

艾伊樂30毫克錠劑

Ella 30 mg tablet

本藥須由醫師處方使用

衛署藥輸字第025542號

1. 藥品名稱：

Ella 30毫克錠劑

2. 成分含量：

每一顆錠劑含30毫克ulipristal acetate。
已知作用的賦形劑：每一顆錠劑含237毫克lactose monohydrate
完整的賦形劑清單，請參閱第6.1節。

3. 劑型外觀

錠劑
白至灰白色，雙面均刻有「ella」字樣的圓凸型錠劑。

4. 臨床特性

4.1 適應症

無防護性交或避孕失敗後120小時（5日）內的緊急避孕。

4.2 用法用量

治療方法為儘速口服一顆藥錠，但不可晚於無防護性交或避孕失敗後120小時（5日）。
本錠劑有無搭配食物服用皆可。
若服用Ella後3小時內有嘔吐情況，必須再服用一顆藥錠。
Ella可在月經週期中的任何時候服用。
服用Ella之前，應先確定尚未懷孕。
腎或肝功能不全：尚無具體研究結果，無法提供具體的Ella劑量建議。
重度肝功能不全：尚無具體研究結果，不建議服用Ella。
兒童及青少年：Ella 臨床研究納入之18歲以下婦女人數有限。
Ella不建議使用於月經初潮來臨前或停經後婦女。

4.3 禁忌症

對主成分或任何列於第6.1節的賦形劑會產生過敏反應者。
懷孕，包括已知懷孕或疑似懷孕。

4.4 特別警語及注意事項

懷孕者不宜使用，使用前應排除已懷孕的情況；本品不可用於終止懷孕。
本品僅用於緊急避孕，非用於流產；且懷孕婦女不宜使用。
不建議與其他含levonorgestrel的緊急避孕藥併用（參閱第4.5節）。
不建議用於未經口服糖皮質固醇治療妥善控制的重度氣喘女性病患。
服用Ella緊急避孕藥僅為臨時性方法，絕不可用於替代常規避孕方法，在任何情況下皆建議婦女應採用常規避孕方法。
在持續使用常規荷爾蒙避孕法時服用Ella，雖非禁忌，但是Ella可能會降低避孕作用（參閱第4.5節），因此在服用緊急避孕藥之後至下次經期開始之前的性行為，建議採取可靠的阻隔方法進行防護。若想要開始使用荷爾蒙避孕藥作為常規避孕方法，可在服用Ella後立即開始，但是在下次經期開始之前，應採取可靠的阻隔方法避孕。
不建議在同一經期內重複服用Ella，因為在同一經期內重複服用Ella之安全性與療效尚未經過研究。
緊急避孕服用Ella，並非每次皆可預防懷孕，目前尚無資料顯示Ella對於120小時前發生之無防護性交具有療效。若有疑慮、下一次經期延遲超過7天、生理期不正常出血或懷孕症狀等，均應利用懷孕試驗排除懷孕之可能性。
若於服用Ella後抱怨下腹部疼痛或懷孕，則應考量可能會發生子宮外孕的情形，而且即使發生子宮出血，子宮外孕仍可能會持續進行。
服用Ella後，可能會導致經期提早或晚於預期時間，約有7%的婦女經期會較預期時間早7天以上，有18.5%的婦女會較預期時間晚7天以上，4%較預期時間晚20天以上。
本藥品含有lactose monohydrate，因此患有乳糖不耐症、Lapp乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕見遺傳性疾病的病患，不應使用本藥品。
Ella無法避免HIV或是其他性行為傳染病毒感染。

由於Ella併用下列活性物質會有潛在交互作用，故不建議併用：CYP3A4誘導劑（例如rifampicin、phenytoin、phenobarbital、carbamazepine、St John's wort/Hypericum perforatum），長期使用ritonavir，以及使用含有levonorgestrel之緊急避孕藥物（請看4.5章節）

4.5 交互作用

其他藥品對ulipristal acetate的可能影響：
體外試驗顯示，ulipristal acetate是由CYP3A4代謝。故CYP3A4誘導劑（例如 rifampicin、phenytoin、phenobarbital、carbamazepine、St John's wort/Hypericum perforatum）可能會降低ulipristal acetate的血漿濃度，導致療效減退，因此不建議併用此類藥物（請看4.4章節）。

CYP3A4抑制劑ritonavir長期使用後，對CYP3A4也會有誘導作用，Ritonavir可能會降低ulipristal acetate的血漿濃度，所以不建議併用（請看4.4章節）。儘管婦女在過去的2-3週內停止服用酵素誘導劑，酵素的誘導作用仍會緩慢的逐漸消退，並且仍可能會影響ulipristal acetate的血漿濃度。

Ulupristal acetate（10毫克錠劑）和質子幫浦抑制劑esomeprazole（每日20毫克，使用6天）併用時，最高血中濃度(C_{max})平均值減少約65%，延遲到達最高血中濃度的時間(T_{max})（中位數由0.75小時延遲至1.0小時），血中濃度-時間曲線下面積(AUC)平均值增加13%。並不清楚這些數值對臨床上使用單一劑量的ulipristal acetate做為緊急避孕方法的影響。

Ulupristal acetate可能會對其他藥品造成之影響：
由於ulipristal acetate與黃體激素受體結合有高親和力，因此可能會干擾含黃體素藥品之作用：
-可能會降低複方荷爾蒙避孕藥與僅含黃體素成分之避孕藥的避孕作用
-不建議併用ulipristal acetate以及含levonorgestrel成分的緊急避孕藥（請看4.4章節）。

4.6 生育能力、懷孕及哺乳

懷孕
確定或疑似懷孕期間，禁用Ella（參閱第4.3節）。
懷孕期間服用ulipristal acetate，會對胎兒／新生兒之健康造成什麼影響的研究資料極為有限，雖然目前尚未發現具致畸胎性，但是動物試驗的生殖毒性資料不足以證明此點（參閱第5.3節）。

HRA Pharma提供懷孕登記通報的管道，用以監測服用Ella之婦女的懷孕結果，鼓勵病患與健康照護者與上市許可證持有者聯絡，通報所有服用Ella的懷孕事件（參閱第7節）。

哺乳

Ulupristal acetate會經由乳汁分泌（參閱第5.2節），對新生兒／嬰兒的影響尚未被研究，不能排除哺乳兒童的風險，建議服用Ella後停止哺乳一星期，並建議在此期間將乳汁擠出丟棄以促進乳汁分泌。

生育能力

服用Ella做為緊急避孕方法後，可能很快會恢復生育能力；因此在服用Ella後，應盡快繼續或開始使用常規避孕方法以確實地持續避孕。進行方法請參閱第4.4節。

4.7 對駕駛及機械操作能力之影響

目前尚未針對駕駛及機械操作能力進行研究。
Ella對駕駛及機械操作能力可能會產生輕至中度的影響：服用Ella後經常會出現輕至中度的頭暈，但嗜睡與視力模糊的情形不普遍，亦甚少發生注意力障礙。

4.8 副作用

最常通報的不良反應有頭痛、噁心、腹痛、經痛、疲倦與頭暈。臨床試驗期間已針對4,718位婦女評估ulipristal acetate的安全性。針對2,637位婦女進行的第三期臨床試驗中通報的不良反應列於下表，絕大部分的不良反應為輕至中度，且會自動消退。下表所列之不良反應係依據發生頻率以及器官系統進行分類，而每一個頻率分組內的副作用是按照嚴重度排列，由重度列至輕度。

MedDRA	不良反應（頻率）			
器官系統分類	極常見 ≥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
感染及寄生蟲			陰道炎 鼻咽喉炎 流行性感 尿道感染	感染性結膜炎 麥粒腫 骨盆腔發炎
代謝及營養疾病			食慾疾病	脫水
精神疾病		情緒疾病	情感疾病 焦慮 失眠 過動疾病 性慾改變	方向感喪失
神經系統疾病		頭痛 頭暈	嗜睡 偏頭痛	發抖 注意力障礙 味覺異常 睡眠品質差 嗅覺障礙 昏厥
眼部疾病			視覺障礙	眼部感覺異常 眼部充血 畏光
耳部與迷路疾病				眩暈
血管疾病			熱潮紅	出血
呼吸、胸腔與縱隔疾病				上呼吸道充血 咳嗽 喉嚨乾燥 鼻出血
胃腸疾病		噁心 腹痛(非特定位) 上腹痛 腹部不適 嘔吐	下腹痛 腹瀉 口乾舌燥 便秘 消化不良 脹氣	胃食道逆流 牙痛
皮膚與皮下組織疾病			粉刺 皮膚病灶 瘙癢	蕁麻疹 外陰瘙癢
肌肉骨骼與結締組織疾病		肌肉酸痛 背痛		四肢疼痛 關節痛
腎臟及泌尿疾病				泌尿道疾病 色素尿 腎結石 腎痛 膀胱痛
生殖系統與乳房疾病		經痛 骨盆疼痛 乳房壓痛	經血過多 陰道分泌物 月經失調 崩漏 陰道出血 熱潮紅 經前症候群	外陰搔癢 功能失調性 子宮出血 性交疼痛 卵巢囊腫破裂 外陰道疼痛 經期不適 經血過少
一般疾病與給藥部位症狀		疲倦	疼痛 易怒 寒顫 虛弱 發燒	胸部不適 發炎 口渴

在第三期試驗中，大多數婦女（74.6%）的次一個經期是在預期時間或±7天內來潮，有6.8%的婦女比預期時間提早7天以上，18.5%的婦女比預期的月經開始時間晚7天以上，其中有4%的婦女經期延遲超過20天。

少數婦女（8.7%）通報經間不規則出血，且平均發生天數為2.4天，其中大多數個案（88.2%）為點狀出血（spotting），在第三期試驗服用Ella的婦女中，僅有0.4%通報有大量的月經間不規則出血。

在第三期試驗中，有82位婦女參與試驗的次數超過一次，因此服用超過一劑的Ella（73位婦女參與兩次，其他9位婦女參與三次）。這些受試者在不良反應的發生率與嚴重度、月經期間或月經量的變化，或經間出血的發生率等方面，安全性均無任何差異。

4.9 用藥過量

Ulupristal acetate過量的經驗甚少，僅有少數受試者曾服用單一劑量達200毫克，且服用後未通報重度或嚴重不良反應。

5. 藥理性質

5.1 藥效學性質

藥物治療分類：性激素、生殖系統調節劑、緊急避孕藥。ATC 編碼：G03AD02。

Ulupristal acetate是一種口服合成的選擇性黃體素受體調節劑，作用方式藉由高親和力與人類黃體素受體結合，主要的作用機轉為抑制或延遲排卵。藥效學資料顯示，即使在預期排卵前才服用，ulipristal acetate仍可延後部分婦女的濾泡破裂。

Ulupristal acetate對糖皮質固醇受體亦具有高親和力，體內試驗發現會在動物體內產生抗糖皮質固醇效應，但是，並未在每日劑量10 毫克重複給藥的人體內，觀察到此類效應，本化合物對雄性素受體的親和力極低，且對人類雌性素或礦物皮質固醇受體無親和力。

根據兩項獨立的隨機對照試驗結果（參閱下表）顯示，對於在無防護性交或避孕失敗0至72小時後，轉而接受緊急避孕治療的婦女而言，ulipristal acetate的療效不劣於levonorgestrel，而根據合併兩項試驗資料進行的整合分析發現，ulipristal acetate的懷孕風險顯著低於levonorgestrel（p=0.046）。

隨機對照試驗	懷孕率 (%) 無防護性交或避孕失敗後 72小時以內 ¹		ulipristal acetate與 levonorgestrel相較 的懷孕風險勝算比 [95% CI]
	Ulipristal acetate	Levonorgestrel	
HRA2914-507	0.91 (7/773)	1.68 (13/773)	0.50 [0.18-1.24]
HRA2914-513	1.78 (15/844)	2.59 (22/852)	0.68 [0.35-1.31]
整合分析	1.36 (22/1617)	2.15 (35/1625)	0.58 [0.33-0.99]

1-Glasier et al, Lancet 2010

兩項試驗皆提供Ella在無防護性交後達120小時的有效資料。在一項開放性臨床試驗中接受緊急避孕治療的受試婦女，在無防護性交後48至120小時之間服用ulipristal acetate的懷孕率，為2.1% (26/1241)，此外，上述第二個比較試驗的資料，亦顯示100位於無防護性交後72至120小時之間服用ulipristal acetate的婦女中，皆無人懷孕。

5.2 藥動學性質

吸收

口服30毫克單一劑量後，ulipristal acetate迅速吸收，最高血漿濃度 176 ± 89 ng/ml出現在服用後約1小時 (0.5~2.0小時)， $AUC_{0-\infty}$ 為 556 ± 260 ng.h/ml。

相較於空腹時服藥，ulipristal acetate搭配高脂早餐服用時，會導致 C_{max} 平均值降低45%、 T_{max} 延遲 (中位數由0.75小時延至3小時)、以及 $AUC_{0-\infty}$ 平均值升高25%。且活性單去甲基化 (mono-demethylated) 代謝物亦呈現出相似的結果。

分布

Ulipristal acetate與白蛋白、 α 1酸性糖蛋白以及高密度脂蛋白等血漿蛋白高度結合 (>94%)。

Ulipristal acetate屬於親脂性化合物，會經由乳汁分泌，每日平均分泌量分別為13.35微克 [0-24小時]、2.16微克 [24-48小時]、1.06微克 [48-72小時]、0.58微克 [72-96小時]和0.31微克 [96-120小時]。

生物轉化／排泄

Ulipristal acetate大多可代謝為單去甲基化、雙去甲基化以及羥基化代謝物，其中單去甲基化代謝物具藥理活性。體外試驗顯示，主要經由CYP3A4代謝，少量經由CYP1A2與CYP2A6代謝。服用30毫克單一劑量後，ulipristal acetate在血漿中的終端半衰期約為 32.4 ± 6.3 小時，平均口服廓清率 (CL/F) 為 76.8 ± 64.0 L/h。

特殊族群

尚未針對腎或肝功能受損的女性執行ulipristal acetate的藥動學研究。

交互作用

體外試驗數據顯示ulipristal acetate及其活性代謝物在臨床濃度下，不會顯著抑制CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1與3A4。單一劑量給藥後，ulipristal acetate及其活性代謝物不可能誘導CYP1A2與CYP3A4。因此ulipristal acetate服用後是不會改變經由此類酵素代謝藥物的清除率。

體外試驗數據顯示，ulipristal acetate在臨床濃度下可能作為P-gp抑制劑。但人體試驗的結果對P-gp受質fexofenadine的影響尚無定論。

人體試驗結果顯示，ulipristal acetate與強效及中效CYP3A4抑制劑併用時，會增加ulipristal acetate的 C_{max} (最多2倍) 和AUC (最多5.9倍)。CYP3A4抑制劑和P-gp受質的影響可能不具臨床意義。

5.3 臨床前安全性資料

安全性藥理學、重複劑量毒性以及基因毒性等傳統研究的非臨床資料顯示，本藥品對人體無特殊危害，大部分的一般毒性試驗觀察到結果與黃體素及糖皮質固醇受體調節劑作用機轉有關，毒性試驗暴露產生抗黃體素活性之藥物濃度，與治療濃度相近。

由於缺乏人體及動物藥動學資料，因此無充分的生殖毒性資料。ulipristal acetate因作用機轉，會對大鼠、兔 (重複劑量高於1 mg/kg時) 以及猴產生胚胎致死 (embryo-lethal) 效應，人類胚胎的安全性則仍未知，但本藥品在劑量低至足以維持動物妊娠狀態時，無觀察到致畸胎性。

目前尚未針對ulipristal acetate執行致癌性研究。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑

Lactose monohydrate
Povidone K30
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

6.2 不相容性

無

6.3 儲存時間

3年

6.4 儲存之特別注意事項

將鋁箔塑料罩包裝置於外盒中，以避免光線照射。

6.5 容器之材質與成分

1錠 PVC-PE-PVDC-鋁塑料包裝。
每盒含一錠塑料包裝藥品。

6.6 棄置之特別注意事項

無特別規定

7. 上市許可證持有者

Laboratoire HRA Pharma
15, rue Béranget
F-75003 Paris
France

製造廠：Cenexi
廠址：17, rue de Pontoise, 95520 Osny, France
藥商：友華生技醫藥股份有限公司
地址：台北市復興南路一段368號7樓
電話：02-2755-4881

IP11202B