

普力馬林陰道乳膏 Premarin Vaginal Cream

衛署藥輸字第019489號
本藥須由醫師處方使用

警告：雌激素製劑增加罹患子宮內膜癌、心血管疾病、乳癌、與極可能性失智症之風險

單獨使用雌激素治療

子宮內膜癌

具有完整子宮的婦女使用非對抗性雌激素會增加罹患子宮內膜癌的風險。在雌激素療法中添加黃體素能降低子宮內膜增生(可能是子宮內膜癌的前兆)的風險。停經婦女若有未經診斷之持續或複發性生殖道不正常出血，須使用適當診斷方法，包括需要時做直接或隨機性子宮內膜取樣，以排除惡性腫瘤。[見醫話及注意事項(5.3)]

心血管疾病與可能性失智症

單獨使用雌激素治療不可使用於預防心血管疾病或失智症[見醫話及注意事項(5.2, 5.4)及臨床研究(14.2, 14.3)]

美國婦女健康顧問(WHI, Women's Health Initiative)單獨使用雌激素次研究報告指出，停經婦女(年齡50-79歲)在每天口服結合型雌激素(CE)[0.625 mg]單一療法治療的7.1年期間，與安慰劑比較，發現中風、深層靜脈血栓(DVT)的風險增加[見醫話及注意事項(5.2)及臨床研究(14.2)]

WHI的WHIMS單獨使用雌激素附屬研究報告指出，停經婦女(年齡65歲以上)在單獨使用結合型雌激素(CE)[0.625 mg]治療的5.2年期間，與安慰劑比較，發現罹患極可能性失智症的風險增加。不清楚這個發現是否適用於較年輕的停經婦女[見醫話及注意事項(5.4)，特殊族群使用(8.5)及臨床研究(14.3)]

至於結合型雌激素的其他劑量或其他雌激素劑型，在沒有資料可比較下，這些風險應假定為相近。雌激素含或不含黃體素療法應根據每個婦女不同的治療目標與風險發生的程度，使用最低有效劑量和最短的治療時間。

雌激素與黃體素併用療法

心血管疾病與可能性失智症

雌激素與黃體素不可使用於預防心血管疾病或失智症[見醫話及注意事項(5.2, 5.4)及臨床研究(14.2, 14.3)]

WHI雌激素與黃體素併用次研究報告指出，停經婦女(年齡50-79歲)在每天口服結合型雌激素(CE)[0.625 mg]併用medroxyprogesterone acetate(MPA)[2.5 mg]治療的5.6年期間，與安慰劑比較，發現深層靜脈血栓(DVT)、肺栓塞(PE)、中風(MI)、心肌梗塞等疾病的風險增加[見醫話及注意事項(5.2)及臨床研究(14.2)]

WHI的WHIMS雌激素與黃體素併用附屬研究報告指出，停經婦女(年齡65歲以上)在合併使用結合型雌激素(CE)[0.625 mg]與medroxyprogesterone acetate(MPA)[2.5 mg]治療的4年期間，與安慰劑比較，發現罹患極可能性失智症的風險增加。不清楚這個發現是否適用於較年輕的停經婦女[見醫話及注意事項(5.4)，特殊族群使用(8.5)及臨床研究(14.3)]

乳癌

WHI雌激素與黃體素併用的次研究也證明罹患侵入性乳癌的風險增加[見醫話及注意事項(5.3)及臨床研究(14.2)]

至於結合型雌激素、其他結合方式、或其他雌激素與黃體素劑型，在沒有資料可比較下，這些風險應假定為相近。

雌激素含或不含黃體素療法應根據每個婦女不同的治療目標與風險發生的程度，使用最低有效劑量和最短的治療時間。

1 適應症

萎缩性陰道炎及更年期性外陰萎縮症。

2 劑劑與給藥法

本藥須由醫師處方使用。

僅限於週期性之短期使用。

可治療萎缩性陰道炎及外陰乾燥症。

必須選擇最低劑量來控制症狀，且在儘可能情況下中止治療法。

必須短期性地減量(例如使用三個星期，休息一個星期)。

嘗試停用或逐漸減少用量時，須把3至6個月之緩慢減少使用。

劑量範圍：

陰道內用：0.5-2g(gm)，視需要程度或由醫師決定劑量。

治療完整子宮的病人，須嚴密地警告病人有關子宮內膜癌的症狀及作適當的診斷處置，診斷出有持續性或再發性之異常陰道出血時，將可判定為惡性癌。

給藥說明：

1. 打開軟膏管蓋子。

2. 將軟膏管套在軟骨管嘴上。

3. 蔊掉軟管使軟骨依所需劑量壓入塗藥管內。

4. 將軟管套回軟膏管嘴上移除。

5. 吸下後吸盡空管，然後再將含有藥膏的塗藥器輕輕插入陰道深部。推動推管將藥膏完全推入陰道內。

6. 使用後的空管器可將推管及空管器分開，用少許的肥皂和溫水沖洗。切勿使用熱水清洗。

3 劑劑型及劑量

每克含有0.625 mg之結合型雌激素USP。

4 禁忌症

普力馬林陰道乳膏不可使用於有下列情況的婦女：

• 未經診斷之生殖道不正常出血

• 已知、懷疑或有乳癌病史者

• 已知或懷疑罹患會受雌激素影響之惡性腫瘤者

• 目前罹患深層靜脈血栓症、肺栓塞或曾罹患這些疾病者

• 目前罹患動脈栓塞疾病者(例如中風、心肌梗塞)或曾報患這些疾病者

• 已知會對普力馬林陰道乳膏產生過敏反應或血管性水腫

• 肝功能異常或肝臟疾病

• 已知的C蛋白、S蛋白、或抗凝血酶缺損或其他血栓好發者的疾病

• 已知或懷疑懷孕者。

5 醫語及注意事項

5.1 全身性吸收的風險

使用普力馬林陰道乳膏帶來雌激素的全身性吸收。應考慮到與口服雌激素治療有關的醫語、注意事項及不良反應。

5.2 心血管疾病

報告指出，雌激素單一療法與中風、深層靜脈血栓的風險增加有關；雌激素與黃體素併用療法與肺栓塞、深層靜脈血栓(DVT)、中風、心肌梗塞的風險增加有關。若出現或懷疑有以上任何症狀，應立即停止使用雌激素含或不含黃體素療法。

應適當處理動脈疾病的危險因子(例如高血壓、糖尿病、抽煙、高膽固醇血症與肥胖)與/或靜脈血栓性栓塞的危險因子(例如有靜脈血栓性栓塞[VTE]的個人病史或家族史、肥胖、全身性紅斑狼瘡)。

中風

在WHI雌激素單一療法次研究中報告指出，每天接受結合型雌激素[0.625 mg]單一療法的50-79歲婦女，與接受安慰劑的同齡婦女比較，中風風險增加有統計意義(每年每10,000名婦女有45例比33例)[見臨床研究(14.2)]。此風險增加於第一年後被觀察得到，而且一直持續。若發生或懷疑有中風，應立即停用單一療法的雌激素。

針對50-59歲婦女的次群分析顯示，接受結合型雌激素[0.625 mg]單一療法的婦女與接受安慰劑者比較，中風的風險並未增加(每年每10,000名婦女有18例比21例)。

在WHI之雌激素與黃體素併用次研究中報告指出，每天服用結合型雌激素[0.625 mg]及MPA[2.5 mg]的50-79歲婦女與安慰劑組相同年齡的婦女比較，中風的風險增加有統計意義(每年每10,000名婦女有33例比25例)[見臨床研究(14.2)]。此風險增加於第一年後被觀察得到，而且一直持續。若發生或懷疑有中風，應立即停用雌激素與黃體素併用療法。

冠心病

在WHI單獨服用雌激素之次研究中報告指出，單獨使用雌激素的婦女與服用安慰劑者比較，對冠心病事件(定義為非致死性心肌梗塞[MI]、無症狀型心肌梗塞、或因冠心病死亡)沒有整體影響[見臨床研究(14.2)]。

50-59歲婦女的次群分析顯示，停經未滿10年的婦女服用雌激素(0.625 mg)單一療法與服用安慰劑比較，冠心病事件的減少在統計上不顯著(每年每10,000名婦女有8例比16例)。

在WHI之雌激素與黃體素併用次研究中報告指出，每天併用結合型雌激素(0.625 mg)與MPA[2.5 mg]的婦女與服用安慰劑的婦女比較，冠心病(CHD)事件的風險增加(每年每10,000名婦女有41例比34例)。在治療第一年，冠心病的相對風險增加；但第二年至第五年，相對風險有下降的趨勢[見臨床研究(14.2)]。

在一項罹患心臟病的停經婦女(n=2,763，平均年齡66.7歲)為對象，預防再發性心血管疾病的對照性臨床試驗(心臟與雌激素/黃體素補充療法：HERS)中顯示，每天服用結合型雌激素(0.625 mg)和MPA[2.5 mg]並沒有心血管方面的利益。在平均4.1年的追蹤期間，結合型雌激素與MPA併用療法無法降低曾罹患冠心病的停經婦女發生冠心病事件之總體比率。在第一年，結合型雌激素與MPA併用治療組罹患冠心病的案例比安慰劑組多，但隨後幾年則沒有差異。這些參與HERS的停經婦女，有2,321位同意參與HERS的後續開放性臨床試驗(HERS II)，在完成HERS臨床試驗後平均再延長追蹤6.8年。在HERS、HERS II試驗中與整體來看，結合型雌激素(0.625 mg)與MPA[2.5 mg]併用治療組與安慰劑組的冠心病事件發生率相當。靜脈血栓性栓塞(VTE)

在WHI之單獨服用雌激素次研究中，每天服用結合型雌激素(0.625 mg)單一療法的婦女與安慰劑組比較，靜脈血栓性栓塞(深層靜脈血栓[DVT]與肺栓塞[PE])的風險增加(每年每10,000名婦女有30例比22例)，雖然只有深層靜脈血栓的風險增加遠到統計顯著性(每年每10,000名婦女有23例比15例)。靜脈血栓性栓塞的風險增加在治療頭兩年呈現[見臨床研究(14.2)]。若發生或懷疑有靜脈血栓性栓塞，應立即停用雌激素單一療法。

在WHI之雌激素與黃體素併用次研究中，併用雌激素(0.625 mg)和MPA[2.5 mg]治療的婦女與安慰劑組比較，罹患靜脈血栓性栓塞(深層靜脈血栓與肺栓塞[PE])的比率有統計意義明顯地增加兩倍，(每年每10,000名婦女有35例比17例)。深層靜脈血栓(每年每10,000名婦女有26例比13例)和肺栓塞(每年每10,000名婦女有18例比8例)的風險在統計上也顯著增加。靜脈血栓性栓塞的風險增加於第一年便觀察得到，而且一直持續[見臨床研究(14.2)]。若發生或懷疑有靜脈血栓性栓塞，應立即停用雌激素與黃體素併用療法。

5.3 慢性腰痛

在WHI之單獨服用雌激素研究中，每天服用結合型雌激素(0.625 mg)單一療法的婦女與安慰劑組比較，靜脈血栓性栓塞(深層靜脈血栓[DVT]與肺栓塞[PE])的風險增加(每年每10,000名婦女有30例比22例)，雖然只有深層靜脈血栓的風險增加遠到統計顯著性(每年每10,000名婦女有23例比15例)。靜脈血栓性栓塞的風險增加在治療頭兩年呈現[見臨床研究(14.2)]。若發生或懷疑有靜脈血栓性栓塞，應立即停用雌激素單一療法。

在WHI之雌激素與黃體素併用次研究中，併用雌激素(0.625 mg)和MPA[2.5 mg]治療的婦女與安慰劑組比較，罹患靜脈血栓性栓塞(深層靜脈血栓與肺栓塞[PE])的比率有統計意義明顯地增加兩倍，(每年每10,000名婦女有35例比17例)。深層靜脈血栓(每年每10,000名婦女有26例比13例)和肺栓塞(每年每10,000名婦女有18例比8例)的風險在統計上也顯著增加。靜脈血栓性栓塞的風險增加於第一年便觀察得到，而且一直持續[見臨床研究(14.2)]。若發生或懷疑有靜脈血栓性栓塞，應立即停用雌激素與黃體素併用療法。

5.4 血壓上升

在一少數病人的報告中，雌激素治療期間血壓的增加歸因於對雌激素的特異反應。在一大型、隨機、安慰劑對照臨床試驗中，雌激素治療對血壓並沒有影響。

5.5 高三酰甘油酯血症

有高三酰甘油酯血症病史的婦女，用雌激素治療可能會造成血中三酰甘油酯增加，導致胰臟炎。若發生胰臟炎，須考慮停止治療。

5.6 肝功能受損及/或有膽汁滯留性黃疸病史

肝功能受損的婦女可能會出現雌激素代謝不良。在使用雌激素或懷孕期間曾經發生過膽汁滯留性黃疸的婦女，應小心使用，如果再復發應馬上停止用藥。

5.7 肝臟機能低下

接受雌激素治療會增加甲狀腺結合球蛋白TBG的濃度，甲狀腺功能正常的婦女可藉著TBG增加的代償作用，製造更多甲狀腺荷爾蒙，使游離T₄、T₃濃度保持在正常範圍。使用甲狀腺替代療法的病人，若同時服用雌激素，則需要增加甲狀腺替代療法的劑量，並監測甲狀腺功能，使游離甲狀腺荷爾蒙的濃度保持在可接受的範圍。

5.8 脂液滯留

由於雌激素可能會引起某些程度的體液滯留，所以有可能受此因子影響之病症的病人，如心臟功能障礙或腎功能障礙，單獨服用雌激素應該特別小心觀察。

5.9 低血鈣症

雌激素治療慣用於有副甲狀腺功能低下症之婦女，因為雌激素可能引起低血鈣症。

5.10 子宮內膜異位惡化

有幾個案例報告指出，已切除子宮的婦女單獨使用雌激素治療，其殘餘的子宮內膜組織出現惡化的現象；因此對於已切除子宮但仍有子宮內膜異位殘留組織的婦女，應考慮併用黃體素。

5.11 過敏性反應及/或血管性水腫

在上市後經驗曾有報導在口服用Premarin幾分鐘或幾小時內，發生過敏反應需緊急醫療處置的案件。皮膚(蕁麻疹、溼疹、嘴脣與舌頭的腫脹)和呼吸道(呼吸困難)或胃腸道(腹痛、嘔吐)事件都曾被記錄。

在口服用Premarin的上市後經驗曾發生過涉及舌頭、喉嚨、臉部、手部及腹部需要醫藥照顧的血管性水腫。如果涉及到舌頭、臉部、喉嚨、臉部、手部及腹部需要醫藥照顧的血管性水腫，不應該再服用Premarin。

5.12 過敏性血蛋白水腫

在有過遺傳性血蛋白水腫的婦女，外源性雌激素可能會加重血管性水腫症狀。

5.13 其他情況的惡化

雌激素治療可能導致氣喘、糖尿病、癲癇、頭痛、聚寶沈暮病、全身性紅斑狼瘡與肝臟血管瘤的惡化。有上述症狀之婦女應小心使用。

5.14 前列腺避孕藥之影響

報告指出，普力馬林陰道乳膏會減弱乳膠保險套的屏障效果。應該考慮普力馬林陰道乳膏可能會降低乳膠或橡膠保險套、陰道隔膜和子宮頸帽的屏障效果，而導致避孕失敗。

5.20 實驗室檢驗

血清中濃度泡刺激素(follicle stimulating hormone; FSH)及雌二醇(estradiol)的濃度對中度至重度外陰與陰道症狀沒有幫助。

5.21 藥物/實驗室檢驗值之交互作用

縮短凝血酶原時間、部分凝血活酶時間、血小板凝聚時間；增加血小板、凝血因子II、凝血因子VII抗原、凝血因子VIII抗原、凝血因子IX的凝血活性、凝血因子X、XII、凝血因子VII-X複合物、凝血因子II-VII-X複合物、乙型血栓球蛋白(beta-thromboglobulin)的數量；減少抗凝血酶III的活性；降低抗凝血酶原的活性；增加纖維蛋白原(fibrinogen)及其活性；增加纖維蛋白溶酶原(plasminogen)抗原及其活性。

藉由測量蛋白質結合碘(PBI)、T₄(使用管柱或放射免疫分析)、由放射免疫分析測量T₃的濃度，得知雌激素會增加的甲狀腺結合球蛋白(TBG)，會導致攝取中的甲狀腺荷爾蒙要增加；T₃攝食率減少導致TBG增加，游離T₄、T₃濃度則沒有改變。使用甲狀腺替代療法的婦女，可能需要提高甲狀腺荷爾蒙的劑量。

血清中的其他結合蛋白可能增加，例如皮質類固醇結合球蛋白(CBG)、性荷爾蒙結合球蛋白(SHBG)分別導致循環中的皮質類固醇與性類固醇總量增加。游離荷爾蒙濃度如睾酮(testosterone)及雌二醇(estriadiol)可能減少。其他血漿蛋白可能增加(血管張力素原[angiotensinogen]、腎素[rennin]受體、α-1抗胰蛋白酶[alpha-1-antitrypsin]、飼藍蛋白[ceruloplasmin])。

增加血中高密度脂蛋白膽固醇(HDL)與LDL的濃度，減少低密度脂蛋白膽固醇(LDL)的濃度，增加三酰甘油酯的濃度。

對葡萄糖耐受程度受損。

<p

