

異位寧 2毫克

Visanne 2 mg tablet



衛部藥輸字 027029 號
本藥項由醫師處方使用

1. 品名

異位寧 2毫克

2. 成分含量

每顆藥錠含有 2 mg denogest。

完整的賦形劑列表，請參閱「賦形劑列表」一節。

3. 藥物劑型

錠劑

白色至灰白色、圓形、平面、邊緣斜切之錠劑，一面標有「B」字樣，直徑為 7 mm

4. 臨床特性

4.1 適應症

治療子宮內膜異位症伴隨之骨盆腔疼痛

4.2 用量及使用方法

4.2.1 使用方法

口服使用。

4.2.2 用法用量

Visanne的劑量為每日錠一錠，持續不斷，最好於每天同一時間服藥，並視需要搭配飲水。可於飯前或飯後服用。無論是否發生副作用，務必持續服藥。當完成一份包裝的藥物後，應開始服用下一份藥物，不可中斷。

可於月經週期的任一天開始服藥。

任何的荷爾蒙避孕法均必須在開始Visanne治療前停用。若有懷孕需要，應使用非荷爾蒙避孕法(例如：阻隔式避孕)。

避孕藥錠的處置方式

如果漏服藥錠、嘔吐以及/或服藥(在發生於服藥後3小時、4小時內，可能會降低Visanne的療效。若漏服藥錠，應於想起時儘快服用一顆藥錠(僅可服用一顆)，並應於每次依平常的時間繼續服藥。如果因嘔吐或服藥而無法吸收藥錠，同樣也應補服一顆藥錠。

特殊族群的額外資訊

小兒病患

Visanne不適用於初經前的兒童。

在一項無對照組為期12個月、111位懷疑或證實為子宮內膜異位症的青少年(12至<18歲)參與的臨床試驗中評估使用Visanne的安全性與療效。

青少年使用Visanne治療12個月期間，應有的骨質密度(BMD)平均下降1.2%。針對BMD降低的子群組，在治療之後6個月進行追蹤測量，結果顯示BMD增加至-0.6%。停止治療之後，大部分患者的BMD再次增加。

103位青少年(12至18歲)使用Visanne治療52週，在52週治療結束時，應有(L2-L4)的骨質密度(GMD)較基礎值平均下降1.2%。在全部患者中，有1%的患者其骨質密度較基礎值下降0%以上，有10.7%的患者較基礎值下降4%至6%之間，有24.3%的患者較基礎值下降2%至4%之間，有35.9%的患者較基礎值下降0%至2%之間。

在青少年族群中，使用Visanne與BMD不變或減少有關。這些變化並非完全可逆，青少年與成年早期開始治療特別注意BMD是否降低，此階段為骨質增加的關鍵時期。

隨著使用時間增長，BMD減少可能增加。目前不清楚此族群的BMD降低現象是否會降低高峰骨量，以及是否會增加未來的骨折風險。

因此治療醫師應權衡個別青少年使用Visanne的效益與可能風險，並定期予以再評估。(請參閱「特殊用語與使用注意事項」、「藥效學特性」二節)。

老年病患

目前沒有Visanne用於老年族群的相關適應症。

肝腎不全病患

Visanne禁用於正在或曾經罹患嚴重肝臟疾病的患者(請參閱「禁忌症」一節)。

腎功能不全病患

目前沒有資料顯示腎功能不全的患者需要調整劑量，重度腎功能不全患者應謹慎使用。

4.3 禁忌症

Visanne不應使用於有下列任何病症(部分來自於其他僅含黃體素之製劑的相關資訊)的患者。如果Visanne使用期間出現下列任何病症，必須立即停藥。

- ▶ 急性肺栓塞或肺動脈炎
- ▶ 目前罹患動脈及心血管疾病或其病史(例如心肌梗塞、腦中風、缺血性心臟病)
- ▶ 合併血管相關併發症之糖尿病
- ▶ 現有或曾患嚴重肝臟疾病且肝功能的各項數值未回復至正常值
- ▶ 現有或曾有肝臟腫痛(良性或惡性)
- ▶ 已知或疑似罹患慢性荷爾蒙依賴型惡性腫瘤
- ▶ 未經診斷的陰道出血
- ▶ 對本藥主成分或任一賦形劑過敏者

4.4 特殊用語與使用注意事項

應於使用所有的賦形劑及本藥項均根據Visanne臨床試驗的個別結果。不過由於Visanne是僅含黃體素的製劑，因此可以推論其他僅含黃體素之製劑的特殊用語及使用注意事項也適用於Visanne。

如果以下任何情況/風險因素出現或惡化，在開始或繼續服用Visanne之前應先權衡效益與風險。

經子宮出血

使用Visanne可能會加重子宮出血(如：罹患子宮肌瘤、子宮內膜癌或子宮肌腫的女性)。如果出血量大且持續，可能會導致貧血(有某些例外造成重症貧血)。若發生貧血，應考慮停用Visanne。

出血型態改變

大多數接受Visanne治療的病患發生經期出血型態改變(請參閱「不良反應」)。

循環障礙

根據流行病學試驗，很少證據顯示僅含黃體素之製劑與心絞痛或腦部缺血性中風有關。此心臟病及中風的風險與年齡增加、高血壓及吸菸更相關。高血壓女性使用僅含黃體素之製劑時，會略微增加中風的風險。

雖不是統計上的顯著性，有些試驗顯示使用僅含黃體素之製劑可能會略微增加靜脈血栓栓塞的風險(深層靜脈血栓、肺栓塞)。一般認定的靜脈血栓栓塞(VTE)風險因素包括具有個人或家族史(兄弟姐妹或父母在相對較早的年齡發生VTE)、年齡、肥胖、長期臥床、重大手術或重大創傷。若要長期臥床，建議中止使用Visanne(至少提前4週)，並在完全恢復行動能力之後再重新開始治療。

必須考慮到產後期間血栓栓塞風險升高的問題。

如果出現(或疑似出現)動脈或靜脈血栓事件的症狀，應立即停止治療。

腫痛

一份針對54篇流行病學研究的整合分析報告指出，正在使用口服避孕藥(OOC)(主要為雌孕素-黃體素製劑)的女性中診斷出靜脈血栓栓塞的風險(OR = 1.24)略升高。此現象會在停藥10年內逐漸消失。由於乳癌在40歲以下的女性中很罕見，於正在使用及剛停用口服避孕藥的女性中診斷出靜脈血栓栓塞的風險相對於乳癌發生數是微小的，這些研究並不足以提供因果證據。使用僅含黃體素製劑的婦女診斷出乳癌的風險程度可能與使用含雌孕口服避孕藥者相似。僅含黃體素製劑的證據是謹慎的(使用時應謹慎)。因此，此種增加口服避孕藥的證據無從推論，這些研究並未提供因果證據。所觀察到危險性的增加可能來自口服避孕藥使用者有提早診斷乳癌、口服避孕藥的生理或藥物組合的結果。曾使用口服避孕藥者診斷出的乳癌臨床比上未曾使用者傾向較初期病情。

在罕見情況下，有荷爾蒙藥物(例如Visanne中所含的荷爾蒙)使用可能出現肝臟腫痛。而在罕見的情況下，曾患病毒性肝臟腫痛。在發生案例中，這些腫痛曾導致危及生命的腹內出血。當服用Visanne的女性出現嚴重上腹痛、肝腫大或腹內出血的徵兆時，在鑑別診斷中應考慮肝臟腫痛的可能性。

骨質疏鬆症

成年女性的骨質密度(BMD)
Visanne治療期間內源性雌激素濃度會有中度的降低。目前尚無關於Visanne使用者之骨質密度(BMD)與骨折風險的長期資料。

曾對21位成人患者在接受治療前6個月各評估一次骨質密度(BMD)。結果顯示BMD平均未變。在29位接受leuprorelin acetate (LA)治療的病患中，相同治療期觀察到平均降低為0.4% ± 4.84 (治療組間差異4.29%；95% CI: 1.93到6.66, p < 0.0003)。

青少年女性的骨質密度

青少年(12歲至18歲)使用Visanne治療12個月期間，與應有的骨質密度(BMD)平均下降1.2%有關。針對BMD降低的子群組，在治療之後6個月進行追蹤測量，結果顯示BMD平均增加至-0.6%。停止治療之後，大部分患者的BMD會再度增加。

103位青少年(12至18歲)使用Visanne治療52週，在52週治療結束時，應有(L2-L4)的骨質密度(GMD)較基礎值平均下降1.2%。在全部患者中，有1%的患者其骨質密度較基礎值下降6%以上，有10.7%的患者較基礎值下降4%至6%之間，有24.3%的患者較基礎值下降2%至4%之間，有35.9%的患者較基礎值下降0%至2%之間。

在青少年族群中，使用Visanne與BMD不變或減少有關。這些變化並非完全可逆，青少年與成年早期開始治療特別注意BMD是否降低，此階段為骨質增加的關鍵時期。

隨著使用時間增長，BMD減少可能增加。目前不清楚此族群的BMD降低現象是否會降低高峰骨量，以及是否會增加未來的骨折風險。

因此治療醫師應權衡個別青少年使用Visanne的效益與可能風險，並定期予以再評估。(請參閱「兒童病患」與「藥效學特性」二節)。

在骨質疏鬆風險高出的病患中，應於開始Visanne治療時仔細權衡其風險與效益。因Visanne治療期間內源性雌激素濃度會有中度的降低(請參閱「藥效學特性」)。

所有年輕女性的女性均應該自飲食或補充劑中攝取足量的鈣和維生素D。

其他情形

應小心觀察具有憂鬱症病史的患者，如果復發嚴重程度的憂鬱症，應停用藥物。

血壓正常的女性使用Visanne通常不會出現血壓影響。不過，如果於Visanne使用期間出現持續且具臨床顯著的血壓，建議停用Visanne並諮詢高血壓。

若於Visanne使用期間發生體重計量性貧血及/或貧血(其於懷孕期間或先期使用性類固醇時首次發生)，必須停用Visanne。

Visanne可能對周邊胰島素抗性以及葡萄糖耐量性有輕微的影響。糖尿病女性(尤其是妊娠糖尿病患者)服用Visanne的期間應小心監測。

有時可能會出現黃斑病變，尤其是曾有妊娠性黃斑病變史的女性。具有有或疑黃斑病變史的女性在服用Visanne期間應諮詢眼科醫師或外視光師。

相對於使用含雌孕口服避孕藥，僅含黃體素之製劑的使用者如果懷孕，更有可能為子宮外孕。因此，有子宮外孕病史或輸卵管功能異常的女性，決定是否使用Visanne前請先仔細權衡其效益與風險。

Visanne使用期間可能出現持續性頭痛(通常被認為功能性非真頭痛)。此類頭痛多數沒有症狀，但少數可能出現骨盆腔疼痛。

乳糖

每錠Visanne含有62.8 mg乳糖。患有半乳糖不耐症之患者(Lactose不耐症)或乳糖酶缺乏症患者應考慮Visanne中含有的量。

4.5 與其他藥物的交互作用，以及其他形式的交互作用

注意：參考併用藥物的處方資訊，以辨識出可能的交互作用。

其他藥物對Visanne的影響

黃體素(包括denogest)主要由位於腸道黏膜及肝臟的細胞色素P450 3A4系統(CYP3A4)代謝。因此CYP3A4的誘導劑或抑制劑可能會影響黃體素藥物的代謝。

如果因為酵素誘導而增加荷爾蒙的廓清率，可能會降低Visanne的療效且可能產生不良反應，例如子宮出血型態改變。

如果因為抑制酵素而降低荷爾蒙的廓清率，可能會增加denogest的暴露量且可能產生不良反應。

▶ **提高性荷爾蒙廓清率的物質(藉由酵素誘導使效果下降)**，例如：
Phenytoin、barbiturates、primidone、carbamazepine、rifampicin，亦可能包括oxcarbazepine、topiramate、felbamate、griseofulvin及含St. John's wort的藥品。

黃體素的作用在治療幾天後即可觀察到。通常在幾個月內可以看到治療的誘導作用。停止藥物治療之後，酵素誘導作用可能會持續大約4週。

在停藥之後健康婦女進行CYP3A4誘導劑rifampicin的影響。併用rifampicin與estradiol valerate/denogest能導致denogest的穩定狀態濃度與全身性暴露量有關的降低。劑量denogest/estradiol的AUC₀₋₂₄在穩定狀態的全身性暴露量分別降低了83%和44%。

▶ **造成性荷爾蒙廓清率變動的物質，例如：**
與性荷爾蒙併用時，許多HIV/HCV蛋白酶抑制劑及非核苷酸轉錄酶抑制劑可能會使黃體素的血藥濃度升高或降低。在某些情況中這些變化可能具有臨床相關性。

▶ **降低性荷爾蒙廓清率的物質(酵素抑制劑)**
Denogest是細胞色素P450 (CYP) 3A4的受質。與酵素抑制劑潛在的交互作用之臨床性質仍未知。

合併投予強效CYP3A4抑制劑可能使denogest的血藥濃度升高。

與強效抑制劑ketocoazole併用造成denogest之AUC₀₋₂₄在穩定狀態的濃度增加2.0倍。當併用中度抑制劑itraconazole，會使denogest之AUC₀₋₂₄在穩定狀態的濃度增加1.0倍。

Visanne對其他藥物的影響

根據体外抑制劑試驗，Visanne不太可能與其他細胞色素P450 3A4前導劑的藥物產生臨床相關的交互作用。

藥物食物交互作用

標準高脂肪飲食不會影響Visanne的生體可用率。

實驗室檢測

使用黃體素可能會影響特定實驗室檢測的結果，包括肝、甲狀腺、腎上腺和腸道的生化指標。(載體)蛋白質濃度，如皮質酮/雌二醇或孕酮/雌二醇/孕酮/雌二醇，極化化/荷爾蒙參數和凝乳及纖維蛋白原參數。這些改變一般仍維持在正常實驗室檢測範圍內。

4.6 生育、懷孕與授乳

懷孕

目前denogest用於懷孕女性的資料相當有限。動物試驗未能直接觀察到的指具有致畸的證據。(也請參閱「臨床安全性資料」一節)。懷孕女性不應接受Visanne的治療，因為懷孕期間不需要治療子宮內膜異位症。

授乳

不建議於授乳期間接受Visanne的治療。目前尚未得知denogest是否會分泌至人母乳汁中。動物資料顯示denogest會分泌至大鼠乳汁中。應將哺乳嬰兒的熱處及女性的治療藥物納入考慮，再決定是否要停止哺乳或停止Visanne療法。

生育

根據現有資料，Visanne治療期間會抑制多數患者的排卵作用。不過Visanne並非避孕藥。如果需要避孕，應使用非荷爾蒙的避孕方法(請參閱「特殊用語與使用注意事項」一節)。根據現有資料，停止接受Visanne治療之後2個月內，經期會恢復正常。

4.7 對開車能力或機械操作之影響

使用含denogest藥品的患者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

不良反應常見於開始服用Visanne之後第一個月，隨著治療時間而消退。Visanne使用者曾普遍出現下列不良反應。

治療期間嚴重頭痛已被認為至少可能與Visanne有關的內反及高血壓(0.3%)、乳癌不適(3.4%)、情緒低落(5.1%)以及便秘(5.1%)。

此外，大多數接受Visanne治療的病患發生經期出血型態改變。使用病前日誌評估經期出血型態，然後使用世界衛生組織(WHO) 90天參考期方法進行分析。在最初90天的Visanne治療期間，觀察到以下出血型態(n = 290；100%)：無月經(1.7%)、不常出血(22.2%)、經期出血(13.4%)、不規則出血(35.2%)、出血延長(38.3%)、正常出血(亦即不屬於任何一類(19.7%)。在第四個參考期間，觀察到以下出血型態(n = 149；100%)：無月經(28.2%)、不常出血(24.2%)、經期出血(7.7%)、不規則出血(15.2%)、出血延長(4.0%)、正常出血(亦即不屬於前延任何一類(22.8%)。患有過思過慮經期出血型態改變之不良事件(請參閱不良事件表)。

不良反應之摘要報告表

使用Visanne時過期的藥物不良反應(ADR)的發生頻率依照MedDRA系統性分類(MedDRA SOC)編列於下表。在每個發生頻率類別中，不良反應均依發生頻率遞減的順序排列。發生頻率的定義為常見($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)以及不常見($\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$)。發生頻率的實際資料來自於四項臨床試驗，包含332位患者(100.0%)。

表1：第三期臨床試驗之不良反應列表 (共332位患者)。

器官類別	常見	不常見
血液與淋巴系統異常		貧血
新陳代謝與營養異常	體重增加	體重減少 食慾增加
心理失調	情緒憂鬱 睡眠障礙 神經緊張 失去性慾 情緒改變	焦慮 憂鬱 情緒波動
神經系統失調	頭痛 偏頭痛	自律神經系統失調 注意力障礙
眼瞼疾病		眼睛乾澀
耳朵與內耳疾病		
心臟異常		非特定的循環系統異常 心悸
血管異常		低血壓
呼吸、胸腔及縱膈膜異常		呼吸困難
胃腸不適	噁心 腹部疼痛 脹氣 腹脹 嘔吐	腹瀉 便秘 腹部不適 胃腸道發炎 虛弱
皮膚及皮下組織異常	瘙癢 掉髮	皮膚乾燥 多汗症 瘙癢症 多毛症 指甲斷裂 頭皮屑 皮膚炎 毛髮生長異常 過敏反應 色素沉澱異常
肌肉骨骼及結締組織異常	背痛	骨節疼痛 肌肉痠痛 四肢疼痛 四肢沉重
腎臟與泌尿異常		泌尿道感染
生殖系統與乳房不適	乳房不適 卵巢囊腫 熱潮紅 子宮/陰道出血，包括點狀出血	陰道念珠菌感染 外陰陰道乾澀 陰道分泌物增加 骨盆腔疼痛 萎縮性外陰陰道炎 乳房腫塊 纖維囊腫性乳房疾病 乳房硬結
全身性異常與藥物位症狀	衰弱無力 煩躁不安	水腫

Visanne治療期間(最久至15個月)(n = 168)對於標準實驗室參數並未觀察到有何明顯影響，包括血液學、血液化學、肝臟酵素、血脂以及t-bilA1C。

骨質密度(BMD)降低
在一項非對照的臨床試驗中，111位青少年(12歲至18歲)接受Visanne治療，103位接受BMD檢測。約72%的受試者在使用12個月後獲確(L2-L4)的BMD降低(參閱「特殊警告與使用注意事項」)。

4.9 藥物過量

根據對Visanne所做的急毒性試驗，並未指出不慎口服超出每日劑量的急性不良作用風險。並無特定的解毒劑。每天使用20 mg至30 mg denigogest (相較於Visanne高出10至15倍的劑量)持續24週，仍有相當良好的耐受性。

5. 藥理學特性

5.1 藥效學特性

藥物類別：黃體素

ATC代碼：G03D

Denigogest為正睾酮衍生物，但不具有雄性激素的活性，反而有抗雄性激素的活性。約為cyproterone acetate的三分之一活性。Denigogest會與人子宮的黃體素受體結合，相對親和力僅約黃體素的10%。雖然denigogest與黃體素受體的親和力較低，denigogest在活體內仍可產生強效的黃體素作用。Denigogest在活體內不具有明顯的雄性激素、礦物性皮質素或糖皮質素活性。

Denigogest對子宮內膜異位症的作用來自於減少內源性雌二醇，因此抑制了雌二醇對於在位和異位子宮內膜的滋養作用。如果持續投予denigogest，會造成黃體素低下，黃體素過多的分泌環境，使子宮內膜組織開始脫膜化，接著導致子宮內膜異位病灶的萎縮。

療效證據

於一項為期3個月、納入102位患者的Visanne試驗中，在減輕子宮內膜異位症相關性骨盆腔疼痛(PAPP)上，證實Visanne優於安慰劑。EAPR的測量依據為短期比量表(VAS) (0-100 mm)。以Visanne治療3個月之後，證實Visanne相較於安慰劑具有統計上的顯著差異($\Delta = 12.3 \text{ mm}$; 95% CI 5.64 - 18.1; $p < 0.0001$)。相較於基期的疼痛降低也具有臨床意義(平均降低 = $27.4 \text{ mm} \pm 22.9$)。

治療3個月之後，使用Visanne的患者中，有37.3%患者的PAPP疼痛達到50%以上，且併用的止痛藥並沒有相對增加(安慰劑：19.3%)，而有18.2%患者的PAPP疼痛達到75%以上，且併用的止痛藥並沒有相對增加(安慰劑：7.3%)。

這項安慰劑對照試驗的開放性延伸期資料顯示在長達15個月的治療期間內，可持續改善子宮內膜異位症相關性骨盆腔疼痛。

一項對照組使用GnRH-促進劑leuprorelin acetate，為期6個月，納入252名子宮內膜異位症患者之對照試驗的結果亦可支持安慰劑對照試驗的結果。有試驗顯示，患者接受每天2 mg denigogest，經過6個月的治療後，子宮內膜異位症的病灶減少。

5.2 藥動學特性

吸收

口服投予的denigogest可迅速且幾乎完全吸收。在單次服用約1.5小時後達到最高血清濃度，約47 mg/ml。生體利用率約為91%。在1 mg至8 mg的劑量範圍內，denigogest的藥物動力學與劑量等比。

分布

Denigogest會與血清白蛋白結合，而不會與性荷爾蒙結合球蛋白(SHBG)或免疫球蛋白G(IgG)結合。10%的總血清藥物濃度以游離形式存在，90%為與白蛋白形成非專一性凝結。

Denigogest的分布體積(V_d)為40 L。

代謝/生物轉化

Denigogest完全由已知的酶體代謝途徑進行代謝，形成非平衡內分泌活性的代謝物。根據體外和體內的結果，CYP3A4是參與denigogest代謝的主要酵素。這些代謝物會被非常快速地排除，因此血漿中主要的部分為原形denigogest。

血清中的代謝物清除率Cl_T為64 ml/min。

清除/排除

Denigogest血清濃度的降低呈兩相。末端清除相(Terminal disposition phase)的特徵為半衰期約9-10小時。

Denigogest是以代謝物的形式被排出體外，口服0.1 mg/kg之後，其尿液濃度排泄比為為3:1。尿液代謝物排除的半衰期為14小時。口服給藥後，約86%的給藥劑量會在6天內排出體外，其中一大部分是在前24小時內排出，大多走經由尿液。

穩定態條件

Denigogest的藥動學不受SHBG濃度影響。每天服用藥物之後血清濃度增加約1.24倍，經過4天的治療達到穩定狀態條件。可由單一劑量的藥物學預測多次投予Visanne之後的denigogest藥動學。

特殊族群的藥動學

目前尚未針對腎功能不全的受試者進行Visanne試驗。目前尚未針對肝功能不全的受試者進行Visanne試驗。

5.3 臨床前安全性資料

根據安全毒理學、劑量毒性、基因毒性、致癌風險及生殖毒性等傳統試驗結果，其臨床前資料顯示此藥物對人類無特殊風險。然而，必須謹記的是，性荷爾蒙可能會促進特定荷爾蒙依賴性的組織及腫瘤生長。

6. 藥物特性

6.1 賦形劑

Lactose monohydrate
Potato starch
Microcrystalline cellulose
Povidone K-25
Talc
Croscopolone
Magnesium stearate

6.2 有效期間

5年。

6.3 儲存注意事項

存放於25°C以下。

6.4 包裝

28 (2x14) / 84 (6x14) / 168 (12x14) 錠鋁箔盒裝。

版本：CCDS 06/Sep2014/TW01

製藥廠：Bayer Weimar GmbH und Co. KG

廠址：Doberener 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