普維拉錠®

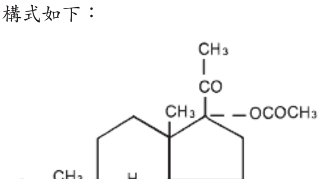
Provera Tablets

(medroxyprogesterone acetate tablets, USP)

5毫克 衛署藥輸字第014860號
10毫克 衛署藥輸字第012946號

性狀

Provera錠含medroxyprogesterone acetate，是一種progesterone的衍生物。本劑為白色至灰白色無味結晶粉末。在空氣中安定，熔點在200°C-210°C，易溶於氯仿，溶於丙酮和二氧六環，略溶於酒精和甲醇，微溶於乙醚，不溶於水。Medroxyprogesterone的化學名稱為pregn-4-ene-3, 20-dione, 17-(-(acetyloxy)-6-methyl,-(6α)-，其結構式如下：



本劑每錠含5 mg或10 mg medroxyprogesterone acetate及下列賦形劑。
Provera 5 mg tablet : calcium stearate, corn starch, lactose monohydrate, liquid paraffin, aluminum oxide hydrate, sucrose, talc and FD & C Blue No. 2 (E132)。
Provera 10 mg tablet : calcium stearate, corn starch, lactose monohydrate, liquid paraffin, sucrose and talc.

臨床藥理學

有足量內生性動情素的婦女，適量的口服或注射本劑時，子宮內膜由增生性轉變至分泌性。雄性激素的作用(Androgenic)和同化作用(Anabolic)也會出現。但顯然的，此藥缺乏雌激素的作用。注射本劑時會抑制促性腺激素(Gonadotropin)的產生，而阻礙了濾泡成熟和排卵。不過由數據顯示，在一般建議口服劑量下每天服用一次，不會產生上述的副作用。

藥物動力學性質

MPA的藥物動力學數據是20個停經婦女參與的臨床試驗所得的結果，試驗方法為在禁食的狀態下，其中一組以單一劑量投與八顆2.5毫克PROVERA錠劑，另外一組以單一劑量投與兩顆10毫克PROVERA錠劑。PROVERA藥物動力學穩定狀態之數據獲得自另外一個30個停經婦女參與的試驗。試驗方法為在禁食的狀態下，每天給與10毫克的PROVERA錠劑七天。在這兩個試驗皆以經確效的氣相層析法及質譜儀(Gas Chromatograph-Mass Spectrometry; GC-MS)定量血液中MPA的濃度。經由單一劑量及多劑量投予PROVERA所推算出之MPA藥物動力學數據，變異相當大，摘要如下列表一。

表一 Medroxyprogesterone Acetate (MPA)的藥物動力學參數平均值(標準差)

錠劑組成	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-(\infty)}$ (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	Vd/f (L)	CL/f (mL/min)
單一劑量						
2×10 mg	1.01 (0.599)	2.65 (1.41)	6.95 (3.39)	12.1 (3.49)	78024 (47220)	64110 (42662)
8×2.5 mg	0.805 (0.413)	2.22 (1.39)	5.62 (2.79)	11.6 (2.81)	62748 (40146)	74123 (35126)
多劑量						
10 mg*	0.71 (0.35)	2.83 (1.83)	6.01 (3.16)	16.6 (15.0)	40564 (38256)	41963 (38402)

*持續給藥七天

A. 吸收：

目前並沒有特定的試驗針對MPA絕對生體可用率加以研究。現已知MPA可快速由腸胃道吸收，且於口服投與後2-4小時即可達到最高血中濃度。
與食物併服會增加PROVERA的生體可用率。用餐前或用餐後立即投與10毫克PROVERA會增加MPA之C_{max} (50%至70%)及AUC (18%至33%)。然與食物併服並不會改變MPA之半衰期。

B. 分佈：

約90%之MPA會與蛋白質結合，主要是與白蛋白(albumin)結合。MPA不會與性荷爾蒙結合球蛋白(globulin)結合。

C. 代謝：

口服投與後，PORVERA藉著烴化由肝臟廣泛地代謝。接著產生聯結(conjugation)作用並由尿液排除。

D. 排除：

大部分MPA代謝物與glucuronide結合，由尿液排除，僅少量與硫酸鹽結合後排除。

E. 對特定族群的影響：

肝功能不全

MPA幾乎完全藉由肝臟代謝排除。在14個嚴重肝臟疾病的病人觀察到，MPA的分布會明顯的改變(由於排除減少)。
在有脂肪肝的病人，投與10 mg或100 mg劑量之後，24小時之內以完整的MPA形式由尿液排除的平均百分比劑量分別是7.3%和6.4%。

腎功能不全

腎臟功能損傷對PROVERA藥物動力學的影響尚未被研究。

F. 藥物交互作用

Medroxyprogesterone acetate (MPA)在體外主要經由CYP3A4進行羥基化代謝。尚未進行特定藥物間交互作用研究以評估CYP3A4誘導劑或抑制劑對MPA的臨床影響。CYP3A4誘導劑和/或抑制劑可能影響MPA代謝。

臨床試驗

對子宮內膜的影響

一個為期三年、雙盲、以安慰劑為對照組的臨床試驗，受試者為356名45歲至64歲未切除子宮的停經婦女，隨機投與安慰劑(n=119)、0.625毫克結合型雌激素(CE)(n=119)、或0.625毫克結合型雌激素(CE)加上週期性投與PROVERA治療的病人(n=118)。試驗結果顯示，接受0.625毫克結合型雌激素加10毫克PROVERA治療的病人，其子宮內膜增生的機率較僅接受0.625毫克結合型雌激素治療的病人為低。參見表二。

表二 投藥前與投藥三年後，子宮內膜活體組織檢查發生改變的百分比(%)*

組織學結果	安慰劑 (n=119)	CEE† (n=119)	PROVERA‡+CEE (n=118)
正常/無增生(%)	116 (97)	45 (38)	112 (95)
簡單(囊胞性)增生(%)	1 (1)	33 (28)	4 (3)
複雜(腺瘤性)增生(%)	1 (1)	27 (22)	2 (2)
不定型者(%)	0	14 (12)	0
腺癌(%)	1 (1)	0	0

* 包括最不正常組織的結果
† CEE＝每日投與0.625毫克結合型馬雌激素
‡ PROVERA=每日投與10毫克medroxyprogesterone acetate錠劑，為期12天。

第二個臨床試驗為期一年，832名45歲至65歲的停經婦女，每天接受0.625毫克結合型雌激素(第1-28天)，加上週期性給與5毫克PROVERA或週期性給與10毫克PROVERA (第15-28天)、或僅接受0.625毫克結合型雌激素治療。試驗結果顯示，接受5或10毫克週期性PROVERA (第15-28天)加上每天接受結合型雌激素的治療組，子宮內膜增生的機率明顯較僅接受結合型雌激素的治療組低。參見表三。

表三 一年後子宮內膜增生婦女的百分比(%)

	CEE*	MPA†+CEE*	
	(n=283)	MPA 5 mg (n=277)	MPA 10 mg (n=272)
囊腫性增生(%)	55 (19)	3 (1)	0
不含無定型之腺瘤性增生(%)	2 (1)	0	0

* CEE=每日投與0.625毫克結合型馬雌激素，為期28天。
† 在第15-28天週期性投與medroxyprogesterone acetate。

婦女健康關懷研究

婦女健康關懷研究(WHI)招收約27,000名健康的停經婦女參與兩個子研究，評估每天單獨口服結合型雌激素(CE)[每天0.625毫克]或與medroxyprogesterone actate (MPA)併用[每天0.625毫克/2.5毫克]，與安慰劑比較，預防某些慢性病的風險與效益。主要療效指標是冠心病(CHD)的發生率(定義為非致死性心肌梗塞(nonfatal MI)、靜默型心肌梗塞[silent MI]、CHD死亡)，並以侵犯性乳癌作為主要不良結果。「整體評估指標」包括最早發生的冠心病、侵犯性乳癌、中風、肺栓塞(PE)、子宮內膜癌(僅在CE與MPA併用的子研究)、大腸直腸癌、髖骨骨折、或因其他原因死亡。這些子研究並未評估單獨使用CE或CE與MPA併用對於更年期症狀的療效。

WHI雌激素與黃體素併用的子研究

WHI雌激素與黃體素併用的子研究於平均追蹤5.6年之後，因為侵犯性乳癌和心血管事件的風險增加超過包括在「整體評估指標」的預定效益，故根據預定的研究終止規則提前終止。包括在「整體評估指標」內的事件絕對風險是每一萬名婦女每年增加19例。
以包括在WHI「整體評估指標」內，在追蹤5.6年之後達到統計顯著性的結果而言，在CE與MPA併用的治療組中，增加的絕對風險為：每一萬名婦女每年CHD事件多7例，中風多8例，肺栓塞多10例、侵犯性乳癌多8例；而減少的絕對風險為：每一萬名婦女每年大腸直腸癌少6例，髖骨骨折少5例。

CE與MPA併用的子研究結果列於表四，包含16,608名婦女(平均63歲，範圍50-79歲；83.9%白人、6.8%黑人、5.4%西班牙裔美國人、3.9%其他)。這些結果反映平均追蹤5.6年之後集中裁定的數據。

表四 WHI雌激素與黃體素併用的子研究於平均追蹤5.6年後的相對與絕對風險[a][b]

事件	相對風險 CE+MPA對安慰劑 (95%nCI[c])	CE+MPA n = 8,506	安慰劑 n = 8,102
		每一萬名婦女每年的絕對風險	
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*
所有的中風	1.31 (1.03-1.68)	33	25
缺血性中風	1.44 (1.09-1.90)	26	18
深部靜脈血栓[d]	1.95 (1.43-2.67)	26	13
肺栓塞	2.13 (1.45-3.11)	18	8
侵犯性乳癌[e]	1.24 (1.01-1.54)	41	33
大腸直腸癌	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
整體評估指標[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] 結果是根據由中央裁定的數據。
[c] 類別信賴區間未調整為多重查看與多重比較。
[d] 未包含於「整體評估指標」。
[e] 除了乳房原位癌(in site breast cancer)以外之轉移與非轉移性乳癌。
[f] 所有死亡，但乳癌或結腸癌、確定/很可能冠心病、肺栓塞或腦血管疾病致死除外。
[g] 「整體評估指標」結合的事件子集，其定義是最早發生的CHD事件、侵犯性乳癌、中風、肺栓塞、大腸直腸癌、髖骨骨折、或由於其他原因造成的死亡。

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雌激素併用黃體素的子研究顯示，按年齡分層，在50至59歲的婦女有一不明顯的趨勢顯示整體死亡率降低[風險比(HR) 0.69 (95%CI，0.44-1.07)]。

婦女健康關懷記憶研究

雌激素與黃體素併用的婦女健康關懷記憶研究(WHIMS)是WHI的輔助性研究，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CE (0.625毫克)及MPA (2.5毫克)與安慰劑相比，對很可能失智症(主要結果)的影響。
平均追蹤4年後，相較於安慰劑，婦女併用CE及MPA治療而罹患很可能失智症的相對風險為2.05 (95% CI，1.21-3.48)。相較於安慰劑，婦女併用CE及MPA治療而罹患很可能失智症的絕對風險是每年每10,000名婦女有45例對33例。此項研究對很可能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)。在治療組和安慰劑組中最常見的很可能失智症分類是阿茲海默症。由於輔助性研究是在65至79歲婦女中進行的，這些發現是否適用於較年輕的停經婦女尚屬未知。(參見**警語-很可能失智症(Probable Dementia)**和**注意事項-老年人使用**)。

適應症

續發性停經以及因非器質性病變(例如纖維肌瘤或子宮癌)的荷爾蒙失調所造成子宮異常出血。

用法用量：本藥須由醫師處方使用

續發性停經 - 本劑每天5-10 mg，使用5~10天。引發子宮內膜轉變為分泌性，基本上先使用內生或外生雌激素，再用本劑最佳；本劑最適當的劑量是每天10 mg使用10天。在續發性停經的病例，可在任一時間開始使用本劑。停止服用本劑的3~7天內，通常引發黃體素斷藥型出血。

非器質性病變存在，由於荷爾蒙失調引起子宮異常的出血 - 從月經週期的第16天或第21天起，每天服用本劑5-10 mg，連續服用5~10天。每天服用10 mg，從月經週期的第16天開始服用10天，將可使已先使用內生性或外生性雌激素作用者，產生子宮內膜最適當的分泌轉變。停止使用本劑治療，3~7天內通常產生黃體素斷藥型出血。有復發性子宮異常出血病史的婦女，照月經週期使用本劑會有效。

減少停經婦女在接受0.625毫克結合型雌激素治療，引發子宮內膜增生機率 - 每個月的治療期間，連續12至14天，每天給與5毫克或10毫克PROVERA錠劑。本藥可於每月週期的第1天或第16天開始給與。應由最低劑量開始治療。
PROVERA的最低有效劑量尚未確定。

禁忌

PROVER禁用於有下列狀況的婦女：

1. 未經診斷的生殖器異常出血。
2. 已知或懷疑罹患乳癌，或有乳癌之病史。
3. 已知或懷疑有雌激素-或黃體素-依賴性贅瘤。
4. 已知或懷疑生殖器官癌性病變的病人。
5. 血栓性靜脈炎、血栓性栓塞病人、腦中風的病人，或以前曾有這些病史的病人。
6. 已知會對PROVERA產生過敏反應或血管性水腫。
7. 已知肝臟功能損傷或肝臟疾病。
8. 已知或懷疑懷孕。

警語

1. 心血管疾病

報告指出，雌激素與黃體素併用療法與肺栓塞(PE)、深層靜脈栓塞(DVT)、中風、心肌梗塞(MI)的風險增加有關。若有任何以上症狀的發生或疑似症狀，應立即停用雌激素與黃體素併用療法。
應適當的處理動脈血管疾病的危險因子(例如高血壓、糖尿病、吸煙、高膽固醇血症、及肥胖)及/或靜脈血栓性栓塞(VTE)(例如有靜脈血栓性栓塞的個人病史或家族史、肥胖及全身性紅斑狼瘡)。

a. 中風

在WHI雌激素與黃體素併用的子研究中，每天服用CE (0.625毫克)及MPA (2.5毫克) 50至79歲的婦女與同年齡層婦女安慰劑組比較，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)(參見**臨床試驗**)。此風險的增加在一年後顯現，而且一直持續。若發生或懷疑有中風症狀，應立即停止使用雌激素與黃體素併用療法。

b. 冠心病

在WHI雌激素與黃體素併用的子研究中，每天服用CE (0.625毫克)及MPA (2.5毫克)的婦女與服用安慰劑婦女比較，冠心病(CHD)事件的風險增加在統計上並不顯著(每年每10,000名婦女有41例比34例)。在第一年可觀察相對風險增加，第二年至第五年相對風險有減少的傾向。
在心血管疾病的二級預防對照臨床試驗(心臟與雌激素/黃體素補充療法研究[HERS])證明，被證實有心臟病的停經婦女(n=2,763，平均66.7歲)每天服用0.625毫克的CE和每天2.5毫克MPA顯示並沒有心血管方面的利益。在平均4.1年的追蹤期間，CE與MPA併用療法並未減少被證實有心臟病的停經婦女發生CHD事件的整體比率。第一年CE與MPA併用治療組發生的CHD事件比安慰劑組多，但以後幾年便無此現象。有2,321名來自原始HERS試驗的婦女同意參加開放性HERS延伸試驗 – HERS II。HERS II平均額外追蹤2.7年，總共追蹤6.8年。在HERS、HERS II、以及總體來說，CE與MPA併用治療組的婦女發生CHD事件的比率與安慰劑組相近。

c. 靜脈血栓栓塞

在WHI的雌激素與黃體素併用的子研究中，服用每日CE (0.625毫克)與MPA (2.5毫克)治療的婦女與服用安慰劑的婦女比較，罹患靜脈血栓性栓塞(深層靜脈栓塞或肺栓塞)的比例增加兩倍，有統計意義(每年每10,000名婦女有35例比17例)。深層靜脈栓塞(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)的風險也顯著增加。此靜脈血栓性栓塞風險的增加在第一年即顯現，且持續下去(參見**臨床試驗**)。若發生或懷疑有靜脈血栓性栓塞症狀，應立即停止雌激素與黃體素併用療法。
在可能增加血栓栓塞危險的手術前4至6週，或長期臥床期間，若情況許可，應停止雌激素與黃體素併用療法。

2. 惡性腫瘤

a. 乳癌

提供併用雌激素與黃體素的使用者罹患乳癌資料的隨機臨床試驗中，以婦女健康關懷研究(WHI)之每天服用CE (0.625毫克)和MPA (2.5毫克)的子研究最為重要。雌激素與黃體素併用的子研究於平均追蹤5.6年後報告指出，婦女每天服用CE與MPA，其罹患侵犯性乳癌的風險會增加。
在這個子研究中，有26%的婦女曾單獨服用雌性素治療或雌性素與黃體素併用療法。婦女併用CE和MPA與服用安慰劑比較，罹患侵犯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。在先前使用過荷爾蒙治療的婦女中，CE與MPA併用與安慰劑比較，罹患侵犯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。在未曾使用過荷爾蒙治療的婦女中，CE與MPA併用與安慰劑比較，罹患侵犯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。在同一個子研究中，CE (0.625毫克)與MPA (2.5毫克)併用組與安慰劑組比較，侵犯性乳癌的腫瘤較大，較可能呈現淋巴結陽性，診斷分期也更晚期。轉移性疾病很少，兩組之間沒有明顯的差別。其他預後因子如組織學亞型、分級、及荷爾蒙受體狀態，兩組之間沒有差別。(參見**臨床試驗**)
與WHI的臨床試驗一致，觀察性研究也報告婦女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，單獨使用雌激素罹患乳癌的風險較小。風險隨治療期間的延長而增加，並在停止治療約5年後可以回到基準值(僅採用有停藥後風險實質數據的觀察性研究)。觀察性研究也顯示，併用雌激素與黃體素與單獨使用雌激素比較，罹患乳癌的風險比較大，而且提早出現。然而，這些研究並未發現在不同的雌激素與黃體素組合或給藥途徑之間，對引發乳癌的風險有顯著差異。
報告指出，使用雌激素與黃體素併用會造成乳房攝影檢查不正常的結果增多，需要做進一步的評估。所有的婦女應該每年由醫療照護提供者做乳房檢查，每個月做乳房自我檢查。此外，應根據病人的年齡、危險因子，及先前的乳房攝影檢查結果，安排乳房攝影檢查。

b. 子宮內膜癌

報告指出，有子宮的婦女使用未受對抗的雌激素療法罹患子宮內膜癌的風險會增加。據報告，使用未受對抗的雌激素療法的婦女罹患子宮內膜癌的風險約比非使用者大2倍至12倍，而且似乎與治療時間和雌激素的劑量有關。大多數研究顯示，使用雌激素未滿一年，罹患子宮內膜癌的風險不會隨之增加。最大的風險似乎與長時間使用有關，治療5至10年或更久會使風險增加15倍至24倍。在停止雌激素治療後，這種風險仍會持續至少8-15年。
對所有使用雌激素與黃體素併用療法的婦女施行臨床監視很重要。凡是有未經診斷的持續性或復發性生殖器異常出血的病例，均應採取適當的診斷措施，包括在需要時採集子宮內膜樣本，以排除惡性病的可能性。沒有證據證明使用天然雌激素所導致的子宮內膜風險，與使用雌激素劑量相同的合成雌激素不同。在雌激素療法添加黃體素已被證實能降低子宮內膜增生的風險，子宮內膜增生可能是子宮內膜癌的前驅。

c. 卵巢癌

WHI雌激素與黃體素併用的子研究報告指出，罹患卵巢癌的風險增加在統計上不顯著。平均追蹤5.6年之後，CE和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)。CE和MPA併用與安慰劑相比，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。一些流行病學研究顯示，併用雌激素與黃體素和單獨服用雌激素的產品特別是5年或5年以上，與罹患卵巢癌的風險增加有關。然而，曝露期間與風險增加之間的相關性在所有的流行病學研究並不一致，有些報告甚至並無關聯。

3. 很可能失智症(Probable Dementia)

WHI的輔助性研究–婦女健康關懷記憶研究(WHIMS)的子研究中，4,532名65至79歲停經婦女隨機分配至每天併用CE (0.625毫克)與MPA (2.5毫克)治療組或安慰劑組。
平均追蹤4年後，共有40名併用CE和MPA治療與21名接受安慰劑的婦女被診斷有很可能失智症。併用CE和MPA與安慰劑比較，罹患很可能失智症的相對風險是2.05 (95% CI，1.21-3.48)，罹患很可能失智症的絕對風險是每年每10,000名婦女有45例比22例。無法得知這些發現是否適用於較年輕的停經婦女(參見**臨床試驗及注意事項：老年人使用**)。

4. 視覺異常

如果有突發的視覺喪失(部分或全部)或突發的眼球突出、複視或偏頭痛產生，在檢查前應停止使用雌激素與黃體素併用療法。假若檢查結果顯示有視乳頭水腫或網膜血管損害，應永久停止使用雌激素與黃體素併用療法。

注意事項

A. 一般

1. 未切除子宮的婦女添加黃體素
研究報告，在投與雌激素的週期或連續每天投與雌激素的療法中，加上黃體素10天以上，子宮內膜增生的發生率比僅使用雌激素治療為低。子宮內膜增生可能是子宮內膜癌的前驅。
然而與僅使用雌激素治療相比，使用黃體素與雌激素合併療法可能有風險，包括罹患乳癌的風險會增加。
2. 未預期的陰道異常出血
如果發生未預期的異常陰道出血，需做適當的診斷檢驗。
3. 血壓升高
用雌激素與黃體素併用治療，須定期監測血壓。
4. 高三酸甘油酯血症
在已有高三酸甘油酯血症的婦女，雌激素加黃體素療法可能會使血漿中的三酸甘油酯濃度升高，導致胰臟炎。如果發生胰臟炎應考慮中止治療。
5. 肝功能受損與膽汁鬱滯性黃疸之病史
雌激素與黃體素併用在肝功能不全婦女的代謝可能很差。對於以往使用雌激素或懷孕時有膽汁鬱滯性黃疸病史的婦女應小心，如果黃疸復發，應停藥。
6. 體液滯留
黃體素會引起某種程度的體液滯留。對於所患疾病可能受這種因素影響的婦女，例如心臟或腎功能不全，處方雌激素加黃體素治療時應仔細觀察。
7. 低鈣血症
雌激素與黃體素併用療法應慎用於副甲狀腺功能低下症的婦女，因雌激素引起的低鈣血症可能發生。
8. 其他疾病惡化
雌激素與黃體素併用療法可能會使氣喘、糖尿病、癲癇、偏頭痛、吡咯紫質沉著症、全身性紅斑狼瘡及肝血管瘤惡化，應慎用於有這些疾病的婦女。

B. 病人用藥資訊

建議醫師和處方PROVERA的病人討論婦女用藥資訊。
孕婦於妊娠頭三個月內暴露於黃體素，造成嬰兒生產時出現輕微小缺陷的風險增加。男嬰可能的風險是尿道下裂，指陰莖的開口在下面，而非在陰莖前端。尿道下裂一般的發生率是1,000名男嬰中5至8名左右，暴露於PROVERA可能會使此種風險增加。女嬰發生陰蒂變大與陰唇融合。然而，尿道下裂、陰蒂變大及陰唇融合與使用PROVERA之間的關聯性尚未確立。
告知病人通報懷孕初期暴露於PROVERA的重要性。

C. 藥物實驗室檢驗交互作用

使用雌激素與黃體素併用療法時，下列實驗室檢驗結果可能會改變：

1. 加快凝血酶原時間、部分凝血活酶時間(partial thromboplastin time)、血小板凝集時間；血小板計數增加、凝血因子II、VII抗原、VIII抗原、VIII凝血活性、IX、X、XII、VII-X複體、II-VII-X複體、及beta-血栓球蛋白增加；抗凝血因子Xa及抗凝血酶素III的濃度下降；抗凝血酶素III活性降低；纖維蛋白原(fibrinogen)的濃度與纖維蛋白原的活性增加；胞漿素原(plasminogen)抗原與活性增加。
2. 甲狀腺素結合球蛋白(TBG)濃度增加，導致循環中的甲狀腺荷爾蒙總體濃度增加，如蛋白質結合碘(PBI)的測量值所示，T4濃度(由管柱層析或由放射免疫分析法測定)或由放射免疫法測定的T3濃度增加；而T3樹脂吸附量減少，反映TBG的濃度升高。游離T4與游離T3的濃度不變。接受甲狀腺素補充療法的婦女可能需要較高的甲狀腺荷爾蒙劑量。
3. 血清中其他結合蛋白的濃度可能增加，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濃度增加。游離的荷爾蒙濃度，例如睪固酮與雌二醇，可能減少。其他血漿蛋白質可能增加(血管收縮素原[angiotensinogen]/腎素[renin]受質、α1-抗胰蛋白酶(alpha-1 antitrypsin、藍胞漿素[ceruloplasmin])。
4. 血漿中的高密度脂蛋白(HDL)與HDL2膽固醇亞類濃度增加，低密度脂蛋白(LDL)膽固醇濃度減少，三酸甘油酯濃度增加。
5. 葡萄糖耐受性受損。

D. 致癌性、致突變性、生育力損害

致癌性：已報告小獵犬長期肌肉注射medroxyprogesterone acetate，會引起乳房腫瘤，但大鼠及小鼠口服medroxyprogesterone acetate，並無任何致癌效性之相關證據。
業已證實長期連續投與雌激素與黃體素併用療法會增加乳癌與卵巢癌的風險(參見**警語及注意事項**)。
基因毒性：Medroxyprogesterone acetate在一連串體外(in vitro)或體內(in vivo)基因毒性分析中，不會引起突變。
生育力：高劑量的medroxyprogesterone acetate是抗生育力藥，故使用高劑量本劑，會損傷生育力直到治療停止為止。

E. 懷孕

懷孕婦女禁用PROVERA (參見**禁忌**)。
孕婦在懷孕頭三個月使用此藥，嬰兒發生尿道下裂、陰蒂變大及陰唇融合的風險增加。然而，這些情況與使用此藥之間的關聯性尚未建立。

F. 授乳

授乳期間不可使用PROVERA。在接受黃體素治療的授乳婦女乳汁中可測到黃體素的量。

G. 兒童使用

PROVERA錠劑不可使用於兒童。未曾對兒童族群進行臨床試驗。

H. 老年人使用

參與單獨使用PROVERA臨床試驗的老年婦女，人數還不足以決定超過65歲的受試者對單獨使用PROVERA的反應是否不同於較年輕的受試者。

婦女健康關懷研究

在WHI雌激素與黃體素併用的子研究中(每日服用CE [0.625毫克]及MPA [2.5毫克]相較於安慰劑)，年齡超過65歲的婦女發生非致死性中風和侵犯性乳癌的相對風險較高。(參見**臨床試驗**)

婦女健康關懷記憶研究

在針對65至79歲停經婦女進行的WHIMS輔助性研究中，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很可能失智症的風險增加。(參見**警語-很可能失智症(Probable Dementia)**)
由於兩個輔助性研究都是針對65至79歲婦女進行的，無法得知這些發現是否適用於較年輕的停經婦女。(參見**警語-很可能失智症(Probable Dementia)**)

不良反應

因為臨床試驗是在變異性很大的條件下進行的，所以在一種藥品臨床試驗觀察到的不良反應發生率，無法與在另一種藥品臨床試驗觀察到的發生率直接比較，也不能反映在臨床觀察到的發生率。
服用PROVERA錠劑而未併用雌激素治療的婦女，曾出現下列不良反應：

1. 生殖泌尿系統

不正常的子宮出血(不規則、增多、減少)、月經流量改變、突發性出血、點狀出血、停經、子宮頸潰爛和分泌情況改變。

普維拉錠®
Provera Tablets
(medroxyprogesterone acetate tablets, USP)

普維拉錠®
Provera Tablets
(medroxyprogesterone acetate tablets, USP)

2. 乳房

乳房觸痛、乳腺痛或乳溢。

3. 心血管系統

血栓栓塞疾病，包括血栓靜脈炎及肺栓塞。

4. 腸胃道

噁心、膽汁鬱滯性黃疸。

5. 皮膚

敏感反應，包括蕁麻疹、搔癢、水腫、全身發疹、痤瘡、禿髮與多毛症。

6. 眼睛

眼部的神經性損害，例如視網膜血栓與視神經炎。

7. 中樞神經系統

憂鬱症、失眠、嗜睡、頭暈、頭痛、緊張。

8. 其他

過敏反應(例如過敏與類過敏反應，血管水腫)、搔癢性或非搔癢性皮疹(過敏性)、體重改變(增加或減少)、發熱、水腫/體液滯留、倦怠、葡萄糖耐受性減低。

使用雌激素與黃體素併用療法的病人有下列不良反應之報告：

1. 生殖泌尿系統

不正常的子宮出血/點狀出血或月經流量改變、突發性出血、點狀出血、經痛/骨盆疼痛、子宮肌瘤變大、陰道炎包括陰道念珠菌感染、子宮頸分泌量改變、子宮頸外翻、卵巢癌、子宮內膜增生、子宮內膜癌。

2. 乳房

乳房觸痛、變大、疼痛、乳頭分泌物、乳溢、乳房纖維囊腫的變化、乳癌。

3. 心血管系統

深部與表淺靜脈血栓、肺栓塞、血栓靜脈炎、心肌梗塞、中風、血壓升高。

4. 腸胃道

噁心、嘔吐、腹部絞痛、脹氣、膽汁鬱滯性黃疸、膽囊疾病的發生率增加、胰臟炎、肝血管瘤變大。

5. 皮膚

停止用藥時，可能持續有黃褐斑或黑皮病、多形紅斑、結節性紅斑、出血性疹、脫髮、多毛症、搔癢、皮疹。

6. 眼睛

視網膜血管血栓、無法忍受隱形眼鏡。

7. 中樞神經系統

頭痛、偏頭痛、頭暈、憂鬱症、舞蹈病、緊張、情緒障礙、易怒、癲癇惡化、失智症。

8. 其他

體重增加或減少、碳水化合物耐受性減低、吡咯紫質沉著症惡化、水腫、關節痛、腿抽筋、性慾改變、蕁麻疹、血管水腫、類過敏性/過敏性反應、低鈣血症、氣喘惡化、三酸甘油酯增加。

過量

雌激素與黃體素併用療法用藥過量會引起噁心、嘔吐、乳房觸痛、頭暈、腹痛、昏昏欲睡/倦怠，婦女也可能出現斷藥型出血(withdrawal bleeding)。過量的治療包括停用CE併用MPA，並給與適當的支持性照護。

包裝

普維拉錠(PROVERA Tablet)有下列含量與包裝：
5 mg (淡藍色有刻痕圓形錠) 4-1000粒裝。
10 mg (白色有刻痕圓形錠) 4-1000粒裝。
儲存的室溫控制於20-25°C。
請置於孩童無法取得處。

藥　商：輝瑞大藥廠股份有限公司
地　址：新北市淡水區中正東路二段177號
製造廠：Pfizer Italia S.r.l.
廠　址：Localita Marino del Tronto, 63100, Ascoli Piceno, Italy

版本：USPI 201707-1