


<b>黛麗安糖衣錠</b> <div><b>Diane-35</b></div> <div>S. C. Tablets</div>	<p>衛署藥輸字第022877號</p> <p>本藥須由醫師處方使用</p>	
---	--	--

1. 品名
黛麗安糖衣錠
2. 成份含量
21顆含有荷爾蒙之米黃色藥錠，每錠含2.0毫克cyproterone acetate及0.035毫克ethinylestradiol。 <p>賦形劑：乳糖30 mg</p> 完整的賦形劑列表，請參閱「賦形劑」段
3. 劑型
糖衣錠 <p>錠劑為米黃色，雙凸面圓形。</p>
4. 臨床特性

#### 4.1 適應症

用於生育年齡婦女治療中度至重度且對雄性素敏感(不論有/無皮脂溢出)的痤瘡和/或多毛症，或限於前述情形之避孕用。

用於痤瘡的治療，應於局部治療或全身抗生素治療失敗時才可使用。

本品也是一種荷爾蒙避孕藥，該品雖具避孕之作用，但不可單獨用於避孕之目的，亦不應與其他荷爾蒙避孕藥併用。(參考“禁忌症”)

#### 4.2 用量及使用方法

##### 4.2.1 使用方法

口服使用

##### 4.2.2 給藥方式

本品必須規律服用才能達到所需的治療及避孕效果。使用本品之患者不可同時使用其他荷爾蒙避孕藥，因為會導致在激素過度劑量的情形，且是沒有必要的有效劑量。應停止服用先前使用的荷爾蒙避孕藥。本品用法與大多數合併式口服避孕藥相似，可考慮以相同方式使用。當正確地使用複合型口服避孕藥(combined oral contraceptive)時，每年僅約有1％的失敗率。未依指示規則的服用本品易造成經期間的出血，破壞療效，降低避孕的可靠性。

##### 如何服用黛麗安

依照包裝上的指示，每天於同一時間，視需要以適量液體吞服。每日一錠，連續21天。經過7天不服藥，再開始服用下一包，通常在此七天內會出現消退性出血。一般會在服用完最後一顆藥的2-3天左右出現，開始服用下一包時可能都還未結束。

##### 如何開始使用黛麗安

► 先前未使用荷爾蒙避孕方式者(在過去的一個月)

在自然月經週期的第一天開始服用(即月經來潮的第一天)。也可在來潮的第2-5天開始，但建議在開始第一個週期的頭7天加用額外的阻隔式避孕法。

► 從複合型荷爾蒙避孕藥（複合型口服避孕藥/COC）、避孕環或避孕貼片改換成黛麗安時

黛麗安最好在服用完先前複合型口服避孕藥的最後一顆有效錠(含有效成分)後接著使用。不得晚於前一包藥片中斷期或於安胎劑服完時立即開始。假若先前選用避孕環或是避孕貼片者，最好於移除避孕環或是避孕貼片後當天開始使用黛麗安，最晚須於原本預定使用下一貼片的日期之前服用。

► 從僅含黃體素的避孕方式(minipil、注射劑、植入劑)或由子宮內投藥系統(IUS)改換成黛麗安時

任何時間可由minpil直接換成黛麗安(植入劑或子宮內投藥系統從取出的那一天；注射劑在下次需打藥時)。但仍建議在剛開始服藥的頭7天加用阻隔式避孕法。

► 懷孕三個月內流產者

可立即開始服用。此時並不需要加用其他避孕方法。

► 產後或懷孕三到六個月流產者

授乳婦女請參閱章“懷孕與授乳”一節

建議從產後或流產後的第21-28天開始服用。更晚使用時，應在開始服用的頭7 天加用阻隔式避孕法。然而，若已開始服用，則在使用本品前須先確定未受孕或等到第一個月經來再開始服用。

##### 忘記服藥時的處置

忘記服藥時，如果在12小時內補服，避孕效果並不會降低。故想起時應儘早補服，下一劑仍在正常時間服用。如果超過12小時忘了服藥，避孕效果可能降低，可依照下列規則處理忘記服藥的情形，處理的基本原則是：

- 不得連續7天或7天以上漏服藥錠。
- 連續7天未間斷的服藥才能充分的抑制下視丘-腦下垂體-卵巢-軸。

##### 日常遵循的建議如下：

##### ► 第一週

察覺漏服藥片後儘快補服(即使可能同時服用2顆)，再依照平常習慣的時間服用。此後7天內應使用額外的阻隔式避孕方法(保險套)。如果在漏服的前七天中曾行房，便有可能受孕。漏服的藥錠越多或(和)越接近平常服藥中斷期，受孕機率越大。

##### ► 第二週

察覺漏服藥片後儘快補服(即使可能同時服用2顆)，再依照平常習慣的時間服用。若在第一顆漏服錠前連續7天皆正確服藥，可不須使用額外的避孕措施。若非如此，或漏服1顆以上藥錠，仍建議7天內使用額外的避孕措施。

##### ► 第三週

此時因即將進入停藥期，中斷服藥時間一旦增加，避孕的可靠性便急遽降低。然而若能調整服藥的計畫，仍可避免避孕效果的降低。可依下列兩種方式處理，但不需使用額外的避孕措施。但前提是若在第一顆漏服藥錠的前7天內，始終確實的服用所有藥錠。若非如此，建議採用第一種方法，並在接下來的七天內使用額外的避孕措施。

- 當妳記起時，儘快服藥(即使可能同時服用2顆)，再依照平常習慣的時間服用。並且在服用完目前的一包後立即服用下一包，即兩包之間沒有間隔。這時可能要等到第二包服用完才會出現消退性出血，但也可能在服用藥片期間發生點狀出血或突破性出血。

- 停用目前的這包藥，停藥7天(包括妳漏吃藥片的天數)，然後繼續使用下一包。

如果忘了服藥，而緊接著的服藥中斷期間沒有出現预期的消退性出血時，須懷疑可能懷孕了。

##### 療程的長短

本品療程的長短須視患者男性化的嚴重程度及對治療的反應而定。一般而言，須治療數個月，而症狀減輕的情況至少需要三個月。通常痤瘡、皮脂溢出比多毛症的治療反應快速。應由醫師定期評估是否需要持續的治療。如果症狀在停藥數週或數月後復發，可重新使用本品。在重新使用本品時(停藥間隔超過4週或更長)，應考慮靜脈血栓性栓塞症(VTE)的風險增高(參考章節4.4“特殊警語及使用注意事項”)。

##### 4.3 禁忌症

有下列任一情形存在時，不應使用含雌激素/黃體素的合併式製劑。萬一在首次使用此類製劑期間出現下列任一情形時，應馬上停止使用該藥品。

- 與其他荷爾蒙避孕藥併用(參考“適應症”)
- 現有或曾有靜脈血栓/血栓性栓塞症病史(例如:深層靜脈血栓、肺栓塞)
- 現有或曾有動脈血栓/血栓性栓塞症病史(例如:心肌梗塞)或前兆情形(例如: 狹心症或短暫性腦缺血發作)
- 有一項嚴重的或多項的靜脈、動脈血栓性風險因子(例如: 伴有血管症狀的糖尿病、嚴重高血壓、脂蛋白異常血症等)(參考“特殊警語及使用注意事項”)
- 先天性或後天性靜脈或動脈血栓體質，例如:活化蛋白C抗阻性(Activated Protein C resistance)、高同半胱胺酸血症(hyperhomocystenemia)、抗凝血酶Ⅲ缺乏(antithrombin-III deficiency)、蛋白質S缺乏(protein C deficiency)、蛋白質S缺乏(protein S deficienc)、抗磷脂質抗體(antiphospholipid antibodies) ( 抗心磷脂抗體 anticardiolipin antibodies、狼瘡抗凝血劑(lupus anticoagulant) )。
- 曾有局部神經症狀之偏頭痛
- 現有或曾患嚴重的肝臟疾病且肝功能指數仍未回復正常時
- 使用含有ombitasvir、paritaprevir或dasabuvir及其組合之直接抗病毒藥物(DAA)(參考4.5節) 與其他藥物的相互作用及其他形式的相互作用”)
- 現有或曾有肝臟腫瘤(良性或惡性)
- 患有或疑似有受性類固醇影響(例：在生殖器官或乳房處)的惡性腫瘤
- 不明原因的陰道出血
- 已知懷孕或疑似懷孕(參考“懷孕與授乳”)
- 授乳(參考“懷孕與授乳”)
- 對本品主成分或任一賦形劑過敏者

本品不適合男性使用。

#### 4.4 特殊警語及使用注意事項

##### 醫學檢查/諮詢

- 開始或重新開始使用黛麗安前，應進行完整的醫學檢查及身體理學檢查，應遵循禁忌症(參考“禁忌症”)及警語(參考“特殊警語及使用注意事項”)中的指示，並應定期重複檢查。定期進行醫學評估也很重要，因為一些禁忌症(例如: 短暫性腦缺血發作)等或風險因子(例如：靜脈或動脈血栓的家族病史)可能會在使用黛麗安期間才首次出現。這些評估的頻率及性質應以確效之臨床實際準則為準，並為個別女性進行調整，但通常應包括並特別注意血壓、乳房、腹腔及骨盆腔器官，包括子宮頸細胞學檢查。
- 開始治療前須排除懷孕的可能性。
- 未確診的陰道出血為可疑的情形，應進一步檢查。
- 要告知婦女使用本品並不能預防HIV(即AIDS愛滋病)及其他性傳染病的感染。

##### 警語

- 本品僅用於生育年齡婦女治療中度至重度且對雄性素敏感(不論有/無皮脂溢出的痤瘡和/或多毛症，及限於前述情形之避孕用，不可單獨用於避孕之目的，亦不應與其他荷爾蒙避孕藥併用。(參考“禁忌症”)
- 胃腸不適時的注意事項，嚴重的腸胃不適可能使藥品吸收不完全，故必須使用額外的避孕措施。服藥後3-4小時內發生嘔吐時應採行於「忘記服藥時的處置」一節中關於漏服錠劑的指示。如果使用者不想改變正常服用錠劑時間表，則必須從另一包藥物中服用額外的錠劑。
- 黛麗安由黃體素衍生物 cyproterone acetate及雌激素 ethinylestradiol所組成，以21天為一周期，與其他複合式口服避孕藥有類似的組成。類似本品之雌激素/黃體素合併製劑的臨床試驗及流行病學試驗主要來自複合式口服避孕藥，因此下列有關複合式口服避孕藥的警語也同樣適用於本品。

- 如果出現下述任何情況/風險因子，應權衡每位女性使用黛麗安的效益以及可能的風險，並於決定開始使用藥物前與其討論。若在任何下述情況或風險因子惡化、加劇或首次出現，使用者應與其醫師聯絡。醫師應決定是否應該停用黛麗安。
  - 糖尿病合併中度血管疾病或中度腎臟病變、視網膜病變或神經病變。
  - 高血壓未充分控制，如收縮壓>140 至 159 mmHg或舒張壓>90～94mmHg（參考【立即停用本品之情形】）
  - 紫質症(corphyria)
  - 臨床憂鬱症
  - 肥胖
  - 偏頭痛
  - 心血管疾病
  - 黃褐斑

使用者有憂鬱病史或前述情形時，使用本品治療期間均須小心監測。

##### 立即停用本品之情形:

如須立即停止使用本品，應使用其他非荷爾蒙避孕方式以避免懷孕。

- 在本品使用期間發生偏頭痛之頻率或嚴重程度增高時(這可能是腦血管疾病的徵兆)
- 視力或聽覺突然模糊或其他感覺的突發干擾。
- 出現檢查徵兆或血栓形成（例如:腿部異常疼痛或腫脹…等），感覺胸悶或胸痛（參考【栓塞相關症狀】）。
- 將進行重大手術（例如:腹部、骨科）、任何關節的手術、靜脈曲張治療、重大創傷或長期不能活動時，須於完全恢復行動後2週內勿重新使用；或於緊急情況下手術並處方預防血栓之藥品(例如:皮下注射肝素)。
- 出現黃疸，肝炎，全身癢癢。
- 顯著血壓上升。
- 嚴重憂鬱症發作。
- 上腹部劇烈疼痛或肝臟腫大。

► 已知使用荷爾蒙避孕藥或懷孕期間可能惡化之情形在使用本品之後有明顯加重之情形出現（參考【其他情形】）。

- 懷孕時應立即停止使用本品。

##### ► 循環障礙

流行病學研究顯示使用口服避孕藥與動脈和靜脈血栓以及血栓栓塞性疾病風險提高有關，像是心肌梗塞、深層靜脈血栓或肺栓塞以及腦血管事件，但這些事件極少發生。使用低劑量雌激素(<50 ug ethinylestradiol)口服避孕藥發生靜脈血栓性栓塞症之風險，較未使用口服避孕藥者高，整體而言，約為未使用口服避孕藥且未懷孕者的2至3倍，而仍然低於懷孕和分娩的相關風險。使用本品出現靜脈血栓之機率可能和使用含desogestrel/gestodene/ drospirenone之複合式口服避孕藥類似，但較使用含 levonorgestrel之複合式口服避孕藥高1.5至2倍。在開始服用的第一年期間或重新(在四週以上的無服藥期間後)服用相同或不同的口服避孕藥後，靜脈血栓性栓塞症(VTE)的風險最高。來自一項大型、前瞻性、3組族群試驗顯示主要在開始服用的前三個月風險會提高，且該試驗已證實，在低劑量雌激素(< 50 ug ethinylestradiol) 複合式口服避孕藥使用者中，靜脈血栓性栓塞症診斷的頻率為每10,000位女性一年中介於8至10人之間。最近期的資料顯示靜脈血栓性栓塞症診斷的頻率，在無懷孕非複合型口服避孕藥使用者中為每10,000位女性一年中約為4.4，而在懷孕女性或產後女性中則為每10,000位中介於20至30之間。

在使用任何口服避孕藥期間均可能出現靜脈血栓性栓塞症，常以深部靜脈血栓及/或肺栓塞顯現，可能會威脅生命或有致命的後果(約佔案例的1-2％)。本品的使用族群可能包括了如本身即具有較高的心血管病變風險的多囊性卵巢症的患者。使用本品與動脈血栓(如:心肌梗塞、短暫性腦缺血發作)風險提高有關。動脈血栓性栓塞性事件可能會威脅生命或有致命的後果。

關於口服避孕藥使用者，曾有發生在其他血管的血栓通報案例，例如：肝臟、腸繫膜、腎臟、腦部或視網膜靜脈和動脈，但極為罕見。
**栓塞相關症狀**
深層靜脈血栓(DVT)症狀包括：單側腿部沿著足部靜脈的腫脹；只有在站立或行走時才會感覺足部疼痛或壓痛，患者足部的灼熱感上升；足部發紅或皮膚變色。肺栓塞(PE)症狀包括：突發性莫名的呼吸短促；突發性咳嗽，且可能會咳血；深呼吸時劇烈胸膈痛現象增加；焦慮感；嚴重頭暈輕或暈眩；心跳快速或不規律。某些症狀(例如，“呼吸短促”、“咳嗽”不具特异性，可能會誤判為一般或較不嚴重事件(例如：上呼吸道感染)。動脈血栓性栓塞性事件可包括腦血管事件、血管阻塞或心肌梗塞(MI)。腦血管事件的症狀包括：臉部、手部或足部突然麻木或無力，特別發生在身體的單側；突然意識紊亂、說話或理解困難；突然單眼或雙眼視物有困難；突然行走困難、暈眩，失去平衡感或協調感；莫名的突發性嚴重或持續頭痛；失去意識或昏厥伴隨或未伴隨癱瘓。其他血管阻塞徵象包括：四肢突然感到疼痛、腫脹且帶有些許藍色；腿部急症。

心肌梗塞(MI)症狀包括：疼痛、不適、壓力、沉重感、胸部、臀部或胸骨下有緊縮或充脹感，不適感散佈到背部、下巴、喉嚨、胃部、胃部；有飽脹、消化不良或窒息感；盜汗、噁心、嘔吐或嘔酸；極度無力、焦慮或呼吸短促；心跳快速或不規律。

**血栓風險因子**
女性具有多種的風險因子或有單一較嚴重的風險因子，其血栓形成的可能風險將具有同性的增加。此增加風險可能大於任一但具累積性的風險因子所造成的風險。黛麗安不應使用於風險效益評估呈現負面的案例(參考“禁忌症”)。

下列因素會提高靜脈血栓性栓塞症的風險性：

- 年齡
- 抽菸(抽越多且年紀越大風險性越高，尤其是超過35歲的婦女，使用本品不應抽菸)
- 有家族病史(兄弟姊妹或父母曾在相當年輕時罹患靜脈或動脈血栓性栓塞症)；如果婦女已知或懷疑有先天遺傳因子時應在決定使用口服避孕藥前諮詢專家之意見
- 長期不能活動、大手術、任何腿部的手術或重大創傷，在這些情況下建議停用口服避孕藥(某些特定的手術須在至少四週前停藥)，並於完全恢復行動後二週才可再繼續使用
- 肥胖(BMI身體質量指數超過30 kg/m<sup>2</sup>)

目前對靜脈曲張及表層栓塞性靜脈炎在靜脈血栓性栓塞症中所扮演的可能角色尚無一致的定論。
下列因素會提高動脈血栓性栓塞症或腦血管意外的風險性：

- 年齡
- 抽菸(抽越多且年紀越大風險性越高，尤其是超過35歲的婦女，使用本品不應抽菸)
- 脂蛋白異常血症(Dyslipoproteinemia)
- 肥胖(BMI身體質量指數超過30 kg/m<sup>2</sup>)
- 高血壓
- 偏頭痛
- 瓣膜性心臟病
- 心房纖維性顫動
- 有家族病史(兄弟姊妹或父母曾在相當年輕時罹患靜脈或動脈血栓性性栓塞症)；如果婦女已知或懷疑有先天遺傳因子時應在決定使用口服避孕藥前諮詢專家之意見

其他與循環不良有關的醫學症狀包括糖尿病、全身性紅斑狼瘡、溶血性尿毒症候群、慢性腸炎(克羅氏疾病或潰瘍性結腸炎)及鎌刀型細胞貧血症等。
在黛麗安使用期間發生偏頭痛的頻率或嚴重程度增高時(這可能是腦血管疾病的前兆)可能必須立刻停止使用黛麗安。
在考量風險/效益時，醫師應針對病況進行適當治療以降
低血栓相關風險，以及考量懷孕相關風險高於低劑量口服避孕藥(<0.05 mg ethinylestradiol)相關風險狀況。病患如出現疑似前述血栓狀況應告知醫師，如懷疑或證實血栓形成應停止使用本品，並採取適當避孕措施以避免抗凝血劑(如:Coumains)所致之胎胎風險。

► 腫瘤
人類乳突狀瘤病毒(HPV)的持續感染是引發子宮頸癌的首要風險因素。某些流行病學報告提到長期使用口服避孕藥可能進一步增高罹患子宮頸癌的風險。但是因有像是子宮頸癌篩檢及使用阻隔式避孕方法的行為等因素混淆，口服避孕藥在此方面的影響程度持續受到爭議。
由54篇流行病學研究的統合分析(meta-analysis)報告提到目前使用口服避孕藥的婦女被診斷出乳癌的相對危險性有輕微的上升(relative risk: RR=1.24)。此現象會在停藥十年內逐漸消失。因為40歲以下的婦女罕有乳癌發生，於正使用及剛使用過口服避孕藥的婦女中診斷出乳癌的數目相對於乳癌發生總數是很小的，這些研究並不足以提供因果證據。所觀察到危險性的增加可能是口服避孕藥使用者提早診斷出乳癌，口服避孕藥的生理效應或兩者合併的結果，曾使用口服避孕藥者診斷出的乳癌臨床上也未曾使用者傾向屬較初期病情。
極罕見的例子報告口服避孕藥使用者發生良性肝腫瘤，惡性例子更少。單獨各例中這些腫瘤曾引起致命性體內出血。服用口服避孕藥女性出現嚴重上腹部疼痛、肝腫大或體內出血徵象時，於鑑別診斷中應考慮肝腫瘤狀況。惡性腫瘤可能會威脅生命或有致命的後果。
► 其他情形
1.罹患高三酸甘油酯血症或家族中有此病史的婦女，使用口服避孕藥時可能增加胰臟炎的危險性。
2.雖然許多使用口服避孕藥的婦女血壓會略為增高，臨床上有意義的增加卻很少。雖然如此，使用口服避孕藥期間持續有臨床上一顯著的高血壓症狀時，為了謹慎起見，醫師應停用口服避孕藥並治療高血壓。如果高血壓治療令恢復正常血壓值時，適當的情況下可考慮恢復口服避孕藥的使用。
3.在懷孕及使用口服避孕藥時曾有報導會令下列情況發生或使病情變壞，但其與口服避孕藥使用之間的因果關係尚無定論：與膽汁滯留相關的黃疸和/或瘙癢；膽結石形成；紫質症；全身性紅斑性狼瘡；溶血性尿毒症；薛登漢氏舞蹈病(Sydenham’s chorea)；妊娠疱疹；耳硬化症造成的聽力喪失等。
4.有遺傳性血管水腫之婦女，外源性的雌激素可能會誘發或加重血管水腫症狀。
5.急性或慢性的肝功能障礙時可能需要停用口服避孕藥直到肝功能指數恢復正常。懷孕時或使用性荷爾蒙而首度出現的膽汁鬱滯型黃疸復發時，必須停止口服避孕藥的使用
6.雖然口服避孕藥可能對周邊的胰島素抗性和葡萄糖耐受性有影響，目前並無資料顯示使用低劑量複合式口服避孕藥(含量<0.05 mg ethinylestradiol)的糖尿病病患需要更改治療療程。雖然如此，有糖尿病的婦女在使用口服避孕藥時應小心監測。
7.曾有報導克羅氏氏疾病與潰瘍性結腸炎與口服避孕藥的使用有關。
8.偶爾也會發生黃褐斑，尤其是在有孕期面部褐斑病史的婦女。
有黃褐斑傾向的婦女使用口服避孕藥時應避免曝曬陽光或紫外線照射。
9.若發生多毛症的女性最近出現症狀或症狀大幅加劇，必須進行鑑別診斷澄清起因(產生雄激素的腫瘤，腎上腺酵素缺陷)。

**避孕效果降低**
本品的避孕效果可能因漏服藥錠(參考“忘記服藥時的處置”)、再漏障礙(參考章節“腸胃不適時的注意事項”)或併服的藥物(參考章節“與其他藥物的相互作用及其他形式的作用”)而降低。
**月經週期調控力降低**
使用含雌激素/黃體素的合併製劑都可能出現不規則的出血(點狀出血或突然出血)，尤其是開始使用的第一個月。因此，只有在經過約3週期的適應間期後，任何不尋常的出血評估才具有意義。
如果不尋常的出血持續，或先前規律的週期後出現不尋常的出血，則應考慮到非荷爾蒙性起因，並進行適當的診斷測量以排除惡性腫瘤或懷孕的可能。這些測量可能包括子宮刮除術。

某些婦女在停藥期間可能不會有消退性出血的情形。如果婦女是依照章節“用量及使用方法”的指示服用則她不太可能懷孕。然而，如果在首次的消退性出血遲到前並未依指示正確服藥或接連兩次消退性出血皆未出現時，應先排除懷孕的可能性再繼續服用。

**4.5 與其他藥物的相互作用及其他形式的相互作用**
**1.其他藥物對本品的影響**
本品與誘導微粒體酵素的藥物之交互作用，能導致性荷爾蒙濃率增加，並且本品的雌激素/黃體素合併製劑如黛麗安與其他藥物(酵素誘導劑、部分抗生素)之交互作用會導致消退性出血和/或避孕失敗。在治療數天後可觀察到酵素誘導的情況，最大的酵素誘導效應一般在數週之後顯現，而其影響可能至少持續到停藥後4週。
接受任何這類藥物治療的女性，除了使用本品外，應暫時使用阻隔式避孕或選擇另一種避孕法。至於微粒體酵素誘導藥物，在併用藥物期間及停藥後28天，應使用阻隔式避孕。
接受抗生素治療的女性(除了 rifampicin和grseofulvin)應使用阻隔式避孕，直到停藥後7天為止。若使用阻隔式避孕的期間超過本品的藥錠服用結束時間，請接著開始服用下個週期所需的口服避孕藥，即不需維持原有的無用藥期間。

**增加本品腸清率的物質 (藉由酵素誘導劑會降低本品效果的物質)，如：**

- Phenytoin, barbiturates, primidone, carbamazepine及 rifampicin；可能還包括 oxcarbazepine, topiramate, felbamate, grseofulvin 及含St. John’s wort(的產品)。

##### 改變本品腸清率的物質，如：

- 當與本品併用時，有許多HIV/ HCV蛋白酶與非核苷反轉錄酶抑制劑會增加或降低血漿中estrogen或progesterin濃度。在一些案例中，這些改變可能有臨床上的相關性。

**造成口服避孕藥黛麗安清除率降低的物質(酵素抑制劑):**

- 中度及重度CYP3A4抑制劑如azole類抗黴菌劑(如: itraconazole, voriconazole, fluconazole)、verapamil、macrolides(如: clarithromycin, erythromycin)、diltazem與葡萄柚汁會增加雌激素或黃體素或兩者在中血的濃度。
含有0.035毫克的複合性荷爾蒙避孕藥片隨服用每日劑量60毫克至120毫克的Etoricoxib(非固態消炎止痛藥)顯示會增加lethinylestradiol的血漿濃度1.4至1.6倍。

##### 2.雌激素/黃體素合併製劑對其他藥物的影響

如本品之雌激素/黃體素合併製劑，如黛麗安可能會影響某些藥物的代謝，因此該藥品在血漿及組織中的濃度可能增加(例： cyclosporin)或減少(例： lamotrigine)。

在體試驗中， ethinylestradiol為CYP2C19，CYP1A1和CYP1A2的可逆型抑制劑，也是CYP3A4/5，CYP2C8和CYP2J2的機制型抑制劑。在臨床試驗中，含有 ethinylestradiol的荷爾蒙避孕藥並不會導致CYP3A4 受質(例: midazolam)的血漿濃度增加，或者僅些許的增加，而CYP1A2受質的血漿濃度則會有些微增加(例:theophylline)或中度增加(例:melatonin及肌肉鬆弛劑mizadine)。

下列因素會提高動脈血栓性栓塞症或腦血管意外的風險性：

- 年齡
- 抽菸(抽越多且年紀越大風險性越高，尤其是超過35歲的婦女，使用本品不應抽菸)
- 脂蛋白異常血症(Dyslipoproteinemia)
- 肥胖(BMI身體質量指數超過30 kg/m<sup>2</sup>)
- 高血壓
- 偏頭痛
- 瓣膜性心臟病
- 心房纖維性顫動
- 有家族病史(兄弟姊妹或父母曾在相當年輕時罹患靜脈或動脈血栓性性栓塞症)；如果婦女已知或懷疑有先天遺傳因子時應在決定使用口服避孕藥前諮詢專家之意見

須注意產褥期中血栓性栓塞症的風險性會增高(請參考章節“懷孕與授乳”)。

其他與循環不良有關的醫學症狀包括糖尿病、全身性紅斑狼瘡、溶血性尿毒症候群、慢性腸炎(克羅氏疾病或潰瘍性結腸炎)及鎌刀型細胞貧血症等。

在黛麗安使用期間發生偏頭痛的頻率或嚴重程度增高時(這可能是腦血管疾病的前兆)可能必須立刻停止使用黛麗安。

在考量風險/效益時，醫師應針對病況進行適當治療以降低血栓相關風險，以及考量懷孕相關風險高於低劑量口服避孕藥(<0.05 mg ethinylestradiol)相關風險狀況。病患如出現疑似前述血栓狀況應告知醫師，如懷疑或證實血栓形成應停止使用本品，並採取適當避孕措施以避免抗凝血劑(如:Coumains)所致之胎胎風險。

##### ► 腫瘤

人類乳突狀瘤病毒(HPV)的持續感染是引發子宮頸癌的首要風險因素。某些流行病學報告提到長期使用口服避孕藥可能進一步增高罹患子宮頸癌的風險。但是因有像是子宮頸癌篩檢及使用阻隔式避孕方法的行為等因素混淆，口服避孕藥在此方面的影響程度持續受到爭議。

由54篇流行病學研究的統合分析(meta-analysis)報告提到目前使用口服避孕藥的婦女被診斷出乳癌的相對危險性有輕微的上升(relative risk: RR=1.24)。此現象會在停藥十年內逐漸消失。因為40歲以下的婦女罕有乳癌發生，於正使用及剛使用過口服避孕藥的婦女中診斷出乳癌的數目相對於乳癌發生總數是很小的，這些研究並不足以提供因果證據。所觀察到危險性的增加可能是口服避孕藥使用者提早診斷出乳癌，口服避孕藥的生理效應或兩者合併的結果，曾使用口服避孕藥者診斷出的乳癌臨床上也未曾使用者傾向屬較初期病情。

極罕見的例子報告口服避孕藥使用者發生良性肝腫瘤，惡性例子更少。單獨各例中這些腫瘤曾引起致命性體內出血。服用口服避孕藥女性出現嚴重上腹部疼痛、肝腫大或體內出血徵象時，於鑑別診斷中應考慮肝腫瘤狀況。惡性腫瘤可能會威脅生命或有致命的後果。
► 其他情形

- 罹患高三酸甘油酯血症或家族中有此病史的婦女，使用口服避孕藥時可能增加胰臟炎的危險性。

2.雖然許多使用口服避孕藥的婦女血壓會略為增高，臨床上有意義的增加卻很少。雖然如此，使用口服避孕藥期間持續有臨床上一顯著的高血壓症狀時，為了謹慎起見，醫師應停用口服避孕藥並治療高血壓。如果高血壓治療令恢復正常血壓值時，適當的情況下可考慮恢復口服避孕藥的使用。

3.在懷孕及使用口服避孕藥時曾有報導會令下列情況發生或使病情變壞，但其與口服避孕藥使用之間的因果關係尚無定論：與膽汁滯留相關的黃疸和/或瘙癢；膽結石形成；紫質症；全身性紅斑性狼瘡；溶血性尿毒症；薛登漢氏舞蹈病(Sydenham’s chorea)；妊娠疱疹；耳硬化症造成的聽力喪失等。

4.有遺傳性血管水腫之婦女，外源性的雌激素可能會誘發或加重血管水腫症狀。
5.急性或慢性的肝功能障礙時可能需要停用口服避孕藥直到肝功能指數恢復正常。懷孕時或使用性荷爾蒙而首度出現的膽汁鬱滯型黃疸復發時，必須停止口服避孕藥的使用

6.雖然口服避孕藥可能對周邊的胰島素抗性和葡萄糖耐受性有影響，目前並無資料顯示使用低劑量複合式口服避孕藥(含量<0.05 mg ethinylestradiol)的糖尿病病患需要更改治療療程。雖然如此，有糖尿病的婦女在使用口服避孕藥時應小心監測。

7.曾有報導克羅氏氏疾病與潰瘍性結腸炎與口服避孕藥的使用有關。
8.偶爾也會發生黃褐斑，尤其是在有孕期面部褐斑病史的婦女。

有黃褐斑傾向的婦女使用口服避孕藥時應避免曝曬陽光或紫外線照射。

9.若發生多毛症的女性最近出現症狀或症狀大幅加劇，必須進行鑑別診斷澄清起因(產生雄激素的腫瘤，腎上腺酵素缺陷)。

##### 避孕效果降低

本品的避孕效果可能因漏服藥錠(參考“忘記服藥時的處置”)、再漏障礙(參考章節“腸胃不適時的注意事項”)或併服的藥物(參考章節“與其他藥物的相互作用及其他形式的作用”)而降低。

##### 月經週期調控力降低

使用含雌激素/黃體素的合併製劑都可能出現不規則的出血(點狀出血或突然出血)，尤其是開始使用的第一個月。因此，只有在經過約3週期的適應間期後，任何不尋常的出血評估才具有意義。

如果不尋常的出血持續，或先前規律的週期後出現不尋常的出血，則應考慮到非荷爾蒙性起因，並進行適當的診斷測量以排除惡性腫瘤或懷孕的可能。這些測量可能包括子宮刮除術。

某些婦女在停藥期間可能不會有消退性出血的情形。如果婦女是依照章節“用量及使用方法”的指示服用則她不太可能懷孕。然而，如果在首次的消退性出血遲到前並未依指示正確服藥或接連兩次消退性出血皆未出現時，應先排除懷孕的可能性再繼續服用。

##### 4.5 與其他藥物的相互作用及其他形式的相互作用

##### 1.其他藥物對本品的影響

本品與誘導微粒體酵素的藥物之交互作用，能導致性荷爾蒙濃率增加，並且本品的雌激素/黃體素合併製劑如黛麗安與其他藥物(酵素誘導劑、部分抗生素)之交互作用會導致消退性出血和/或避孕失敗。在治療數天後可觀察到酵素誘導的情況，最大的酵素誘導效應一般在數週之後顯現，而其影響可能至少持續到停藥後4週。

接受任何這類藥物治療的女性，除了使用本品外，應暫時使用阻隔式避孕或選擇另一種避孕法。至於微粒體酵素誘導藥物，在併用藥物期間及停藥後28天，應使用阻隔式避孕。

接受抗生素治療的女性(除了 rifampicin和grseofulvin)應使用阻隔式避孕，直到停藥後7天為止。若使用阻隔式避孕的期間超過本品的藥錠服用結束時間，請接著開始服用下個週期所需的口服避孕藥，即不需維持原有的無用藥期間。

**增加本品腸清率的物質 (藉由酵素誘導劑會降低本品效果的物質)，如：**

- Phenytoin, barbiturates, primidone, carbamazepine及 rifampicin；可能還包括 oxcarbazepine, topiramate, felbamate, grseofulvin 及含St. John’s wort(的產品)。

### 3.藥效學的交互作用

含有ethinylestradiol的藥物與含有ombitasvir、paritaprevir或dasabuvir及其組合之直接抗病毒藥物(DAA)併用時，報告顯示健康婦女及HCV感染婦女的ALT濃度會增加至正常值上限2.0倍以上。(請見4.3節“禁忌症”)

### 4.其他形式的交互作用

#### ►實驗室檢驗

使用類似本品的製劑可能影響某些檢驗數據。包括肝功能、甲狀腺功能、腎上腺功能及腎功能的生化參數、(載體)蛋白的血漿濃度，例如：皮質類固醇結合球蛋白及脂質/脂蛋白分率、碳水化合物代謝參數以及凝血和纖維蛋白溶解參數。變化幅度通常不會超出正常的實驗室數值範圍。

註：應參考併用藥物的處方資訊，以辨識出可能的交互作用。

### 4.6 懷孕與授乳

#### 懷孕

懷孕期間不能使用本品。若於本品使用期間懷孕必須立即停藥(請參考章節“臨床前安全性資料”)。

#### 授乳

授乳期間不能使用本品。Cyproterone acetate會分泌到乳汁中，母體約0.2 %的劑量會經由乳汁傳給新生兒約相當於1 µg/kg劑量。新生兒可經由授乳得到母體每日ethinylestradiol劑量的0.02 %。

### 4.7 對開車能力與機械操作的影響

並未針對駕駛能力或操作機械能力受到影響而進行試驗。在黛麗安使用者中並未觀察到其駕駛能力或操作機械能力受到影響。

### 4.8 不良反應

#### 4.8.1 安全性總覽

黛麗安最常見之藥物不良反應是噁心、腹痛、體重增加、頭痛，情緒低落，情緒改變，乳房疼痛，乳房觸痛。其發生率為≥1%。

嚴重的藥物不良反應是血栓性栓塞。

#### 4.8.2 不良反應之摘要報告表

其他曾經報導但因果關係既未被確認也未被反駁的不良反應包括：

器官類別 (MedDRA)	常見 (≥ 1/100 ~ 1/10)	不常見 (≥ 1/1000 < 1/100)	罕見 (≥ 1/10,000 < 1/1000)
眼睛不適			無法適應隱形眼鏡的配戴
胃腸不適	噁心、腹痛	嘔吐、腹瀉	
免疫系統失調	體重增加		過敏
代謝及營養失調		體液滯留	體重減少
神經系統失調	頭痛	偏頭痛	
心理失調	情緒低落、情緒改變	性慾降低	性慾增強
生殖系統及胸部失調	胸部疼痛、乳房觸痛	乳房過大	陰道分泌、泌乳
皮膚及皮下組織失調		紅疹、蕁麻疹	結節狀紅斑、多型紅斑
血管疾患			血栓性栓塞

\*所列皆為最適宜用以描述特定不良反應的國際醫學用語詞典(MedDRA)用詞(版本12.0)。未列出同義字或相關狀況，但也應列入考慮。

#### 4.8.3 不良反應的敘述

下列為使用口服避孕藥很少見的不利反應或較晚出現之症狀，請同時參考章節“禁忌症”與“特殊警語及使用注意事項”。

#### 腫瘤

►口服避孕藥使用者被診斷出乳癌的機率有稍微增加。由於乳癌較少發生於40歲以下的婦女，所以診斷出乳癌的數目相對於乳癌發生總數是很小的，且其與口服避孕藥的因果關係尚未確定。

►肝腫瘤(良性和惡性)

#### 其他情況

- 靜脈血栓性阻塞性疾病
- 動脈血栓性阻塞性疾病
- 腦血管事件
- 高三酸甘油血症之婦女使用口服避孕藥時胰腺炎的風險增加
- 高血壓
- 使用口服避孕藥致下列情況發生或使病情變壞的關連性尚未定論：與膽汁滯留相關的黃疸和/或瘙癢、膽結石形成、紫質症、全身性紅斑性狼瘡、溶血性尿毒症、薛登漢氏舞蹈病(Sydenham’s chorea)、妊娠癩疹、耳硬化症造成的聽力喪失、子宮頸癌
- 有遺傳性血管水腫之女性，外源性的雌激素可能會誘發或加重血管水腫症狀
- 肝功能障礙
- 葡萄糖耐受性或周邊胰島素抗性作用改變
- 克隆氏症、潰瘍性大腸炎
- 黃褐斑

#### 交互作用

消退性出血和/或避孕失敗可能來自其他藥物(酶誘導劑)與口服避孕藥的相互作用(參見“與其他藥物產品的相互作用和其他形式的相互作用”)

### 4.9 藥物過量

本品尚無因過量使用造成嚴重不良反應的報導。過量使用可能產生的症狀包括：噁心、嘔吐及消退性出血。如果未有初經的少女意外服用藥物，也可能發生消退性出血。過量服用時並沒有解藥，應依症狀作進一步的處置。

### 5. 藥理特性

#### 5.1 藥效特性

毛氈皮脂腺—由皮脂腺及毛囊構成—為對雄激素敏感的皮膚構造。痤瘡、皮脂溢出、多毛症及雄激素源性脫髮為此類的器官異常造成的臨床病症。異常情況可能經由對雄激素的敏感性增加或雄性激素血漿濃度升高所導致。黛麗安中所含的2種物質均對高性激素血症症狀有良性的影響：cyproterone acetate與雄性激素競爭受體，抑制標的細胞合成雄性激素，降低血液中雄性激素的濃度，產生抗雄性化作用。同時ethinylestradiol會促進進性荷爾蒙結合球蛋白(SHBG)的合成，減少血液中游離、活性的雄性激素，進一步強化抗雄性化的效果。

黛麗安治療—通常經過3至4個月的治療後—會使既有的痤瘡病灶癒合。毛髮和皮膚過度油膩的情形通常會提早消失。然而，在發生輕微多毛症的女性中，必須用藥數個月後結果才會變得明顯。

黛麗安的避孕效果係根據各項因子的交互作用，其中抑制排卵及改變子宮頸分泌物被視為最重要的兩項。

#### 5.2 藥動特性

##### Cyproterone acetate

#### 吸收

口服Cyproterone acetate人體可快速完全吸收。在單次用藥後約1.6小時可達血清濃度尖峰15 ng/ml，其生體可用率約88%。

#### 分布

Cyproterone acetate幾乎只與血清白蛋白結合。在血清藥物濃度中只有3.5-4.0 %為游離型類固醇。Ethinylestradiol誘導的性荷爾蒙結合球蛋白(SHBG)增加，不影響Cyproterone acetate與血清白蛋白的結合。Cyproterone acetate擬似分佈體積約為986±437 L。

#### 代謝

Cyproterone acetate幾乎完全被代謝。經由細胞色素cytochrom P450酶CYP3A4形成的15β-OH-CPA已被確認為血漿中的主要代謝物。血清清除率約為3.6 ml/min/kg。

#### 排泄

血清Cyproterone acetate的量降低有二個時期，其半衰期分別約為0.8小時和2.3-3.3天。部份的Cyproterone acetate會以原態形式排除，其代謝物經尿液排除和經膽汁排除的比率約為1:2。代謝物排除半衰期約為1.8天。

#### 穩定狀態

性荷爾蒙結合球蛋白(SHBG)並不影響Cyproterone acetate的藥物動力學。每日服藥下，血清藥物濃度在服藥週期的後半期間增加約2.5倍，達穩定狀態。

##### Ethinylestradiol

#### 吸收

口服ethinylestradiol人體可快速完全吸收。在用藥後1.6小時內可達血清濃度尖峰71 pg/ml。在吸收和肝臟首道代謝時，ethinylestradiol可被大量代謝，平均口服生體可用率約為45%，但個體差異大，範圍介在20-65%。

#### 分布

Ethinylestradiol會與血清白蛋白有高度非特異性結合(約93%)，並會誘導血清性荷爾蒙結合球蛋白(SHBG)量增加。擬似分佈體積約為2.8-8.6 L/kg。

#### 代謝

Ethinylestradiol會與小腸黏膜和肝臟在全身性循環前結合。Ethinylestradiol主要經芳香環氧化作用代謝，但會形成多種羥化和甲基化代謝物，這些代謝物會以游離代謝物以及與葡萄糖醛酸和硫酸形成共軛物的方式存在。根據報告，清除率約為2.3-7 ml/min/kg。

#### 排泄

血清Ethinylestradiol的量降低有二個清除期，其半衰期分別約為1小時和10-20小時。Ethinylestradiol不會以原態形式排除，其代謝物經尿液排除和經膽汁排除的比率為4:6。代謝物排除半衰期約為1天。

#### 穩定狀態

當血清藥物濃度高過單一劑量之60 %時，在服藥週期的後半期間可達穩定狀態。

### 5.3 臨床前安全性資料

#### Ethinylestradiol

關於Ethinylestradiol的毒理特性目前已確知。針對產品資訊的其他構位，目前並無與處方相關之臨床前數據可提供額外的安全性資訊。

#### Cyproterone acetate

##### 全身性毒性

在一般的重複劑量毒性研究中，臨床前試驗數據顯示本品並不會對人體造成特殊危害。

##### 胚胎毒性/致畸胎性

胚胎毒性研究顯示，在外生殖發育前的器官生成階段，併用該兩種有效成分藥物並不具有致畸胎性；然而在對荷爾蒙敏感的生殖器官分化期，較高劑量的cyproterone acetate會令男性胎兒出現女性化徵象。但曾在母體子宮內暴露於cyproterone acetate的新生男嬰則未顯示任何女性化徵象。儘管如此，懷孕仍為使用本品的禁忌症。

##### 基因毒性/致癌性

經認證的第一線基因毒性測試後，cyproterone acetate呈現陰性結果。然而進一步的測試顯示，在大鼠與猴子的肝細胞以及剛分離體外的新鮮人類肝細胞中，cyproterone acetate會與去氧核糖核酸(DNA)產生共價鍵結，進而增進DNA的修復活性。不過在大鼠肝細胞內，DNA共價鍵結物的含量則極低。

在建議劑量下，全身性使用cyproterone acetate可能會產生DNA鍵結物。cyproterone acetate在生物體內的影響包括令雌性大鼠出現細胞轉活性改變，導致癌前病灶的局部性肝病變機率上升。而在以細菌基因作為突變標的的基因轉殖鼠上，突變頻率也會上升。

根據目前的臨床經驗以及執行情況良好的流行病學試驗指出，cyproterone acetate並不會增加人類肝腫瘤的發生率。而針對啮齒類動物所進行的調查也顯示，其不具有任何特定之致癌的可能性。

不過必須注意的是，對於具有荷爾蒙依賴性的特定組織與腫瘤而言，性類固醇會促進其生長。

總體而言，若能遵照適應症指示與建議劑量，現有的醫學證據均未顯示本品不適用於人體。

### 6. 藥劑特性

#### 6.1 賦形劑

lactose monohydrate  
maize starch  
povidone 25  
magnesium stearate  
sucrose  
povidone 90  
macrogol 6000  
calcium carbonate precipitated  
talc  
glycerol 85%  
titanium dioxide  
fermic oxide pigment yellow  
Glycol montanate  
此藥品的每粒糖衣錠含31 mg乳糖。患有半乳糖不耐症、Lapp乳糖酵素缺乏症或葡萄糖—半乳糖吸收不良等罕見遺傳問題而接受無乳糖飲食的患者，應將藥物的乳糖含量納入考量。

#### 6.2 配伍禁忌

無。

#### 6.3 有效期間

請詳見包裝上之標示。

#### 6.4 儲存條件

本品應包裝於緊閉容器，存放於陰涼(15-30° C)乾燥且孩童不易取得處所。

#### 6.5 包裝內容

21錠鋁箔盒裝。

#### 6.6 使用/操作說明

無。

版本：CCDS 17/Aug2016/TW04

製造廠：Bayer Weimar GmbH und Co. KG

廠址：Doebereiner Strasse 20, D-99427 Weimar, Germany

藥商：台灣拜耳股份有限公司

地址：台北市信義路五段7號54樓

電話：(02) 8101-1000

