



1137363

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（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强烈负的相关性，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

- 雌激素可能导致体液潴留，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。
- 雌激素增加甲状腺球蛋白（TGB）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TGB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）和抗真菌药（如利福平、利福布汀、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药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）。

【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。

【临床药理】
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 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化合物。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观分布容积较大，约22000L。地屈孕酮和DHD的蛋白结合率超过90%。

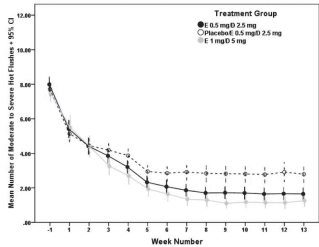
- 代谢：
口服地屈孕酮后，快速代谢为 DHD。主要活性代谢产物DHD的血药浓度达峰时间与地屈孕酮相似。DHD的血浆浓度水平显著高于原形药物。DHD与地屈孕酮的AUC和C_{max}的比值分别为25和20。地屈孕酮和DHD的终末半衰期均约为15小时。所有代谢产物的共同特征均为保留4,6-二烯-3-酮的结构以及不存在17α-羟基化。因此地屈孕酮不具有雌激素和雄激素活性。

- 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在原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理学参数，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）。

图. 中度至重度潮热平均次数的日平均值, 按治疗周 (LOCF)



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：
活性组分为合成的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，除可见骨骼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。免胚胎-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：Wegalaan 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