

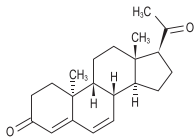
核准日期：2007 年 02 月 20 日
修改日期：2008 年 04 月 08 日；2009 年 05 月 27 日；2010 年 06 月 21 日；
2011 年 04 月 29 日；2013 年 02 月 04 日；2013 年 05 月 06 日；
2014 年 01 月 15 日；2017 年 04 月 24 日；2017 年 09 月 18 日；
2019 年 12 月 26 日；2020 年 11 月 17 日；2021 年 04 月 20 日；
2021 年 05 月 08 日；2023 年 10 月 25 日；2025 年 02 月 20 日

地屈孕酮片说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】
通用名称：地屈孕酮片
商品名称：达芙通®（英文：Duphaston®）
英文名称：Dydrogesterone Tablets
汉语拼音：Diquyuntong pian

【成份】
本品主要成份为地屈孕酮。
化学名称：9β, 10α- 孕烷 -4, 6- 二烯 -3, 20- 二酮
化学结构式：



分子式：C₂₁H₂₈O₂
分子量：312.45

【性状】
本品为白色薄膜衣片，除去包衣后显白色。

【适应症】
地屈孕酮可用于治疗内源性孕酮不足引起的疾病，如
- 痛经
- 子宫内膜异位症
- 继发性闭经
- 月经周期不规则
- 功能失调性子宫出血
- 经前期综合征
- 孕激素缺乏所致先兆性流产或习惯性流产
- 黄体不足所致不孕症
用于辅助生殖技术中的黄体支持

【规格】
10mg

【用法用量】
痛经
从月经周期的第 5 至 25 天，每日 1~2 次，每次口服地屈孕酮 1 片（以地屈孕酮计 10mg）。多次服药时，应早晚各一次。推荐以最大剂量开始治疗。
子宫内膜异位症
从月经周期的第 5 至 25 天或者整个月经周期内，每日 1~3 次，每次口服地屈孕酮 1 片（以地屈孕酮计 10mg）。多次服药时，应分散在一天的早、（中）、晚。推荐以最大剂量开始治疗。
功能性出血
止血的剂量
每次口服地屈孕酮 1 片（以地屈孕酮计 10mg），每日 2 次，连续 5-7 天。
预防出血的剂量
从月经周期的第 11 至 25 天，每次口服地屈孕酮 1 片（以地屈孕酮计 10mg），每日 2 次。
闭经
在内源性雌激素或外源性雌激素已充分作用的基础上，从月经周期的第 11 至 25 天，每日 1 次或 2 次，每次口服地屈孕酮 1 片（以地屈孕酮计 10mg），使子宫内膜达到最佳分泌转化。
经前期综合征
从月经周期的第 11 至 25 天，每日 2 次，每次口服地屈孕酮 1 片（以地屈孕酮计 10mg）。
月经不规则
从月经周期的后半期开始至下一周期第 1 天，每日 1 次或 2 次，每次口服地屈孕酮 1 片（以地屈孕酮计 10mg）。起始日期和治疗天数取决于个体周期长度。
先兆流产
起始剂量为 1 次口服 4 片地屈孕酮（以地屈孕酮计 40mg），随后每 8 小时服 1 片地屈孕酮（以地屈孕酮计 10mg）。每日多次时，应在当天分散服药。推荐以最大剂量开始治疗。
如果治疗期间症状持续或复发，应增加剂量，即每 8 小时增加 1 片。
症状停止后，应维持有效剂量至少 1 周；可以逐渐减少剂量。如果症状复发，应立即使用有效剂量重新开始治疗。
习惯性流产
每日口服地屈孕酮 2 次，每次 1 片（以地屈孕酮计 10mg）至怀孕 20 周。
内源性孕酮不足导致的不孕症
月经周期的第 14 至 25 天，每日口服地屈孕酮 1 片（以地屈孕酮计 10mg），治疗应至少持续 6 个连续的周期，建议在怀孕的前几个月里连续采用该方法治疗，剂量应参照习惯性流产治疗剂量或遵医嘱。
用于辅助生殖技术中的黄体支持
从取卵当天开始，每日口服地屈孕酮 3 次，每次 1 片（以地屈孕酮计

10mg），即每日地屈孕酮 30mg，如果确认妊娠，连续服用直至孕 12 周（即从取卵当日起 10 周）。

【不良反应】
临床试验中接受地屈孕酮治疗适应症但未使用雌激素的患者报告的最常见不良反应是阴道出血、子宫出血、乳房疼痛 / 敏感、恶心、呕吐、腹痛、偏头痛 / 头痛。
不良反应及其发生频率如下表所示，数据来源涵盖了以地屈孕酮进行对症治疗且没有联用雌激素的临床试验 (n=3,483)，在两项公司申办的地屈孕酮用于辅助生殖技术治疗中黄体支持的干预性临床试验 (n=1036)，以及来源于自发报告的不良反

MedDRA 系统器官分类	十分常见 ≥ 1/10	常见 ≥ 1/100, <1/10	偶见 ≥ 1/1,000, <1/100	罕见 ≥ 1/10,000, <1/1,000
良性、恶性和未指明的肿瘤（包括囊肿和息肉）				孕激素依赖性肿瘤生长（如脑膜瘤）
血液和淋巴系统疾病				溶血性贫血
精神疾病			心境抑郁	
免疫系统疾病				过敏反应
神经系统疾病		偏头痛 / 头痛	头晕	嗜睡
胃肠道功能紊乱		恶心、呕吐、腹痛		
肝胆疾病			肝 功 能 损 伤（黄疸、虚弱或难受、腹痛）	
皮肤和皮下组织疾病			过 敏 性 皮 炎（如皮炎、瘙痒、荨麻疹）	血管性水肿
生殖系统和乳腺疾病	阴道出血	月经不调（包括子宫不规则出血、月经量过多、月经稀发 / 闭经、痛经和月经不规则）乳房疼痛 / 敏感		乳房肿胀
全身性疾病和给药部位状况				水肿
研究调查			体重升高	

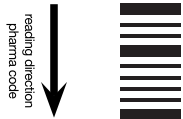
* 自发报告的，但尚未在临床试验中观察到的不良反应已被归入“罕见”，其依据是发生频率预测的 95% 置信区间的上限不高于 3/x，其中 x = 3,483（临床试验受试者总例数）。

【禁忌】
- 已知对本品的有效成分或任何辅料过敏者。
- 已知或疑有孕激素依赖性肿瘤。
- 已知或疑有性激素相关的恶性肿瘤。
- 不明原因阴道出血。
- 严重肝功能障碍，或有严重的肝脏疾病史，只要是肝功能值尚未恢复正常者。
- 妊娠期或应用性激素时产生或加重的疾病或症状，如严重瘙痒症、阻塞性黄疸、妊娠期疱疹、卟啉症和耳硬化症。
- 如确诊为人工流产或自然流产，则应停止用于辅助生殖技术中的黄体支持。
- 联合疗法中雌激素与孕激素（如地屈孕酮）联用时的禁忌。

【注意事项】
在启用地屈孕酮治疗功能失调性子宫出血之前，应排除器质性病因。在治疗的头几个月可能发生突破性出血和点滴出血。如果在治疗一段时间之后发生突破性出血和点滴出血，或终止治疗后仍持续出血，那么应进行原因调查，如有必要，进行子宫内膜活检以排除子宫内膜恶性肿瘤。
地屈孕酮治疗期间偶见肝功能改变，有时伴临床症状。因此，急性肝病或有肝病史且肝功能未恢复正常的患者应慎用。一旦严重肝损害时应停用本品。
如果首次使用时发生以下任何疾病，或在使用过程中恶化，必须考虑停止治疗：
- 特别严重的头痛、偏头痛或可能导致脑缺血的症状。
- 血压显著上升。
- 发生静脉血栓栓塞。
应用于习惯性流产或先兆性流产时，应确定胎儿是否存活，并且在治疗过程中应检查妊娠是否继续及胎儿是否存活。
需要监测的情况
已知可能受性激素影响，妊娠期间或应用性激素期间可能发生或加重的罕见疾病：胆汁淤积性黄疸、妊娠期疱疹、严重瘙痒症，耳硬化症和卟啉症。有抑郁症病史的患者应密切观察。如果严重的抑郁症复发，地屈孕酮治疗必须停止。
其它情况
患有半乳糖不耐受症、Lapp 乳糖酶缺乏症或葡萄糖 - 半乳糖吸收障碍的罕见遗传性疾病患者不应服用此药。
当地屈孕酮用于“在使用雌激素的妇女中预防子宫内膜增生”时的警告和注意事项可参阅雌激素药物产品信息中的警示。
地屈孕酮轻微影响驾驶和操作机器的能力。在罕见情况中，地屈孕酮可能导致嗜睡和 / 或头晕，尤其是在服药后的头几个小时。因此，建议在驾驶和操作机器时应谨慎用药。
辅料
本品的辅料中含一水乳糖。
患有半乳糖不耐症、Lapp 乳糖酶缺乏症或葡萄糖 - 半乳糖吸收障碍的罕见遗传性疾病患者不应服用此药。

【孕妇及哺乳期妇女用药】
据估计，大约已有 3 千 5 百万妇女应用地屈孕酮进行治疗。虽然难以估计妊娠的数字，但估计约有 900 万的妊娠患者的胎儿暴露于地屈孕酮（注：这个较高的妊娠暴露是因为在很多国家，地屈孕酮具有妊娠相关适应症）。

1141614



根据自发报告的监测系统，至今尚无地屈孕酮不能在妊娠期间使用的证据。没有其有关地屈孕酮使用的流行病学数据。然而，最近美国的一项病例对照研究（调查了 502 例尿道下裂患儿和 1286 例健康对照儿）表明，妊娠前不久或妊娠早期应用孕激素（主要是黄体酮）的母亲，其生育的男孩患有二度 / 三度尿道下裂的风险至少增加 2 倍（OR 2.2, 95% CI 为 1.0-5.0）。两者间的因果关系尚不清楚，因为妊娠期间需要使用黄体酮的原因可能是尿道下裂潜在的危险因子。地屈孕酮导致尿道下裂的风险不详。但是，由于大量和人体之间代谢的主要区别，故已进行的动物研究不足以证明人体中妊娠、胚胎 / 胎儿或产后发育情况。对人体的潜在风险不详。有限的动物安全性数据显示地屈孕酮具有延迟分娩的作用，这与其孕激素活性相符合。哺乳期女性的乳汁中见地屈孕酮的分泌。不能排除对被哺乳儿童的风险。母乳喂养期间不应使用地屈孕酮。没有证据表明地屈孕酮在治疗剂量下会导致生育力下降。

【儿童用药】
尚无地屈孕酮在初潮前人群中的使用经验，地屈孕酮在 12-18 岁青少年中的安全性和有效性证据不充分。

【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】
体外研究数据显示，地屈孕酮和其代谢物 20α-二氢地屈孕酮（DHD）主要经 P 450 细胞色素同工酶 CYP3A4 代谢（地屈孕酮程度稍低）。可能增加孕激素清除的物质（由于对酶具有诱导作用而使药效降低）举例如下：苯巴比妥、苯妥英、卡马西平、扑米酮、利福平，与抗 HIV 药物如利托那韦、奈韦拉平、依法韦仑，以及含有圣约翰草（贯叶连翘）的制剂。在临床上，地屈孕酮清除的增加可能降低疗效和改变出血模式。

对孕激素清除有不同影响的物质：
HIV 蛋白酶抑制剂和非核苷类逆转录酶抑制剂的多种联合用药方案（包括与 HCV 抑制剂的联合用药）中同时加用孕激素时，可能使孕激素的血药浓度升高或降低。在某些情况下，这些变化的净效应可能具有临床意义。因此，同时使用 HIV/HCV 药物时，应查阅产品信息，以确定潜在的相互作用和任何相关用药建议。

降低孕激素清除率的物质（酶抑制剂）：
与酶抑制剂的潜在相互作用在临床意义不详。同时使用强效 CYP3A4 抑制剂可能增加孕激素的血药浓度。

【药物过量】
目前未见过量应用地屈孕酮产生后遗症的报告。地屈孕酮毒性极小，过量可出现恶心、呕吐、嗜睡和眩晕等症状。现有的人体用药过量的资料有限。口服地屈孕酮后（人体最大日用剂量为 360mg）具有良好的耐受性。没有特异性解毒药，应对症治疗。上述信息也适用于儿童中的药物过量。

【临床试验】
全球临床研究结果（用于辅助生殖技术中的黄体支持适应症）
LOTUS I 临床研究
比较每日口服地屈孕酮 30 mg 与每日给予阴道用微粒化黄体酮胶囊 600 mg 用于体外受精黄体支持的疗效、安全性和耐受性的双盲、双模拟、随机、双臂、多中心研究（LOTUS I）
研究实现了其主要目的，即证实口服地屈孕酮 12 周妊娠率（经阴道超声检查确认有胎心搏动）非劣效于阴道用微粒化黄体酮胶囊。
在研究的患者人群中，地屈孕酮和微粒化黄体酮组在孕 12 周的妊娠率分别为 37.6% 和 33.1%。两组的妊娠率差异为 4.7%（95% CI [-1.2, 10.6]）。在接受了至少 1 次研究药物给药的 1,029 例受试者的安全性样本中，两个治疗组间最常报告的 TEAE（治疗期间出现的不良事件）的发生率相似。鉴于适应症和所研究的患者人群的特性，可以预计会发生一些早期人工流产和自然流产尤其是孕 12 周前，预计的妊娠率为 35% 左右。
全球 LOTUS I 人群包括双胞胎的妊娠率为 35.4%。
本品在 LOTUS I 发生不良反应的受试者比例为 13.1%。
LOTUS II 全球临床研究
比较每日口服地屈孕酮 30 mg 与每日给予 8% 黄体酮阴道凝胶 90 mg 用于体外受精黄体支持的疗效、安全性和耐受性的随机、开放性、双臂、多中心研究（LOTUS II）
研究实现了其主要目的，即证实口服地屈孕酮 12 周妊娠率（经阴道超声检查确认有胎心搏动）非劣效于微粒化黄体酮阴道凝胶。
地屈孕酮和微粒化黄体酮阴道凝胶治疗组孕 12 周的妊娠率分别为 36.7% 和 34.7%。两组的妊娠率差异为 2%（95% CI: [-4.0, 8.0]）。在接受了至少 1 次研究药物的 1,030 例受试者的安全性样本中，两个治疗组间最常报告的 TEAE 的发生率相似。鉴于适应症和所研究的患者人群的特性，可以预计会发生一些早期人工流产和自然流产尤其是孕 12 周前，预计的妊娠率为 35% 左右。
全球 LOTUS II 人群包括双胞胎的妊娠率为 36.8%。
本品在 LOTUS II 发生不良反应的受试者比例为 6.0%。

LOTUS II 的中国亚组临床研究
总计有 239 例中国受试者接受治疗（占 LOTUS II 总样本 23.1%）：其中地屈孕酮和微粒化黄体酮阴道凝胶治疗组分别有 119 例和 120 例受试者。在中国研究中心，地屈孕酮和微粒化黄体酮阴道凝胶治疗组的妊娠率分别为 53.5% 和 50.0%。
地屈孕酮和微粒化黄体酮阴道凝胶治疗组间第 12 周妊娠率的估计差异为 3.3%，95% CI 为 [-9.6, 16.3]。
中国研究中心包括双胞胎在内的妊娠率为 56.8%。
本品在 LOTUS II 中国亚组中发生不良反应的受试者比例为 16.0%。
最常见的不良反应为阴道出血、肝功能异常和阴道分泌物。
在上述两项临床研究（LOTUS 研究）中观察到的安全性特征与地屈孕酮用于治疗其他目标人群和适应症时已知的特征一致。

【临床药理】
药代动力学
吸收：
地屈孕酮薄膜衣片口服给药后，迅速吸收。

地屈孕酮原形药及其活性代谢产物 20α-二氢地屈孕酮（DHD）在给药后 0.5 和 1.5 小时之间达到血药峰浓度，分别约为 3.2 ng/ml 和 57 ng/ml。经时药物总暴露量（AUC）分别为 9.1 ng.hr/ml 和 218 ng.hr/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，食物使地屈孕酮的血药浓度达峰时间延迟约 1 小时，使地屈孕酮血药峰浓度降低约 20%，而不影响地屈孕酮和 DHD 的暴露程度。观察到与食物同服对地屈孕酮血药峰浓度的影响不具临床相关性。因此，本品与或不与食物同服均可。

分布：
地屈孕酮口服给药后表现分布容积较大，约 22000 L。地屈孕酮和 DHD 的血浆蛋白结合率超过 90%。
代谢：
口服给药后，地屈孕酮迅速代谢为 DHD。主要活性代谢产物 DHD 的血药浓度达峰时间与地屈孕酮相似。
DHD 的血浆水平显著高于原形药。DHD 与地屈孕酮的 AUC 和 C_{max} 比值分别为 25 和 20。地屈孕酮和 DHD 的平均终末消除半衰期均约为 15 小时。表征的所有代谢产物的共同特征是保留母体化合物的 4,6-二烯 -3-酮构型但缺乏 17α-羟基化产物，因此地屈孕酮无雌激素和雄激素作用。

消除：
口服标记的地屈孕酮后，平均 63% 的剂量经尿液排泄。地屈孕酮的血浆表现总体清除率较高，约 20 L/min。
72 小时内完全排出体外。DHD 主要以葡萄糖醛酸结合物的形式存在于尿液中。

剂量和时间依赖性
口服剂量在 2.5-20 mg 之间，单次和多次给药的药代动力学呈线性。单次和多次给药药代动力学比较显示，地屈孕酮和 DHD 的药代动力学并未因重复给药而发生变化。一般在治疗 3 天后达到了稳态。

【药理毒理】
药理作用
地屈孕酮是一种口服可吸收的合成孕激素，可使子宫内膜进入分泌期，从而预防由雌激素诱导的子宫内膜增生和 / 或癌变增加的风险。地屈孕酮不具有雌激素、雄激素、合成代谢和皮质类固醇性质。
地屈孕酮不抑制排卵，所以育龄女性使用地屈孕酮期间仍可怀孕。
在有子宫的绝经后女性中，雌激素替代物导致子宫内膜增生和癌风险增加。加用孕激素可以预防这一额外风险。

毒理研究
遗传毒性：地屈孕酮 Ames 试验、染色体畸变试验和小鼠淋巴瘤 L5178Y 试验、小鼠体内微核试验结果均为阴性。
生殖毒性：大鼠胚胎 - 胎仔发育毒性试验中，大鼠经口给药 0、1、10 和 100mg/kg b.i.d., 100mg/kg b.i.d. 组中观察到轻微母体毒性，与整个治疗期间一过性摄食量减少和饮水量增多有关。该组中骨骼骨化的变异例数明显增多，认为在性质上不是不良反应，除此之外，对妊娠和胎仔参数无影响。免胚胎 - 胎仔发育研究中，免经口给药 0、30、90 和 150mg/kg b.i.d., ≥ 30mg/kg b.i.d. 时观察到母体毒性，均观察到体重减轻，摄食量和饮水减少。150mg/kg 组胎仔和胎盘重量相比对照组略降低，矮小胎仔、掌部不完全骨化胎仔的百分率轻度升高，27 椎椎骨的发生率和额外第 13 肋的发生率升高。这些结果跟母体毒性引起的胎仔体重较低有关，认为不是致畸性的证据，免胚胎 - 胎仔发育毒性试验未见不良反应剂量（NOAEL）为 90mg/kg b.i.d., 该剂量下地屈孕酮暴露量约为为人用剂量下暴露量（AUC）的 3 倍，代谢产物二氢地屈孕酮（DHD）比人体暴露量（AUC）低 5 倍。
大鼠围产期毒性试验中，100mg/kg b.i.d. 时观察到初期体重减轻和妊娠期延长，观察到大部分雄性子代明显的乳头和尿道下裂伴不育，对母体 NOAEL 为 10mg/kg b.i.d., F1 代发育毒性 NOAEL 为 10mg/kg b.i.d., 该剂量下地屈孕酮暴露量约为为人用剂量下暴露量的 87 倍，DHD 仅为人体暴露量的 1.3 倍。

致癌性：雌性小鼠经口给药 1、6 和 36mg/kg，连续给药 80 周，雌性大鼠经口给药 0.6、7.5 和 30mg/kg，连续给药 90 周，未产生致癌性证据。小鼠在 36mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量（AUC）约为为人用剂量下暴露量的 5.9 倍，DHD 比人体暴露量低 6.3 倍，大鼠 30mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量（AUC）约为为人用剂量下暴露量的 196 倍，DHD 超过人体暴露量的 7.4 倍。

【贮藏】 15~30℃ 干燥处保存。

【包装】 聚氯乙烯（PVC）薄膜和药用铝箔包装，20 片 / 盒。

【有效期】 60 个月。

【执行标准】 进口药品注册标准：JX20130024

【批准文号】 药品批准文号：国药准字 HJ20170221

【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

【境内责任人】
名称：上海雅培制药有限公司
地址：上海市奉贤区海湾镇五四公路 1288 号
邮政编码：201422
联系方式：021-57160516

【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

