女性，其 ALT 升高率與未服用任何雌激素的女性相似；然而，由於服用這些其他類雌激素的女性人數有限，因此合併給藥於使用 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir複方療程(併用或不併用dasabuvir治療)以及 glecaprevir/pibrentasvir複方療程時需要謹慎注意(詳見7. 交互作用)。

## 6 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

懷孕期間不可使用Femoston 1/5mg。若使用Femoston 1/5mg治療期間懷孕了，應立即停藥。至今與胎兒意外暴露於併用oestrogens和progestogens相關的大多數的流行病學研究結果，顯示無致畸胎作用或胎毒性。懷孕婦女使用estradiol/dydrogesterone的資料不足。

哺乳期間不可使用Femoston

未執行交互作用的研究。

#### Oestrogens和progestogens的療效可能會減少：

- 併用已知會誘發藥品代謝酵素的藥物，特別是針對CYP450酵素2B6、3A4、3A5、3A7，例如抗癲癇藥物(如phenobarbital、carbamazepine、phenytoin)和抗感染藥物(如rifampicin、rifabutin、nevirapine、efavirenz)，會增加oestrogens和progestogens的代謝。
- 雖然ritonavir和nelfinavir是已知的CYP450 3A4、3A5、3A7的強效抑制劑，但與類固醇荷爾蒙併用時反而具有誘導的性質。
- 含有St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)的草藥製劑會誘發oestrogens和progestogens經由CYP450 3A4路徑代謝。
- 臨床上，增加oestrogens和progestogens的代謝可能導致療效降低並改變子宮出血的情形。

#### 藥效學交互作用

對C型肝炎病毒(HCV)複方療程 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (併用或不併用dasabuvir治療)的臨床試驗中，使用含有ethinylestradiol藥物 (如 CHCs) 的女性，ALT 升高超過正常上限值(ULN) 5 倍的頻率明顯更高。在使用含有ethinylestradiol以外的雌激素藥物 (如雌二醇) 的女性，其ALT 升高率與未服用任何雌激素的女性相似；然而，由於服用這些其他類雌激素的女性人數有限，因此合併給藥於使用 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir複方療程(併用或不併用dasabuvir治療)以及glecaprevir/pibrentasvir複方療程時需要謹慎注意 (詳見 5. 警語及注意事項)。

#### Oestrogens可能干擾其他藥物的代謝：

Oestrogens本身可能藉由競爭性抑制作用來抑制經由CYP450酵素代謝的藥品。應特別考量併用狹窄治療指數的藥品時，例如

- tacrolimus和cyclosporine A (CYP450 3A4, 3A3)
- fentanyl (CYP450 3A4)
- theophylline (CYP450 1A2)

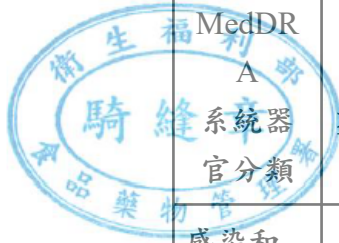
臨床上可能導致這些藥品的血漿濃度升高到毒性的濃度。因此可能需要小心監測血中濃度一段時間，及可能需要降低tacrolimus、fentanyl、cyclosporin A和theophylline的劑量。

## 8 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

臨床試驗中使用estradiol/dydrogesterone治療的病人，最常通報的藥物不良反應為頭痛、腹痛、乳房疼痛/壓痛和背痛。

下列為臨床試驗期間(n=5108)所觀察到的不良反應及發生頻率。在臨床試驗中未觀察到之自發性通報的不良反應\*，被歸類為“罕見”。



MedDR A 系統器 官分類	很常見 ≥ 1/10	常見 ≥1/100 ~ <1/10	不常見 ≥1/1,000 ~ <1/100	罕見 ≥1/10,000 ~ <1/1,000
感染和 寄生蟲 感染		陰道念珠菌感染	膀胱炎相關症狀	
腫瘤， 良性、 惡性、 未定			子宮肌瘤變大	
血液、 淋巴系 統異常				溶血性貧血*
免疫系 統異常			過敏	
精神異 常		憂鬱，緊張	影響性慾	
神經系 統異常	頭痛	偏頭痛，頭暈		腦膜瘤*
眼睛異 常				角膜曲度改變*，無 法耐受隱形眼鏡*
心臟異 常				心肌梗塞
血管異 常			靜脈血栓栓塞*， 高血壓，週邊血管 疾病，靜脈曲張	中風*
胃腸道 異常	腹痛	噁心，嘔吐， 脹氣	消化不良	
肝膽異 常			肝功能異常，偶而 併有黃疸、虛弱無 力或不適，和腹 痛，膽囊異常	
皮膚及		(皮膚過敏反應(例如起疹，蕁麻		血管水腫，血管性

MedDR A 系統器 官分類	很常見 ≥ 1/10	常見 ≥1/100 ~ <1/10	不常見 ≥1/1,000 ~ <1/100	罕見 ≥1/10,000 ~ <1/1,000
皮下組織異常		疹，搔癢		紫癍症，結節性紅斑*，肝斑，停藥後仍可能持續存在
骨骼肌肉和結締組織異常	背痛			腿部抽筋*
生殖系統和乳房異常	乳房疼痛/壓痛	經期異常(包括停經後點狀出血、子宮出血、經血過多、月經次數過少/無月經、經期不規則、經痛)，骨盆痛，子宮頸分泌物異常	乳房變大，經前症候群	
一般異常及給藥部位反應		虛弱狀態(虛弱無力、疲倦、不適)，週邊水腫		
檢查		體重增加	體重減輕	

- 使用oestrogen-progestogen複方製劑治療超過5年的婦女，被診斷出乳癌的風險高達2倍。
- 僅使用oestrogen治療的風險低於使用oestrogen-progestogen複方製劑。
- 風險的程度與使用期間有關(見5. 警語及注意事項)。
- 下列為根據最大型隨機安慰劑對照試驗(WHI試驗)和最大型前瞻性流行病學研究的統合分析之絕對風險預估結果。

最大型前瞻性流行病學研究的統合分析 –

BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>) 的女性使用5年後估計乳癌增加的額外風險

開始使用荷爾蒙替代療法的年齡(歲)	每1000名未使用荷爾蒙替代療法之婦女5年期間的發生率(50-54歲) <sup>1</sup>	Risk ratio	每1000名使用荷爾蒙替代療法之婦女5年後額外增加的案例數
僅使用Oestrogen 荷爾蒙替代療法			
50	13.3	1.2	2.7
使用oestrogen-progestogen複方製劑			



50	13.3	1.6	8.0
<sup>1</sup> 依據2015年英國女性BMI值27 (kg/m <sup>2</sup> )的基期發生率 注意：因乳癌發生率的背景資料於歐洲各國均不相同，乳癌增加案例亦會等比例改變。			

BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>) 的女性使用10年後估計乳癌增加的額外風險

開始使用荷爾蒙替代療法的年齡 (歲)	每1000名未使用荷爾蒙替代療法之婦女10年期間的發生率 (50-59歲)*	Risk ratio	每1000名使用荷爾蒙替代療法之婦女10年後額外增加的案例數
僅使用Oestrogen 荷爾蒙替代療法			
50	26.6	1.3	7.1
使用oestrogen-progestogen複方製劑			
50	26.6	1.8	20.8

\*依據2015年英國女性BMI值27 (kg/m<sup>2</sup>)的基期發生率  
 注意：因乳癌發生率的背景資料於歐洲各國均不相同，乳癌增加案例亦會等比例改變。

美國WHI研究 – 使用5年後乳癌增加的額外風險

年齡 (歲)	每1000名使用安慰劑婦女5年期間的案例數	Risk ratio 和 95%CI	每1000名使用荷爾蒙替代療法5年之婦女，額外增加的案例數(95%CI)
僅使用 oestrogen			
50-79	21	0.8 (0.7 – 1.0)	-4 (-6 – 0) <sup>2</sup>
併用oestrogen 和 progestogen <sup>‡</sup>			
50-79	17	1.2 (1.0 – 1.5)	+4 (0 – 9)

<sup>‡</sup>僅分析試驗前未曾使用荷爾蒙替代療法婦女之風險，治療最初5年風險無顯著增加，5年後風險高於未使用荷爾蒙替代療法者。

<sup>2</sup> WHI試驗中無子宮的婦女，未增加乳癌的風險。

### 子宮內膜癌風險

#### 有子宮的停經後婦女

有子宮而未使用荷爾蒙替代療法的婦女，每1000名有5名會發生子宮內膜癌的風險。

有子宮的婦女不建議僅使用oestrogen作為荷爾蒙替代療法，因為會增加子宮內膜癌的風險(見5. 警語及注意事項)。

流行病學研究顯示年齡50至65歲間婦女，單獨使用oestrogen，依使用oestrogen的期間及劑量，發生子宮內膜癌風險的案例，每1000人增加5至55名。

在使用

oestrogen治療的週期，合併使用progestogen至少12天，可預防風險的增加。在Million Women研究中，使用複方荷爾蒙替代療法(順序性或連續性)治療5年，並未增加子宮內膜癌的風險(RR: 1.0 (0.8-1.2))。

#### 卵巢癌

僅使用oestrogen或使用oestrogen-progestogen複方製劑的荷爾蒙替代療法，會些微增加診斷出卵巢癌的風險(見5. 警語及注意事項)。彙集52項流行病學研究進行meta-analysis報告，顯示現正使用荷爾蒙替代療法的婦女發生卵巢癌的風險，高於未使用荷爾蒙替代療法的婦女(RR 1.43, 95% CI 1.31-1.56)。年齡50至54歲婦女使用荷爾蒙替代療法5年，每2000名約增加1名。年齡50至54歲未使用荷爾蒙替代療法的婦女，在5年期間每2000名約有2名被診斷出卵巢癌。

**靜脈血栓性栓塞風險**  
荷爾蒙替代療法會增加1.3-3倍的靜脈血栓性栓塞的風險(VTE)，例如深部靜脈血栓或肺栓塞。在使用荷爾蒙替代療法的第一年較可能發生這些事件(見5. 警語及注意事項)。WHI研究結果如下：

#### WHI研究 – 使用超過5年增加靜脈血栓性栓塞風險

年齡(歲)	每1000名使用安慰劑之婦女5年期間的案例數	Risk ratio 和 95%CI	每1000名使用荷爾蒙替代療法5年之婦女，額外增加的案例數
僅口服oestrogen <sup>3</sup>			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3 - 10)
口服 oestrogen-progestogen複方製劑			
50-59	4	2.3 (1.2 - 4.3)	5 (1 - 13)

<sup>3</sup> 研究於無子宮的婦女

#### 冠狀動脈疾病風險

60歲以上使用oestrogen-progestogen複方製劑荷爾蒙替代療法會些微增加冠狀動脈疾病的風險(見5. 警語及注意事項)。

#### 缺血性中風風險

僅使用oestrogen和使用oestrogen-progestogen複方療法，缺血性中風的相對風險會增加高達1.5倍。使用荷爾蒙替代療法期間，不會增加出血性中風的風險。

相對風險與因年齡或使用期間無關，但基值風險和年齡有很大的關係，使用荷爾蒙替代療法的婦女整體中風的風險會隨年齡而增加(見5. 警語及注意事項)。

#### WHI研究 合併治療 – 使用超過5年增加缺血性中風<sup>4</sup>的風險

年齡	每1000名使用安慰劑之婦女，5年期間的案例數	Risk ratio 和	每1000名使用荷爾蒙替代療法5年之婦女，額外增加的案例數

(歲)		95%CI	
50-59	8	1.3 (1.1 - 1.6)	3 (1-5)

4未區別缺血性和出血性中風

其他曾報告與oestrogen/progestogen治療相關的不良反應(包括estrodial/dydrogesterone)：

良性、惡性及未特定腫瘤：良性和惡性的oestrogen依賴型腫瘤，例如子宮內膜癌、卵巢癌。

Progestogen依賴型腫瘤例如腦膜瘤。

血液和淋巴系統異常：溶血性貧血

免疫系統異常：全身性紅斑性狼瘡

代謝和營養異常：高三酸甘油酯血症

神經系統異常：失智症可能病例，舞蹈症，癲癇惡化

眼部異常：角膜弧度變陡，無法配戴隱形眼鏡

血管異常：動脈血栓性栓塞

胃腸道異常：胰臟炎(已患有高三酸甘油酯血症的婦女)

皮膚和皮下組織異常：多形性紅斑，結節性紅斑，黃褐斑或黑斑，停藥後仍存在。

骨骼肌肉和結締組織異常：腿部抽筋

腎和泌尿道異常：尿失禁

生殖系統和乳房異常：乳房纖維囊腫疾病，子宮頸糜爛

先天、家族和基因異常：紫質症惡化

檢查：總甲狀腺荷爾蒙增加

## 9 過量

Estradiol和dydrogesterone是毒性很低的藥品。劑量過量時的症狀例如噁心、嘔吐、胸部壓痛、頭暈、腹痛、嗜睡/疲倦、和退藥性出血。不太可能需要特定治療。上述的資料亦適用於兒童的劑量過量。

## 10 藥理特性

### 10.1 作用機轉

活性成分 17 $\beta$ -estradiol，化學結構和生物活性與人類內生的estradiol相同。

作為停經後婦女無法製造oestrogen時的替代物質，減輕停經的症狀。因oestrogens會促進子宮內膜的生長，單獨使用 oestrogens會增加子宮內膜增生和癌症的風險。Dydrogesterone是口服活性 progestogen。加入progestogen可大大降低未切除子宮的婦女發生oestrogen所引起子宮內膜增生的風險

### 10.2 藥效藥理特性

Femoston 0.5/2.5及1/5

藥理治療分類：生殖泌尿系統和性荷爾蒙，progestogens和oestrogens固定劑量複方製劑。

ATC code：G03FA14。

Estradiol

活性成分 17 $\beta$ -estradiol，化學結構和生物活性與人類內生的estradiol相同。

作為停經後婦女無法製造oestrogen時的替代物質，減輕停經的症狀。

Femoston 1/5: Oestrogens可預防停經或卵巢切除後的骨質流失。

### Dydrogesterone

Dydrogesterone是口服活性 progestogen。

因oestrogens會促進子宮內膜的生長，單獨使用 oestrogens會增加子宮內膜增生和癌症的風險。加入progestogen可大大降低未切除子宮的婦女發生oestrogen所引起子宮內膜增生的風險

### 10.3 臨床前安全性資料

無相關的臨床前安全性資料，處方於目標族群的資料已包含於本仿單其他章節。

### 10.3 臨床前安全性資料

無相關的臨床前安全性資料，處方於目標族群的資料已包含於本仿單其他章節。

## 11 藥物動力學特性

### Estradiol

#### 吸收

Estradiol的吸收依顆粒大小而定，微粒化的estradiol在胃腸道可快速被吸收。

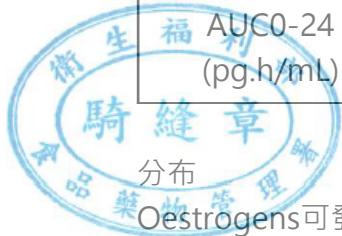
下表為每個微粒化estradiol劑量的estradiol (E2), estrone (E1) 及 estrone sulphate (E1S)平均穩定狀態的藥物動力學參數，數值以平均值(標準偏差)呈現。

Estradiol 0.5 mg				
參數	E2	E1	參數	E1S
C <sub>max</sub> (pg/mL)	34.8 (30.4)	182 (110)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	6.98 (3.32)
C <sub>min</sub> (pg/mL)	-	-	-	-
C <sub>av</sub> (pg/mL)	21.5 (16.0)	-	-	-
AUC <sub>0-<math>\tau</math></sub> (pg.h/mL)	516 (383)	2959 (2135)	AUC <sub>0-<math>\tau</math></sub> (ng.h/mL)	82.0 (42.6)

下表為每個微粒化estradiol劑量的 estradiol (E2), estrone (E1) 及 estrone sulphate (E1S)平均穩定狀態的藥物動力學參數，數值以平均值(標準偏差)呈現。

Estradiol 1 mg				
參數	E2	E1	參數	E1S
C <sub>max</sub> (pg/mL)	71 (36)	310 (99)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	9.3 (3.9)
C <sub>min</sub> (pg/mL)	18.6 (9.4)	114 (50)	C <sub>min</sub> (ng/mL)	2.099 (1.340)
C <sub>av</sub> (pg/mL)	30.1 (11.0)	194 (72)	C <sub>av</sub> (ng/mL)	4.695 (2.350)





AUC <sub>0-24</sub> (pg.h/mL)	725 (270)	4767 (1857)	AUC <sub>0-24</sub> (ng.h/mL)	112.7 (55.1)
----------------------------------	-----------	-------------	----------------------------------	--------------

#### 分布

Oestrogens可發現與或不與蛋白質結合。約有98-99%的estradiol劑量與血漿蛋白結合，其中約有30-52%與白蛋白結合，約有46-69%與性荷爾蒙結合球蛋白(SHBG)結合。

#### 代謝

口服後，estradiol大部份會被代謝。主要的非共軛和共軛代謝物為estrone和estrone sulphate。這些代謝物直接具有或在轉變成estradiol後產生oestrogen活性。Estrone sulphate可能會進入腸肝循環。

#### 排泄

在尿中主要的成分為estrone和estradiol的glucuronides。排除半衰期在10-16小時之間。

Oestrogens會分泌於哺乳母親的乳汁中。

#### 劑量和時間的依賴性

每日口服Femoston後，約5天後estradiol濃度會到達穩定狀態。

一般而言，給藥8-11天會到達穩定狀態血中濃度。

#### 吸收

Dydrogesterone口服後吸收快速，T<sub>max</sub> 在0.5至1.5小時之間。

下表為dydrogesterone (D) 和dihydrodydrogesterone (DHD) 之平均穩定狀態的藥物動力學參數，數值以平均值(標準偏差)呈現。

Dydrogesterone 2.5 mg		
參數	D	DHD
C <sub>max</sub> (ng/mL)	0.759 (0.313)	18.9 (7.22)
C <sub>min</sub> (ng/mL)	0.0309 (0.0209)	-
C <sub>av</sub> (ng/mL)	0.117 (0.0455)	-
AUC <sub>0-τ</sub> (ng.h/mL)	2.81 (1.09)	90.4 (44.1)

下表為dydrogesterone (D) 和dihydrodydrogesterone (DHD) 之平均單一劑量的藥物動力學參數，數值以平均值(標準偏差)呈現。

Dydrogesterone 5 mg		
參數	D	DHD
C <sub>max</sub> (ng/mL)	0.90 (0.59)	24.68 (10.89)
AUC <sub>0-t</sub> (ng.h/mL)	1.55 (1.08)	98.37 (43.21)
AUC <sub>inf</sub> (ng.h/mL)	-	121.36 (63.63)

單次劑量給藥後，食物會使dydrogesterone的最高血中濃度延遲大約1小時，導致dydrogesterone最高血中濃度降低約20%，但不會影響dydrogesterone和DHD的曝露程度。

#### 分布

口服給藥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。Dydrogesterone的主要活性代謝物20 $\alpha$ -dihydrodydrogesterone (DHD)於投藥後與Dydrogesterone一樣在相似的時間達最高血中濃度。與原藥物相比，DHD的血漿濃度相當高。DHD與dydrogesterone之AUC與C<sub>max</sub>的比值分別大約為25及20。Dydrogesterone與DHD的平均最終半衰期大約為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-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的血漿中擬似全身廓清率很高，大約為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20 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天後達穩定狀態。

## 12 臨床試驗資料

### Femoston 1/5:

- 減緩oestrogen缺乏的症狀和出血。
- 最初治療的數週內可減緩停經的症狀。

### Femoston 1/5:

在治療第10-12個月期間，有88%的婦女無月經。治療最初的3個月內有15%的婦女發生不規則出血或點狀出血而治療第10-12個月期間則有12%。

### Femoston 1/5:

- 預防骨質疏鬆

停經後Oestrogens 缺乏與骨質轉換增加和骨質流失有關。Oestrogens在骨質密度的作用為劑量依賴性。只要治療仍持續，保護作用就仍然有效。荷爾蒙替代療法中斷之後，骨質流失的速度會與未治療婦女相似。來自WHI臨床試驗及整合分析試驗的證據顯示，目前單獨或合併progestogen (試驗中的族群主要為健康的婦女) 所使用的荷爾蒙替代療法能降低髖部、椎骨及其他骨質疏鬆骨折的風險。荷爾蒙替代療法或許也可預防低骨密度及/或確立性骨質疏鬆症婦女發生骨折，但是證據仍然有限。

- 治療1年之後，腰椎的骨質密度大約增加了4.0%  $\pm$  3.4% (mean  $\pm$  SD)。有90%的受試者於治療期間的骨質密度會增加或維持一樣。Femoston 1/5 在髖部的骨質密度也有作用。以Femoston 1/5治療1年之後，在股骨頸部增加了1.5%  $\pm$  4.5 % (mean  $\pm$  SD)、在轉子間區(trochanter)增加了3.7%  $\pm$  6.0% (mean  $\pm$  SD) 且在Ward氏三角區增加了2.1%  $\pm$  7.2% (mean  $\pm$  SD)。以Femoston 1/5治療之後，維持或增加骨質密度(BMD) 的婦女在這3個髖部區域分別是71%、66% 及 81%。

不相容性 無

## 13 包裝及儲存

### 13.1 包裝

2-1000錠鋁箔盒裝

### 13.2 效期

111.12.28

請依包裝外盒所示

13.3 儲存條件

儲存溫度不可超過30°C

15 其他

#### 丟棄注意事項

未用完藥品或廢棄物應依當地法規丟棄。

譯自RDCCDS000421/11 25 Jun 2020 + RDCCDS000421/13 24 Dec 2021

INS0W5490328 05-22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

台北市中山區民生東路三段49號5樓、6樓及51號6樓