

文德藥業有限公司 函

聯絡地址：台北市八德路3段212號10樓

聯絡電話：02-25773131

聯絡人：林玉卿

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人

發文日期：中華民國110年10月8日

發文字號：文規字第1101008106號

附件：藥品許可證影本
新、舊包裝相片
仿單

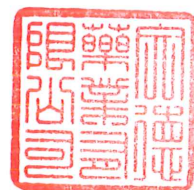
PREP

主旨：供應 貴院藥品 Premarin Vaginal Cream(普力馬林陰道乳膏) 外盒包裝及仿單的藥商地址變更乙事，敬請准允核准備查。

說明：

- 一、本公司經銷美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司臺灣分公司藥品：
Premarin Vaginal Cream(普力馬林陰道乳膏)承蒙 貴院多年採用，嘉惠病患無任感荷。
- 二、Premarin Vaginal Cream(普力馬林陰道乳膏)自批號 EE7059 起，外盒包裝及仿單的藥商地址變更為台北市信義區松仁路100號42-43樓，(版本 USPI 201711-4)，預估10月下旬起以新包裝供貨。
- 三、此項變更符合衛生福利部規定並辦理更新，本藥品之成份、健保碼、健保價、售價均維持不變。
- 四、懇請 貴院准允上述變更案，如蒙核准，則感德便。

正本：天主教中華聖母修女會醫療財團法人



行政院衛生署藥品許可證

衛署藥輸字第 019489 號

簽審文件號碼：DHA00201948901

中文名稱：普力馬林陰道乳膏

英文名稱：Premarin Vaginal Cream

類別：本藥須由醫師處方使用

藥商名稱：美商惠氏藥廠（亞洲）股份有限公司臺灣分公司

劑型：陰道用乳膏劑

製造廠名稱：Wyeth Pharmaceuticals Inc.

包裝種類：1000 公克以下管裝、每克各附擦藥器

製造廠地址：(P) 64 Maple Street, Rouses Point, NY 12979, USA
(C) 500 Arcola road, Collegeville, Pa, 19426.

處方：

Each gram contains:
Conjugated Estrogen (CE) Concentrate0.625 mg

適應症：萎縮性陰道炎及更年期性外陰萎縮症

前項藥品經本署審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明

行政院衛生署署長

楊志良



發證日期 玖拾捌 年 玖 月 貳拾捌 日
有效日期 壹百零參 年 拾貳 月 拾柒 日

核准展延至	108年12月17日	113年12月17日	年 月 日	年 月 日
文號	036036768	1086811830		

	變更事項核准文號核准日期	更事項核准文號	核准日期
其	製造廠變更 廠名: Wyeth Canada 廠址: 1025 Marcel Laurin Boulevard Saint Laurent Quebec H4R 1J6 Canada 製造廠變更: PFIZER CANADA INC. 製造廠名稱變更: PF Consumer Healthcare Canada ULC 108.7.31 1086019827	99.12.16 0991415908 1016009807 101613	
他			

--

新包裝



舊包裝



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復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。 [見警語及注意事項(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[見警語及注意事項(5.2, 5.4)及臨床研究(14.2, 14.3)]。

美國婦女健康關懷(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[見警語及注意事項(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[見警語及注意事項(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[見警語及注意事項(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[見警語及注意事項(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[見警語及注意事項(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[見警語及注意事項(5.3)及臨床研究(14.2)]。

至於結合型雌激素與MPA的其他劑量、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

萎縮性陰道炎及更年期性外陰萎縮症。

2 劑量與給藥法

本藥須由醫師處方使用。

僅給予週期性之短期限使用。

可治療萎縮性陰道炎或外陰乾枯症。

必須選擇最低劑量來控制症狀，且在僅可能情況下中止治療法。

必須週期性給藥(例如使用三個星期，休息一個星期)。

嘗試停用或逐漸減少用藥時，須經3至6個月之緩慢減少使用。

劑量範圍：

陰道內用：0.5-2g (gm)，視萎縮程度或用醫師決定劑量。

治療完整子宮的病人，須嚴密地警告病人有關於子宮內膜癌的症候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. 將塗藥器拉緊在軟膏管嘴。
3. 壓擠軟膏使軟膏依所需劑量壓入塗藥管內。
4. 將塗藥器從軟膏管嘴移除。
5. 躺下後膝蓋彎曲，然後再將含有藥膏的塗藥器輕輕插入陰道深部，推動軟膏將藥膏完全推入陰道內。
6. 使用後的塗藥器可將軟膏管分開，用少許的肥皂和溫水沖洗。切勿使用熱水清洗。

3 劑型及劑量

每克含有 0.625mg 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、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)或曾罹患這些疾病者
- 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、或抗凝血酵素缺乏或其他血栓好發者的疾病
- 已知或懷疑懷孕者。

5 警語及注意事項

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警語、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(deep vein thrombosis, 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(例如曾有靜脈血栓性栓塞[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便觀察得到，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便觀察得到，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]、無症狀性心肌梗塞、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)]。

在一以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

與正本相符

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2.7年，總共追蹤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達到統計顯著性(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。

手術可能增加血栓性栓塞危險或需長期臥床的情況，若情況許可，應儘可能在手術前4-6週停止雌激素療程。

5.3 惡性腫瘤

子宮內膜癌

具有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。報告指出，使用非對抗性雌激素的婦女罹患子宮內膜癌的風險比未使用者大2到12倍，而且與治療時間長短以及雌激素的劑量有關。大部分研究顯示，使用雌激素時間少於一年罹患子宮內膜癌的風險沒有明顯增加。長時間服用有較高的風險，服用5到10年或更久者，其風險增加為15到24倍，即使停止雌激素治療後，風險仍持續8到15年。

對於所有單獨服用雌激素或併用雌激素與黃體素的婦女，監測其臨床反應很重要。停經婦女若有未經診斷之生殖道不正常出血，應做適當的診斷檢查，包括需要時做直接或隨機子宮內膜取樣，以排除惡性腫瘤。

5

目前並未有資料顯示在相同劑量下，天然雌激素與合成雌激素誘發子宮內膜癌的風險有所不同。在停經婦女的雌激素療法中添加黃體素可降低子宮內膜增生的風險，而子宮內膜增生可能是子宮內膜癌的前兆。

在一項單獨使用雌激素陰道乳膏(每週兩次，每次塗抹0.5克；或每天一次，用藥21天然後停藥7天) 52週臨床試驗中，沒有任何證據顯示有子宮內膜增生或子宮內膜癌。

乳癌

以婦女健康關懷(WHI)每天服用雌激素(0.625 mg)單一療法之次研究，提供單獨使用雌激素婦女罹患乳癌風險資料的隨機臨床試驗最重要。在WHI單獨使用雌激素之次研究中，平均追蹤7.1年後報告，婦女每天服用雌激素(0.625 mg)單一療法不會使罹患侵入性乳癌的風險增加[相對的危險比(RR) 0.80] [見臨床研究(14.2)]。

提供併用雌激素與黃體素的婦女罹患乳癌風險資料的隨機臨床試驗，以WHI每天服用結合型雌激素(0.625 mg)和MPA(2.5 mg)之次研究最為重要。WHI雌激素與黃體素併用的次研究於平均追蹤5.6年後報告指出，婦女每天服用結合型雌激素(0.625 mg)和MPA(2.5 mg)，其罹患侵入性乳癌的風險會增加。在此項次研究中，有26%婦女先前用過雌激素單一療法或雌激素與黃體素併用療法。婦女併用雌激素與黃體素與服用安慰劑比較，罹患侵入性乳癌的相對風險是1.24，絕對風險是每年每10,000名婦女有41例比33例。在以前用過荷爾蒙治療的婦女當中，結合型雌激素與MPA併用與安慰劑比較，罹患侵入性乳癌的相對風險是1.86，絕對風險是每年每10,000名婦女有46例比25例。在以前未用過荷爾蒙治療的婦女當中，結合型雌激素與MPA併用與安慰劑比較，罹患侵入性乳癌的相對風險是1.09，絕對風險是每年每10,000名婦女有40例比36例。在同一項研究中，結合型雌激素(0.625 mg)與MPA(2.5 mg)併用組與安慰劑組比較，侵入性乳癌的腫瘤較大，更多的淋巴結為陽性，被診斷為更進一步侵襲的狀況。轉移性乳癌很少，兩組之間沒有明顯差別。其他預後因子如組織學的亞型、分級和荷爾蒙受體狀態，兩組之間沒有差別[見臨床研究(14.2)]。

觀察研究也報告併用雌激素與黃體素治療幾年之後，罹患乳癌的風險會增加；婦女單獨使用雌激素幾年之後，罹患乳癌的風險增加的幅度較小。風險隨治療期間的延長而增加，但停止治療的五年後可以回到基準值(僅觀察研究有停藥後風險的堅實數據)，與WHI臨床試驗一致。觀察研究也提示，婦女併用雌激素和黃體素與單獨使用雌激素比較，罹患乳癌的風險比較大，罹患乳癌的年齡層也較低。然而，這些研究並未發現在不同的雌激素與黃體素組合、劑量或給藥途徑之間，引發乳癌的風險有顯著差異。

報告指出，單獨使用雌激素及併用雌激素與黃體素會增加乳房X光攝影檢查異常

6

的機率，需要進一步的評估。

所有的婦女每年都應定期接受專業醫療人員進行乳房篩檢，每個月進行乳房自我檢查，且應按病人的年齡、危險因子及之前的檢查結果定期進行乳房X光攝影檢查。

卵巢癌

WHI雌激素與黃體素併用的次研究報告指出，罹患卵巢癌的風險增加無統計意義。平均追蹤5.6年之後，結合型雌激素與MPA併用與安慰劑相比，罹患卵巢癌的相對風險是1.58 (95% CI 0.77-3.24)。結合型雌激素與MPA與安慰劑相比，罹患卵巢癌的絕對風險是每年每10,000名婦女中4例比3例。

在一項匯集17件前瞻性研究及35件回溯性流行病學研究的統合分析中，發現因停經症狀而使用荷爾蒙治療的女性，其罹患卵巢癌的風險有增加的情形。該分析主要是從17件前瞻性研究中納入共12,110個癌症病例，進行病例對照比較。與目前使用荷爾蒙治療有關的相對風險為1.41 (95% 信賴區間 [CI] 1.32-1.50)；與依據暴露持續時間所估計的風險值沒有差異 (癌症診斷之前，使用未滿5年 [中位數3年] 相較於使用超過5年 [中位數 10 年])。與合併目前使用及近期使用 (癌症診斷之前5年內停用) 有關的相對風險為1.37 (95% CI 1.27-1.48)，且僅含雌激素的產品及含雌激素加上黃體素的產品，兩類產品的風險值增加均達顯著。但是，增加罹患卵巢癌風險的關聯性與使用荷爾蒙治療持續的確切時間，目前尚未確立。

5.4. 可能性失智症 (Probable Dementia)

在WHI的附屬研究—WHIMS單獨使用雌激素次研究中，2,947名65-79歲已切除子宮的停經婦女隨機服用結合型雌激素(每天0.625 mg)單一療法或安慰劑。

平均追蹤5.2年後，共有28名僅接受雌激素治療與19名接受安慰劑的婦女被診斷可能性失智症。單獨使用結合型雌激素與安慰劑比較，罹患可能性失智症的相對風險為1.49 (95%CI 0.83-2.66)。單獨使用結合型雌激素與安慰劑比較，罹患可能性失智症的絕對風險是每年每10,000名婦女有37例比25例[見特殊族群使用(8.5)及臨床研究(14.3)]。

在WHI的附屬研究—婦女健康關懷記憶研究(WHIMS)的次研究中，4,532名65-79歲停經婦女隨機服用結合型雌激素(0.625 mg)與MPA(2.5 mg)或服用安慰劑。

平均追蹤4年後，共有40名併用結合型雌激素與MPA治療與21名接受安慰劑的婦女被診斷為可能性失智症。結合型雌激素與MPA併用與安慰劑比較，罹患可能性失智症的相對風險為2.05(95% CI 1.21-3.48)。結合型雌激素與MPA併用與安慰劑比較，罹患可能性失智症的絕對風險是每年每10,000名婦女有45例比22例

7

[見特殊族群使用(8.5)及臨床研究(14.3)]。

當按照WHIMS雌激素單一療法和雌激素與黃體素併用療法研究計畫書中的設計，將從這兩個族群得到的數據匯集在一起，罹患可能性失智症的整體相對風險是1.76 (95% CI 1.19-2.60)。因為兩項附屬研究都是針對65-79歲婦女進行的，所以不知道這些發現是否適用於較年輕的停經婦女[見特殊族群使用(8.5)及臨床研究(14.3)]。

5.5 膽囊疾病

報告指出，使用雌激素的停經後婦女罹患需手術之膽囊疾病風險增加2至4倍。

5.6 高血鈣症

罹患乳癌且有骨轉移的婦女服用雌激素可能會導致嚴重的高血鈣症。若發生高血鈣症，應立即停藥且採取適當措施，減少血鈣濃度。

5.7 視覺異常

服用雌激素的婦女曾經有罹患視網膜血管栓塞的報告。如果有視力突然部份或全部喪失，突發性眼睛突出、複視、偏頭痛情形時，在檢查之前應暫時停藥。若檢查發現有視神經乳頭水腫或視網膜血管損傷，則不應該再服用雌激素。

5.8對於未施行子宮切除術婦女黃體素的併用

研究報告指出，對於週期性服用雌激素或持續性服用雌激素之婦女，與黃體素併用10天或以上，與單獨服用雌激素者比較，其子宮內膜增生的發生率較低，子宮內膜增生可能是子宮內膜癌的前兆。

然而，雌激素併用黃體素與單獨服用雌激素比較下，可能有一些風險，包括罹患乳癌的風險增加。

5.9 血壓上升

在少量病人的報告中，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。

5.10 高三酸甘油酯血症

有高三酸甘油酯血症病史的婦女，用雌激素治療可能會造成血中三酸甘油酯增加，導致胰臟炎。若發生胰臟炎，須考慮停止治療。

5.11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，如果再發應馬上停止用藥。

8

5.12 甲状腺機能低下

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

5.13 體液滯留

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。

5.14 低血鈣症

雌激素治療應慎用於有副甲状腺功能低下症之婦女，因為雌激素可能引起低血鈣症。

5.15 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癌化的現象；因此對於已切除子宮但仍具有子宮內膜異位殘留組織的婦女，應考慮併用黃體素。

5.16 過敏性反應及血管性水腫

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

在口服服用Premarin的上市後經驗曾發生過涉及到舌頭、喉嚨、臉部、手部及腿部需要醫療照顧的血管性水腫。如果涉及到舌頭、喉嚨、呼吸道阻塞可能發生。在病人口服服用Premarin後發生過敏反應，不論有無血管性水腫，不應該再服用Premarin。

5.17 遺傳性血管性水腫

在有遺傳性血管性水腫的婦女，外源性雌激素可能會加重血管性水腫症狀。

5.18 其他情況的惡化

雌激素治療可能導致氣喘、糖尿病、癲癇、偏頭痛、紫質沉著病、全身性紅斑狼瘡與肝臟血管病的惡化。有上述症狀之婦女應小心使用。

5.19 對屏障避孕法之影響

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

不良反應發生率不能與另一藥物臨床試驗的不良反應發生率直接比較，而且可能不會反映實際作業的發生率。

在一項為期 12 週的陰道乳膏隨機，雙盲，安慰劑對照試驗中，共有 423 名停經婦女接受至少一劑量試驗藥物治療，並包含所有的安全性分析：143 名婦女在 PVC-21/7 治療組(每天 0.5 克 PVC，用藥 21 天然後停藥 7 天)，72 名婦女在對照的安慰劑治療組；140 名婦女在 PVC-2x/wk 治療組(0.5 克 PVC，每週兩次)，68 名婦女在對照的安慰劑治療組。接著是為期 40 週的開放性延停期，共有 394 名婦女接受 PVC 治療，包括在基線期被隨機分配到安慰劑組的受試者。在這項研究中，最常見發生的不良反應(發生率≥1%在雙盲的試驗)列於下表(表 1)[見臨床研究(14.1)]。

表 1：治療期間緊急發生不良反應(只有發生率≥1%者)的病人數(%)				
身體系統 ^a /不良反應	治療			
	PVC 21/7 (N=143)	安慰劑 21/7 (N=72)	PVC 2x/week (N=140)	安慰劑 2x/week (N=68)
有不良事件的病人數(%)				
全身				
腹痛	1 (0.7)	1 (1.4)	0	1 (1.5)
頭痛	5 (3.5)	1 (1.4)	3 (2.1)	1 (1.5)
念珠菌感染	2 (1.4)	1 (1.4)	1 (0.7)	0
疼痛	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0
骨盆疼痛	4 (2.8)	2 (2.8)	4 (2.9)	0
心血管系統				
偏頭痛	0	0	0	1 (1.5)
血管舒張	3 (2.1)	2 (2.8)	2 (1.4)	0
肌肉骨骼系統				
肌肉痠痛	2 (1.4)	0	0	0
神經系統				
頭暈	1 (0.7)	0	0	1 (1.5)
皮膚與附屬構造				
粉刺	0	0	2 (1.4)	0
紅斑	0	1 (1.4)	0	0
搔癢	2 (1.4)	1 (1.4)	1 (0.7)	0
泌尿生殖系統				
乳房腫大	1 (0.7)	1 (1.4)	0	0
乳房疼痛	7 (4.9)	0	3 (2.1)	0

9

11

陰道乳膏可能會降低乳膠或橡膠製保險套、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

血清中濾刺激素(follicle stimulating hormone；FSH)及雌二醇(estradiol)的濃度對中度至重度外陰與陰道萎縮症狀沒有幫助。

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、血小板凝集時間；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 VIII 的凝血活性、凝血因子 IX、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；減少抗凝血因子 Xa 和抗凝血酶原 III 的數量；降低抗凝血酶的活性；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状腺結合球蛋白(TBG)，會導致循環中的甲状腺荷爾蒙增加。T₃攝食率減少導致 TBG 增加，游離 T₄、T₃ 濃度則沒有改變。使用甲状腺替代療法的婦女，可能需要提高甲状腺荷爾蒙的劑量。

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(estradiol)可能減少。其他血漿蛋白可能增加(血管張力素原[angiotensinogen]/腎素[rennin]受質，α-1-抗胰凝乳蛋白酶[α-1-antitrypsin])，銅藍蛋白[ceruloplasmin])。

增加血中高密度脂蛋白膽固醇(HDL)與 HDL₂ 的濃度，減少低密度脂蛋白膽固醇(LDL)的濃度，增加三酸甘油酯的濃度。

對葡萄糖耐受程度受損。

6 不良反應

下列嚴重不良反應於其他部份討論：

- 心血管疾病[見方框內的警告、警語及注意事項(5.2)]
- 惡性腫瘤[見方框內的警告、警語及注意事項(5.3)]

6.1 臨床試驗之經驗

因為臨床試驗是在各種不同的情況下進行的，所以一個藥物臨床試驗觀察到的不

排尿困難	2 (1.4)	0	0	0
白帶	3 (2.1)	1 (1.4)	4 (2.9)	5 (7.4)
崩漏	0	0	0	2 (2.9)
頻尿	0	1 (1.4)	0	0
尿道感染	0	1 (1.4)	0	0
尿急	1 (0.7)	1 (1.4)	0	0
陰道出血	2 (1.4)	0	1 (0.7)	1 (1.5)
陰道念珠菌感染	2 (1.4)	0	0	0
陰道炎	2 (1.4)	1 (1.4)	3 (2.1)	3 (4.4)
外陰陰道症狀	4 (2.8)	0	3 (2.1)	2 (2.9)

^a 身體系統總計不一定是個別不良事件的總和，因為在同一身體系統中，一個病人可能會報告兩個或更多個不同的不良事件。

6.2 上市後的經驗

下方為使用普力馬林陰道乳膏治療後的不利反應已被證實。因為通報這些不良反應的族群大小不明，所以未必能可靠地推斷其發生頻率，或確定其與用藥的因果關係。

泌尿生殖系統

子宮異常出血或點狀出血、陰道出血的型態改變、停藥後的異常出血或血流不止、痛經或骨盆疼痛、子宮肌瘤增大、陰道炎(包括陰道念珠菌感染)、子宮頸分泌量改變、膀胱炎樣症候群、外陰陰道用藥部位不適的反應(包括灼熱、刺激和生殖器搔癢)、子宮內膜增生、子宮內膜癌、性早熟、白帶。

乳房

胸痛、變大、疼痛、乳頭出現分泌物、乳房纖維性變化、乳癌、男性乳房症。

心血管系統

深層靜脈栓塞、肺栓塞、心肌梗塞、中風、血壓上升。

腸胃道

噁心、嘔吐、腹部絞痛、腹脹、膽汁鬱積性黃疸；胰臟炎；增加膽囊疾病的發生率。

皮膚

禿髮、斑疹或皮膚黑色病變，症狀可能持續到停藥為止、多型性紅斑、紅斑性結節、出血性丘疹、頭髮脫落、多毛症、搔癢、皮疹。

10

12

眼睛

視網脈血管栓塞、戴隱形眼鏡不適。

中樞神經系統

頭痛、偏頭痛、頭暈、精神沮喪、精神緊張、情緒障礙、舞蹈症；癲癇症惡化、易怒、失智。

其他

體重增加或減少、葡萄糖不耐症、紫質病 (porphyria) 趨惡化、水腫、關節痛、腿抽筋、性慾改變、蕁麻疹、低血鈣、氣喘惡化、三酸甘油酯增加、過敏。

接受其他型式荷爾蒙治療的病人還通報過其他上市後不良反應。

7 藥物交互作用

未對普力馬林陰道乳膏做過藥物交互作用研究。

7.1 代謝性交互作用

從體外與體內的研究顯示，雌激素會被細胞色素P4503A4 (CYP3A4)部份代謝，所以CYP3A4誘導劑或抑制劑可能會影響雌激素的代謝。CYP3A4的誘導劑例如 St. Johns' wort (*Hypericum perforatum*)的製劑、phenobarbital、carbamazepine、與rifampin會減少雌激素的血中濃度，可能導致降低其治療效果與/或改變子宮出血的型態。CYP3A4之抑制劑例如erythromycin、clarithromycin、ketoconazole、itraconazole、ritonavir與葡萄柚汁可能會增加雌激素的血漿濃度且導致副作用。

8 特殊族群使用

8.1 懷孕

懷孕婦女禁止使用普力馬林陰道乳膏[見禁忌症(4)]。

在因使用雌激素和黃體素併用當避孕藥而不經意懷孕的婦女對出生小孩產生缺陷的危險性似乎很少或幾乎無。

8.3 哺乳婦女

普力馬林陰道乳膏不可使用於哺乳期間。哺乳婦女使用雌激素會降低乳汁的分泌量及品質。曾在服用雌激素的婦女乳汁中測到雌激素。哺乳婦女在使用普力馬林

monostearate、propylene glycol monostearate、methyl stearate、phenylethyl alcohol、sodium lauryl sulfate、glycerin及mineral oil等。普力馬林陰道乳膏是陰道給藥。

普力馬林陰道乳膏含有完全由天然來源獲得的雌激素混合物，此混合物為水溶性雌激素硫酸化合物以鈉鹽型態存在，相當於由懷孕母馬尿液獲取物質的平均成份。它是雌酮硫酸鈉(sodium estrone sulfate)與馬烯雌酮硫酸鈉(sodium equilin sulfate)的混和物。其他成分還包括 sodium sulfate conjugates、17 α-dihydroequilin、17 α-estradiol與17 β-dihydroequilin。

12 臨床藥理

12.1 作用機制

內生型雌激素主要負責女性生殖系統和第二性徵的發育與維持。循環中的雌激素雖然因代謝性轉換而處於動態平衡狀態，但雌二醇(estradiol)仍是人體細胞內主要的雌激素，而且對雌激素受體的活性比它的代謝產物—雌酮(estrone)及雌三醇(estriol)更強。

月經週期正常的成年婦女體內雌激素的主要來源是卵巢濾泡，依生理週期每天可分泌70-500 mcg不等的雌二醇(estradiol)。停經婦女體內的雌激素大部分是由腎上腺皮質分泌雄烯二酮(androstenedione)在周邊組織轉換成雌酮(estrone)而來。因此，雌酮(estrone)及其硫酸鹽estrone sulfate是停經婦女循環中含量最多的雌激素。

雌激素是透過與雌激素調控組織的細胞核結合而產生作用。目前已分離出二種雌激素受體；這二種受體在不同組織中的比例並不相同。

循環中的雌激素經由負回饋機制調控腦下垂體分泌促性腺激素(gonadotropins)、黃體生成素(luteinizing hormone；LH)、濾泡刺激素(follicle stimulating hormone；FSH)的分泌量。因此停經婦女補充雌激素，可以壓抑這些促性腺激素在停經婦女的分泌量。

12.2 藥效學

目前還沒有關於普力馬林陰道乳膏的藥效學數據。

12.3 藥動學

吸收

結合型雌激素可溶於水，且在皮膚、黏膜及腸胃道的吸收效果良好。雌激素在陰道內釋出規避了首度代謝(first-pass metabolism)。

陰道乳膏應小心。

8.4小兒科的使用

普力馬林陰道乳膏不可使用於孩童。未曾對小兒族群進行臨床試驗。

8.5老年人的使用

參與使用普力馬林陰道乳膏臨床試驗的老年婦女人數還不足以決定超過65歲的受試者對普力馬林陰道乳膏的反應是否不同於較年輕的受試者。

婦女健康關懷研究(WHI)

在婦女健康關懷(WHI)單獨使用雌激素的次研究中(每天服用結合型雌激素0.625 mg單一療法相較於安慰劑)，年齡超過65歲的婦女中風的相對風險較高[見警語及注意事項 (5.2), 臨床試驗(14.2)]。

在WHI雌激素與黃體素併用的次研究中(每天服用結合型雌激素0.625 mg與MPA 2.5 mg併用療法相較於安慰劑)，年齡超過65歲的婦女發生非致死性中風及侵入性乳癌的相對風險較高[見警語及注意事項 (5.2, 5.3), 臨床試驗(14.2)]。

婦女健康關懷記憶研究(WHIMS)

在針對65-79歲停經婦女進行的婦女健康關懷記憶研究(WHIMS)附屬的研究中，與服用安慰劑的婦女比較，單獨使用雌激素或併用雌激素與黃體素的婦女罹患可能性失智症的風險增加。[見警語及注意事項 (5.4), 臨床試驗(14.3)]。

由於兩個附屬研究都是針對65-79歲的婦女進行的，因此不知道這些發現是否適用於較年輕的停經婦女[見警語及注意事項 (5.4), 臨床試驗(14.3)]。

8.6 腎功能不全

腎功能不全對普力馬林陰道乳膏藥動學的影響尚未經研究。

8.7 肝功能不全

肝功能不全對普力馬林陰道乳膏藥動學的影響尚未經研究。

10 過量

使用過量的雌激素可能會引起噁心、嘔吐、乳房觸痛、腹痛、暈意和倦怠症狀和婦女可能會出現痔瘡出血的情形。過量之治療包括停用普力馬林陰道乳膏後給予適當的症狀性治療。

11 描述

每1克普力馬林(結合型雌激素)陰道乳膏含有0.625 mg的結合型雌激素USP。本品使用非液狀基劑，成分包括cetyl esters wax、cetyl alcohol、white wax、glyceryl

生體可用率研究是對24名患有萎縮性陰道炎的停經婦女進行的，連續七天每天給予一次0.5克的普力馬林陰道乳膏之後，未結合型estrone、未結合型estradiol、總estrone、總estradiol和總equilin的平均藥動學參數列於表2。

表2：24名停經婦女每天使用0.5克的普力馬林陰道乳膏(7天)之後，普力馬林的藥動學參數(平均值±標準差)			
未結合型雌激素之藥動學 普力馬林陰道乳膏0.5克			
藥動學參數 算術平均值±標準差	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{ss} (pg•hr/mL)
總estrone	42.0 ± 13.9	7.4 ± 6.2	826 ± 295
以基準值校正過之estrone	21.9 ± 13.1	7.4 ± 6.2	365 ± 255
總estradiol	12.8 ± 16.6	8.5 ± 6.2	231 ± 285
以基準值校正過之estradiol	9.14 ± 14.7	8.5 ± 6.2	161 ± 252
結合型雌激素之藥動學 普力馬林陰道乳膏0.5克			
藥動學參數 算術平均值±標準差	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{ss} (pg•hr/mL)
總estrone	0.60 ± 0.32	6.0 ± 4.0	9.75 ± 4.99
以基準值校正過之總estrone	0.40 ± 0.28	6.0 ± 4.0	5.79 ± 3.7
總estradiol	0.04 ± 0.04	7.7 ± 5.9	0.70 ± 0.42
以基準值校正過之總estradiol	0.04 ± 0.04	7.7 ± 6.0	0.49 ± 0.38
總equilin	0.12 ± 0.15	6.1 ± 4.7	3.09 ± 1.37

分佈

外源性雌激素進入體內後，分佈狀況與內生性雌激素相似；雌激素在體內分佈廣泛，一般在性荷爾蒙作用的器官中會有較高的濃度。血液中的雌激素大多數會與性荷爾蒙結合蛋白(SHBG)或白蛋白結合。

代謝

外源性雌激素在體內的代謝途徑與內生性雌激素相同。循環中的雌激素因代謝性

轉換而處於動態平衡狀態。這些轉變主要發生在肝臟。雌二醇(estradiol)可逆性地被代謝成雌酮(estrone)，二者均可進一步被代謝成雌三醇(estriol)；雌三醇是尿中主要的代謝產物。雌激素亦可在肝臟與硫酸鹽(sulfate)或與葡萄糖醛酸結合(glucuronide conjugation)後，此結合型雌激素被膽汁分泌進入腸道再被水解後，可經再吸收機制再進入腸肝循環系統。停經後婦女循環中的雌激素有頗高的比例是硫酸鹽結合型態，尤其是 estrone sulfate，其可作為循環中貯存形式的雌激素，可進一步被轉化為較具活性的雌激素。

排泄

Estradiol、estrone 或 estriol 以葡萄糖醛酸或硫酸鹽結合型態經由尿液排出體外。

特殊族群使用

目前並沒有針對腎功能或肝功能不全等特定族群的病人進行藥動學研究。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致畸性與生育力損傷

某些動物長期、持續的服用天然及合成雌激素會增加乳房、子宮、子宮頸、陰道、睪丸和肝臟癌變的可能。

14 臨床研究

14.1 對外陰部與陰道萎縮的影響

一項為期12週的前瞻性、隨機、雙盲安慰劑對照研究，比較二種普力馬林陰道乳膏(PVC)療程：0.5克(0.3 mg)的結合型雌激素^a每週用藥兩次，及0.5克(0.3 mg)的結合型雌激素^a連續用藥21天後停藥7天，相對於安慰劑療程，治療停經引起中度至重度外陰及陰道萎縮症狀的安全性和有效性。在最初12週的雙盲、安慰劑對照期之後，接續一個開放期，評估子宮內膜的安全性直到第52週。該研究隨機分配423名年齡在44至77歲之間(平均57.8歲)、大致健康的停經婦女，這些婦女基線期的陰道抹片上有≤5%的表層細胞，陰道pH值≥5.0，並且有惱人的中度至重度外陰及陰道萎縮症狀。這些婦女大部分(92.2%)是白人(n = 390)，7.8%是其他人種(n = 33)。以共同主要療效變數從基線到第12週的平均變化來評估所有受試者的症狀改善：最惱人的外陰及陰道萎縮症狀(被定義為中度至重度症狀，是這些婦女認為在基線期使她最感困擾的症狀)、陰道表層細胞的百分比、陰道副基底細胞(parabasal cell)的百分比、陰道的pH值。

在12週的雙盲期，觀察到兩種普力馬林陰道乳膏療程(0.5克用藥21天後停藥7天

以及0.5克每週兩次)與相對的安慰劑療程相比，在基線期和第12週之間，性交疼痛症狀的平均變化都有統計意義，見表3。也證明每種普力馬林陰道乳膏療程與安慰劑相比，第12週時表層細胞百分比的增加有統計意義(分別是28%，21/7療程和26%，0.5克每週兩次，安慰劑分別是3%和1%)，副基底細胞的減少有統計意義(分別是-61%，21/7療程和-58%，0.5克每週兩次，安慰劑分別是-21%和-7%)，以及在基線期和第12週之間，陰道pH值的平均值降低有統計意義(分別是-1.62，21/7療程和-1.57，0.5克每週兩次，安慰劑分別是-0.36和-0.26)。

第52週時，所有隨機分配的受試者都做了子宮內膜切片檢查，藉以評估子宮內膜安全性。對於155名完成52週試驗期，接受完整的追蹤而且子宮內膜切片結果可以評估的受試者(83人接受21/7療程，72人接受每週兩次療程)，沒有子宮內膜增生或子宮內膜癌的報告。

表3：安慰劑MITT對最惱人的性交疼痛群體相比，性交疼痛嚴重程度的平均變化 ^a				
性交疼痛*	PVC 0.5克 21/7 ^a	安慰劑 0.5克 21/7 ^a	PVC 0.5克 2x/wk ^b	安慰劑 0.5克 2x/wk ^b
基線期	n 平均值(標準差) 50 2.26 (0.99)	n 平均值(標準差) 18 2.32 (0.88)	n 平均值(標準差) 52 2.43 (0.76)	n 平均值(標準差) 22 2.28 (1.04)
第12週	50 0.77 (1.05)	18 1.93 (1.03)	52 0.88 (0.96)	21 1.63 (1.16)
和基線期相比第12週的變化	50 -1.48 (1.17)	18 -0.4 (1.01)	52 -1.55 (0.92)	21 -0.62 (1.23)
與安慰劑相比之P值	<0.001 ^c	--	<0.001 ^d	--
^a PVC 21/7 = PVC用藥21天然後停藥7天 ^b PVC 2x/wk =PVC 每週用藥兩次 ^c PVC 21/7與安慰劑21/7相比 ^d PVC 2x/wk與安慰劑2x/wk相比				

14.2 婦女健康關懷(Women's Health Initiative, WHI) 研究報告

婦女健康關懷研究(WHI)的兩個次研究招收近27,000名健康的停經婦女，評估每

天單獨服用結合型雌激素(0.625 mg)或與MPA併服(2.5mg)，與安慰劑比較，預防某些慢性病的風險與效益。主要觀察指標是冠心病(CHD)的發生率(定義為非致死性心肌梗塞[MI]、無症狀型心肌梗塞、因冠心病死亡)，並以侵入性乳癌為主要不利結果。“整體性指標”包括最早發生的冠心病、侵入性乳癌、中風、肺栓塞(PE)、子宮內膜癌(僅結合型雌激素與MPA併用的次研究)、結腸直腸癌、體骨骨折或因其他因素而導致死亡。這些研究並未評估結合型雌激素單一療法或結合型雌激素與MPA併用對於更年期症狀的療效。

WHI單獨使用雌激素的次研究

WHI單獨使用雌激素的次研究提早結束了，因為觀察到中風的風險增加，而且認為在事先定義的主要療效指標，無法得到進一步有關單獨使用雌激素的風險效益資訊。

追蹤7.1年之後，單獨使用雌激素的次研究結果列於表4，包含10,739位婦女(平均年齡63歲，範圍在50到79歲中間；75.3%是白人，15.1%黑人，6.1%西班牙裔，3.6%其他)。

表4：WHI次研究單獨使用雌激素的相對與絕對風險^a

事件	相對風險 CE對安慰劑 (95% nCI) ^b	CE n = 5,310		安慰劑 n = 5,429	
		絕對風險			
		每年每 10,000名婦女			
冠心病(CHD)事件 ^c	0.95 (0.78–1.16)	54	57		
非致死性心肌梗塞 ^c	0.91 (0.73–1.14)	40	43		
CHD死亡 ^c	1.01 (0.71–1.43)	16	16		
所有中風 ^c	1.33 (1.05–1.68)	45	33		
缺血性中風 ^c	1.55 (1.19–2.01)	38	25		
深層靜脈血栓 ^{c,d}	1.47 (1.06–2.06)	23	15		
肺栓塞 ^c	1.37 (0.90–2.07)	14	10		
侵入性乳癌 ^c	0.80 (0.62–1.04)	28	34		
結腸直腸癌 ^c	1.08 (0.75–1.55)	17	16		
髖骨骨折 ^c	0.65 (0.45–0.94)	12	19		
脊椎骨折 ^{c,d}	0.64 (0.44–0.93)	11	18		
下臂/手腕骨折 ^{c,d}	0.58 (0.47–0.72)	35	59		
所有骨折 ^{c,d}	0.71 (0.64–0.80)	144	197		
其他原因死亡 ^{e,f}	1.08 (0.88–1.32)	53	50		
總死亡率 ^{c,d}	1.04 (0.88–1.22)	79	75		
整體性指標 ^g	1.02 (0.92–1.13)	206	201		

- ^a 摘自許多WHI出版品。WHI的出版品可以在www.nhlbi.nih.gov/whi網站上查閱。
- ^b 類別信賴區間未調整為多種方式與多種對照。
- ^c 結果是根據平均追蹤7.1年後集中彙整的數據。
- ^d 未包含於“整體性指標”。
- ^e 結果是根據平均追蹤6.8年的結果。
- ^f 所有死亡，但乳癌或大腸癌、確定或極可能性冠心病，肺栓塞或腦血管疾病致死除外。
- ^g “整體性指標”結合的事件子集，其定義是最早發生的冠心病、侵入性乳癌、中風、肺栓塞、結腸直腸癌、體骨骨折或其他原因的死亡。

WHI“整體性指標”所含結果達到統計顯著性者，在單獨使用雌激素的治療組中，絕對風險增加(每年每10,000名婦女)：中風增加12例；然而絕對風險減少(每年每10,000名婦女)：體骨骨折減少7例。“整體性指標”所含事件的絕對風險增加不顯著，每年每10,000名婦女5起事件。在所有原因死亡方面，各組之間沒有差別。

平均追蹤7.1年後，單獨使用雌激素之次研究最後集中彙整結果中報告，單獨服用結合型雌激素的婦女與服用安慰劑者相比，主要的冠心病事件(非致死性心肌梗塞、無症狀型心肌梗塞、因冠心病死亡)及侵入性乳癌的發生率沒有總體差異。

平均追蹤7.1年後，單獨使用雌激素之次研究在最後集中彙整結果中報告，單獨服用結合型雌激素的婦女與服用安慰劑者相比，中風事件的亞型分佈或嚴重程度(包括致死性中風)沒有顯著差異。單獨使用雌激素會增加發生缺血性中風的風險，增加的風險在所有受檢婦女次群都存在，見表4。

相對於更年期的開始，起始雌激素單一療法的時機可能會影響整體風險效益。WHI雌激素合併黃體素的次研究顯示，按年齡分層，在50-59歲婦女中有一不明顯的趨勢顯示，冠心病風險降低[危險比HR 0.63 (95% CI, 0.36-1.09)]和整體死亡率率降低[HR 0.71 (95% CI, 0.46-1.11)]。

WHI雌激素與黃體素併用的次研究

WHI雌激素與黃體素併用的次研究提早結束。根據事先定義的停止準則，平均5.6年治療追蹤之後，侵入性乳癌與心血管疾病風險的增加超過了包括在整體性指標的治療利益。包括在“整體性指標”裡的事件絕對風險每年每10,000名婦女增加19例。

追蹤5.6年之後，WHI“整體性指標”所含結果達到統計顯著性者，在結合型雌激素與黃體素併用的治療組中，絕對風險增加(每年每10,000名婦女)：冠心病事件增加7例、中風增加8例、肺栓塞增加10例、侵入性乳癌增加8例；然而絕對風險減少(每年每10,000名婦女)：結腸直腸癌減少6例與體骨骨折減少5例。

WHI結合型雌激素與MPA併用的次研究結果列於表5，包含16,608位婦女(平均年齡63歲，範圍在50到79歲中間；83.9%是白人，6.8%黑人，5.4%西班牙裔，3.9%其他)，這些結果反映平均追蹤5.6年以後集中彙整的數據。

表5：WHI雌激素與黃體素併用的次研究於平均追蹤5.6年後報告的相對與絕對風險^{a,b}

事件	相對風險	CE/MPA n = 8,506	安慰劑 n = 8,102
	CE/MPA對安慰劑 (95% nCI) ^c	絕對風險 每年每 10,000名婦女	
冠心病(CHD)事件	1.23 (0.99–1.53)	41	34
非致死性心肌梗塞	1.28 (1.00–1.63)	31	25
CHD死亡	1.10 (0.70–1.75)	8	8
所有中風	1.31 (1.03–1.68)	33	25
缺血性中風	1.44 (1.09–1.90)	26	18
深層靜脈血栓 ^d	1.95 (1.43–2.67)	26	13
肺栓塞	2.13 (1.45–3.11)	18	8
侵入性乳癌 ^e	1.24 (1.01–1.54)	41	33
結腸直腸癌	0.61 (0.42–0.87)	10	16
子宮內膜癌 ^d	0.81 (0.48–1.36)	6	7
子宮頸癌 ^d	1.44 (0.47–4.42)	2	1
髖骨骨折	0.67 (0.47–0.96)	11	16
脊椎骨折 ^d	0.65 (0.46–0.92)	11	17
下臂/手腕骨折 ^d	0.71 (0.59–0.85)	44	62
所有骨折 ^d	0.76 (0.69–0.83)	152	199
總死亡率 ^f	1.00 (0.83–1.19)	52	52
整體性指標 ^g	1.13 (1.02–1.25)	184	165

^a 摘自許多WHI出版品。WHI的出版品可以在www.nhlbi.nih.gov/whi網站上查閱。

^b 結果是根據集中彙整的數據。

^c 類別信賴區間未調整為多種方式與多種對照。

^d 未包含於“整體性指標”。

^e 除了乳房原位癌(*in situ* breast cancer)以外之轉移與非轉移性乳癌。

^f 所有死亡，但乳癌或大腸癌、確定或極可能是冠心病、肺栓塞或腦血管疾病致死除外。

^g “整體性指標”結合的事件子集，其定義是最早發生的冠心病、侵入性乳癌、中風、肺栓塞、結腸直腸癌、髖骨骨折或其他原因的死亡。

21

(59-86°F) [見USP對室溫的規定]。

普力馬林(結合型雌激素 U.S.P.)陰道乳膏：每克含有 0.625mg 之結合型雌激素 U.S.P.。

每一個包裝內含有 1 條 14 g 的藥膏及一支塑膠給藥管，給藥管的刻度間格為 ½ g，最大給藥量為 2g。

製造廠：PF Consumer Healthcare Canada ULC

廠址：1025 Marcel Laurin Boulevard Saint Laurent Quebec H4R 1J6 Canada

藥商：美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司

地址：台北市信義區松仁路100號42、43樓

USPI 201711-4

23

相對於更年期的開始，起始雌激素併用黃體素療法的時機可能會影響整體風險效益。WHI雌激素合併黃體素的次研究顯示，按年齡分層，在50-59歲婦女中有一不明顯的趨勢顯示，整體死亡率降低[HR 0.69 (95% CI 0.44-1.07)]。

14.3 婦女健康關懷記憶研究

單獨使用雌激素的婦女健康關懷記憶研究WHIMS是WHI的附屬研究，招收2,947名已切除子宮的65-79歲以上健康停經婦女(65-69歲佔45%，70-74歲佔36%，75歲以上佔19%)，評估每天服用結合型雌激素(0.625 mg)單一療法與安慰劑相比，對可能性失智症的發生率(主要結果)的影響。

經過平均5.2年的追蹤後，相較於安慰劑，婦女單獨使用結合型雌激素(0.625 mg)治療而罹患可能性失智症的相對風險是1.49 (95% CI 0.83-2.66)。相較於安慰劑，單獨使用雌激素治療而罹患失智症的絕對風險是每年每10,000名婦女有37例對25例。此項研究對可能性失智症的定義包括阿茲海默症(AD)、血管性失智症(VaD)和混合型(兼有阿茲海默症和血管性失智症的特色)。在治療組與安慰劑組中，可能性失智症最常見的分類是阿茲海默症。因為此項附屬研究是在65-79歲婦女中進行的，因此不知道這些發現是否適用於較年輕的停經婦女[見警語及注意事項(5.4)及特殊族群使用(8.5)]。

WHIMS雌激素與黃體素併用的WHI的附屬研究，招收4,532名健康的65歲以上停經婦女(65-69歲佔47%，70-74歲佔35%，75歲以上佔18%)，評估每天併用結合型雌激素(0.625 mg)及MPA(2.5 mg)與安慰劑相比，對可能性失智症的發生率(主要結果)的影響。

經過平均4年的追蹤後，相較於安慰劑，婦女併用結合型雌激素(0.625 mg)及MPA(2.5 mg)治療而罹患可能性失智症的相對風險是2.05(95% CI 1.21-3.48)。相較於安慰劑，併用結合型雌激素(0.625 mg)及MPA(2.5 mg)治療而罹患失智症的絕對風險是每年每10,000名婦女有45例對22例。此項研究對可能性失智症的定義包括阿茲海默症(AD)、血管性失智症(VaD)和混合型(兼有阿茲海默症和血管性失智症的特色)。在治療組與安慰劑組中，可能性失智症最常見的分類是阿茲海默症。因為此項附屬研究是在65-79歲婦女中進行的，因此不知道這些發現是否適用於較年輕的停經婦女[見警語及注意事項(5.4)及特殊族群使用(8.5)]。

當按照WHIMS研究計畫書中的設計，將從這兩個族群得到的數據匯集在一起，罹患可能性失智症的整體相對風險是1.76 (95% nCI 1.19-2.60)。兩組之間的差異在治療第一年顯現出來。不知道這些發現是否適用於較年輕的停經婦女[見警語及注意事項(5.4)及特殊族群使用(8.5)]。

15 儲存與包裝

保存環境為20-25°C(68-77°F)；短期運送容許的溫度變化範圍為15-30°C

22