

恩惜膜5毫克錠劑Esmya 5mg tablets

衛部藥輸字第026312號

1. 藥品名稱

Esmya 5 mg 錠劑

2. 定性與定量組成

每錠含有 ulipristal acetate 5 mg。賦形劑完整列表請見章節6.1。

3. 劑型

錠劑。白色至類白色，圓形雙凸錠劑，直徑7 mm，其中一面刻有「ES5」。

4. 臨床特性

4.1適應症

Ulipristal acetate使用於患有中等至嚴重程度子宮纖維瘤症狀的生育年齡成年女性，作為手術前治療之用。

Ulipristal acetate使用於患有中等至嚴重程度子宮纖維瘤症狀的生育年齡成年女性，作為間歇性治療之用。

4.2 劑量與給藥方式

劑量

本治療包含一種劑量為5 mg的藥錠，每日口服一次，每次療程最長為期3個月。只能在月經發生期間開始治療：

- 第一次療程應在月經期間的第一週展開治療。
- 重複的療程最早應於前一次療程完成後的第二次月經期間的第一週開始。

醫生應向病患解釋療程之間須有間隔(無治療期)。

關於重複間歇性治療的臨床研究，目前最多進行4次間歇性療程。

若病患忘記服用一次劑量，則病患應儘速補服ulipristal acetate。若忘記服用某次劑量超過12小時，則病患不應該補服忘記的劑量，只需於一般的下次服藥時間繼續服藥即可。

特殊族群

腎功能不全:

並未針對輕度或中度腎功能不全病患提出關於調整劑量的建議。而由於缺乏特定研究，因此，ulipristal acetate並不建議使用於嚴重腎功能不全的病患，除非病患接受密切監測(請見章節4.4與5.2)。

肝功能不全:

並未針對輕度肝功能不全病患提出關於調整劑量的建議。而由於缺乏特定研究，因此，ulipristal acetate並不建議使用於中度或嚴重肝功能不全的病患，除非病患接受密切監測(請見章節4.4與5.2)。

兒童族群

Ulipristal acetate目前並無使用於兒童族群的相關使用方式。

Ulipristal acetate的安全性與療效僅建立於18歲以上的女性身上。

給藥方式

藥錠可伴隨或不伴隨食物服用。

4.3 禁忌症

對於有效成分或任何章節6.1中所列舉之賦形劑過敏者。

懷孕與哺乳者。

由不明原因或非由子宮纖維瘤此病引起之生殖器官出血。

子宮、子宮頸、卵巢或乳癌。

4.4 特殊警語及使用注意事項

只應該於經過謹慎診斷後才可開立ulipristal acetate處方。在進行治療前，應先行排除懷孕的可能。若開始新療程前疑似懷孕，應進行驗孕測試。

避孕

不建議同時併用純黃體素(progestagen)藥丸、釋放黃體素(progestagen)之子宮內避孕器或者複方口服避孕藥丸(請見章節4.5)。儘管大多數以治療劑量接受ulipristal acetate的女性均會停止排卵，不過，仍建議在治療期間採用一種非荷爾蒙類的避孕方式。

子宮內膜的變化

Ulipristal acetate對於子宮內膜會產生特定的藥效學作用：

接受ulipristal acetate治療的病患，其子宮內膜可能會發生組織學的變化。這些變化大都會在停止治療後復原。

這些組織學變化稱為「與黃體素受體調節因子相關的子宮內膜變化(PAEC)」，且不應與子宮內膜增生症混淆(請見章節4.8與5.1)。

此外，治療時可能會造成子宮內膜厚度增加。

當重複進行間歇性治療時，建議定期的監測子宮內膜。包括一年一次的超音波檢查，檢查應在無治療期且恢復月經時進行。

若在無治療期且恢復月經後或停止療程超過3個月後，子宮內膜仍持續增厚，和/或出血模式改變(參見「出血模式」)，則需進行子宮內膜切片等檢查，以排除可能的潛在疾病(包括子宮內膜癌)。

若觀察到增生(但不是非典型性增生)，建議依常規臨床程序進行監測(例如：3個月後再追蹤)。若觀察到非典型性增生，則須依常規臨床程序診察及處置。

持續不間斷治療對子宮內膜之不良作用的風險尚且未知，因此每次療程皆不應超過3個月，。

出血模式

病患應被告知，在接受ulipristal acetate治療時，通常會在開始治療的10日內發生月經出血量顯著減少或者無月經。若持續大量出血，病患應通知醫師。月經週期通常會在結束治療的4週恢復來潮。若在重複間歇性治療期間，且在出血量開始減少或無月經之後，出血模式改變、發生持續或非預期的出血模式(例如經期間出血)，則須進行子宮內膜切片等檢查，以排除可能的潛在疾病(包括子宮內膜癌)。

關於重複間歇性治療的臨床研究，目前最多進行4次間歇性療程。

腎功能不全

由於缺乏特定研究，因此，ulipristal acetate並不建議使用於嚴重腎功能不全的病患，除非病患接受密切監測(請見章節4.2)。

肝功能不全

Ulipristal acetate目前並無使用於肝功能不全病患的治療經驗。預期肝功能不全會改變ulipristal acetate的排除，造成暴露量增加(請見章節5.2)。不過，在患有輕度肝功能不全的病患身上，這種情況則不具有臨床相關性。Ulipristal acetate不建議使用於中度或嚴重肝功能不全的病患，除非病患接受密切監測(請見章節4.2)。

併用治療

Ulipristal acetate不建議併用中效(例如：erythromycin、葡萄柚汁、verapamil)或強效的(例如：ketoconazole、ritonavir、nefazodone、itraconazole、telithromycin、clarithromycin)CYP3A4抑制劑（請見章節4.5）。

Ulipristal acetate不建議併用強效的CYP3A4誘導劑(例如：rifampicin、rifabutin、carbamazepine、oxcarbazepine、phenytoin、fosphenytoin、phenobarbital、primidone、金絲桃、efavirenz、nevirapine、長期使用ritonavir)(請見章節4.5)。

氣喘病患

不建議使用於患有嚴重氣喘且以口服葡萄糖皮質素控制不佳的女性。

4.5 與其他藥品的交互作用以及其他形式的交互作用

可能會影響ulipristal acetate的其他藥品：

荷爾蒙避孕藥：

Ulipristal acetate具有類固醇結構，且屬於選擇性黃體素受體調節因子，主要對於黃體素受體進行抑制作用。因此，荷爾蒙類避孕藥與黃體素藥物(progestagens)可能會因為對於黃體素受體的競爭作用，而降低ulipristal acetate的療效。因此，不建議併用含有黃體素(progestagen)的藥品(請見章節4.4與4.6)。

CYP3A4抑制劑：

健康的女性志願者在接受中效CYP3A4抑制劑erythromycin propionate(每次500 mg，每日二次，共9日)之後，ulipristal acetate的藥物血中最高濃度(C_{max})與曲線下面積(AUC)分別增加1.2與2.9倍，而ulipristal acetate活性代謝物的AUC則增加1.5倍，至於活性代謝物的C_{max}則減少(變為0.52倍)。

健康的女性志願者在接受強效CYP3A4抑制劑ketoconazole(每次400 mg，每日一次，共7日)之後，ulipristal acetate的C_{max}與AUC分別增加2與5.9倍；而ulipristal acetate活性代謝物的AUC則增加2.4倍，至於活性代謝物的C_{max}則減少(變為0.53倍)。

併用弱效CYP3A4抑制劑的病患無需調整ulipristal acetate的治療劑量。Ulipristal acetate不建議與中效或強效CYP3A4抑制劑併用(請見章節4.4)。

CYP3A4誘導劑：

健康的女性志願者在接受強效CYP3A4誘導劑rifampicin(每次300 mg，每日兩次，共9日)之後，ulipristal acetate與其活性代謝物的C_{max}與AUC皆明顯減少90%以上，ulipristal acetate的半衰期則減少2.2倍，而ulipristal acetate的暴露量則減少約10倍。Ulipristal acetate不建議與強效CYP3A4誘導劑(例如：rifampicin、rifabutin、carbamazepine、oxcarbazepine、phenytoin、fosphenytoin、phenobarbital、primidone、金絲桃、efavirenz、nevirapine、長期使用ritonavir) 併用(請見章節4.4)。

影響胃部pH值的藥品：

Ulipristal acetate (10 mg錠劑)在與氫離子幫浦抑制劑esomeprazole (每次20 mg，每日一次，共6日)併用時，會造成平均C_{max}下降65%，延遲藥物達到血中最高濃度的時間(t_{max})(自中位數0.75小時延遲至1.0小時)，且平均AUC增加13%。根據預期，增加胃部pH值的藥品對於每日給予ulipristal acetate藥錠的治療方式之影響並不具臨床相關性。

Ulipristal acetate可能對於其他藥品造成的影響：

荷爾蒙避孕藥：

Ulipristal acetate可能會干擾荷爾蒙避孕藥(純黃體素藥丸、釋放黃體素的避孕器或者複方口服避孕藥)與由於其他原因而給予的黃體素藥物(progestagen)的作用。因此，不建議併用其他含有黃體素(progestagen)的藥品(請見章節4.4與4.6)。在停止ulipristal acetate治療後的12日內，病患不應接受含有黃體素(progestagen)的其他藥品。

P-gp 受質：

根據體外試驗資料顯示，ulipristal acetate在吸收時，其於胃腸道管壁具有臨床相關性的濃度可能成為P-gp抑制劑。目前並沒有P-gp受質與ulipristal acetate同時使用的研究，故無法排除兩者之間的交互作用。臨床試驗顯示，在使用P-gp受質fexofenadine(60 mg)的前1.5小時使用單次10 mg錠劑的ulipristal acetate，不會對fexofenadine的藥動造成臨床相關性的影響。因此建議ulipristal acetate與P-gp受質(例如：dabigatran etexilate、digoxin、fexofenadine)併用時，應至少間隔1.5小時。

4.6 生育、懷孕與泌乳

女性避孕

Ulipristal acetate可能會與純黃體素藥丸、釋放黃體素的避孕器或者複方口服避孕藥產生不良的交互作用，因此，不建議與這些藥物併用。儘管大多數以治療劑量接受ulipristal acetate的女性均會停止排卵，不過，仍建議在治療期間採用一種非荷爾蒙類的避孕方式(請見章節4.4與4.5)。

懷孕

不得於懷孕時使用ulipristal acetate(請見章節4.3)。

目前尚未取得有關ulipristal acetate使用於懷孕女性的資料，或資料數量有限。

儘管動物試驗資料中並未觀察到致畸胎的可能性，不過，相關資料仍不足以判定生殖方面的毒性(請見章節5.3)。

哺乳

根據目前已取得的動物試驗毒理學資料，顯示ulipristal acetate會分泌至乳汁中(詳細資料請見章節5.3)。Ulipristal acetate會分泌至人類母乳中，尚未有研究探討其對於新生兒/嬰兒的影響，目前無法排除新生兒/嬰兒的風險。不得在哺乳期間使用ulipristal acetate(請見章節4.3與5.2)。

生育力

儘管大多數以治療劑量接受ulipristal acetate的女性均會停止排卵，然而，目前尚未針對接受多重劑量ulipristal acetate期間的生育力程度進行研究。

4.7 對於駕駛與操作機器能力的影響

在服用ulipristal acetate後，曾觀察到輕微的暈眩症狀，因此，ulipristal acetate可能會稍微影響駕駛或操作機器的能力。

4.8 不良反應

安全性資料總結

在針對1,053名子宮纖維瘤女性使用ulipristal acetate 5 mg或10 mg治療的第三期試驗當中，曾經針對ulipristal acetate的安全性進行評估。臨床試驗中最常發現的症狀為無月經(79.2%)，而病患視此症狀為有利結果(請見章節4.4)。最常見的不良反應為熱潮紅。絕大多數的不良反應均屬於輕微至中等程度(95.0%)，並未造成停藥(98.0%)，同時會自動緩解。包含於這1,053名子宮纖維瘤女性當中，在兩項第三期試驗裡總計541名女性接受重複的間歇性療程(每次限期3個月)(包含446名女性接受4次間歇性療程)，觀察到的安全性資料與接受1次療程的相似。

不良反應表

根據四項針對子宮纖維瘤病患治療3個月的第三期臨床試驗彙整資料，得出以下的不良反應報告。以下所列之不良反應的類別是根據發生頻率與全身器官分類。在每個發生率類別中，均以嚴重程度的遞減順序來列出不良反應。發生率定義為相當常見(≥ 1/10)、常見(≥ 1/100至<1/10)、不常見(≥ 1/1,000至<1/100)、罕見(≥ 1/10,000至<1/1,000)、相當罕見(<1/10,000)以及未知(無法由已取得的資料中進行估計)。

全身器官分類	第1次療程發生的不良反應			
	相當常見	常見	不常見	罕見
精神疾病			焦慮 情緒疾病	
神經系統疾病		頭痛*	暈眩	
耳部與迷路疾病		暈眩		
呼吸、胸腔與縱膈疾病				流鼻血
胃腸道疾病		腹痛 噁心	口乾 便秘	消化不良 脹氣
皮膚與皮下組織疾病		痤瘡	脫髮** 皮膚乾燥 多汗症	
肌肉骨骼與結締組織疾病		肌肉骨骼疼痛	背痛	
腎臟與泌尿道疾病			尿失禁	
生殖系統與乳房疾病	無月經 子宮內膜增厚*	熱潮紅* 骨盆腔疼痛 卵巢囊腫* 乳房觸痛/疼痛	子宮出血* 血崩 生殖器官分泌物 乳房不適	卵巢囊腫破裂* 乳房腫脹
全身疾病與給藥部位症狀		疲倦	水腫 虛弱	
檢驗報告		體重增加	血中膽固醇升高 血中三酸甘油酯升高	

*請見章節「特定不良反應之說明」

**病患描述為「輕微掉髮」

比較重複療程的結果，再次治療療程的整體不良反應頻率低於第一次療程的頻率，且相較於第一次療程，再次治療療程的個別不良反應頻率均低於或者維持在相同的頻率分類(除了消化不良，根據1位病患的結果，消化不良在第3次療程的頻率分類為不常見)。

特定不良反應之說明

子宮內膜增厚

在使用ulipristal acetate的病患中，有10-15%的比例在第1次3個月療程結束前出現子宮內膜增厚(治療結束後以超音波或核磁共振攝影掃描(MRI)檢查結果為> 16 mm)，重複療程時出現子宮內膜增厚的比例較低(第2次及第4次療程結束

前的比例分別為4.9%及3.5%)。子宮內膜增厚的症狀會在停止治療且月經週期重新開始後恢復。此外，子宮內膜所發生的可逆性變化也稱為PAEC，其與子宮內膜增生症不同。若將病患的子宮切除或子宮內膜切片檢體送往進行組織學檢驗，則應通知病理師該病患曾接受ulipristal acetate(請見章節4.4與5.1)。

熱潮紅
有8.1%的病患通報發生熱潮紅，不過，各試驗之間的發生率互不相同。在使用活性對照藥物的試驗中，ulipristal acetate組的發生率為24% (10.5%為中等或嚴重)，而leuprorelin治療病患為60.4% (39.6%為中等或嚴重)。在安慰劑對照試驗中，ulipristal acetate組的熱潮紅發生率為1.0%，而安慰劑組的發生率則為0%。在兩項第三期長期臨床試驗中，ulipristal acetate組在第1次3個月療程時的發生率分別為5.3%及5.8%。

頭痛
有5.8%的病患通報發生輕微或中等程度的頭痛。

卵巢囊腫
有1.0%的病患在治療期間與之後觀察到功能性的卵巢囊腫，而在大多數的病例中，這些囊腫均在數週內自動消失。

子宮出血
因子宮纖維瘤而嚴重經期出血的病患具有過度出血的風險，可能需要進行手術介入治療。曾有一些病例在ulipristal acetate治療期間通報此副作用，或於停止ulipristal acetate治療後2至3個月內通報。

疑似不良反應通報
已上市藥品的疑似不良反應通報是很重要的，其能持續監測藥品的效益/風險平衡。發現任何疑似不良反應時，醫療專業人員應向全國藥物不良反應通報中心通報。

4.9 藥物過量
Ulipristal acetate藥物過量的治療經驗相當有限。曾給予少數受試者最高為200 mg的單一劑量，以及每日給予50 mg劑量，共治療10日，均並未通報發生嚴重或重大的不良反應。

5. 藥理特性
5.1 藥效學特性
藥效學分類：性荷爾蒙與生殖系統調節因子，黃體素受體調節因子。ATC Code:G03XB02。

Ulipristal acetate為一種具口服活性的合成選擇性黃體素受體調節因子，具部分黃體素拮抗作用，具有組織特異性。

子宮內膜
Ulipristal acetate會對於子宮內膜直接作用。在於月經週期期間展開日給予5 mg劑量的治療時，大多數受試者(包括患有子宮肌瘤的病患)其第一次月經仍將會完整，不過，將不會再度有月經，直到停止治療後。在停止ulipristal acetate治療後，月經週期通常會在4週內恢復。

本藥對於子宮內膜的直接作用，會造成組織學上特定種類的變化，稱為PAEC。一般而言，組織學上的外觀為不具活性且增生微弱的子宮內膜，且與不對稱的基質與上皮細胞生長相關，造成囊腫性擴張腺體，同時綜合伴隨雌激素(有絲分裂)與黃體素(分泌性)兩者對於上皮細胞的作用。在接受ulipristal acetate治療3個月的病患中，有60%的比例曾表現出這種模式。這些變化在停止治療後便會恢復。同時，也不應將這些變化與子宮內膜增生症混淆。

在發生嚴重經期出血的生育年齡女性中，有5%的比例其子宮內膜厚度大於16 mm。在以ulipristal acetate治療的病患中，有約10-15%的比例在接受第1次3個月療程時可能會在治療期間發生子宮內膜增厚(> 16 mm)的症狀，重複療程時出現子宮內膜增厚的比例較低(第2次及第4次療程結束時的比例分別為4.9%及3.5%)。這種增厚症狀會在停止治療且月經恢復後消失。在無治療期且恢復月經後、或療程結束3個月後，若子宮內膜厚度增加的症狀持續發生， 則可能需要根據一般臨床程序進行檢查，以排除其他可能的潛在疾病。

纖維瘤
Ulipristal acetate可藉由抑制細胞增生與誘導細胞凋亡的方式，對於纖維瘤直接作用，以縮小其體積。

腦垂體
大多數病患每日使用ulipristal acetate 5 mg劑量會對於排卵產生抑制，原因為黃體素濃度維持在約0.3 ng/ml。

每日給予ulipristal acetate 5 mg劑量可部分抑制濾泡促進激素(FSH)濃度，不過，大多數病患的血清雌二醇濃度則維持在濾泡期中期範圍，且與接受安慰劑病患的濃度近似。

Ulipristal acetate不會影響促甲狀腺激素(TSH)、促腎上腺皮質激素(ACTH)或泌乳素的血清濃度。

臨床療效與安全性
手術前的治療：
在兩項第三期隨機、雙盲、13週的臨床試驗中，募集患有與子宮纖維瘤相關的經血量過多病患，評估每日使用一次固定劑量ulipristal acetate 5 mg與10 mg的療效。試驗1為雙盲安慰劑對照試驗。本試驗病患必須於參與試驗時患有貧血(Hb < 10.2 g/dl)，且所有病患除了試驗藥物之外，也均接受口服鐵劑二價鐵80 mg(Fe++)。試驗2則包含有效對照藥品 leuporelin 3.75 mg，以肌肉注射方式每月給予一次。在試驗2中，使用雙虛擬方法來維持盲性。在兩項試驗中，均使用圖片式的失血量評估表(Pictorial Bleeding Assessment Chart, PBAC)來評估經血量。若在月經前8日內PBAC >100，則視為經血量過多。

在試驗1中，觀察到經血量減少表現出具統計相關性的差異，其中，以ulipristal acetate治療的病患的減少幅度大於安慰劑組(請見以下表格1)，相較於單獨以鐵劑治療時，表現出更快速且更有效率的貧血治療功效。同樣地，根據MRI的評估結果，以ulipristal acetate的病患的子宮肌瘤縮小幅度也較大。

在試驗2中，在使用ulipristal acetate治療以及使用性腺激素釋放素促進劑(leuporelin)治療的病患間，則表現出相似幅度的經血量減少。大多數接受ulipristal acetate治療的病患會在治療第一週內停止出血(無月經)。在治療結束(第13週)以及未進行治療的另外25週，以超音波針對並未進行子宮切除術或肌瘤切除術的病患，評估其三個最大肌瘤的尺寸。一般而言，原本接受ulipristal acetate治療的病患在追蹤期間通常可維持縮小肌瘤尺寸的療效，不過，某些接受leuporelin治療的病患卻發生再度生長的情況。

參數	試驗1			試驗2		
	安慰劑 N=48	Ulipristal acetate 5 mg/day N = 95	Ulipristal acetate 10 mg/day N = 94	Leuporelin 3.75 mg/ month N = 93	Ulipristal acetate 5 mg/day N = 93	Ulipristal acetate 10 mg/day N = 95
經血量						
基期的PBAC中位數	376	386	330	297	286	271
第13週的變化中位數	-59	-329	-326	-274	-268	-268
第13週的無月經病患	3(6.3%)	69(73.4%)¹	76(81.7%)²	74(80.4%)	70(75.3%)	85(89.5%)
第13週經期出血恢復正常的病患(PBAC<75)	9(18.8%)	86(91.5%)¹	86(92.5%)¹	82(89.1%)	84(90.3%)	93(97.9%)
肌瘤體積自基期至第13週的變化中位數 ^a	+3.0%	-21.2%³	-12.3%⁴	-53.5%	-35.6%	-42.1%

a 在試驗1中，使用核磁共振攝影(MRI)來測量肌瘤總體積自基期以來的變化。在試驗2中，使用超音波來測量三個最大肌瘤的體積變化。反灰色表格中的粗體數值表示在ulipristal acetate與對照組間存在顯著差異。在這些數據中，ulipristal acetate組均表現出較佳療效。P值：¹=<0.001，²=0.037，³=<0.002，⁴=<0.006。

重複間歇性治療：
重複間歇性治療的療效評估自兩項第三期固定劑量(5 mg或10 mg uliprstal acetate)、至多4次3個月間歇性療程的臨床試驗，受試者為患有子宮纖維瘤而嚴重月經出血的婦女。試驗3為開放標示試驗，在每次3個月10 mg ulipristal acetate治療的療程後雙盲給予10天的progestin或安慰劑。試驗4為隨機分配的雙盲試驗，評估5或10 mg ulipristal acetate的療效。

試驗3與試驗4的結果顯示在2次與4次療程後，本藥品具有控制子宮纖維瘤症狀(例如子宮出血)與縮小纖維瘤體積的療效。試驗3的結果顯示超過18個月的重複間歇性治療(4次療程、每日10 mg)的療效，89.7%的病患在第4次療程結束時為無月經。

試驗4中，61.9%與72.7%的病患在合併第1次與2次療程結束時皆為無月經(劑量分別為5 mg與10 mg，p=0.032)；48.7%與60.5%的病患在合併4次療程結束時皆為無月經(劑量分別為5 mg與10 mg，p=0.027)。在第4次療程結束時，158名(69.6%)與164名(74.5%)病患為無月經(劑量分別為5 mg與10 mg，p=0.290)。

參數	第2次療程後 (2 次 3 個月治療)			第4次療程後 (4 次 3 個月治療)		
	試驗3 ^a	試驗4		試驗3	試驗4	
開始第2次或第4次療程的病患	10 mg/day N=132	5 mg/day N= 213	10 mg/day N=207	10 mg/day N=107	5 mg/day N=178	10 mg/day N=176
無月經的病患 ^{b,c}	N=131	N = 205	N = 197	N=107	N =227	N =220
	116 (88.5%)	152 (74.1%)	162 (82.2%)	96 (89.7%)	158 (69.6%)	164 (74.5%)
出血量得到控制的病患^{b,c, d}	不適用	N=199	N=191	不適用	N= 202	N=192
		175 (87.9%)	168 (88.0%)		148 (73.3%)	144 (75.0%)
肌瘤體積自基期的變化中位數	-63.2%	-54.1%	-58.0%	-72.1%	-71.8%	-72.7%

a 第2次療程評估自第2次療程加1次月經出血。
b 分析排除有缺失值的病患。
c N與%包含退出的病患。
d 出血量得到控制定義為在療程最後的2個月期間沒有嚴重出血與出血日不超過8天(不包含點狀出血)。

子宮內膜的結果：
在所有第三期試驗(包含重複間歇性治療試驗)中，789位提供適量切片的病患裡有7個子宮內膜增生的案例(0.89%)，大部份能在無治療期恢復月經後回復正常。子宮內膜增生的發生率沒有隨著重複治療的療程而增加。治療組觀察到的頻率和控制組一致，且符合文獻中有症狀之停經前婦女該年齡層(平均40歲)的盛行率。

5.2 藥物動力學特性
吸收
Ulipristal acetate在以口服方式給予單一劑量5 或10 mg以後，可快速吸收，在口服後約1小時出現最高血中濃度(C_{max})，分別為23.5 ± 14.2 ng/ml與50.0 ± 34.4 ng/ml，且曲線下面積(AUC_{0-∞})分別為61.3 ± 31.7 ng.h/ml與134.0 ± 83.8 ng.h/ml。Ulipristal acetate會快速轉變成為一種具有藥理活性的代謝物，此代謝物也會在口服後約1小時出現C_{max}，分別為9.0 ± 4.4 ng/ml與20.6 ± 10.9 ng/ml，而AUC_{0-∞}則分別為26.0 ± 12.0 ng.h/ml與63.6 ± 30.1 ng.h/ml。相較於在空腹狀態下給藥，ulipristal acetate (30 mg錠劑)若與高脂肪早餐併服，其平均C_{max}會降低45%，延後最高血中濃度的時間(t_{max}) (自中位數0.75小時延後為3小時)，以及平均AUC_{0-∞}增加25%。單一氮端去甲基化(mono-N-demethylated)的活性代謝物也表現出相似結果。食物所產生的這項藥物動力學作用預期將不會與ulipristal acetate藥錠的每日給藥具有臨床相關性。

分佈
Ulipristal acetate會與血漿蛋白質高度結合(>98%)，包括白蛋白(albumin)、*α* 1-酸性醣蛋白、高密度脂蛋白與低密度脂蛋白。

Ulipristal acetate與其具活性之單一氮端去甲基化代謝物會分泌至乳汁，ulipristal acetate的平均AUCt 乳汁/血漿比(mean AUCt milk/plasma ratio)為0.74±0.32。

生物轉化/排除
Ulipristal acetate可立即轉化成單一氮端去甲基化代謝物，然後轉化成為二-氮端-去甲基化代謝物(di-N-demethylated metabolites)。根據體外試驗資料，顯示這種作用主要受到細胞色素P450 3A4同功酶(CYP3A4)來調節。主要排除途徑是經由糞便，而有不到10%是由尿液排泄。Ulipristal acetate在給予單一劑量5或10 mg後，血漿中的終末半衰期預估約為38小時，平均口服清除率(CL/F)約為100 l/h。

根據體外試驗資料，顯示ulipristal acetate及其活性代謝物在具臨床相關性的濃度下，不會抑制CYP1A2、 2A6、2C9、2C19、2D6、2E1與3A4，或者誘導CYP1A2。因此，ulipristal acetate的用藥將不太可能改變由這些酵素所代謝的其他藥品之清除率。

根據體外資料顯示， ulipristal acetate及其活性代謝物並非P-gp (ABCB1)受質。

特殊族群
目前並無針對腎功能或肝功能不全女性所進行的ulipristal acetate藥物動力學研究。由於本藥的代謝機轉受到CYP調節，預期肝功能不全會影響ulipristal acetate的排除，造成暴露量增加(請見章節4.2與4.4)。

5.3 臨床前安全性資料
非臨床資料顯示，根據傳統的安全性藥理學、重複劑量毒性以及基因毒性等試驗，本藥對於人體並無特殊危害。

在一般毒性試驗中，大多數的研究發現均與本藥對於黃體素受體的作用相關(以及較高濃度對於醣皮質激素受體的作用)，且在接近治療濃度的暴露量下觀察到抗黃體素活性。在一份39週的食蟹猴試驗中，於低劑量發現符合PAEC的組織學變化。

由於ulipristal acetate的作用機轉，本藥在大鼠、大白兔(於超過1 mg/kg的重複劑量)、天竺鼠與猴子試驗中具造成胎兒死亡的作用。對於人類胚胎的安全性目前尚且未知。在動物試驗中，若使用低至能夠維持妊娠的劑量，則並未發現致畸胎性。

在使用大鼠所進行的生殖試驗中，給予相當於人類劑量的暴露劑量，並無證據顯示ulipristal acetate會損害受治療動物或受治療雌性動物後代的生殖力。

於大鼠與小鼠進行之致癌性試驗結果顯示ulipristal acetate不具致癌性。

6. 藥劑學特性
6.1賦形劑列表
Microcrystalline cellulose
Mannitol
Croscarmellose sodium
Talc
Magnesium stearate

6.2 不相容性
不適用。

6.3 有效期限
請見外盒之製造日期(MFG)與保存期限(EXP)。

6.4 儲存上的特殊注意事項
請將鋁箔包裝保存於外盒中，以保護不受光線照射。

6.5 容器材質與內容物
Alu-PVC/PE/PVDC。
28錠及84錠裝。

6.6 廢棄處理的特殊注意事項
無特殊要求。

7、製造廠及藥商
製造廠：CENEXI
廠 址：17, RUE DE PONTOISE, F-95520 OSNY, FRANCE
藥 商：友華生技醫藥股份有限公司
地 址：台北市大安區復興南路一段368號7樓
電 話：(02) 27554881