

核准日期:2024年08月05日
修订日期:2025年02月19日;2025年05月23日

雌二醇地屈孕酮片说明书

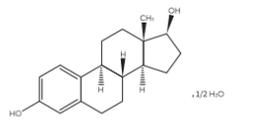
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称:雌二醇地屈孕酮片
英文名称:Estradiol and Dydrogesterone Tablets
汉语拼音:Ci'erchun Diquyuntong Pian

【成份】

本品为复方制剂,活性成份为雌二醇和地屈孕酮。
雌二醇
化学名称:雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇半水物
化学结构式:



分子式:C₁₈H₂₄O₂ · ½H₂O
分子量:281.39
片芯辅料:乳糖、羟丙甲纤维素、玉米淀粉、胶态二氧化硅、硬脂酸镁
薄膜包衣预混剂(胃溶型):聚乙烯醇、二氧化钛(E171)、聚乙二醇3350、滑石粉、氧化铁黄(E172)

【性状】

本品为黄色薄膜衣片,除去包衣后显白色。

【适应症】

本品为激素替代治疗(HRT)药物,适用于治疗绝经后至少12个月的女性的雌激素缺乏症状。
本品在65岁以上女性中的治疗经验有限。

【规格】

雌二醇(按C₁₈H₂₄O₂计)0.5mg和地屈孕酮2.5mg

【用法用量】

每天口服1片,每28天为一个治疗周期。
治疗周期应连续不间断,一个治疗周期28天结束后,应于第29天起继续开始下一个治疗周期。
在起始治疗和持续治疗绝经后女性雌激素缺乏症状时,应在最短疗程内使用最低有效剂量(见【注意事项】)。
以本品进行连续联合治疗的开始时间取决于患者的绝经时间和症状的严重程度。自然绝经女性应在末次自然月经至少12个月月开始接受本品治疗。术后绝经女性可立即开始治疗。
或遵医嘱。
如果患者正在周期性或者连续序贯服用激素替代治疗药物,应完成之前的28天治疗周期后再换用本品。正在服用另一种连续的联合激素替代治疗药物的患者,可随时开始服用本品。

如果漏服一次药物,则应尽快补服。如果漏服超过12小时,则建议不用补服前一次药物,应继续服用下一次药物。此时发生突破性出血或点滴样出血的可能性可能会增加。
本品的服用不受进食影响。

【不良反应】

在临床试验中接受雌二醇/地屈孕酮治疗的患者报告的最常见的药物不良反应是头痛、腹痛、乳房疼痛/压痛和背痛。在临床试验中观察到以下不良反应(n=5108)并提供了发生率。
*在临床试验中未观察到的,来自于自发报告的不良反应的频率评估为“罕见”:

系统器官分类	十分常见 ≥1/10	常见 ≥1/100至<1/10	偶见 ≥1/1,000至<1/100	罕见 ≥1/10,000至<1/1,000
感染及侵袭性疾病		阴道念珠菌病	膀胱炎样症状	
良性、恶性及性质不明的肿瘤			平滑肌瘤体积增大	
血液及淋巴系统疾病				溶血性贫血*
免疫系统疾病				超敏反应
精神病类		抑郁;神经紧张不安	性欲多受影响	
神经系统疾病	头痛	偏头痛;头晕		脑膜瘤*
眼器官疾病				角膜曲率变陡**;不能耐受接触镜(隐形眼镜)*
心脏器官疾病				心肌梗死
血管与淋巴管类疾病			静脉血栓栓塞;高血压;外周血管病;静脉曲张	卒中*
胃肠系统疾病	腹痛	恶心;呕吐;肠胃胀气	消化不良	
肝胆系统疾病			肝功能异常(偶尔伴有黄疸,虚弱或难受,和腹痛);胆囊疾病	
皮肤及皮下组织类疾病		过敏性皮肤反应(如皮疹,荨麻疹,瘙痒)		血管性水肿;结节性红斑*;血管性紫癜;黄褐斑或雀斑*;可能停药后持续存在*
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	背痛			腿部痛性痉挛*
生殖系统及乳腺疾病	乳房疼痛/压痛	月经不调(包括绝经后少量出血,子宫不规则出血,月经量过多,月经稀发/闭经,月经不规则,痛经);盆腔疼痛;子宫颈分泌物	乳房增大;经期前综合症	
全身性疾病和给药部位各种反应		虚弱状态(虚弱,疲劳,难受);外周水肿		
各类检查		体重增加	体重降低	

中国临床试验中,本品常见的药物不良反应包括阴道出血和子宫出血(含点滴出血),发生率分别为10.8%和6.6%,阴道出血和子宫出血在安慰剂组的发生率分别为6.1%和2.4%。

乳腺癌风险

在合并使用雌激素-孕激素治疗超过5年后,报告的女性乳腺癌的风险升高2倍。
*只使用雌激素治疗的患者升高风险低于雌激素-孕激素合并用药的患者。
*风险水平取决于药物使用的持续时间(见【注意事项】)。
*基于最大的随机分组安慰剂对照研究(WHI)和最大的前瞻性流行病学研究荟萃分析结果的绝对风险估计如下:

pharma code



前瞻性流行病学研究的大型荟萃分析 妇女(BMI 27 kg/m²)使用5年后估计的乳腺癌增加风险

开始HRT的年龄(岁)	5年期间(50-54岁)1000名未接受HRT治疗的患者中的发病率*	风险比	5年后1000名接受HRT治疗的患者中增加的病例
只使用雌激素进行HRT治疗			
50	13.3	1.2	2.7
联用雌激素-孕激素			
50	13.3	1.6	8.0

注意:因为欧盟国家乳腺癌的背景发生率不同,增加的乳腺癌病例的数目也会按比例更改。
*来自英国2015年妇女(BMI 27 kg/m²)的基线发病率

妇女(BMI 27 kg/m²)使用10年后估计的乳腺癌增加风险

开始HRT的年龄(岁)	10年期间(50-59岁)1000名未接受HRT治疗的患者中的发病率*	风险比	10年后1000名接受HRT治疗的患者中增加的病例
只使用雌激素进行HRT治疗			
50	26.6	1.3	7.1
联用雌激素-孕激素			
50	26.6	1.8	20.8

注意:因为欧盟国家乳腺癌的背景发生率不同,增加的乳腺癌病例的数目也会按比例更改。
*来自英国2015年妇女(BMI 27 kg/m²)的基线发病率

美国 WHI 研究 - 使用5年后乳腺癌增加的风险

年龄范围(岁)	5年期间安慰剂组每1000名妇女中的发病率	风险比和95%置信区间	5年期间1000名接受HRT治疗的患者中增加的病例(95% CI)
CEE只接受雌激素治疗			
50-79	21	0.8(0.7-1.0)	-4(-6-0)*
CEE+MPA 联用雌激素和孕激素†			
50-79	17	1.2(1.0-1.5)	+4(0-9)

*当分析限于研究之前没有接受HRT治疗的妇女的时候,在接受治疗开始后的5年期间,风险没有明显增加;5年后,风险高于没有接受治疗的患者。
**WHI 研究显示在没有子宫的妇女中,没有发现患乳腺癌的风险增加。

子宫内腺癌风险

绝经后有子宫的妇女:
每1000名有子宫没有接受HRT的绝经后妇女的发病率为5名。
在有子宫的妇女中,不建议接受只使用雌激素的HRT治疗,该疗法增加了子宫内腺癌的风险(见【注意事项】)。根据单用雌激素的持续时间和雌激素剂量,在流行病学研究中的子宫内腺癌的风险增加是,在每1000名年龄处于50到65岁之间妇女中,增加的发病病例数为5到55个病例。
在每个周期中至少12天向只接受雌激素治疗的方案中增加孕激素使用,可以预防上述风险的升高。在百万妇女研究中,五年联合用(序贯或连续)HRT治疗没有增加子宫内腺癌的风险(风险比为1.0(0.8-1.2))。

卵巢癌风险

单用雌激素或联用雌激素-孕激素进行HRT治疗,可以导致卵巢癌风险轻度升高(见【注意事项】)。52个流行病学研究的一项荟萃分析报告称,与从未使用HRT的妇女相比,目前使用HRT的妇女患卵巢癌的风险增加(RR 1.43,95% CI 1.31-1.56)。50-54岁的妇女使用HRT治疗5年,每2000名使用者中会增加一个额外的病例。50-54岁的从未使用HRT的妇女,5年内大约2000人中会有2名被诊断为卵巢癌。

静脉血栓栓塞风险

HRT治疗可导致静脉血栓栓塞(VTE,即深静脉血栓或肺栓塞)的相对风险升高1.3-3倍。上述事件最有可能在使用接受HRT治疗的第一年发生(见【注意事项】)。WHI研究结果如下:

WHI 研究 - 使用5年后VTE增加的风险

年龄范围(岁)	5年期间安慰剂组每1000名妇女中的发病率	风险比和95%置信区间	5年期间每1000名接受HRT治疗的患者中增加的病例(95% CI)
只口服雌激素*			
50-59	7	1.2(0.6-2.4)	1(-3-10)
口服联用雌激素-孕激素			
50-59	4	2.3(1.2-4.3)	5(1-13)

*在没有子宫的妇女中进行的

冠状动脉疾病风险

年龄超过60岁联用雌激素-孕激素进行HRT治疗的患者中,冠状动脉疾病的风险轻度增加(见【注意事项】)。

缺血性卒中风险

单用雌激素或联用雌激素-孕激素治疗可以导致缺血性卒中发生的相对风险升高。在接受HRT治疗的过程中,出血性卒中的风险不增加。
相对风险不依赖于年龄或使用的持续时间,但基线风险具有很强的年龄依赖性,接受HRT治疗的妇女的脑卒中的整体风险会随着年龄增加(见【注意事项】)。

WHI 研究 - 使用5年后合并的缺血性卒中*增加的风险

年龄范围(岁)	5年期间安慰剂组每1000名妇女中的发病率	风险比和95%置信区间	5年期间每1000名接受HRT治疗的患者中增加的病例数(95% CI)
50-59	8	1.3(1.1-1.6)	3(1-5)

*缺血性和出血性卒中未区分

与雌激素/孕激素治疗有关的其它不良反应

良性、恶性及性质不明的肿瘤:
雌激素依赖性良性和恶性肿瘤,如子宫内腺癌、卵巢癌。孕激素依赖性肿瘤(如:脑膜瘤)体积增大。
免疫系统疾病:系统性红斑狼疮
代谢及营养类疾病:高甘油三酯血症
神经系统疾病:疑似痴呆,舞蹈病,癫痫加重
血管与淋巴管类疾病:动脉血栓栓塞
胃肠系统疾病:胰腺炎(患有高甘油三酯血症的女性患者)
皮肤及皮下组织类疾病:多形性红斑
肾脏及泌尿系统疾病:尿失禁
生殖系统及乳腺疾病:乳房纤维囊性变,子宫颈糜烂
各种先天性家族性遗传性疾病:哮喘症加重
各类检查:全身性增加甲状腺激素水平

【禁忌】

- 患有或疑似患有乳腺癌;有乳腺癌史
- 患有或疑似患有雌激素敏感性肿瘤(如子宫内腺癌)
- 原因不明的阴道出血
- 未治疗的子宫内腺增生
- 有活动性静脉血栓栓塞(深静脉血栓、肺栓塞)史
- 患有易栓症(如蛋白C、蛋白S或抗凝血酶缺乏症,见【注意事项】)
- 活动性或近期动脉血栓栓塞性疾病(心绞痛、心肌梗塞)
- 急性肝病或肝功能指标未能恢复正常的肝病病史
- 哮喘症
- 已知或可疑妊娠
- 已知对本品活性成份或任何辅料过敏

【注意事项】

对于绝经后妇女雌激素缺乏症状的治疗,只有在当绝经相关症状对生活质量有不利影响时才能开始HRT治疗。对所有病例都应进行至少每年一次的风险和受益仔细评估,并且只有在受益超过风险时才能继续使用HRT。HRT在治疗过早绝经的相关风险方面的证据是有限的。由于在年轻妇女中绝对风险水平较低,因此对于这部分妇女,其受益风险平衡优于更年长的妇女。

体检/随访

在开始或重新使用HRT疗法前,应全面调查个人或家族病史,同时结合HRT疗法的禁忌症和使用注意事项来指导体检(包括妇科检查和乳房检查)。在治疗期间建议根据妇女个体情况进行相应次数和内容的定期体检。应教育妇女将其乳房变化报告给医生或者护士(见下文“乳腺癌”部分)。定期乳房检查,包括定期

技术,如乳房X线检查,应按照现行认可的筛查惯例并随临床上个体需要而调整。

需监护的疾病

若正患有下列任何一种疾病,或以前出现过,和/或妊娠期间或在既往激素治疗时病情加重者,该患者应被密切监护。必须考虑到这些疾病可能在本品治疗期间复发或加重,尤其是:
·平滑肌瘤(子宫肌瘤)或子宫内腺异位症
·有血栓栓塞疾病的危险因素(见下)
·有雌激素敏感性肿瘤的危险因素(乳腺癌1级遗传)
·高血压
·肝病疾病(如肝脏腺瘤)
·糖尿病或不伴血管病变
·胆石症
·偏头痛或(重度)头痛
·系统性红斑狼疮
·子宫内腺增生史(见下)
·癫痫
·哮喘
·耳硬化症
·脑膜瘤

立即终止治疗的原因

如治疗中发现禁忌症以及出现下列情况时应停止治疗:
·黄疸或肝功能恶化
·血压显著升高
·新发偏头痛型头痛
·妊娠

子宫内腺增生和子宫内腺癌

·未行子宫切除的女性,长期单一使用雌激素使子宫内腺增生和子宫内腺癌的风险增高。据报道在单独服用雌激素的人群中,根据治疗的持续时间和雌激素使用的剂量子宫内腺癌风险的增加为不使用的人群的2-12倍(见【不良反应】)。治疗停止后,该风险维持升高状况至少10年。
·未行子宫切除的女性,每个月/28天周期至少加用12天的孕激素与雌激素周期性联合使用或连续联合使用雌激素和孕激素进行治疗,能避免增加此风险。
·治疗初始的几个月内可能出现突破性出血和点滴样出血。若突破性出血或点滴样出血在治疗一段时期后发生,或治疗停止后仍持续存在,则应调查出血原因,可包括子宫内腺活检以排除子宫内腺癌变。

乳腺癌

整体证据表明在雌激素-孕激素联合给药以及单独使用雌激素进行的HRT的妇女中,乳腺癌升高的风险依赖于采用HRT的持续时间。

雌激素-孕激素联合给药治疗:

·一项随机安慰剂对照的研究(妇女健康倡议(WHI))和一项前瞻性流行病学研究的荟萃分析一致发现在使用雌激素和孕激素联合给药进行治疗的妇女中风险增加,大约在3(1-4)年之后此风险增加明显(见【不良反应】)。

仅使用雌激素的治疗:

·WHI研究发现在子宫切除的妇女中仅使用雌激素进行HRT乳腺癌的风险没有增高。观察性研究报道大多数是仅使用雌激素的妇女诊断患有乳腺癌的风险仅有很小的升高,低于使用雌激素-孕激素联合给药的妇女的患乳腺癌概率(见【不良反应】)。

大型荟萃分析的结果表明停止治疗后额外风险会随时间而降低,且恢复至基线水平的时间取决于之前使用HRT治疗的时间。当使用HRT治疗超过5年时,额外风险可能持续至10年及以上。
HRT,特别是雌激素-孕激素联合治疗,会增加乳房X线检查的影像密度而可能不利于乳腺癌的放射性检测。

卵巢癌

卵巢癌比乳腺癌更为罕见。大型荟萃分析的流行病学研究提示单用雌激素或雌激素-孕激素联用HRT治疗的妇女患有卵巢癌的风险有微小增加,在5年使用内变得明显,停用后此风险逐渐减少。一些其他研究,包括WHI研究表明,使用联合给药的激素替代疗法(HRT)可能有类似的或稍微更小的风险(见【不良反应】)。

静脉血栓栓塞

·HRT疗法与发生静脉血栓栓塞(VTE,即深静脉血栓或肺栓塞)的相对危险度升高有关。HRT疗法第一年里较以后更易发生VTE(见【不良反应】)。
·已知血栓形成倾向者发生VTE的风险升高,HRT疗法可能增加此风险。HRT疗法在这些病人中应被视为禁忌(见【禁忌】)。

通常公认的VTE危险因素包括:使用雌激素,高龄,大手术,长时间静止不动,重度肥胖(体重指数,BMI> 30 kg/m²),怀孕/产后期,系统性红斑狼疮(SLE)和癌症。静脉曲张在VTE中是否起作用尚不一致看法。对所有未病人均应谨慎考虑VTE的预防措施以防手术后发生VTE。当选择性手术后可能需长时间静止不动时,应考



pharma code

患在术前4-6周暂时停止HRT治疗。只有当女性完全能自主活动后才应重新开始HRT治疗。

- 对于个人没有VTE病史但是一级亲属在年轻时具有血栓形成病史的妇女，仔细的询问病史后进行筛查（有一定比例的易栓缺陷是通过筛查确定的）。如果先天性易栓缺陷一经识别，且家族成员中有血栓症或者缺陷是“严重的”（如抗凝血酶、蛋白S、或蛋白C不足或缺陷的组合），应禁止使用HRT。
- 对于已长期接受抗凝剂疗法的妇女，则应对HRT治疗的受益风险进行仔细的考察。
- 如使用HRT疗法后出现静脉血栓栓塞则应停药。应告知患者，若意识到可能为血栓栓塞的症状（如单腿疼痛、性水肿、胸部突发疼痛、呼吸困难），须立即联系医生。

冠状动脉疾病（CAD）

在接受雌激素-孕激素或仅使用雌激素进行的HRT中，在出现或未出现CAD的妇女中，进行的随机化对照研究结果表明，没有证据显示对预防心肌梗死有保护作用。

雌激素-孕激素联合给药治疗：

在使用雌激素-孕激素联合给药的HRT中，CAD的相对风险略有增加。由于CAD的绝对基线风险强烈依赖于年龄，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：

随机化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）联合治疗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）更常见于使用过埃替罗成分药品（如雌性激素避孕（CHC）的女性。此外，在接受过格卡瑞韦/哌仑他韦给治疗的患者中，使用过埃替罗成分药品（如CHC）的女性中也观察到ALT升高。对于使用埃替罗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，因此在联合用药方案奥比他韦/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甘油三酯血症的女性，因罕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症状。
- 雌激素增加甲状腺结合球蛋白（TBG）水平，通过蛋白结合碘（PB1）测定法发现循环甲状腺素总量升高，T4水平（通过柱状或放射测定）或T3水平（通过放射测定）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。游离或者生物活性激素浓度不变。其它血浆蛋白可能升高（血管紧张素/肾素底物，alpha-1-抗胰岛素，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，总乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收障碍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。

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：

- 如与二氢诱导药物代谢酶，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/抗真菌药（如利福平、利福布丁、奈韦拉平、依法韦伦）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。

雌激素激素替代疗法对其他药品的影响

共同给药时，由于拉莫三嗪葡萄糖醛酸化的诱导，含有雌激素的激素避孕孕已被证明可显著降低拉莫三嗪的血药浓度。这可能会降低癫痫发作的控制。尽管激素替代治疗与拉莫三嗪之间的潜在相互作用并未有研究，但预计会存在类似的相互作用，这可能导致同时服用两种药品的的女性癫痫发作控制能力下降。

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）更常见于使用埃替罗成分药品（如CHC）的女性。对于使用含埃替罗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，因此在联合用药方案奥比他韦/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、乳房酸痛、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。

【临床药理】

雌二醇

·吸收：

雌二醇的吸收取决于粒径大小：微粒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粒化雌二醇（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 0.5mg				
参数	E2	E1	参数	E1S
C _{max} (pg/ml)	34.8 (30.4)	182 (110)	C _{max} (ng/ml)	6.98 (3.32)
C _{min} (pg/ml)	-	-	-	-
C _{tr} (pg/ml)	21.5 (16.0)	-	-	-
AUC ₀₋₂₄ (pg*h/ml)	516 (383)	2959 (2135)	AUC ₀₋₂₄ (ng*h/ml)	82.0 (42.6)

- 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，雌二醇被大规模代谢。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。

·排泄：

在尿中，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：每日口服本品后，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：

口服后，地屈孕酮被迅速吸收，T_{max}在0.5至1.5小时之间。地屈孕酮的绝对生物利用度（口服20mg的剂量与静脉滴注7.8mg对比）为28%。

下表提供了地屈孕酮（D）和二氢地屈孕酮（DHD）的平均稳态药代动力学参数。数据按平均值（SD）的方式显示：

地屈孕酮 2.5 mg		
参数	D	DHD
C _{max} (ng/ml)	0.759 (0.313)	18.9 (7.22)
C _{min} (ng/ml)	0.0309 (0.0209)	-
C _{tr} (ng/ml)	0.117 (0.0455)	-
AUC ₀₋₂₄ (ng*h/ml)	2.81 (1.09)	90.4 (44.1)

在单次给药后，食物会使地屈孕酮的血药浓度达峰时间延迟约1h，导致地屈孕酮血药峰浓度降低约20%，但不影响地屈孕酮和DHD的暴露程度。

·分布：

地屈孕酮口服给药后表现分布容积较大，约22000L。地屈孕酮和DHD的蛋白结合率超过90%。

·代谢：

口服地屈孕酮后，快速代谢为 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的血浆浓度水平显著高于原形药物。DHD与地屈孕酮的AUC和C_{max} 的比值分别为25和20。地屈孕酮和DHD的终末半衰期均为15小时。所有代谢产物的共同特征是均保留4,6-二烯-3-酮的结构以及不存在17α-羟基化。因此地屈孕酮不具有雌激素和雄激素活性。

·排泄：

在口服给予标记的地屈孕酮后，平均63%的剂量经尿液排泄。总血浆表观清除率是20L/min。在72小时内完全排泄。DHD在尿中主要以葡萄糖醛酸结合物的形式存在。

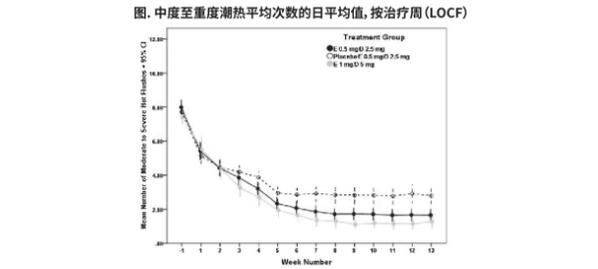
·剂量和时间的依赖关系：

口服剂量在2.5到20mg的范围内，单次和多次用药的药代动力学表现为线性模式。对比单次和多次给药的药动力学参数，证明在重复用药的时候，地屈孕酮和DHD的药代动力学参数没有改变。在接受3天的治疗后，达到稳定状态。

【临床试验】

国外临床试验：

一项0.5mg雌二醇和2.5mg地屈孕酮连续联合用药治疗绝经后女性血管舒缩症状的多中心、随机、安慰剂对照、双盲研究，包括2周筛选期、13周安慰剂对照期和39周随访治疗期，313例患者以2:2:1比例随机入组3个治疗组：1) E 0.5mg/D 2.5mg组接受E 0.5mg和D 2.5mg连续联合治疗52周；2) 安慰剂-E 0.5mg/D 2.5mg组接受安慰剂治疗13周后E 0.5mg和D 2.5mg连续联合治疗39周；3) E 1mg/D 5mg组接受E 1mg和D 5mg连续联合治疗52周。主要疗效终点为每天中度至重度潮热次数从基线至第13周（末次观察值结转）的变化。次要疗效终点包括从基线到第13周每天潮热次数的变化等。入选标准为患有雌激素缺乏症状的45-65岁未进行子宫切除的绝经后女性，绝经至少12个月，血清雌二醇和促卵泡激素（FSH）必须在绝经后范围内（分别为≤25pg/ml和>40 IU/L）。所有3个治疗组每天中度至重度潮热平均次数相似：E 0.5 mg/D 2.5 mg组为8.0±2.9次，安慰剂-E 0.5 mg/D 2.5 mg组为7.7±2.7次，E 1 mg/D 5 mg组为7.5±2.1次。对于主要疗效终点，E 0.5 mg/D 2.5 mg组和E 1 mg/D 5 mg组从基线至第13周每天中度至重度潮热次数的平均(±SD) 变化相似，分别为-6.4±3.5次和-6.3±2.7次。安慰剂-E 0.5 mg/D 2.5 mg组为-4.9±3.5次。E 0.5 mg/D 2.5 mg组与安慰剂-E 0.5 mg/D 2.5 mg组间变化差异为-1.2，具有统计学显著性（p=0.0005）。



对于次要疗效终点，从基线至第13周每天潮热次数的平均(±SD) 变化，E 0.5 mg/D 2.5 mg组为-7.2±4.3次，安慰剂-E 0.5 mg/D 2.5 mg组为-5.5±4.4次，E 1 mg/D 5 mg组为-7.1±3.4次，E 0.5 mg/D 2.5 mg组与安慰剂-E 0.5 mg/D 2.5 mg组的变化差异为1.9，具有统计学显著性（p<0.0001）。所有治疗组每天中度至重度潮热次数以及所有潮热次数的最大降幅发生在前4周。第4周后E 0.5mg/D 2.5mg组与安慰剂-E 0.5mg/D 2.5mg组间的差异最显著。整个治疗期间，E 0.5 mg/D 2.5 mg组每周平均出血/点滴出血天数不超过1天。绝经期评分量表（MRS，包括心理症状、躯体植物性症状、泌尿生殖道症状）第13周时所有治疗组的量表总分及所有分量表评分均降低。

中国临床试验：

一项0.5mg雌二醇和2.5mg地屈孕酮连续联合治疗绝经后女性血管舒缩症状的随机、安慰剂对照、双盲、多中心研究，包括2周筛选期和12周安慰剂对照的双盲治疗期，332例受试者按1:1随机接受0.5mg雌二醇和2.5mg地屈孕酮（低剂量）或安慰剂治疗，每日口服一次。主要疗效评价指标为从基线至治疗结束（第12周或提前终止）平均每日潮热次数的绝对变化。

研究表明，主要疗效指标第12周平均每日潮热次数相比于基线的变化，0.5mg雌二醇和2.5mg地屈孕酮联合治疗组降低-5.9，安慰剂组为-4.5，即两个治疗组间的均值差异为-1.4，具有统计学显著性（p=0.0002）。所有基线后评估中，与安慰剂组相比，在0.5mg雌二醇和2.5mg地屈孕酮联合治疗组均观察到MRS和MENQOL评分降低幅度更高（对应症状减少）。整个治疗期间，两组每周出血或点滴出血的平均天数均小于1天，出血或点滴出血主要为轻度。

【药理毒理】

药理作用

雌二醇地屈孕酮片为雌二醇和地屈孕酮组成的复方制剂。二者药理作用如下：

- 雌二醇：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。雌二醇可以补充更年期妇女生成减少的雌激素，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癌症的风险。添加孕激素可大幅度降低未切除子宫妇女雌激素诱导的子宫内膜增生风险。

毒理研究

尚未进行复方制剂的遗传毒性、生殖毒性和致癌性研究。雌二醇和地屈孕酮的毒理研究包括：

- 雌二醇：在某些动物种属中，长期连续给予天然的和合成的雌二醇，可见乳腺、子宫、宫颈、阴道、睾丸和肝脏肿瘤发生率增加。

·地屈孕酮：

- 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100mg/kg b.i.d.可见轻微母体毒性，与给药期间一过性摄食量减少和饮水量增多有关，除可见骨骺骨化的变异例数略微增加（未被视为是不良的）外，对妊娠和胎仔参数无影响。兔胚胎-胎仔发育研究中，免经口给药≥30mg/kg b.i.d.时可见母体毒性，均可见体重减轻，摄食量和饮水减少。150mg/kg b.i.d.组可见胎仔和胎盘重量相比对照组降低，矮小胎仔、掌部不完全骨化胎仔的百分率轻度升高，27骶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减轻有关，认为不是致畸性的证据。兔胚胎-胎仔发育毒性试验未见不良反应剂量（NOEL）为90mg/kg b.i.d.，该剂量下地屈孕酮暴露量约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.剂量可见初期体重减轻和妊娠期延长，以及大部分雄性子代乳头突出和尿道下裂件不育，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，雌雄大鼠经口给药0.6、7.5和30mg/kg，连续给药90周，均未见致癌性。小鼠在36mg/kg剂量下地屈孕酮暴露量（AUC）约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】密封，不超过30℃保存。

【包装】药用铝箔和聚氯乙烯固体药用硬片包装。28片/盒

【有效期】36个月

【执行标准】JX20240042

【批准文号】国药准字HJ20240082

【上市许可持有人】

名称:Abbott B.V.
注册地址:Weglaan 9, 2132 JD Hoofddorp, The Netherlands

【生产企业】

企业名称:Abbott Biologicals B.V.
生产地址:Veerweg 12, 8121 AA Olst, The Netherlands

【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:021-23204200 / 021-5760516