



戊酸雌二醇片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告语

无论是否与孕激素合用,雌二醇均不得用于心血管疾病或痴呆症的二级预防。[参见【注意事项】]
女性健康倡议(WHI)研究中,绝经后女性(年龄为50至79岁)口服结合雌激素(CEE 0.625mg)与醋酸甲羟孕酮(MPA 2.5mg)为期5年的治疗期间,与安慰剂对比,降低了腰骨骨折,和结直肠癌风险;

女性健康倡议(WHI)研究中绝大多数受试者超重或肥胖,这可能会增加受试者的乳腺癌风险。有激素补充治疗既往史女性的浸润性乳腺癌风险增加,而初次治疗者5-7年内无统计学意义的风险增加。

女性健康倡议(WHI)研究中的亚组分析表明:对于60岁以下,绝经10年内没有心血管疾病的女性受试者,使用激素补充治疗不会引起早期损害,并能降低冠心病的发病率和死亡率。增加70岁以上女性的心肌梗死,卒中、肺栓塞和下肢深静脉血栓栓塞风险。(参见【禁忌】和【注意事项】)

女性健康倡议记忆研究(WHIMS)是WHI的一项子研究;该研究报告称,在年龄大于等于65岁的绝经后女性中,与安慰剂相比,单用结合雌激素进行为期5.2年的治疗以及口服结合雌激素加醋酸甲羟孕酮进行为期4年的治疗,期间痴呆症的发生风险出现升高。这一发现不适用于较年轻的绝经后早期女性。(参见【注意事项】)

在WHI研究中,未研究口服结合雌激素与醋酸甲羟孕酮的其它剂量,亦未研究雌激素和孕激素的其它处方及剂型,目前尚未有充足证据来比较风险是否等同。没有理由强制性限制激素补充治疗使用期限。是否继续激素补充治疗取决于具有充分知情权的医患双方的审慎决定,并视患者个体化的特殊治疗目的和对总体风险与收益的客观评估而定。激素补充治疗应该控制在最低有效剂量。

【药品名称】

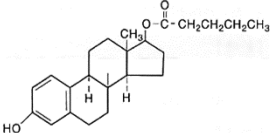
通用名称: 戊酸雌二醇片
商品名称: 补佳乐® ProgyNova®
英文名称: Estradiol valerate tablets
汉语拼音: Wusuan Ciferchun Pian

【成份】

本品主要成份及其化学名称为:

戊酸雌二醇: 1, 3, 5(10) - 雌三烯-3, 17β-二烯-17-戊酸酯

其化学结构式为:



分子式: C₂₇H₄₂O₃

分子量: 356.50

【性状】

本品为淡黄色糖衣片,除去包衣后显白色。

【适应症】

与孕激素联合使用建立人工月经周期中用于补充主要与自然或人工绝经相关的雌激素缺乏;血管舒缩性疾病(潮热),生殖泌尿道营养性疾病(外阴阴道萎缩,性交困难,尿失禁)以及精神性疾病(睡眠障碍,衰弱)。

【规格】

1mg

【用法用量】

口服给药。

剂量根据个体调整,一般每日一片。

根据临床情况,调整个体所需的剂量:一般而言,出现乳房发胀,易激惹的感觉表明剂量太高。如果选择的剂量尚未缓解雌激素缺乏的症状,必须增加剂量。

戊酸雌二醇片1mg可以根据下面的治疗方案给药:

• 间断治疗(周期性)连续20-25天后,中断所有治疗5-6天,在这一期间内将会发生撤退性出血。

• 连续性,无任何治疗中断。

对于做过子宫切除手术的妇女,如果在停药期间内出现雌激素缺乏症状的再次显著的反应,提示可能适于给予连续性,非周期性的治疗。

对于没有切除子宫的妇女,每个周期必须加用至少12天的孕激素治疗,以防止出现雌激素引起的子宫内膜过度增生。

使用孕激素的序贯治疗必须按照下列方案进行:

• 如果以连续性给予治疗,推荐每月至少服用12天的孕激素。

• 如果以间断方式给予治疗,至少在雌激素治疗的最后12天内给予孕激素治疗。在这,在每个周期的停药期间内,不给予任何激素

治疗。

在两种情况下,孕激素治疗停止后可能发生出血。

应该定期(每6个月)进行利弊权衡再评估,以便在需要时调整或放弃治疗:

- 在整个戊酸雌二醇片1mg治疗期间,或由其他激素治疗转换为戊酸雌二醇片1mg,或
- 就医。

【不良反应】

与HRT相关的严重不良反应同时在【注意事项】列出。

在下表按照MedDRA系统器官分类(MedDRA SOCs)列出了HRT制剂使用者曾报告过的不良反应。

系统器官分类	常见 (≥1/100, <1/10)	少见 (≥1/1,000, <1/100)	罕见 (<1/1,000)
免疫系统疾病		过敏反应	
代谢与营养性疾病	体重增加 体重降低		
精神系统疾病		情绪低落	焦虑 性欲减退 性欲增加
神经系统	头痛	眩晕	偏头痛
眼部疾病		视觉障碍	不耐受隐形眼镜
心脏疾病		心悸	
胃肠道疾病	腹痛,恶心	消化不良	气胀,呕吐
皮肤和皮下组织疾病	皮疹,瘙痒	结节性红斑,荨麻疹	多毛症,痤疮
骨骼肌和结缔组织疾病			肌肉痛性痉挛
生殖系统和乳房疾病	子宫/阴道出血,点滴出血	乳房疼痛 乳房触痛	痛经 阴道分泌物 类经前综合征 乳房增大
全身性疾病及给药部位状况		水肿	疲劳

* 本表中使用了最合适MedDRA(版本8.1)术语对某一反应及其同义语和相关的情况进行了描述。

在有遗传性血管水肿的妇女中,外源性雌激素可能诱导或加重血管性水肿症状(见【注意事项】)。

除了列在【注意事项】中的不良反应,下列不良反应在口服不同HRT制剂的使用者中曾有报导:

- 下述严重不良反应非常罕见,但大多数已被观察到。为谨慎起见,如出现下列任何一种情况,最好中止治疗:
 - 心血管意外和栓塞
 - 胆汁淤积性黄疸
 - 良性乳腺疾病,子宫肿瘤(如纤维瘤增加)
 - 肝腺瘤;可能引起意外的腹腔内出血
 - 乳腺癌:应检查以排除垂体腺瘤

【禁忌】

下面所列的任何一种情况存在时,不应开始激素替代治疗(HRT)。如果在HRT用药过程中出现下列任何一种情况,应立即停药。

- 妊娠和哺乳
- 未确诊的阴道出血
- 已知或可疑乳腺癌
- 已知或可疑受性激素影响的癌前病变或恶性肿瘤
- 现有或既往有肝脏肿瘤病史(良性或恶性)
- 重度肝脏疾病
- 急性动脉血栓栓塞(如心肌梗死,中风)
- 活动性深静脉血栓形成,血栓栓塞性疾病,或有记录的这些疾病的病史
- 静脉或动脉血栓栓塞高危因素
- 重度高甘油三酯血症
- 对活性成份或任何辅料过敏

【注意事项】

开始治疗前,在决定患者治疗的个体利益/风险时,应考虑下列提到的所有情况/风险。

在使用HRT时,如果发现有任何禁忌症以及以下情况,必须立即停止治疗。

- 如果首次出现偏头痛或异常严重的头痛,或有其它可能是脑血管阻塞的先兆症状时
- 妊娠期间或以前使用性激素时首次发生的胆汁淤积性黄疸或胆汁淤积性瘙痒,出现复发
- 出现或者怀疑出现血栓症状

在以下情况或危险因素出现或恶化时,应该再次进行个体利益/风险分析,并考虑停止治疗的可能必要性。

对于具有多种危险因素或单独危险因素特别严重的妇女应考虑血栓形成的协同风险可能增加。这种增加的风险大于危险因素简单叠加的风险,在风险效益评估为负的情况下,激素替代治疗产品不应该应用。

• 静脉血栓栓塞

随机对照研究和流行病学研究均表明,形成静脉血栓栓塞(VTE)的相对风险增加,如深静脉血栓或肺栓塞。因此给有VTE风险的妇女进行激素替代治疗(HRT)前应与学生者商量以仔细权衡利弊。

公认的VTE危险因素包括个人史,家族史(直系亲属在相对较早的年龄时发生过VTE可能提示有遗传倾向)及重度肥胖。VTE的风险也随着年龄的增长而增加。静脉血栓在VTE中的可能作用没有定论。

长时间制动、较大的摔期或创伤后手术、或严重外伤时,VTE的风险可以暂时增加。根据其具体情况和制动时间,应考虑暂时停用HRT。

• 动脉血栓栓塞

持续使用结合雌激素(CEE)和醋酸甲羟孕酮(MPA)的两项大规模临床试验表明,冠心病(CHD)的危险性在治疗第一年可能增加,并且此后无益处。一项单独使用CEE的大规模临床试验表明,年龄50-59岁的妇女中CHD发生率有潜在的降低,但在所有研究人群中无绝对的益处。CEE单独用药或与MPA联合用药的两个大规模临床试验中,观察到作为次要观察指标的卒中的风险增加率为30~40%。不能确定其他HRT产品或非口服给药途径的产品是否可观察到上述结果。

• 胆囊疾病

已知雌激素可以增加胆结石的发生。某些妇女在雌激素治疗期间易发生胆囊疾病。

• 痴呆

使用含有CEE制剂的临床研究中有限的证据表明,在65岁或65岁以上的妇女中使用激素治疗很可能增加痴呆发生的风险。在其他的研究中观察到,绝经早期开始激素治疗可能降低这种风险。不能确定其他的HRT产品是否有类似的发现。

肿瘤

• 乳腺癌

临床观察报告表明,使用HRT治疗几年的妇女诊断发现发生乳腺癌的风险增加。这些发现可能是由于早期的诊断,对先前存在的肿瘤生长的促进性效应,或二者综合作用的结果。

超过50个流行病学研究,大部分的研究中,乳腺癌诊断总体相对风险的评价在1-2之间。

治疗时间延长,相对风险增加。对于单纯雌激素产品,相对风险可能降低或不变。

单独使用CEE或联合MPA持续使用的两个大规模随机对照临床研究表明,使用HRT治疗6年后,风险评估为0.77(95%CI: 0.59-1.01)或1.24(95%CI: 1.01-1.54)。尚不知道其他的HRT产品是否有类似的风险增加。

在如自然绝经期的推迟、饮酒及肥胖中可观察到相似的乳腺癌的诊断风险增加。

停止HRT治疗几年后,增加的风险消失。

大部分的研究已报告,在当前或近期进行HRT治疗的患者中出现的肿瘤比未进行HRT治疗的患者中出现的肿瘤比程度更高。乳腺外扩散的数据不具有结论性。

HRT 增强乳房 X 线照相术成像的强度，在一些病例中，这可能会对乳腺癌的放射学检测产生不利的影响。

• 子宫内膜癌

长期使用无对抗的雌激素会增加发生内膜增生或内膜癌的风险。研究表明，在治疗中加入适当的孕激素，可以消除这种风险。

• 卵巢癌

一项流行病学研究发现，长期（超过 10 年）接受孕激素替代疗法（ERT）的妇女卵巢癌的风险稍有增加，然而 15 项研究的荟萃分析没有发现接受 ERT 的妇女风险增加。因此不清楚 ERT 对卵巢癌的影响。

• 肝脏肿瘤

使用激素，如戊酸雌二醇片中所含的成分后，在罕见病例观察到肝脏良性肿瘤，甚至在更罕见的病例观察到肝脏恶性肿瘤。在个别病例，这些肿瘤导致充血性肝腹内出血。如果发生上腹痛、肝肿大或腹腔内出血的特征，鉴别诊断应考虑肝脏肿瘤。

• 其它情况

尚未确定使用 HRT 与发生临床高血压之间的一般关系。有报道，使用 HRT 的妇女血压轻微升高，但有临床意义的升高罕见。然而，一般如果个别病例使用 HRT 期间发生持续性的有临床意义的高血压，应考虑停止 HRT。

非重度的肝功能异常，包括高胆红素血症如 Dubin-Johnson 综合征或 Rotor 综合征，均需密切监测并应定期检查肝功能。一旦出现肝功能指标的恶化，应停止 HRT。

甘油三酯中度升高的妇女需要特别的监测。这些妇女使用 HRT 可能会使甘油三酯的水平进一步升高，从而有发生急性胰腺炎的危险。

虽然 HRT 可能对外周胰岛素抵抗和糖耐量有影响，但糖尿病患者使用 HRT 时通常不需要改变治疗方案。但对使用 HRT 的糖尿病妇女应仔细监测。

某些患者在使用 HRT 时可以发生雌激素刺激的不良副作用，如异常的子宫出血。治疗期间发生频繁或持续异常的子宫出血时应进行子宫内窥镜检查。

在雌激素的影响下，子宫平滑肌瘤（肌瘤）的体积可能增大。如果观察到这种情况，应中止治疗。

如果在治疗过程中子宫内窥镜检查被激活，建议中止治疗。

对于患有泌乳素瘤的患者应进行密切的医学监测（包括定期泌乳素水平测定）。

偶尔发生黄褐斑，尤其是有妊娠黄褐斑病史的妇女。有黄褐斑倾向的妇女，在使用 HRT 期间应避免阳光或紫外线照射。

有报告在使用 HRT 时以下情况可能发生或恶化。虽然与使用 HRT 有关的证据不是结论性的，有以下情况的妇女在接受 HRT 时仍应被仔细监测：
癫痫
良性乳腺疾病
哮喘
偏头痛
咳嗽
耳硬化症
系统性红斑狼疮
小舞蹈病

在有遗传性血管水肿的妇女中，外源性雌激素可能诱发或加重血管性水肿症状。

• 特殊人群

肝功能损害患者

本品未对肝功能损害患者进行特定研究。本品禁用于严重肝脏疾病妇女（见【禁忌】）。

肾功能损害患者

本品未对肾功能损害患者进行特定研究。已有数据未显示需要对这一人群进行剂量调整。

• 医学检查/咨询

在开始或重新使用 HRT 前，应该按照禁忌和注意事项全面询问病史并进行体格检查，并定期复查。这些检查的频率和内容，应根据已建立的临床规范进行，并根据每一位妇女的具体情况进行调整，但一般应包括盆腔器官。这些检查包括常规宫颈细胞学，腹部、乳腺和血压。

• 配伍禁忌

不适用

• 使用/操作指导

无

• 对驾驶和机械操作能力的影响

未观察到。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

戊酸雌二醇不能用于妊娠及哺乳期妇女。如果在戊酸雌二醇治疗期间怀孕，应立即停止治疗。

围体激素用于避孕和激素替代治疗的大规模流行病学研究显示，妊娠前使用这类激素的妇女，其新生儿出生缺陷的风险没有增加，妊娠早期意外服用这些药物也没有致畸作用。

少量性激素可以在人体乳汁中分泌。

【儿童用药】

戊酸雌二醇片不用于儿童和青少年。

【老年用药】

没有数据显示对于老年患者需要调整剂量。65 岁及 65 岁以上妇女应用请参见【注意事项】。

【药物相互作用】

开始 HRT 时，应停用激素类避孕药，如果需要，应建议患者采用非激素类的避孕措施。

• 与药物的相互作用

长期使用肝酶诱导药物（如几种抗抑郁药和抗微生物药）能加快性激素的清除并可能降低其临床疗效。已确定肝酶诱导特性的药物有乙内酰胺，巴比妥酸盐，卡马西平，卡马西平和利福平，可疑的药物有奥卡西平，托吡酮，非尔氨酮和灰黄霉素。最大的酶诱导作用一般在用药 2-3 周后见到，但这种作用在药物治疗停止后可持续至少 4 周。

在罕见病例中已观察到，同时使用某些抗生素（如布洛芬和四环素）时会出现雌二醇水平的下降。

一些经过牢固结合的物质（如扑热息痛），在吸收过程中竞争性抑制结合系统从而可能增加雌二醇的生物利用度。

由于对糖耐量有影响，个别病例的口服降糖药或胰岛素的用量会发生改变。

• 与酒精的相互作用

使用 HRT 期间快速摄入酒精可导致血液循环中雌二醇水平的升高。

• 与实验室检查的相互作用

性甾体激素的使用可以影响生化指标，如肝酶，甲状腺，肾上腺和肾功能，血浆（载体）蛋白水平如皮质类固醇结合球蛋白以及脂蛋白/脂蛋白比，碳水化合物代谢指标及凝血与纤溶指标。

【药物过量】

急性毒性研究未提示意外服用多个日治疗剂量药物有发生急性不良反应的危险。

【药理毒理】

药理学特性

药物治疗组：天然和半合成雌激素，单方制剂

ATC 代码：G03CA03

戊酸雌二醇片含有雌激素戊酸雌二醇，是人体天然雌激素 17 β -雌二醇的前体。

使用戊酸雌二醇片期间不会抑制排卵，也基本不影响内源性雌激素的生成。

更年期时，卵巢雌二醇分泌的减少及最终消失，导致体温调节的不稳定，引起伴随睡眠障碍及多汗的潮热，以及伴有阴道干燥，性交困难和尿失禁症状的泌尿生殖道萎缩。经常提到的但特异性较低的部分更年期综合征症状为诸如心绞痛、心悸、易怒、神经质、乏力、注意力不能集中、健忘、性欲丧失和关节肌肉疼痛等。激素替代治疗（HRT）可以减轻绝经妇女的许多雌激素缺乏的症状。

采用适量的雌激素的 HRT，如戊酸雌二醇片，可以减少骨吸收，延缓或阻止绝经后的骨丢失。当 HRT 中止时，骨量降低的速度与刚绝经时相仿。无证据提示 HRT 使骨量恢复到绝经前的水平。HRT 对皮肤胶原含量及皮肤厚度也有积极的作用，并能延迟皮肤皱纹的形成。

HRT 改变了脂质谱。它降低了总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇，并且可以增加高密度脂蛋白胆固醇及甘油三酯的水平。这种代谢效应应在某种程度上可以被加入的孕激素抵消。

对于有完整子宫的妇女，推荐在一个雌激素替代方案中，如戊酸雌二醇片，加用一种孕激素，每周至少 10 天。这可减少这些妇女子宫内膜增生的危险及伴随的腺瘤危险。尚未显示在一个雌激素替代方案中加用一种孕激素会干扰雌激素对已批准的适应症的疗效。

观察性研究和妇女健康倡议（WHI）研究表明：在使用结合孕激素联合醋酸甲羟孕酮（MPA）进行 HRT 治疗的绝经后妇女中，结肠癌发病率降低。单独使用结合孕激素的妇女健康倡议（WHI）研究中，未观察到类似的风险降低。尚不知道其他的 HRT 产品是否有类似的发现。

临床前安全性资料

雌二醇的毒理特征已为人所熟知。除了已经在其它部分的资料外，目前不再可提供给处方医师的临床前资料。

• 致癌性

重复给药的毒理学研究，包括致癌性的研究结果没有显示与人类使用相关的特殊风险。然而，必须牢记性激素能够促进一些激素依赖性组织和肿瘤的生长。

• 胚胎毒性/致畸性

戊酸雌二醇的生殖毒理学研究没有提示潜在

的致畸性。由于戊酸雌二醇的使用不会造成非生理性的戊酸雌二醇血浆浓度，因此该制剂未显示对于胎儿有风险。

• 致突变性

关于 17 β -雌二醇的体外和体内研究没有提示致突变的潜在性。

【药代动力学】

• 吸收

戊酸雌二醇吸收迅速而且完全。在吸收和首次通过肝脏的过程中，类固醇分解为雌二醇和戊酸。同时，雌二醇进一步代谢为雌酮、雌三醇和硫酸雌酮。口服戊酸雌二醇后，只有约 3% 的雌二醇得到生物利用。食物不影响雌二醇的生物利用度。

• 分布

服药后通常 4-9 小时达到雌二醇的最高血清浓度，约为 15pg/ml。服药后 24 小时内血清雌二醇浓度下降至约 8pg/ml。雌二醇与白蛋白和性激素结合球蛋白（SHBG）结合。血浆中未结合的雌二醇约为 1-1.5%，与 SHBG 结合的部分为 30-40%。

雌二醇在单次静脉给药后的表现分布容积约为 1L/kg。

• 代谢

外源性给予戊酸雌二醇的酯分解后，药物的代谢遵循内源性雌二醇的生物转化途径。雌二醇主要在肝脏代谢，但在也在肝外，如肠道、肾、骨骼肌及靶器官代谢。这些过程包括雌酮、雌三醇、儿茶酚雌激素及这些化合物的硫酸盐、葡萄糖醛酸酯化物的形成，这些物质的雌激素活性明显降低，或甚至无雌激素活性。

• 清除

单次静脉内给药后，雌二醇的总血清清除率显示高度的变异性，范围在 10-30ml/min/kg。一定量的雌二醇代谢产物可以分泌到乳汁中，进入所谓的肝肠循环。最终的雌二醇代谢产物主要以硫酸盐及葡萄糖醛酸酯化物的形式从尿液中排出。

• 稳态情况

多次给药后观察到，血清雌二醇水平较单次剂量时约高 2 倍。雌二醇浓度的平均值在 15pg/ml（最低水平）-30pg/ml（最高水平）之间。雌酮作为一个低雌激素活性的代谢产物，血清浓度约升高 8 倍。硫酸雌酮浓度约升高 150 倍。停用戊酸雌二醇片后 2-3 天内，雌二醇、雌酮浓度恢复到治疗前的水平。

【贮藏】

30°C 以下保存。

置于贮藏所有药物，勿使儿童触及。

【包装】

铝箔和聚氯乙烯透氧膜组成的水泡眼包装（边缘热封）。

21 片/盒。

【有效期】

60 个月

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20100066

【批准文号】

进口药品注册证号：H20120368

药品批准文号：国药准字 J20130009

【生产企业】

企业名称：DELPHARM Lille S.A.S.

生产地址：Z.I.de Roubaix-Est, Rue de Toufflers 59390 Lys-Lez-Lannoy, 法国

电 话：00 33 20 20 82 11

传 真：00 33 20 20 86 11

【分包装企业】

企业名称：拜耳医药保健有限公司广州分公司

生产地址：中国广州经济技术开发区友誼路 103 号

邮政编码：510730

电 话：00 86 20 3718 5114

传 真：00 86 20 8221 4681

热线：400-810-0360

Estradiol valerate tablets - CC0510

85155873 312

拜耳 Bayer