

Mascherina

 **Packaging & Label Management**

INVOLVED PLANT: Olst

PRODUCT NAME: Femoston 1/10mg, tablets

AFFILIATE ORIGINATOR: China

ORIGINATING FROM LCR / MKPR Number: LCR-19314-2023-DEV

COMMODITY CODE: 1135338 COMMODITY TYPE: Leaflet

CUTTING GUIDES / SIZE: 43003 1-0-7 (158 x 460 mm FOLDED)

PHARMACODE: 776 (XIIIIXIX)

COLORS: Black

FONT STYLE / MINIMUM FONT SIZE FOR TEXT: Text Previously Outlined

NOTES: N.A.

<input checked="" type="checkbox"/> 1st draft Date: 12/05/2023 Operator/Dev. Karthik.V	<input checked="" type="checkbox"/> 2nd draft Date: 02/06/2023 Operator/Dev. Karthik.V	<input type="checkbox"/> 3rd draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 4th draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 5th draft Date Operator/Dev.
<input type="checkbox"/> 6th draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 7th draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 8th draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 9th draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 10th draft Date Operator/Dev.
<input type="checkbox"/> 11th draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 12th draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 13th draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 14th draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 15th draft Date Operator/Dev.



赖于年龄，因此由于雌激素-孕激素联合给药额外产生的 CAD 病例数在接近于绝经期健康妇女中是非常低的，但是伴随年龄升高也会增加。

仅使用雌激素的治疗：

随机对照数据表明在子宫切除的妇女中仅使用雌激素进行治疗，出现 CAD 的风险并没有升高。

卒中

使用雌激素-孕激素联合给药和仅使用雌激素进行治疗，缺血性卒中的发生风险增加。相对风险不会随着年龄或绝经时间而有改变。然而，由于卒中的基线风险与年龄呈现强烈的相关性，因此使用 HRT 的妇女中发生卒中的整体风险伴随着年龄而升高（见【不良反应】）。

谷丙转氨酶（ALT）升高

在使用奥比他韦/帕立瑞韦/利托那韦（联用或不联用达塞布韦）联合方案治疗丙型肝炎病毒（HCV）感染患者的临床试验中，ALT 升高超过 5 倍正常值上限（ULN）更常见于使用过炔雌醇成分药品（如雌性激素避孕（CHC））的女性。此外，在接受过格卡瑞韦/哌仑他韦给药治疗的患者中，使用过炔雌醇成分药品（如 CHC）的女性中也观察到 ALT 升高。对于使用炔雌醇成分之外的其他雌激素成分（如雌二醇）药品的女性，其 ALT 升高率与未接受任何雌激素女性的 ALT 升高率相似；然而，由于服用这类其他雌激素的女性数量有限，因此在联合药物方案奥比他韦/帕立瑞韦/利托那韦（联用或不联用达塞布韦）以及方案格卡瑞韦/哌仑他韦联合用药时需谨慎（参见【药物相互作用】）。

其它疾病

- 雌激素可能导致体液滞留，因此应仔细观察心功能或肾功能不全患者。
- 在雌激素替代疗法或激素替代疗法中应密切随访既往有高三甘油三酯血症的女性，因早有报道称该种情况下雌激素治疗使血浆甘油三酯水平大幅升高而导致胰腺炎。
- 外源性雌激素可能诱发或加重遗传性和获得性血管性水肿的症状。
- 雌激素增加甲状腺结合球蛋白（TBG）水平，通过蛋白结合磷（PBI）测定法发现循环甲状腺素总量升高，T4 水平（通过柱状或放免测定）或 T3 水平（通过放免测定）升高。T3 树脂摄取率下降，反映 TBG 水平升高。游离 T4 和游离 T3 浓度不变。其它结合蛋白血清浓度可能升高，如肾上腺皮质激素结合球蛋白（CBG）、性激素结合球蛋白（SHBG）导致循环皮质类固醇水平和性激素水平分别升高。游离或活性性激素浓度不变。其它血浆蛋白可能升高（如肾素紧张素/肾素底物、alpha-1 抗胰蛋白酶，血浆铜蓝蛋白）。
- HRT 使用不改善认知功能。有一些证据表明 65 岁后开始使用连续联合或雌激素单药 HRT 的女性中可能痴呆风险增加。

- 患有罕见遗传病，如半乳糖不耐受，总乳糖缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收困难的患者不能服用本品。
- 本雌激素-孕激素联合疗法不是避孕药。建议围绝经期病人使用非激素类避孕措施。

对驾驶和操作机器能力的影响

本品对驾驶和机器操作能力无影响，或影响可忽略不计。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期不应使用本品。如在本品治疗期间出现妊娠应立即停药。

在孕妇中没有足够的使用雌二醇/地屈孕酮的数据。迄今为止多数流行病学研究结果显示因疏忽导致胎儿暴露于联合雌激素+孕激素时未见致畸作用或胎儿毒性作用。

哺乳期不应使用本品。

生育期不应使用本品。

【儿童用药】 不适用

【老年用药】 用于治疗 65 岁以上女性的资料尚不充足。

【药物相互作用】

未对药物的相互作用进行研究。

在下列情况下雌激素和孕激素的疗效可能会被减弱：

- 如与已知诱导药物代谢酶，特别是 P₄₅₀ 酶的药物合用，如抗癫痫药（如苯巴比妥、卡马西平、苯妥英）和抗菌药/抗病毒药（如利福平、利福布丁、奈韦拉韦）、可能会使雌激素和孕激素的代谢增加。
- 尽管利托那韦和奈非那韦是已知的强效抑制剂，但与甾体类激素合用时却显示诱导效应。
- 含有贯叶连翘（金丝桃属）的草药制剂可能诱导雌激素和孕激素的代谢。
- 临床上，雌激素和孕激素代谢增加可能导致效应削弱并改变子宫出血类型。

药效学相互作用

在使用 HCV 联合药物方案奥比他韦/帕立瑞韦/利托那韦（联用或不联用达塞布韦）的临床试验中，ALT 升高超过 5 倍正常值上限（ULN）更常见于使用炔雌醇成分药品（如 CHC）的女性。对于使用含炔雌醇成分之外的其他雌激素成分（如雌二醇）药品的女性，其 ALT 升高率与未接受任何雌激素女性的 ALT 升高率相似；然而，由于服用这类其他雌激素的女性数量有限，因此在联合药物方案奥比他韦/帕立瑞韦/利托那韦（联用或不联用达塞布韦）以及方案格卡瑞韦/哌仑他韦联合用药时需谨慎（参见【注意事项】）。本品不受进食影响。

【药物过量】

雌二醇和地屈孕酮都是低毒性的物质。药物过量可能出现恶心、呕吐、乳房触痛、头晕、腹痛、困倦/疲

劳和药物撤退性出血症状。不必给予特定的症状治疗。前述信息也适用于儿童药物过量。

【临床试验】

国外临床试验：

研究编号	研究类型和设计	结果	持续时间	患者数目和年龄
H.102.5001/H.102.5003 联合报告	两项研究的组合结果：1 项多中心研究和 1 项单中心研究。两项研究均为具有 4 个平行组的双盲、前瞻性、随机、剂量范围研究，每一组均给予不同循环剂量的地屈孕酮联合雌二醇。	所有剂量均具有可接受的出血模式，表现为与育龄期月经出血模式相当的周期性出血模式以及非周期性出血的低发生率。	6 个疗程 28 天 / 疗程	367 名年龄为 39 岁至 63 岁、非子宫切除的绝经后女性
H102.5005	对腰椎骨和髌骨矿物质密度；脂质参数；子宫内膜安全性；更年期症状缓解和生活质量；阴道出血的一项双盲、随机、安慰剂对照、多中心、平行组研究	对于所有的芬吗通® 组，1 年后腰椎骨和髌骨中均出现临床相关的且具有统计学意义的 BMD 升高；所有组均出现 HDL 升高和 LDL 降低；子宫内膜组织学结果证实，所有四种序贯的复方芬吗通® 治疗的子宫内膜安全性非常好；通过绝经期症状问卷发现，所有四种序贯的复方芬吗通® 治疗均可减少绝经后症状；所有组开始周期性出血的天数和持续时间的规律性非常高。	2 年	579 名年龄为 44 岁至 65 岁的绝经后女性（分析人群）
H102.5006	雌二醇与地屈孕酮联合序贯的激素替代治疗对子宫内膜安全性的研究	周期性出血发生率非常高，包括出现天数和出血持续时间的一致性也非常高，间断性出血的性质通常为轻度，且持续时间较短。	13 个疗程，28 天 / 疗程	186 名 40 岁至 65 岁的非子宫切除的绝经后女性（分析人群）
H.102.5008/MC	对热潮红疗效、其它更年期症状、生活质量和安全性/耐受性的安慰剂对照、多中心、双盲、剂量范围探索性研究	2 mg 雌二醇序贯联合 10 mg 地屈孕酮在降低热潮红次数和强度方面的疗效与安慰剂治疗相比具有统计学意义；0.5/10 mg 联合与 1/10 mg 联合治疗的结果与安慰剂并无显著的差异。	3 个疗程 28 天 / 疗程	221 名患者进入安慰剂导入期，对 93 名患者进行了评价（年龄：42 至 60 岁）
H.102.5007	对子宫内膜安全性；阴道出血；更年期症状缓解和生活质量的一项双盲、随机、多中心、平行组研究	通过子宫内膜组织学结果确定，两种治疗的子宫内膜安全性良好；阴道出血出现天数和持续时间的规律性高，间断性出血的性质通常为轻度，且持续时间较短；通过整体的症状评价和生活质量问卷调查，两种治疗均可减少绝经后症状。	1 年	150 名年龄为 43 岁至 64 岁的绝经后女性（分析人群）
H.102.5013	对子宫内膜安全性剂量范围、骨质疏松症预防效果、出血模式和安全性/耐受性的一项双盲、前瞻性、随机、多中心研究	通过子宫内膜组织学结果确定，1 mg 雌二醇联合 5 mg、10 mg 或 20 mg 地屈孕酮的安全性非常好；在腰椎骨和髌骨中，均出现 BMD 具有临床意义和统计学意义的升高；闭经率良好。	13 个疗程，28 天 / 疗程	210 名年龄为 54 岁至 73 岁的绝经后女性（分析人群）
H.102.924	对脂质平衡、热潮红缓解和耐受性进行比较的一项双盲、随机、多中心、平行研究	芬吗通® 治疗时 HDL-C 出现具有统计学意义的升高（+8.6%），而应用 Prempak®-C 治疗时的 HDL-胆固醇浓度下降（-3.5%），差异具有统计学意义；芬吗通® 和 Prempak®-C 在降低每日潮红次数均值方面具有相同的疗效，对生活质量问题 and Greene 更年期症状量表表现出相似的改善作用；两种药物均具有证实的良好周期性出血控制，并具有较低 的间断性出血发生率。	24 周	189 名年龄为 38 岁至 60 岁的绝经后女性（分析人群）

中国临床试验：

在中国进行了一项雌二醇片 / 雌二醇地屈孕酮片复合包装（2/10）开放性、随机对照注册临床试验，以评价雌二醇片 / 雌二醇地屈孕酮片复合包装（2/10）在治疗中国妇女围绝经期综合征中的疗效和安全性。

试验组用法用量：开始时每日服用雌二醇（2mg）1 片，连续 14 天。第 15-28 天每日服用雌二醇地屈孕酮片（2mg-10mg）1 片，连续 14 天，第 1-28 天为 1 周期，连续服用 4 周期。

对照组用法用量：开始时每日服用结合雌激素（0.625mg）1 片，连续 14 天。第 15-28 天每日服用结合雌激素（0.625mg）1 片外，再加服醋酸甲羟孕酮（2mg）2 片，连续 14 天，第 1-28 天为 1 周期，连续服用 4 周期。

用改良的 Kupperman 评分法作为治疗前后绝经期症状群的疗效考察指标，结果显示雌二醇片 / 雌二醇地屈孕酮片复合包装（2/10）组的 Kupperman 总评分在用药 1 个周期后即比用药前有非常显著的下降（P<0.0001）；其中的潮热症状 Kupperman 评分在用药第一个周期时下降约 50%，该症状在第 2 个周期时则完全消失。

表 1 雌二醇片 / 雌二醇地屈孕酮片复合包装（2/10）治疗后受试者绝经期症状程度下降百分比（以每个治疗周期计）					
组别	受试者年龄	第 1 个周期	第 2 个周期	第 3 个周期	第 4 个周期
试验组（n=58）	49.68±4.93	49.5%	78.3%	91.4%	95.7%
对照组（n=57）	50.27±5.20	44.0%	76.0%	83.0%	92.5%

观察受试者服药前后血雌二醇（E2）和卵泡刺激素（FSH）的水平，提示雌二醇片 / 雌二醇地屈孕酮片复合包装（2/10）可显著升高绝经期女性血中雌二醇浓度（P<0.0001）、降低卵泡刺激素（FSH）的水平（P<0.0001），结果如表 2 所示。

表 2 雌二醇片 / 雌二醇地屈孕酮片复合包装（2/10）治疗前后受试者血卵泡刺激素（FSH）和血雌二醇（E2）水平比较					
组别	FSH（IU/L）		E2（pg/ml）		
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
试验组（n=58）	102.00±23.40	67.50±27.48	10.56±8.27	86.54±31.50	
对照组（n=57）	104.20±29.58	72.89±21.04	11.48±10.20	74.79±40.06	

雌二醇片 / 雌二醇地屈孕酮片复合包装（2/10）组的受试者中未见异常的肝肾功能、脂代谢和血常规检查结果，并有降低低密度脂蛋白胆固醇（LDL）作用而不显著影响甘油三酯水平。比较受试者用药前后的血压水平、乳腺和体重，均未发现明显的不良影响。常见的不良反应，如：乳房胀痛、水肿、白带增多等，程度均较轻微。试验组撤退性出血的发生率为 88.5%，对照组为 80%。在完成 4 个月临床观察的 58 位受试者中，仅有一例子宫内膜轻度增生。

【药理毒理】

本品为雌二醇和地屈孕酮组成的雌-孕激素复方制剂。

雌二醇

本品活性组份为合成的 17β-雌二醇，具有与人体内源性雌二醇相同的化学和生物特性。雌二醇可以替代更年期妇女雌激素生成的减少，减轻更年期的症状。

地屈孕酮

地屈孕酮是具有口服活性的孕激素，与肠道外给药的孕酮活性相当。因雌激素促进子宫内膜的生长，雌激素水平升高将会增加子宫内膜增生和子宫内腺癌的风险。添加孕激素可大大降低未切除子宫的妇女雌激素诱导的子宫内腺增生和子宫内腺癌的风险。

【药代动力学】

雌二醇

• 吸收：

雌二醇的吸收取决于粒径大小：微粉化的雌二醇在胃肠道中很容易被吸收。下表提供了各个剂量微粉化雌二醇（E2）、雌酮（E1）和硫酸雌酮（E1S）的平均稳态药代动力学参数。数据按平均值（SD）的方式提供：

雌二醇 1mg				
参数	E2	E1	参数	E1S
C _{max} (pg/ml)	71 (36)	310 (99)	C _{max} (ng/ml)	9.3 (3.9)
C _{min} (pg/ml)	18.6 (9.4)	114 (50)	C _{min} (ng/mL)	2.099 (1.340)
C _{av} (pg/ml)	30.1 (11.0)	194 (72)	C _{av} (ng/mL)	4.695 (2.350)
AUC ₀₋₂₄ (pg*h/ml)	725 (270)	4767 (1857)	AUC ₀₋₂₄ (ng*h/ml)	112.7 (55.1)

- 分布：雌激素以结合的形式和未结合的形式存在。约 98%-99% 应用剂量的雌二醇与血浆蛋白结合，其中约 30%-52% 与白蛋白结合，同时约 46%-69% 与性激素结合球蛋白（SHBG）结合。

- 代谢：口服后，雌二醇被完全代谢。主要的非结合和结合的代谢产物为雌酮和硫酸雌酮。这些代谢产物可发挥雌激素效应，直接发挥雌二醇的作用或转化为雌二醇发挥作用。硫酸雌酮可能进入肝肠循环。

- 消除：在乳中，主要的化合物为雌酮和雌二醇的葡萄糖醛酸衍生物。消除半衰期在 10-16 个小时之间。在哺乳的母亲中，雌激素可分泌到乳汁中。

- 剂量和时间的依赖关系：每日口服芬吗通® 之后，雌二醇浓度约在五天后达到稳定状态。一般情况下，稳态浓度在用药的 8 到 11 天内出现。

地屈孕酮

• 吸收

口服地屈孕酮片 10 mg 后，地屈孕酮被迅速吸收。地屈孕酮及其活性代谢物 20α-二氢孕酮（DHD）的血药浓度峰值分别约为 3.2 ng/ml 和 57 ng/ml；相应的 T_{max} 值中位数分别为 0.75 和 1.75 h。地屈孕酮和 DHD 随时间变化的总药物暴露量（AUC）分别约为 9.1 和 220ng.h/ml。地屈孕酮的绝对生物利用度（20 mg 口服剂量对比 7.8 mg 静脉输注剂量）是 28%。单次给药后，进食可使地屈孕酮的血药浓度达峰时间延迟约 1 小时，导致地屈孕酮血药峰浓度降低约 20%，但未影响地屈孕酮和 DHD 的暴露程度。观察到的进食对地屈孕酮血浆峰浓度的影响不具有临床意义。因此，本品可与食物同时服用。

- 分布地屈孕酮静脉给药后，稳态分布容积约为 1400 L。超过 90% 的地屈孕酮和 DHD 与血浆蛋白结合。
- 代谢口服给药后，地屈孕酮快速代谢为 DHD。体外数据显示，代谢的主要途径（即产生 DHD 的途径）是在人细胞质中经醛酮还原酶 1c（AKR 1C）催化。除这种胞内代谢外，还存在经细胞色素 P450 同工酶（CYP）（几乎完全为 CYP 3A4）的其他代谢途径，生成不太重要的代谢物。主要活性代谢物 DHD 的浓度在给药后达峰时间与地屈孕酮相似。DHD 的血药浓度明显高于原形药。DHD 和地屈孕酮的 AUC 与 C_{max} 比值为 25 和 20。地屈孕酮和 DHD 的平均终末消除半衰期均为 15 小时。所有表征代谢物的共同特征是维持原药的 4,6-二烯-3-酮的构型和 17α-羟基缺乏。这表明地屈孕酮缺乏雌激素和雄激素效应。

- 消除标记地屈孕酮口服给药后，平均 63% 的剂量经尿液排泄。总血浆清除率为 6.4 L/分钟。排泄在 72 小时内完成，尿液中的 DHD 主要为葡萄糖醛酸结合物。

- 剂量和时间依赖性口服剂量范围为 2.5-20mg 时，单次给药和多次给药的药代动力学呈线性。比较单次给药和多次给药的药代动力学发现，地屈孕酮和 DHD 的药代动力学未随重复给药而改变。稳态条件通常在治疗 3 天后达到。

【贮 藏】 30℃以下原包装内保存。请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包 装】 每盒为 28 片水泡眼包装，该包装由 PVC/PPVC 或覆有铝层的 PVC 薄膜制成。

【有效 期】 36 个月

【执行标准】 进口药品注册标准：JX20130310

【批准文号】 进口药品注册证号：H20150346

【上市许可持有人】

名 称：Abbott B.V.

注册地址：Wegalaan 9, 2132 JD Hoofddorp, The Netherlands 荷兰

【生产企业】

企业名称：Abbott Biologicals B.V.

生产地址：Veerweg 12, 8121 AA OLST, The Netherlands 荷兰

【境内联系机构】

名 称：雅培贸易（上海）有限公司

地 址：上海市南京西路 388 号仙乐斯广场 32 楼

邮政编码：200003

联系方式：021-23204200

传 真：021-63346311



Abbott

1135338