

母扶樂錠

S-CCDS-MK8276A-MRV21-TB-082016 8276A-TWN-2016-014180

衛署藥輸字第016025號 本藥須由醫師處方使用

盒避孕藥服用完畢時，使用者才會發生停藥性出血，不過服藥期間可能會有點狀出血或突破性出血情形。

- 婦女也可停止繼續服用該盒避孕藥，從忘記服藥當天算起至多7天停藥間隔，即可接著開始服用下一盒避孕藥。

若婦女忘記服藥，而且在接下來第一次正常的停藥間隔並無停藥性出血，則有可能已經懷孕。

4.2.4 若發生腸胃不適的處置建議
若有嚴重腸胃不適的情況，則藥物吸收可能不完整，應採取額外的避孕方法。

服藥後3至4小時內若發生嘔吐，建議採取**4.2.3**節忘記服藥的處理方式較為適當。若婦女無意改變正常的用藥時程，則必須從其他盒避孕藥另外取出一顆補服。

4.2.5 改變或延遲月經週期的方法

若要延遲月經週期，婦女應繼續服用下一盒避孕藥，中間無須停藥，至多可延長至第二盒避孕藥服用完畢為止。延長期間婦女可能會有點狀出血或突破性出血情形。經過一般7日的停藥週期之後，接著重新開始定期服藥。

若要改變原有月經週期，建議婦女依個人需求縮短停藥間隔的日數，間隔縮得愈短，停藥性出血不發生的風險就愈高；而且在服用第二盒避孕藥的期間，可能會有點狀出血或突破性出血情形(就和延遲月經週期的情形相同)。

4.3 禁忌症

若有下列任何情形，不可使用複合式荷爾蒙避孕孕藥(**combined hormonal contraceptives**; CHCs)；使用CHCs期間若出現下列任何情形，應立即停止服用。

(一) 存在下列靜脈血栓栓塞(**venous thromboembolism**；VTE)或具有VTE風險者：

- 現有或曾患有靜脈血栓栓塞相關疾病，如：深層靜脈血栓(**deep vein thrombosis**；DVT)或是肺栓塞(**pulmonary embolism**；PE)。
- 已知具有遺傳或後天易發生靜脈血栓栓塞傾向者，如：活化蛋白C (APC)抗性、抗凝蛋白蘇素III缺乏症(**antithrombin III deficiency**)、C蛋白缺乏症、S蛋白缺乏症)者。
- 施行預期將造成較長時間行動不便之重大手術之病患(參閱第**4.4**節)。

4.2.2 如何開始使用Marvelon

• *[前一個月經週期]未使用荷爾蒙避孕藥*

必須在婦女自然月經週期的第一天(即月經出血第一天)即開始服用藥錠。也可以在第二至第五天間開始服用，但此時建議於此第一週期服藥的前七天同時使用其他阻隔方式(如保險套)避孕。

• *由複合式荷爾蒙避孕藥物(複合式口服避孕藥、避孕環與皮膚貼片)轉用本品*

婦女最好在先前的複合式口服避孕藥服用最後一顆有效錠(即最後一顆含有效成份的藥錠)後的隔天，最晚也可以於先前的複合式口服避孕藥的停藥或安慰錠期間結束的隔天開始使用Marvelon。若使用避孕環或貼片，婦女最好在移除的當天，最晚於下一裝置應使用日開始使用Marvelon。

• *從僅含黃體素型避孕法(口服避孕藥、注射藥、皮下植入)或是從子宮內黃體素釋放系統(IUS)轉用本品。*

婦女可於任一天從**口服避孕藥**(從移除皮下植入針或IUS的同日與從避孕針的下一次應注射日)轉換成此法。但應建議於服藥的前七天同時使用其他阻隔法方式避孕。

• *妊娠第一期流產後*
婦女可立即開始使用，同時不需要採用其他避孕措施。

• *產後或妊娠第二期流產後*
哺乳婦女請參閱第**4.6**節。

婦女應於生產後或妊娠第二期流產後第**21~28**天開始使用。若開始使用日晚於此，應告知婦女用藥的前七天加採阻隔方式避孕。但若此時已有性行為發生，在避孕藥開始使用前應先排除懷孕的可能性後，或者應等婦女第一次月經來潮後再用。

當重新開始給予Marvelon時，應考慮產後期間發生靜脈血栓性栓塞症(**venous thromboembolism**, VTE)的風險會增加(參閱第**4.4**節)。

4.2.3 忘記服用藥錠處理方式

若使用者服用藥錠時間**延遲未超過12小時**，避孕效果不受影響，所以只要在想起應該服藥時就立刻補服，下一次就回復正常時間服藥。

若使用者服用藥錠時間**延遲超過12小時**，避孕效果可能降低；忘記服藥時，請遵照下列兩項基本規定處理：

- 服藥絕不可中斷超過7日。
- 必須連續7日服藥才能充分抑制下視丘—腦下垂體—卵巢軸。

日常服藥請依照下列建議進行：

• **第一週**
使用者在想起該服藥時應立刻補服前一次忘記服用的藥錠，即使需同時服用兩顆藥錠，然後在下一次服藥時間正常服用；此外，接下來的7日應加採如保險套等阻隔法避孕。若之前7日曾發生性行為，則應考量懷孕的可能性；忘記服藥次數愈多，且距離規則的停藥間隔愈近，受孕風險就愈高。

• **第二週**
使用者在想起該服藥時應立刻補服前一次忘記服用的藥錠，即使需同時服用兩顆藥錠，然後在下一次服藥時間正常服用。若使用者忘記服藥之前7日皆正確按時服藥，則無須採取額外的避孕措施；但若非前述情況，或使用者忘記服藥超過一次，建議使用者應在接下來的7日加採其它的避孕措施。

• **第三週**
由於停藥間隔即將來到，避孕效果也幾乎要失效；但若能調整用藥時程，則仍可維持避孕效果。請務必就下列兩項方案擇一進行，若使用者忘記服藥之前7日皆正確按時服藥，則無須採取額外的避孕措施；但若非前述情況，建議使用者應採取下列兩項方案的前者，並且需要在接下來的7日加採其他的避孕措施。

- 使用者只要在想起該服藥時，仍應立刻補服前一次忘記服用的藥錠，即使需同時服用兩顆藥錠，然後在下一次服藥時間正常服用。當該盒避孕藥服用完畢時，應立即接著服用下一盒，也就是說，兩盒避孕藥之間不須停藥。直到第二

盒避孕藥服用完畢時，使用者才會發生停藥性出血，不過服藥期間可能會有點狀出血或突破性出血情形。

- 婦女也可停止繼續服用該盒避孕藥，從忘記服藥當天算起至多7天停藥間隔，即可接著開始服用下一盒避孕藥。

若婦女忘記服藥，而且在接下來第一次正常的停藥間隔並無停藥性出血，則有可能已經懷孕。

4.2.4 若發生腸胃不適的處置建議

若有嚴重腸胃不適的情況，則藥物吸收可能不完整，應採取額外的避孕方法。

服藥後3至4小時內若發生嘔吐，建議採取**4.2.3**節忘記服藥的處理方式較為適當。若婦女無意改變正常的用藥時程，則必須從其他盒避孕藥另外取出一顆補服。

4.2.5 改變或延遲月經週期的方法

若要延遲月經週期，婦女應繼續服用下一盒避孕藥，中間無須停藥，至多可延長至第二盒避孕藥服用完畢為止。延長期間婦女可能會有點狀出血或突破性出血情形。經過一般7日的停藥週期之後，接著重新開始定期服藥。

若要改變原有月經週期，建議婦女依個人需求縮短停藥間隔的日數，間隔縮得愈短，停藥性出血不發生的風險就愈高；而且在服用第二盒避孕藥的期間，可能會有點狀出血或突破性出血情形(就和延遲月經週期的情形相同)。

4.3 禁忌症

若有下列任何情形，不可使用複合式荷爾蒙避孕孕藥(**combined hormonal contraceptives**; CHCs)；使用CHCs期間若出現下列任何情形，應立即停止服用。

(一) 存在下列靜脈血栓栓塞(**venous thromboembolism**；VTE)或具有VTE風險者：

- 現有或曾患有靜脈血栓栓塞相關疾病，如：深層靜脈血栓(**deep vein thrombosis**；DVT)或是肺栓塞(**pulmonary embolism**；PE)。
- 已知具有遺傳或後天易發生靜脈血栓栓塞傾向者，如：活化蛋白C (APC)抗性、抗凝蛋白蘇素III缺乏症(**antithrombin III deficiency**)、C蛋白缺乏症、S蛋白缺乏症)者。
- 施行預期將造成較長時間行動不便之重大手術之病患(參閱第**4.4**節)。

4. 具多重靜脈血栓栓塞風險因子之高風險者。

(二) 存在下列動脈血栓栓塞(**arterial thromboembolism**；ATE)或具有ATE風險者：

- 現有或曾患有動脈血栓栓塞相關疾病，如：心肌梗塞及心絞痛者。
- 現有或曾有腦中風等相關疾病，如：中風(**stroke**)或暫時性腦缺血(**transient ischemic attack**；TIA)者。
- 已知具有遺傳或後天易發生動脈血栓栓塞傾向者，如：高同型半胱氨酸血症(**hyperhomocysteinemia**)及抗磷脂質抗體(**antiphospholipid antibodies**)者。
- 具伴隨局部神經症狀之偏頭痛病史者(請參閱第**4.4.1**節)。
- 具多重動脈血栓栓塞風險因子，或出現下列一種嚴重風險因子之高風險者(參閱第**4.4.1**節)：
 - 伴隨血管症狀之糖尿病。
 - 嚴重高血壓。
 - 嚴重脂蛋白異常血症(**dyslipoproteinaemia**)。

其他情形：

- 與嚴重高三酸甘油脂症有關之胰臟炎或胰臟炎病史。
- 出現或曾有嚴重肝病，肝功能指數未恢復正常值。
- 出現或曾有肝腫瘤(良性或惡性)病史。
- 已知或懷疑受性類固醇影響的惡性腫瘤(例如：發生於生殖器官或乳房的惡性腫瘤)。
- 尚未診斷之陰道出血。
- 已知或疑似懷孕。
- 對Marvelon任一主成份或任何賦形劑之過敏症。

Marvelon禁止與C型肝炎病毒(HCV)藥物的組合療法**ombitasvir/paritaprevir/ritonavir**，包含/不含**dasabuvir**併用(參閱第**4.4**節)。

4.4 特殊警語與注意事項

4.4.1 警語

若出現下述任何情況/風險因子，應衡量並與個別婦女討論使用CHCs的利弊之後才由其決定是否使用；若下述情況或風險因子惡化、加劇或首次出現時，使用者應與醫師聯繫，由醫師決定是否中斷服用CHCs。

在以下段落的敘述中，當數據來自使用口服或非口服的避孕藥時，即以CHCs稱之；而當數據僅來自使用口服的避孕藥時，即以複合式口服避孕孕藥(**combined oral contraceptives**; COCs)稱之。

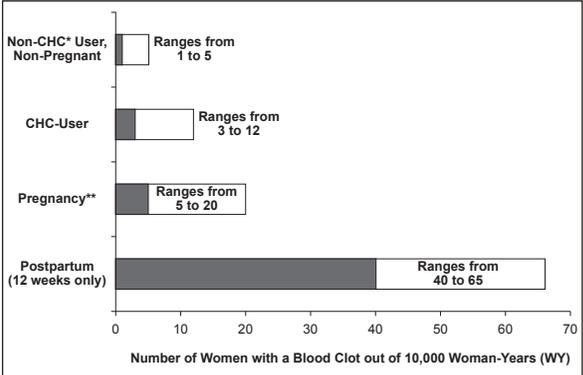
1. 循環失調

• 流行病學研究顯示使用CHCs與提高靜脈或動脈栓塞之風險及發生像是心肌梗塞、中風、深部靜脈血栓症及肺栓塞等血栓性栓塞症有關；但極少發生前述情況。

• 使用任何CHCs比起未使用者，有較高發生靜脈血栓栓塞的風險。其中含**levonorgestrel**、**norgestimate**或**norethisterone**成分之藥品，發生靜脈血栓栓塞風險則相對較低。部分流行病學研究指出，使用含有第三代黃體酮類藥物(包括黃體素)之低劑量COCs的婦女，與使用含有黃體素**levonorgestrel**之低劑量COCs相較，發生靜脈血栓性栓塞症(VTE)的風險較高；同時研究結果顯示，風險約增加2倍，也就是每年一萬名婦女會增加1至2個發生靜脈血栓性栓塞症(VTE)的病例；不過，其他研究的資料並未顯示風險會提高2倍。

• 下圖所示為未懷孕且未使用CHCs之婦女、使用CHCs之婦女、懷孕婦女、以及產後階段之婦女發生靜脈血栓性栓塞症(VTE)的發生率。

• 未懷孕且未使用CHCs之婦女發生靜脈血栓性栓塞症(VTE)的發生率為每10,000名婦女年數(**women-years**; WY)1至5例；意即對10,000名未懷孕且未使用CHCs的婦女進行一年的追蹤，其中將有1至5名的婦女發生靜脈血栓性栓塞症(VTE)。總體而言，服用CHCs之婦女發生靜脈血栓性栓塞症(VTE)的發生率為每10,000名婦女年數3至12例，此低於懷孕時的發生率(每10,000名婦女年數5至20例)。靜脈血栓性栓塞症(VTE)的致死率為1-2%。



*CHC=複合式荷爾蒙避孕藥

懷孕數據是根據參考的臨床試驗中實際懷孕的時間。若根據模型假設懷孕期間為9個月，發生率為每一萬名婦女年數(women-years**; WY) 7至27例。

• **靜脈血栓栓塞風險(venous thromboembolism；VTE)：**
醫師於處方任何CHCs前應先與使用者討論，確保使用者了解VTE之風險、現有之危險因子是否會提高VTE風險，以及首次服用CHCs的第一年風險最高，並有證據顯示停藥4周以上再次服用CHCs其風險會增加。服用CHCs在其他部位(如：肝臟、腸繫膜、腎臟、大腦或視網膜之動靜脈)發生血栓的案例是極為罕見的。

VTE風險因子

服用CHCs婦女若存在下列風險因子，可能增加VTE發生之風險。

特別是具有多重風險因子者，因屬發生VTE之高風險，此情形不應使用Marvelon。故服用CHCs前應評估使用者整體風險，若風險高於效益則不應使用CHCs。

風險因子	說明
肥胖(BMI >30 kg/m²)。	BMI值越高其風險越高，特別是同時併有其他風險因子之婦女，應特別考慮此點。
長期臥床、大型手術、任何有關下肢或骨盤的手術、神經手術或嚴重創傷。	有左列情形者，建議停用CHCs (至少手術四周前停藥)，直到完全恢復後兩星期再重新使用(參閱第 4.3 節)。須使用其他非荷爾蒙避孕方式來排除計畫外的懷孕。若未停用Marvelon則應考慮抗血栓治療。
備註：超過四小時的長途飛行也是屬於風險之一，特別是使用者仍有其他風險因素存在。	若懷疑有此遺傳傾向之婦女，應於使用前諮詢專家意見。
具有家族靜脈血栓病史(如：兄弟姊妹或父母於50歲以前曾出現靜脈血栓塞)。	若懷疑有此遺傳傾向之婦女，應於使用前諮詢專家意見。
與其他疾病情況有關。	癌症、紅斑性狼瘡、溶血性尿毒症、慢性腸炎疾病(潰瘍性結腸炎、庫隆氏症)及鐮刀型紅血球疾病(sickle cell disease)。
年齡。	特別是超過 35 歲。

下肢靜脈曲張及血栓性淺靜脈炎等症狀，與VTE之間的關聯性，目前尚無共識。

須注意懷孕期間及產後(產褥期)六星期內，血栓發生的風險會增高(懷孕及哺乳相關資訊請參閱**4.6**節)。

VTE (深層靜脈栓塞及肺栓塞)症狀

若出現相關症狀應緊急就醫，並告知醫療人員目前正在服用CHCs。

- (1) 深層靜脈血栓症狀：
- 單側下肢腫脹(腿部及/或腳部或沿著腿部的靜脈)。
 - 當站立或走路時會感覺腿部疼痛。
 - 受影響的腿會變溫、紅或皮膚變色。

- (2) 肺栓塞症狀：
- 突然不明原因的呼吸困難或呼吸短促。
 - 突然咳嗽、咳血。
 - 劇烈胸痛。
 - 嚴重頭暈或暈眩。
 - 心跳過快或不規律心跳。

有些非特定症狀(如：咳嗽、呼吸短促)可能會被誤認為一些常見疾病(如：呼吸道感染)。

其他血管阻塞徵狀包含：突然疼痛、下肢腫脹或變色。

若血管阻塞發生於眼睛部位，其症狀可能自無痛性的視力模糊進展至視力喪失，有時可能會隨即發生失明情形。有時視力喪失幾分鐘可以立即發生。

• **動脈血栓栓塞風險(Arterial thromboembolism；ATE)：**

流行病學研究顯示服用CHCs會提高動脈血栓栓塞(心肌梗塞)或腦血管疾病(如暫時性腦缺血發作、中風)的風險。動脈血栓栓塞可能是致命性的。

ATE風險因子

若存在下列風險因子，服用CHCs可能增加動脈血栓併發症或腦血管疾病發生之風險。若具一個以上嚴重風險因子或同時有多重風險因子，因屬發生ATE之高風險，此情形不應使用Marvelon。故服用CHCs前應評估其整體風險，若風險高於效益則不應使用CHCs。

風險因子	說明
年齡。	特別是超過 35 歲。
抽菸。	服用CHCs婦女不應該抽菸。若婦女超過 35 歲且抽菸，強烈建議使用其他非荷爾蒙避孕方式。

高血壓。	
肥胖(BMI > 30 kg/m²)。	BMI值越高其風險越高，特別是同時併有其他風險因子之婦女，應特別考慮此點。
具有家族動脈血栓病史(如：兄弟姊妹或父母於50歲以前曾出現動脈血栓栓塞)。	若懷疑有此遺傳傾向之婦女，應於使用前諮詢專家意見。
偏頭痛。	服用CHCs期間，偏頭痛發生頻率或嚴重程度增加(可能是腦血管疾病的前兆)，可能會是需要立即停藥的原因之一。
與其他健康疾病有關。	糖尿病、高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinaemia)、瓣膜性心臟病、心房顫動、脂蛋白異常血症(dyslipoproteinaemia)及紅斑性狼瘡。

- 可能造成靜脈或動脈血栓性栓塞的遺傳性或後天易染病體質指標之生化學因素包括活化蛋白C (APC)抗性、高同型半胱氨酸血症、antithrombin-III缺乏、C蛋白缺乏、S蛋白缺乏、抗磷脂質抗體(抗牛心脂質抗體、狼瘡抗凝血劑)。
- 醫師於考量風險/效益時，應針對降低血管栓塞風險採取適當的治療方法。

ATE症狀

若有出現相關症狀應緊急就醫並告知醫療人員，目前正在服用CHCs。

(1) 腦血管疾病症狀：

- 身體一側(臉、手部或腿部)突然感到麻木或無力。
- 突然行走困難、暈眩、失去平衡或協調障礙。
- 突然感到混亂、說話含混不清或理解力降低。
- 一眼或雙眼突然失明；複視。
- 不明原因突然、劇烈或長時間頭痛。
- 失去意識或無論有無癱瘓發作皆昏倒。
- 以上症狀若發作時間較短可能為短暫性腦缺血。

(2) 心肌梗塞疾病症狀：

- 胸部、手部或胸骨下方感到疼痛、不舒服、沉重感或壓迫感。
- 疼痛呈放射性到背部、頸部、咽喉、手部、胃。
- 飽脹感、消化不良或窒息感。
- 流汗、噁心、嘔吐或暈眩。
- 特別無力、焦慮或呼吸短促。
- 心跳過快或不規律心跳。

2. 腫瘤

- 子宮頸癌最重要的風險因子就是持續感染人類乳突病毒(HPV)，流行病學研究指出，長期服用COCs會提高罹患子宮頸癌風險，但影響程度仍不確定，此項發現可歸因為混合效應，諸如子宮頸篩檢增加與包含使用阻隔式避孕法在內的性行為差異，或因果關係。

- 54個流行病學研究中的meta-analysis分析指出，目前使用COCs的婦女罹患乳癌的相對風險稍高(RR = 1.24)。停止使用COC後十年間，超出的風險逐漸消失。因為乳癌很少發生於四十歲以下的婦女，目前和最近使用COC的婦女診斷出乳癌的數量對整體乳癌風險而言偏低，這些研究並未顯現因果關係。所觀察到風險增加的情況可能是由於使用COCs的婦女較早診斷出乳癌或COCs的生化特性或二者兼具所致。在臨床上，曾經使用COC的婦女診斷出乳癌的情況也比從未使用過的婦女輕微。

- 服用COCs的婦女很少發現患有良性肝腫瘤，而患有惡性肝腫瘤者則更為罕見，此類型腫瘤易發生有生命危險的腹腔內出血。若服用COCs婦女發生劇烈上腹疼痛、肝腫大或腹內出血徵兆，應利用鑑別診斷確認是否罹患肝腫瘤。

3. *C*型肝炎

- 在使用C型肝炎的組合治療藥物ombitasvir/paritaprevir/ritonavir之臨床試驗中(含/不含dasabuvir)，併用ethinyl estradiol病患，血液中Alanine Aminotransferase (ALT)升高至正常值上限(ULN)5倍以上之比率顯著上升。在開始ombitasvir/paritaprevir/ritonavir，包含/不含dasabuvir之組合療法(參閱第4.3及第4.5節)之前必須停止使用Marvelon。在完成上述之組合療法之療程大約2週後方可重新開始使用Marvelon。

4. 其他情形

- 患有高三酸甘油脂血症或有此家族病史的婦女，服用COCs可能增加罹患胰臟炎的風險。
- 雖然有許多服用COCs婦女通報血壓略微升高，但臨床上有關聯性之血壓上升案例卻很少見。COCs和臨床高血壓的關聯性尚未建立。不過，若服用COCs期間，臨床診斷上高血壓症狀顯著地持續成長，醫師應審慎考慮停止使用COCs並治療高血壓；惟若經適當思考，利用抗血壓藥物治療讓血壓恢復正常值則可重新開始服用COCs。
- 下列情況在懷孕且服用COCs時曾經發生或惡化，但無證據可以確定與服用COCs有關：與膽汁阻塞有關的黃疸及/或瘙癢、膽結石形成、紫質症、全身性紅斑性狼瘡、溶血性尿毒症候群、薛登漢氏舞蹈症、妊娠皰疹、耳硬化症造成的聽力受損、(遺傳性)血管性水腫。
- 急性或慢性肝功能異常可能迫使中斷服用COCs，直到肝功能指數回復正常。懷孕或之前使用性類固醇期間首次發生之膽汁阻塞性黃疸再復發將迫使中斷服用COCs。
- 雖然COCs可能會影響周邊胰島素抗性及葡萄糖耐受度，但無證據證明服用低劑量COCs(含有小於0.05毫克 ethinylestradiol)有必要改變糖尿病的治療計畫；不過，患有糖尿病婦女服用COCs應仔細注意身體狀況。
- 克隆氏症及潰瘍性大腸炎與服用COCs有關。
- 偶而會有黃褐斑出現，尤其是在曾有妊娠黃褐斑病史的婦女身上。易產生黃褐斑的婦女在服用COCs期間，應避免曝露在陽光或紫外線下。
- 每錠Marvelon含少於80毫克的乳糖。有半乳糖不耐症、拉布蘭乳糖缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕見遺傳問題，且目前正在接受無乳糖飲食的病患，應注意該產品乳糖的含量。

當諮詢避孕方法的選擇時，應將上述所有的資訊列入考量。

4.4.2 健康檢查/諮詢

1. 醫師於初次或再度處方Marvelon前：

- 應掌握病人完整的醫療病史(包含家族病史)，並排除懷孕的可能性，且考量仿單禁忌症、警語及注意事項，進行血壓監測或身體檢查。
- 應告知婦女動靜脈血栓風險，包含比較Marvelon與其他CHCs之風險、動靜脈血栓症狀、了解血栓發生的風險和處置。
- 應依據每位婦女個人情況及診療準則，進一步定期評估檢查的頻率和種類。

(4) 應告知婦女口服避孕藥無法對愛滋病病毒及其他性傳染病有防護作用。

2. 婦女應詳細閱讀使用說明書並依指示遵守所給予的建議。

4.4.3 療效降低

Marvelon在某些情況下避孕效果會降低，例如：忘記服藥(第4.2.3節)、腸胃不適(第4.2.4節)或併用會降低etonogestrel (desogestrel的活性代謝產物)血漿濃度之藥物(第4.5.1節)。

4.4.4 週期控制功能降低

所有的COCs都可能發生不規則出血(點狀出血或突破性出血)，尤其是剛開始服藥的第一個月，因此要適應約三個週期之後，所進行的不規則出血評估才有意義。

如果不規則出血情形持續，或是在週期正常之後又發生出血現象，則應考量非荷爾蒙原因導致，必須採取適當的診斷方法以排除為惡性腫瘤或懷孕，包括進行子宮刮除術。

部分婦女在停藥週期時未出現停藥性出血，若依照第4.2節用藥說明服用COCs，就不太可能是懷孕；不過，若首次停藥性出血未發生之前並未依照用藥說明服用COCs，或是沒有發生兩次停藥性出血的情況，繼續服用COCs之前，應先確定不是懷孕。

4.5 與其他醫療產品的交互作用以及交互作用的其他形式

4.5.1 交互作用

注意：應參考併用藥物的處方資訊以確認潛在之交互作用。

口服避孕藥與其他藥物之間的交互作用可能造成突破性出血及/或口服避孕藥失效，下列交互作用曾有文獻報導：

肝臟代謝功能：併用會誘發微粒體酵素(特別是細胞色素P450 酶(CYP))的藥物或草本製劑時，可能發生交互作用，可能增加荷爾蒙的清除率並降低其血漿濃度，且可能降低複合式口服避孕藥的效果(包括Marvelon)。這些藥物包括phenytoin、phenobarbital、primidone、bosentan、carbamazepine、rifampicin，也有可能包括oxcarbazepin、topiramate、felbamate、griseofulvin、某些HIV蛋白酶抑制劑(例如，ritonavir)及非核苷酸反轉錄酶抑制劑(例如，efavirenz)及含有聖約翰草的草本製劑。酵素誘發作用有可能在治療幾天之後發生。最大的酵素誘發作用通常在幾週內出現。藥物治療停用後，酵素誘發作用有可能持續達約28天。

當併用荷爾蒙避孕藥、併用多種HIV蛋白酶抑制劑(例如，nelfinavir)或非核苷酸反轉錄酶抑制劑(例如，nevirapine)，及/或併用C型肝炎病毒(HCV)藥物(例如，boceprevir、telaprevir)時，可能會增加或降低黃體素(包括etonogestrel (desogestrel的活性代謝產物))或雌激素之血漿濃度。這些變化的淨效應可能與某些個案的臨床反應有關。應告訴使用上述任何肝臟酵素誘發藥物或草本製劑的婦女，Marvelon的效果有可能下降。使用肝臟酵素誘發藥物期間及肝臟酵素誘發藥物停用後28天內，除了使用Marvelon外，應使用屏障避孕法。若使用合併藥物超過服用完一盒COC，請接著開始服用下一盒COC，中間無須停藥。長期接受酵素誘發藥物治療的女性應考慮改用其他不會受酵素誘發藥物影響的替代避孕方式。

併用強效(例如, ketoconazole、itraconazole、clarithromycin)或中度CYP3A4抑制劑(例如，fluconazole、diltiazem、erythromycin)，可能會提高雌激素或黃體素(包括etonogestrel (desogestrel的活性代謝產物))的血清濃度。

口服避孕藥可能會影響其他藥物的代謝；因此，藥物在血漿及組織中濃度可能會增加(如：ciclosporin)或減少(如：lamotrigine)。

在使用C型肝炎的組合治療藥物ombitasvir/paritaprevir/ritonavir之臨床試驗中(含/不含dasabuvir)，併用ethinyl estradiol的病患，血液中Alanine Aminotransferase (ALT)升高至正常值上限(ULN)5倍以上之比率顯著上升。在開始ombitasvir/paritaprevir/ritonavir，包含/不含dasabuvir之組合療法(參閱第4.3及第4.5節)之前必須停止使用Marvelon。在完成上述之組合療法之療程大約2週後方可重新開始使用Marvelon。

4.5.2 實驗室檢查

服用避孕類固醇可能會影響某些實驗室檢查的結果，包括肝臟、甲狀腺、腎上腺及腎臟功能、(載體)蛋白的血漿濃度的生化參數，例如：皮質類固醇結合球蛋白及脂質/脂蛋白生化參數、碳水化合物代謝參數與凝結及纖維蛋白溶解參數。一般而言，數值變化仍維持在正常的實驗室範圍。

4.6 懷孕及哺乳

懷孕

懷孕期間不應服用Marvelon，使用Marvelon治療期間，若發現懷孕，應立即停止服藥；然而，大多數的流行病學研究指出，在懷孕前使用COCs的婦女其新生兒發生缺陷的風險並不會增加，若懷孕早期不小心使用COCs也不會有產生畸形兒的危險。須考量於產褥期內(生產後六周內)重新開始使用Marvelon之婦女有較高發生靜脈血栓之風險(參閱第4.2及第4.4節)。

哺乳

哺乳劑可能受到COCs影響，造成母乳量減少及成份改變；因此，直到母親停止餵哺母乳之前，一般而言，不建議服用COCs。少量的避孕類固醇及/或其代謝物可能會隨著母乳分泌出來，但無法證實此現象對嬰兒健康會產生不良影響。

4.7 對駕車及操作機器能力的影響

未觀察到對駕車及操作機械能力的影響。

4.8 不良反應

在臨床試驗或觀察性試驗中，與服用Marvelon或CHCs可能相關的一般不良反應，列於下表^{註1}：

身體系統	常見(≥1%)	不常見(≥0.1%及<1%)	罕見(<0.1%)
免疫系統失調			過敏症
代謝及營養失調		體液滯留	
精神系統疾病	憂鬱情緒、情緒不穩	性慾減低	性慾增加
神經系統疾病	頭痛	偏頭痛	
眼睛不適			隱形眼鏡不耐症
血管疾病			靜脈血栓性栓塞症(VTE) ^{註2} <p>動脈血栓性栓塞症^{註2}</p>
胃腸道疾病	噁心、腹痛	嘔吐、腹瀉	
皮膚及皮下組織疾病		皮疹、蕁麻疹	結節性紅斑、多型性紅斑
生殖系統及乳房疾病	乳房疼痛、乳房脹痛	乳房肥大	陰道分泌物、乳房分泌物
臨床研究(與體重相關)	體重增加		體重降低

註1：表格所列內容係以最適當的MedDRA術語(11.0版)描述特定的不良反應，未列出之同義字或相關情況，也應考量發生的可能性。

註2：發生率在觀察性的世代研究試驗是≥1/10000 to <1/1000婦女年數。

選定不良反應說明

服用CHCs可能增加血栓發生之風險，包含：心肌梗塞、中風、短暫性腦缺血症、靜脈血栓及肺栓塞等。婦女服用COCs曾報告有其他不良反應，包括：高血壓、荷爾蒙依賴性腫瘤(如：肝臟腫瘤、乳癌)、黃褐斑。更詳細的資訊請參閱第4.4節**特殊警語及注意事項**。

4.9 服藥過量

尚未有報告指出服藥過量將導致嚴重毒性作用，此時會產生的症狀包括：噁心、嘔吐以及年輕女性會有輕微陰道出血情形；以上症狀並無拮抗藥物，而應依症狀採取進一步治療。

5. 藥理學特性

5.1 藥效學特性

ATC分類：G03A A09

COCs的避孕效果來自於其與數個因子之間的交互作用，其中最重要的是抑制排卵和改變子宮頸分泌。如同對抗懷孕的保護作用，COCs具有許多正面特質有助於避孕方法的選擇，雖然這些正面特質毗鄰一些負面特質(請參考警語，不良反應)。月經週期會更規則，月經疼痛減輕、流量減少。而後者也有助於減少缺鐵的發生。

5.2 藥物動力學特性

5.2.1 Desogestrel

吸收

口服給予desogestrel可迅速且完全地吸收並轉變成etonogestrel，大約1.5小時達到最高血清濃度，生體可用率為62-81%。

分佈

Etonogestrel可與血清白蛋白和性荷爾蒙結合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG)結合。總藥物血清濃度中只有2-4%以游離態的類固醇表現，有40-70%專一地與SHBG結合。因ethinylestradiol誘導增加SHBG會影響血漿蛋白的分佈，如此會導致SHBG結合部份的增加及Albumin結合部份的減少。Desogestrel的分佈體積為1.5 l/kg。

代謝

Etonogestrel可經由已知的類固醇代謝途徑完全地代謝。其血清代謝清除率約為2 ml/min/kg。同時授予ethinylestradiol並未發現交互作用。

清除

Etonogestrel血清濃度的降低分為兩相。後期分佈相的特徵為其半衰期約30小時。Desogestrel和其代謝物經由尿液和膽汁排出的比例約為6:4。

穩定態狀況

Etonogestrel藥物動力學受SHBG濃度的影響，而ethinylestradiol可增加三倍SHBG的濃度。每日口服後藥物血中濃度會增加約2-3倍，而在治療週期的後半週期即可達到該穩定態狀況。

5.2.2 Ethinylestradiol

吸收

口服給予ethinylestradiol可迅速且完全地吸收。1-2小時之內可達最高血清濃度。絕對生體可用率以前全身性結合(pre-systemic conjugation)和首渡代謝(first pass metabolism)的結果表示約為60%。

分佈

Ethinylestradiol可高度地但非專一性地與血清白蛋白結合(約98.5%)，並可誘導SHBG血清濃度的增加。分佈體積經測定為5 l/kg。

代謝

Ethinylestradiol容易在小腸黏膜和肝臟進行前全身性結合。Ethinylestradiol主要受芳香性氫氧化而代謝，但還有許多氫氧化和甲基化的代謝物形成，這些代謝物以游離態或以葡萄糖醛酸化合物和硫酸鹽存在。其代謝清除率約為5 ml/min/kg。

清除

Ethinylestradiol血清濃度的降低分為兩相。後期分佈相的特徵為其半衰期約24小時。未受改變的藥物不會被排出，ethinylestradiol代謝物經由尿液和膽汁排出的比例約為4:6。其代謝物的半衰期約為1天。

穩定態狀況

當藥物血清濃度高於單一劑量的30~40%時，穩定態濃度可於3~4天後到達。

5.3 臨床前安全性資料

根據重覆劑量毒性、基因毒性、致癌可能性及生殖毒性等傳統研究，臨床前資料顯示依建議使用COCs對人類並無特別的危險。但需謹記性荷爾蒙可能促進某些具荷爾蒙依賴性組織和腫瘤的生長。

6. 藥物特性

6.1 賦形劑

silica colloidal anhydrous, lactose monohydrate, potato starch, povidone, stearic acid, all-*rac*-*alpha*-tocopherol

6.2 不相容性

無資料。

6.3 保存期限

3年。

6.4 保存特別注意事項

勿存放高於30°C，勿冷凍。

儲存於原始包裝，以避免光線和溼氣。

6.5 包裝材質及內容物

PVC/鋁箔泡膜，每片泡膜密封於鋁箔小袋中。

包裝大小：21，3X21，6X21錠。

每片鋁箔含21顆錠劑。

6.6 使用和處理(及丟棄)說明

無特別規定。

製造廠：N. V. Organon
廠 址：Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, The Netherlands.
藥 商：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司
地 址：台北市信義路五段106號12樓

本文修訂日期

2016年8月