

**Mascherina**

 **Packaging & Label Management**

INVOLVED PLANT: Olst

PRODUCT NAME: Femoston 2/10 tabs

AFFILIATE ORIGINATOR: China

ORIGINATING FROM LCR / MKPR Number: LCR-19315-2023-DEV

COMMODITY CODE: 1135339                      COMMODITY TYPE: Leaflet

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

PHARMACODE: 781 (XIIIIXXXI)

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. Santosh N	<input checked="" type="checkbox"/> 2nd draft Date 02/06/2023 Operator/Dev. Santosh N	<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.





核准日期：2007年03月28日  
 修改日期：2009年05月22日；2011年02月01日；2011年04月26日；2013年05月27日；2014年12月29日；2015年06月05日；2015年12月28日；2017年03月20日；2017年04月10日；2020年02月12日；2020年08月20日；2023年05月22日

## 雌二醇片 / 雌二醇地屈孕酮片复合包装说明书

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：雌二醇片 / 雌二醇地屈孕酮片复合包装  
 商品名称：芬吗通®  
 英文名称：Complex Packing Estradiol Tablets/Estradiol and Dydrogesterone Tablets  
 汉语拼音：Cī'ěrchun Pīan/Cī'ěrchun Dìqūyǒntóng Pīan Fuhē bāozhuāng

### 【成份】

本品为复方制剂，其组份为：雌二醇片含雌二醇2mg；雌二醇地屈孕酮片含雌二醇2mg和地屈孕酮10mg。  
 辅料列表  
 片芯：一水乳糖、玉米淀粉、羟丙甲纤维素、无水胶态二氧化硅、硬脂酸镁  
 包衣膜：

处方	药品颜色	组成
2mg 雌二醇	砖红色	羟丙甲纤维素、滑石粉、二氧化钛 (E171)、聚乙二醇 400、氧化铁红 (E172)、氧化铁黑 (E172)、氧化铁黄 (E172)
2mg 雌二醇和 10mg 地屈孕酮	黄色	羟丙甲纤维素、滑石粉、二氧化钛 (E171)、聚乙二醇 400、氧化铁黄 (E172)

### 【性状】

雌二醇片：本品为砖红色薄膜衣片，除去包衣后显白色。  
 雌二醇地屈孕酮片：本品为黄色薄膜衣片，除去包衣后显白色。

### 【适应症】

用于治疗自然或术后绝经所致的围绝经期综合征。

### 【规格】

雌二醇片含雌二醇2mg；  
 雌二醇地屈孕酮片含雌二醇2mg和地屈孕酮10mg。

### 【用法用量】

每日口服1片，每28天为一个疗程。前14天，每日口服1片砖红色片（内含雌二醇2mg），后14天，每日口服1片黄色片（内含雌二醇2mg和地屈孕酮10mg）。

一个疗程28天结束后，应于第29天起继续开始下一个疗程。患者应按照包装上标明的次序每日口服1片。应不间断地持续服药。

在起始治疗和持续治疗绝对相关症状时，应在最短疗程内使用最低有效剂量。

通常治疗应从雌二醇片 / 雌二醇地屈孕酮片复合包装 1/10（雌二醇片含雌二醇1mg，雌二醇地屈孕酮片含雌二醇1mg和地屈孕酮10mg）开始。根据临床疗效，剂量随后可视个体需要而调整。如与雌激素不足相关的不适未被改善时，可增加剂量而使用雌二醇片 / 雌二醇地屈孕酮片复合包装 2/10（雌二醇片含雌二醇2mg，雌二醇地屈孕酮片含雌二醇2mg和地屈孕酮10mg）。

或遵医嘱。

如果患者正在服用周期性或者连续序贯的激素替代治疗药物，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。

如果漏用一次药物，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、腹部疼痛、乳房疼



痛 / 触痛和背痛。在临床试验中观察到以下不良反应（n = 5108）并提供了发生率。\* 将在临床试验中未观察到的，来自于自发报告的不良反应的发生率评估为“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
感染和寄生虫病		阴道念珠菌病	膀胱炎样症状	
良性、恶性及未定性肿瘤			平滑肌瘤体积增大	
血液和淋巴系统疾病				溶血性贫血*
免疫系统疾病			过敏	
精神性疾病		抑郁；神经质	性欲改变	
中枢神经系统疾病	头痛	偏头痛；头晕		脑膜瘤*
眼病				角膜曲率变化*；不能耐受接触镜（隐形眼镜）*
心脏疾病				心肌梗塞
脉管性疾病			静脉血栓栓塞；高血压；外周血管病；静脉曲张	卒中*
胃肠道疾病	腹痛	恶心；呕吐；肠胃胀气	消化不良	
肝胆疾病			肝功能异常（偶尔伴有黄疸，乏力或不适；腹痛）；胆囊疾病	
皮肤和皮下组织疾病		过敏性皮肤反应（如皮疹，风疹，瘙痒）		神经性水肿，结节性红斑*；血管性紫癜；黄褐斑或黑斑，可能停药后持续存在*
肌肉骨骼和结缔组织疾病	背部疼痛			腿部痛性痉挛*
生殖系统和乳房疾病	乳房疼痛/触痛	月经不调（包括绝经后出血；子宫出血；月经过多，月经过少/停经，月经不调，痛经；盆腔疼痛；宫颈分泌物性状和量发生变化	乳房增大；经前期综合征样症状	
全身性疾病和给药部位反应		身体虚弱（虚弱，乏力，不适）；周围性水肿		
需调查者		体重增加	体重减少	

### 乳腺癌

- 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。
- 雌激素单药治疗使用者中风险增加低于雌激素 - 孕激素联合治疗使用者中观察到的风险增加。
- 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：

前瞻性流行病学研究的大型荟萃分析 妇女 (BMI 27 kg/m <sup>2</sup> ) 使用 5 年后估计的乳腺癌增加风险				
开始 HRT 的年龄 (岁)	5 年治疗期间 (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	
<b>只使用雌激素进行 HRT 治疗</b>				
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/m<sup>2</sup>) 的基线发病率

### 妇女 (BMI 27 kg/m<sup>2</sup>) 使用 10 年后估计的乳腺癌增加风险

开始 HRT 的年龄 (岁)	10 年治疗期间 (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
<b>只使用雌激素进行 HRT 治疗</b>			
50	26.6	1.3	7.1
<b>联用雌激素 - 孕激素</b>			
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/m<sup>2</sup>) 的基线发病率

### 美国 WHI 研究 - 5 年后使用乳腺癌增加的风险

年龄范围 (岁)	5 年的时间内，安慰剂组每 1000 名妇女中的发病率	风险比和 95% 置信区间	5 年治疗期间 1000 名接受 HRT 治疗的患者中增加的病例 (95% CI)
<b>CEE 只接受雌激素治疗</b>			
50 - 79	21	0.8 (0.7 - 1.0)	-4 (-6 - 0)*
<b>CEE+MPA 联用雌激素和孕激素 ‡</b>			
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，在接受治疗最开始后的 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

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

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

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 - 5 年后使用 VTE 增加的风险

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

\* 在没有子宫的妇女中进行的研

### 冠状动脉疾病

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

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 - 5 年后使用后合并的缺血性卒中\* 增加的风险

年龄范围 (岁)	5 年的时间内，安慰剂组每 1000 名妇女中的发病率	风险比和 95% 置信区间	每 1000 名接受 HRT 治疗超过 5 年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、恶性和未定性肿瘤：  
 雌激素依赖性良性和恶性肿瘤，如子宫内膜癌、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  
 代谢性和营养疾病：高甘油三酯血症  
 神经系统疾病：疑似痴呆症，舞蹈病，癫痫加重  
 血管病：动脉血栓栓塞  
 胃肠道疾病：胰腺炎（患有高甘油三酯血症的女性患者）  
 皮肤和皮下组织疾病：多形性红斑  
 肾脏和泌尿疾病：尿失禁  
 生殖系统和乳房疾病：纤维囊性乳腺疾病，子宫颈糜烂  
 先天性、家族性和遗传疾病：卟啉症加重  
 调查：全身体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（如子宫内膜癌）
- 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脏病史
- 卟啉症
- 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，包括成像技术，如乳房 X 线检查，应按现行认可的筛查惯例并随临床个体需要而调整。

### 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
  - 有血栓性疾病危险因素（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
  - 肝脏疾病（如肝腺瘤）
  - 糖尿病伴或不伴血管病变
  - 胆结石
  - 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，长期使用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持续联合使用雌激素和孕激素进行治疗，能避免增加此风险。

在中国注册临床试验中，雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装 2/10 组中见 1 例单纯性子宫内腺增生 (1/61 例)，对照组中（结合雌激素 0.625mg + 醋酸甲羟孕酮 2mg）见 1 例单纯性子宫内腺增生 (1/60 例)。

### 出血类型

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间后发生，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恶变。

### 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，乳腺癌升高的风险取决于采用 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，显著低于使用雌激素 - 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 疗法第一年较早以后更易发生 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/m<sup>2</sup>），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。对所有术后病人均应谨慎考虑 VTE 的预防措施以防术后发生 VTE。当选择性手术后可能需长时间静止不动时，应考虑在术前 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（只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，进行的结果化对照临床试验表明，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）更常见于使用过伐雌醇成分药品（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，使用过伐雌醇成分药品（如CHC）的女性中也观察到ALT升高。对于使用伐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，因此在与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**

- 雌激素可能导致液体滞留，因此应仔细观察心脏功能和肾功能不全患者。
- 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，因罕见报道称某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。
- 雌激素增加甲状腺球蛋白（TBG）水平，通过蛋白结合碘（PBI）测定法发现循环甲状腺素总量升高，T4水平（通过柱状或放射测定）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-l-抗胰岛素，血浆铜兰蛋白）。
- 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。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P<sub>450</sub>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/抗滴毒药（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。
- 恩替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）更常见于使用伐雌醇成分药品（如CHC）的女性。对于使用含伐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，因此在与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。	地屈孕酮是一种有效的孕激素；试验的所有剂量均具有可接受的出血模式，表现为与育龄期内月经出血模式相当的低发生率；所有联合治疗组总体安全性和耐受性特征均非常令人满意。	6个疗程 28天/疗程	367名年龄为39岁至63岁的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；子宫内腺安全性；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；子宫内腺组织学结果证实，所有四种序贯的复方芬吗通®治疗组的子宫内腺安全性非常好；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；所有四种序贯的复方芬吗通®治疗的安全性及耐受性均良好。	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腺安全性的研究	根据子宫内腺组织学结果，2mg雌二醇联合10mg地屈孕酮的序贯治疗安全性非常好；应用上述联合治疗时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；上述复方制剂的总体安全性和耐受性特征非常好。	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（分析的人群）
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	2mg雌二醇序贯联合10mg地屈孕酮在降低热潮红次数和强度方面的疗效均非常好，且与安慰剂治疗相比具有统计学意义；0.5/10mg联合与1/10mg联合治疗的结果均良好，但与安慰剂并无显著的差异；所有三种活性剂量组的综合安全性和耐受性特征均非常令人满意。	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	对子宫内腺安全性；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	通过子宫内腺组织学结果确定，两种治疗的子宫内腺安全性良好；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；两种联合治疗的综合安全性和耐受性特征均非常令人满意。	1年	150名年龄为43岁至64岁的绝经后女性（分析人群）

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.102.5013	对子宫内腺安全性剂量范围、骨质疏松症预防效果和出血模式和安全性/耐受性的一项双盲、前瞻性、随机、多中心研究	通过子宫内腺组织学结果确定，1mg雌二醇联合5mg、10mg或20mg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；所有二种联合治疗的综合安全性和耐受性特征均非常令人满意。	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，对生活质量项目和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的周期性出血控制，并具有较低的间断性出血发生率；两种治疗方案的耐受性均良好。	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评分法为治疗前后绝经期征候群的疗效考察指标，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脂雌二醇（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）和血脂雌二醇（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、脂代谢和尿常规检查结果，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、乳房和体重，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，仅有一例子宫内腺轻度增生。

**【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，雌激素水平升高会增加子宫内膜增生和子宫内膜癌的风险。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膜增生和子宫内膜癌的风险。

**【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：

参数	雌二醇2mg			
	E2	E1	参数	E1S
C <sub>max</sub> （pg/ml）	103.7（48.2）	622.2（263.6）	C <sub>max</sub> （ng/ml）	25.9（16.4）
C <sub>min</sub> （pg/ml）	48（30）	270（138）	C <sub>min</sub> （ng/mL）	5.7（5.9）
C <sub>9h</sub> （pg/ml）	68（31）	429（191）	C <sub>9h</sub> （ng/mL）	13.1（9.4）
AUC <sub>0-24</sub> （pg* <i>h</i> /ml）	1619（733）	10209（4561）	AUC <sub>0-24</sub> （ng* <i>h</i> /ml）	307.3（224.1）

- 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。

- 清除: 口服后，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10mg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<sub>max</sub>值中位数分别为0.75和1.75 h。地屈孕酮和DHD随时间变化的总药量暴露量（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）是在人细胞质中经羟酮还原酶1c（AKR1c）催化。除这种胞内代谢外，还存在于细胞色素P450同工酶（CYP）（几乎完全为CYP3A4）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<sub>max</sub>比值为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。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。

- 清除 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6.4L/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°C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/PVDC或覆有铝箔的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：H20150345

**【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



1135339