

順寧娜錠 1公絲/2.5公絲 Indivina 1mg/2.5mg 衛署藥輸字第023632號

【主要成分含量】

Estradiol valerate 1mg

Medroxyprogesterone acetate 2.5mg

【適應症】

停經婦女雌激素不足所引起之諸症狀。

【用法、用量】

每天口服一錠，持續使用無需間斷。建議每天於固定時間服用。

建議使用順寧娜錠1公絲/2.5公絲為起始劑量。依據治療的臨床反應，可依個別需要調整劑量。

Medroxyprogesterone acetate(MPA)2.5mg通常已足以預防出血，但若發生出血情況發生且持續，在排除子宮內膜異常可能性後，劑量可增加至5mg。

如果1mg的estradiol valerate(E2V)不足以減緩雌激素缺乏之症狀，劑量可增加至2mg。

持續治療者應使用最低有效劑量。無月經且未使用荷爾蒙補充療法或之前使用其他持續性複合型荷爾蒙補充製劑之婦女，可於任何一天開始服用Indivina。之前使用階段性荷爾蒙補充製劑之婦女應於完成原週期後一週開始服用順寧娜錠。

雌激素對於骨質密度的作用和劑量有關，因此服用1mg E2V的效果可能低於服用2mg。

【禁忌】

1. 已知或懷疑已懷孕者。
2. 授乳婦。
3. 已知，懷疑或曾患乳癌之患者。
4. 已知或懷疑患有動情激素依賴型腫瘤者(如Endometrial cancer)。
5. 不明原因導致陰道出血者。
6. 過去兩年內患有靜脈血栓者，例如深部靜脈血栓或肺栓塞。
7. 有復發性靜脈血栓病史或有血栓疾病而尚未接受抗凝血藥物治療者。
8. 急慢性肝病患者或曾患肝病，且其肝功能未恢復正常者。
9. 對此藥物所含成分過敏者。

【警語】

在開始任何荷爾蒙補充療法前，應先調查完整的個人及家族病史，並應詳細的依照禁忌和警語做身體及婦科檢查。治療期間建議依照個別婦女的情形定期檢查，並應根據個別臨床需要追蹤做胸部及乳房X光檢查。

對於使用雌激素/黃體素療法的婦女應仔細評估其利弊。

若現有或曾經發生下列情形，或在懷孕或之前的荷爾蒙治療期間情形曾經加劇，應衡量治療的益處及可能的危險。

這些病患必須嚴密監視。在非常罕見之病例，本品之使用可能會使下列病況復發或加重。

1. 有雌激素依賴性腫瘤病史。
2. 平滑肌瘤、子宮內膜異位、子宮內膜過度增生。
3. 乳房纖維瘤。
4. 有血栓性栓塞疾病歷史。
5. 高血壓。
6. 糖尿病並有血管病變。
7. 肝功能異常(如:咯紫質沉著症、肝腺瘤、黃疸)。
8. 膽石症
9. 耳硬化症
10. 偏頭痛或嚴重的頭痛

雌激素可能造成體液滯留，因此，應嚴加注意心、腎功能不全患者。由於預期順寧娜主成份的血中濃度會增加，對於腎病末期的病人應嚴密監測。若發生氣喘、痙攣或糖尿病加劇的情形，則應重新評估荷爾蒙補充療法的使用。少數使用雌激素/黃體素療法的婦女曾發生葡萄糖耐受性改變的情形。順寧娜可能增加胰島素敏感性及排除率。糖尿病患者使用本藥的第一個月應予以監測，已達到良好的血糖控制。

流行病學研究顯示荷爾蒙補充療法的使用與發生靜脈血栓，即深部靜脈血栓或肺栓塞的相對高危險性相關。這些研究發現使用者的危險性比非使用者高出二至三倍，每年每一萬名使用荷爾蒙補充療法的健康婦女會多出一至二例發生靜脈血栓。此情形在使用的第一年發生率最高。

通常靜脈血栓的危險因子包括個人或家族病史、過度肥胖(Body Mass Index > 30 kg/m²)、全身性紅斑性狼瘡(SLE)。靜脈曲張與靜脈血栓的關聯性則尚無定論。

使用荷爾蒙補充療法者若有復發性靜脈血栓病史或已知血栓體質並已經在接受抗凝血劑治療者，應衡量荷爾蒙補充療法的益處及可能的危險。

有復發血栓性栓塞或復發自發性流產性之個人或家族病史者，應檢查已排除血栓的傾向。在未診斷確定或給予抗凝血治療前，荷爾蒙補充療法對於此類病患應視為禁忌。

靜脈血栓的危險性可能因為長時間無法活動，嚴重外傷或重大手術而暫時增加。與所有術後的病人一樣，應小心採取預防措施以預防手術後發生靜脈血栓。選擇性手術後無法活動的時間可能延長，特別是腹部或下肢整型手術，可能的話應考慮於4-6週前暫停使用荷爾蒙補充療法。

若治療開始後發生靜脈血栓，應停止使用順寧娜。

應告知病人當他們發現有可能的血栓症狀(例如:腿腫脹疼痛、突然胸痛、消化不良)時，需立刻與醫師連絡。

由51個流行病學研究之原始資料再度分析報告發現，正在使用或最近曾使用荷爾蒙補充療法的婦女診斷罹患乳癌的機率有輕微或少量的增加。此項發現可能是由於原先的診斷、荷爾蒙補充療法的生物效應或是兩者兼具。隨著治療時間的增加，診斷出乳癌的機率越高，而在停止使用荷爾蒙補充療法後五年回復至正常。正在使用或最近曾使用荷爾蒙補充療法的婦女診斷罹患乳癌者比非使用者較少發生癌症擴散至胸部以外的情形。

五十至七十歲每一千位未使用荷爾蒙補充療法之婦女約有四十五位會診斷出罹患乳癌，此機率隨年齡增加。預測使用荷爾蒙補充療法五至十五年者，依其開始使用荷爾蒙補充療法的年齡與使用時間，診斷出罹患乳癌的人數每一千位中增加二至十二位。

有報告指出停經後使用雌激素之婦女經手術診斷出膽囊疾病的危險性增加。

有報告指出正在使用荷爾蒙補充療法之婦女發生紅斑性狼瘡的機率增加。

使用雌激素可能影響某些內分泌與肝功能檢驗。

雌激素療法可能與先天脂蛋白代謝不良病人的血漿三酸甘油酯升高造成胰臟炎及其他併發症有關。

荷爾蒙治療開始前幾個月常有不規則出血和點狀出血情形發生，若經調整劑量後無法接受上述出血情形之患者則須停藥。如果發生停經一段時間後出血或停藥後仍有出血情形，則出血的病因須作調查。此調查可能必須包括子宮內膜切片。

本品治療六十五歲以上婦女的經驗有限。

順寧娜在孕婦與授乳婦禁用。

順寧娜不會影響駕車及使用機械的能力。

【藥品交互作用】

同時使用會誘導肝微粒酵素的藥物如:barbiturates, phenytoin, rifampicin, carbamazepine，會降低順寧娜動情激素的效果。同時使用會抑制肝微粒酵素的藥物如:ketoconazole, griseofulvin及cyclosporin可能增加本品的效果。

使用雌激素可能會影響葡萄糖耐受性、甲狀腺及肝功能測試。

【注意】

通常動情激素不應在沒有其他身體檢查的情況下，包括婦科檢查，使用超過一年。剛開始使用的前幾個月，可能發生出血或點狀出血，通常這些現象都是短暫的，然而，如果出血或點狀出血持續，或在治療後期才開始出現，或治療停止後不久出現，可能要作診斷性的活組織檢查或刮除術，以排除子宮腫瘤的可能。

使用雌性激素過量可能會產生噁心、頭痛、陰道出血。

【副作用】

在臨床試驗中最常見的副作用為乳房漲感，使用1mg E2V時較少見。治療初期可能出現子宮出血，但持續治療後通常會減輕或消失。若停經後兩年內即開始治療，子宮出血情形較常見。與順寧娜治療相關的副作用依據系統器官分列於下表：

器官分類	常見(>1/100)	不常見 (>1/1000,<1/100)	罕見 (>1/10000,<1/1000)
腸胃	噁心、下腹部疼痛	消化不良、嘔吐、脹氣、膽囊疾病、膽結石	
皮膚			禿髮、多毛症、皮疹、搔癢
中樞神經系統	頭痛	暈眩、偏頭痛	
生殖泌尿	子宮出血、子宮纖維瘤增大	陰道念珠菌感染	
心血管		血壓上升	靜脈血栓
其他	體重上升或下降、水腫、乳房脹感、乳房變大、情緒改變含焦慮及抑鬱、性慾改變	腿痠攣	

褐斑、多形性紅斑、結節性紅斑及出血性皮疹也曾出現於使用荷爾蒙補充療法之婦女。荷爾蒙補充療法的使用者比非使用者較易發生靜脈血栓，即深層腿部及骨盆靜脈血栓及肺栓塞。

【過量】

雌激素過量可能造成噁心、頭痛及子宮出血。許多報告指出幼童食用含高劑量雌激素的口服避孕藥後並無嚴重的有害情形發生。雌激素過量應依症狀治療。使用高劑量的medroxyprogesterone acetate(MPA)治療癌症並未導致嚴重的副作用。

【藥理特性】

藥物治療學分類:ATC碼G03FA

Estradiol valerate是天然雌激素estradiol的酯化物，其藥理效果乃經由目標組織中的特定雌激素受體發生作用。

類固醇與受體複合後與細胞DNA結合，並刺激特定蛋白質的合成。

Medroxyprogesterone acetate是天然黃體素的衍生物17-alpha-hydroxy-6-methylprogesterone，medroxyprogesterone acetate 專一受體結合並作用於子宮內膜以使子宮內膜由增生狀態轉為分泌狀態。由於estradiol能促進子宮內膜生長，未受控制的estradiol會增加子宮內膜增生及癌症的危險。加入medroxyprogesterone acetate可抑制此結果。

Estradiol可藉由減少骨質流失來預防停經後骨質疏鬆症。其對於骨質的作用與劑量相關。1mg比2mg對於停經後婦女脊椎骨礦物質密度(bone mineral density, BMD)的作用較低。順寧娜複方對於BMD的作用曾對419位停經後婦女做臨床試驗。經過四年的研究，使用含1mg的複方治療者，腰椎的BMD平均增加6.2±0.5%，股頸的BMD平均增加2.9±0.4%;使用含2mg的複方治療者，BMD分別增加7.4±0.4%及2.9±0.4%。對於低BMD的婦女(BMD T值低於1)此兩劑量效用相似，且增加情形都較為顯著。這些婦女使用含1mg的複方治療者，腰椎的BMD平均增加7.7±0.6%，股頸的BMD平均增加3.8±0.6%;使用含2mg的複方治療者，BMD則分別增加7.3±0.6%及3.5±0.8%。

臨床試驗也顯示順寧娜會降低總膽固醇及LDL-膽固醇，增加HDL-膽固醇，並改善HDL與總膽固醇的比率。

順寧娜是一種持續性複合型荷爾蒙補充療法，目的在於避免週期性或階段性荷爾蒙補充療法所帶來規律性停藥出血。使用的第一個月大出血與點狀出血的情形很常見但會隨時間減少。10-12個月的治療後，90%使用1mg estradiol valerate的婦女及80%使用2mg estradiol valerate的婦女經期會停止。

【藥物動力學特性】

口服estradiol valerate會經腸胃道吸收並迅速由酯水解成爲estradiol，在4-6小時內達到最大血中濃度。循環中的estradiol會與血漿蛋白結合，主要對象是性荷爾蒙結合球蛋白及血漿白蛋白。Estradiol在體內進行多方面的生物轉變，其代謝物以尿甘酸與硫酸鹽鉍合物分泌於尿液中，並含有少量未轉變的estradiol。除了尿液排除雌激素代謝物也進行肝內循環。只有一小部分於糞便中排除。因爲medroxyprogesterone acetate的低溶解度，其口服後吸收不佳而且個體差異很大。Medroxyprogesterone acetate幾乎不經過首渡代謝。服用一顆順寧娜後1-2小時後medroxyprogesterone acetate可達到最大血中濃度。超過90%的medroxyprogesterone acetate會與血漿蛋白結合，大多是白蛋白。口服半衰期約爲24小時。其絕大多數經由肝臟水解與鉍合並由尿或膽汁排除。關於代謝的記錄不多而且代謝物的藥理特性不明。

【臨床前安全性資料】

Estradiol與medroxyprogesterone acetate的動物試驗均顯示預期的雌激素及助孕素效果。

【賦形劑】

乳糖-水化合物、玉米澱粉、明膠、硬脂酸鎂。

【貯藏】

以原包裝貯存於25°C以下陰涼乾燥的地方。

【包裝】

本品爲直徑7mm之白色圓錠，在錠劑的其中一面標有1+2.5。
28錠鋁箔盒裝。

本藥須由醫師處方使用

藥商：健喬信元醫藥生技股份有限公司
新竹縣湖口鄉光復北路21巷4號

製造廠：DELPHARM LILLE SAS

Parc d' Activités Roubaix-Est, 22 Rue de Toufflers, CS 50070, LYS LEZ LANNOY 59452, France