

核准日期：2007年 3月28日
修改日期：2017年 4月10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：Ci'erchun Pian/Ci'erchun Diqyuntong Pian Fuhe baozhuang

【成份】

本品为复方制剂，其组份为：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。

辅料列表

片芯：一水乳糖、羟丙甲纤维素、玉米淀粉、无水硅胶、硬脂酸镁
包衣膜：

处方	药片颜色	组成
1mg雌二醇	白色	二氧化钛（E171）、羟丙甲纤维素、聚乙二醇400
1mg雌二醇和10mg地屈孕酮	灰色	二氧化钛（E171）、氧化铁黑（E172）、聚乙烯醇、聚乙二醇 3350、滑石粉

【性状】

雌二醇片：本品为白色薄膜衣片，除去包衣后显白色。
雌二醇地屈孕酮片：本品为灰色薄膜衣片，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】

白色片为雌二醇片1mg。
灰色片为雌二醇地屈孕酮片（雌二醇1mg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片白色片（内含雌二醇1mg），后14天，每日口服1片灰色片（内含雌二醇1mg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，应不间断的持续服药。

在起始治疗和持续治疗绝经相关症状时，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。根据临床症状，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。

【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 = 4929）并提供了发生率。* 临床试验中未观察到自发报告的非预期不良反应，频率评估为“罕见”：

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	十分罕见 <1/10,000 包括个案报道
感染和寄生虫病		阴道念珠菌病	膀胱炎样症状		
新生物良性、恶性			平滑肌瘤增大		
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*	舞蹈病
眼病				不能耐受接触镜（隐形眼镜）*； 角膜曲率变陡*	
心脏疾病				心肌梗塞	
脉管性疾病			高血压；外周血管病；静脉曲张； 静脉血栓栓塞	卒中*	
胃肠道疾病	腹痛	恶心；呕吐； 腹胀（包括胃肠胀气）	消化不良		
肝胆疾病				肝功能改变；有时伴乏力或不适； 黄疸和腹痛；胆囊疾病	
皮肤和皮下组织疾病		过敏性皮肤反应（包括皮疹；风疹；瘙痒）		黄褐斑或黑斑，可能停药后持续存在*； 多形性红斑； 结节性红斑； 紫癜， 神经性水肿	
肌肉骨骼和结缔组织疾病	背部疼痛	腿部级性痉挛			
生殖系统、性器官和乳房疾病	乳房疼痛/胀痛	月经失调（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		
先天性和家族性/遗传性疾病					卟啉症加重
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/减少			

乳腺癌

大量流行病学研究和一项随机安慰剂对照试验，即妇女健康倡议（Women’s Health Initiative，WHI）发现：正在或最近使用HRT疗法的患者，乳腺癌总体风险随HRT治疗年数的延长而增加。

对于单一雌激素替代疗法，在重新分析51项流行病学研究(其中>80%的人使用单一雌激素替代疗法)和一项流行病学研究，即百万妇女研究（Million Women Study,MWS）的原始资料后，得出结果相似的使用者乳腺癌相对危险度（RR），分别为1.35 (95%CI 1.21-1.49)和1.30 （95%CI 1.21-1.40）。

对于联合雌激素和孕激素的HRT疗法，已有多个流行病学研究报道称使用者乳腺癌总体风险高于单用雌激素者。

MWS报道，相对于从未使用HRT疗法者，使用不同种类的雌激素-孕激素联合HRT疗法者的乳腺癌风险（RR = 2.00, 95%CI: 1.88-2.12）都高于单用雌激素(RR = 1.30, 95%CI: 1.21-1.40) 或替勃龙 (RR=1.45; 95%CI: 1.25-1.68)的患者。

WHI试验报道，与安慰剂相比，所有使用雌激素-孕激素联合HRT疗法（CEE+MPA）者5.6年后乳腺癌的风险为1.24 (95%CI 1.01-1.54)。

根据MWS和WHI试验所计算出的乳腺癌绝对危险如下：

MWS基于发达国家中已知的乳腺癌平均发病率推测：

➢ 每1,000名50-64岁从未使用HRT疗法的女性中约有32例被诊断为乳腺癌

➢ 每1,000名正在或最近使用HRT疗法的同龄患者中，新增的乳腺癌病例数为

➢ 单一雌激素替代疗法使用者

- 0-3例(最佳估计值， best estimate = 1.5) 5年使用期
 - 3-7例(最佳估计值= 5) 10年使用期
- 雌激素和孕激素联合替代疗法使用者
- 5-7例(最佳估计值= 6) 5年使用期
 - 18-20例(最佳估计值= 19) 10年使用期

WHI试验中随访50-79岁女性5.6年后，因雌激素-孕激素联合HRT（CEE+MPA）疗法导致新增8例浸润性乳腺癌/10,000女性年。

根据试验资料的计算结果可认为：

➢ 安慰剂组中每1,000名女性，

- 5年内将约有16例被诊断为侵袭性乳腺癌

➢ 雌激素-孕激素联合HRT（CEE+MPA）组中每1,000名女性，新增病例数将为

- 0-9例(最佳估计值= 4) 5年使用期

女性不论在什么年龄(45-65岁之间)开始HRT疗法，她们的乳腺癌新增病例数大致相同

- 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。
- 只使用雌激素治疗的患者所升高的风险均显著低于雌激素-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】)。
- 提供了最大的随机分组安慰剂对照实验（WHI研究）和最大的流行病学研究（MWS）的结果

百万妇女研究-使用5年后估计的乳腺癌增加风险

年龄范围（岁）	5年治疗期间1000名未接受HRT治疗的患者中增加的病例†	风险比* ‡	5年治疗期间1000名接受HRT治疗的患者中增加的病例（95% CI）
		只使用雌性激素进行HRT治疗	
50 - 65	9 - 12	1.2	1 (-2 (0 - 3)
		联用雌激素-孕激素	
50 - 65	9 - 12	1.7	6 (5 - 7)

†整体风险比。风险比不是恒定的，但会随着使用持续时间的增加而升高。

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。

美国WHI研究 - 5年使用后乳腺癌增加的风险

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）
		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，在接受治疗最开始的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。

子宫内腺癌

留有完整子宫的女性患子宫内腺增生过长和子宫内腺癌的风险随使用不加孕激素的雌激素治疗时间的延长而增加。根据流行病学研究的资料，50-65岁不使用HRT疗法的女性，子宫内腺癌最佳风险估计值约为5例/1,000人。不加孕激素的雌激素使用者患子宫内腺癌的风险取决于治疗时间和雌激素剂量而不使用HRT疗法者大2-12倍不等。单一雌激素疗法中添加孕激素后能大大降低所增加的风险。

绝经后有子宫的妇女；

与没有接受HRT治疗的妇女相比，每1000名有子宫的绝经后妇女的发病率为5名。

在有子宫的妇女，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(见【注意事项】)的风险。

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岁到65岁之间妇女中，增加的发病例数为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。

[†]在发达国家中相对于基线的发病率。

[‡]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。

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。

静脉曲张栓塞

即腿部或盆腔的深静脉血栓和肺栓塞，在激素替代疗法使用者中较不使用HRT疗法者更常见。详见【禁忌】和【注意事项】。

HRT治疗可导致静脉血栓栓塞（VTE）如：深静脉血栓或肺栓塞发生的相对风险升高。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研究的结果如下：

WHI研究 - 5年使用后深静脉血栓增加的风险

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治疗的患者中增加的病例
		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)

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】)。

缺血性中风

单用雌激素或联用雌激素-孕激素治疗可能导致缺血性中风发生的相对风险升高。在接受HRT治疗的过程中，出血性中风的风险不增加。

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年使用后合并的缺血性中风*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
50 - 59	8	1.3 (1.1 - 1.6)	3 (1 - 5)

与雌激素/孕激素治疗有关的其它不良反应：

良性、恶性和原因不明的肿瘤：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（见【禁忌】）。

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：痴呆、舞蹈症或癫痫可能（见【注意事项】)。

血管病：静脉血栓栓塞，动脉血栓栓塞，详见【禁忌】和【注意事项】。

胃肠道疾病：胰腺炎（患有糖尿病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

肾脏和泌尿系统疾病：尿失禁

生殖系统和乳房疾病：乳腺疾病、子宫颈糜烂

先天性、家族性和遗传疾病：卟啉病加重

调查：全身性增加甲状腺激素水平

[‡]在没有子宫的妇女中进行的研

⁴缺血性和出血性中风未区分

【禁忌】

已知对本品活性组分或任何赋形剂过敏。

- 患有或疑似患有乳腺癌；有乳腺癌史
- 已知或疑有其他激素依赖性肿瘤（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过长
- 有特发性静脉血栓栓塞（深静脉栓塞，肺栓塞）史
- 已知的易栓症（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（如心绞痛、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

【注意事项】

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1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，其收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护士。检查项目，包括乳房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。

需监测的疾病

若正患有下列任何一种疾病，或以前出现过，和/或妊娠期或在既往激素治疗时病情加重者，该患者应被密切监测。必须考虑到这些疾病可能在雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装治疗期间复发或加重，尤其是：

- 子宫肌瘤或子宫内腺异位症
- 血栓栓塞史或有相关危险因子(见下)
- 有雌激素依赖性肿瘤的危险因子，如乳腺癌1级遗传-高血压
- 肝脏疾病(如肝脏腺瘤)
- 糖尿病伴或不伴血管病变
- 胆石症
- 偏头痛或(重度)头痛
- 系统性红斑狼疮
- 子宫内腺增生过长史(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

子宫内腺增生过长和子宫内腺癌

长期单一使用雌激素使子宫内腺增生过长和子宫内腺癌的风险增高(见【不良反应】)。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。非子宫切除的女性，每个周期至少增加用12天的孕激素能大大降低此风险。

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过长（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过长（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

1111043

回后才发生，或治疗停止后仍持续存在，则应调查出原因，可包括子宫内脱活检以排除子宫内腺癌变。

乳腺癌

一项随机安慰剂对照试验，即女性健康倡议(Women’s Health Initiative, WHI)，和多个流行病学研究，包括百万妇女研究（Million Women Study, MWS），都已报道了多年使用雌激素，雌激素-孕激素联合或替勃龙作为HRT疗法的女性被诊断为乳腺癌的风险增高(见【不良反应】)。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））和流行病学研究一致发现在使用雌激素和孕激素联合给药治疗治疗的妇女中，大约在3年之后可见乳腺癌的风险增加（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】）。

所有的HRT疗法， 在开始使用的几年里，患者乳腺癌的额外风险会变得明显并随治疗时间延长而升高，但在停止治疗后几年内（最多5年）会回复至基线水平。

MWS发现， 结合型雌激素 (CEE) 或雌二醇 (E2) 在序贯联合或持续联合任何一种孕激素后均使患者的乳腺癌相对风险度变大，且不同给药途径间未见差异。

WHI研究中，乳腺癌的发生与所使用的连续联合使用结合型雌激素和醋酸甲羟孕酮（CEE+MPA）相关，与安慰剂组相比，这些乳腺癌体积稍有增大且更常有局部淋巴结转移。

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线检测。

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。 一项随机对照试验和多个流行病学研究发现， HRT疗法使用者的VTE风险比不使用者高2-3倍。预计不使用HRT疗法者5年内的VTE病例数，在50-59岁女性中约为3例/1,000人， 60-69岁女性中约为8例/1,000人。预计健康女性使用HRT疗法5年里新增VTE病例数为： 50-59岁女性中为2-6例(最佳估计值=4)/1,000人， 60-69岁女性中为5-15例(最佳估计值=9)/1,000人。 HRT疗法第一年里较以后更易发生VTE。

- 通常公认的VTE危险因素包括个人史或家族史，重度肥胖(体重指数， Body Mass Index >30 kg/m²) 和系统性红斑狼疮 (SLE)。 静脉曲张在VTE中是否起作用尚无一致看法。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（只有有一定比例的易栓缺陷是通过筛查确定的）。如果易栓缺陷一经识别在家庭成员中鉴别出血栓症或缺陷是“严重的”(如抗凝血清，蛋白S，或C蛋白不足或缺陷的组合)，应禁止使用HRT。
- 有VTE史或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。如有个人或密集的血栓栓塞家族史或复发性自然流产应给予调查以排除血栓形成倾向体质。 HRT疗法在这些病人中应被视为禁忌，除非已经彻底评估了血栓形成倾向的危险因子或已开始抗凝治疗。对那些早已开始抗凝治疗的女性需仔细考虑使用HRT疗法的受益-风险。
- 长时间静止不动、重伤或大手术可能会使VTE的风险暂时升高。对所有术后病人均应谨慎考虑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，尤其是腹部或下肢骨科手术，如有可能应考虑在术前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。

- 如果妇女正在接受抗凝剂疗法的治疗， 则应对HRT治疗的效益风险进行仔细的考察。
- 如果使用HRT疗法后出现静脉血栓栓塞则应停药。 应告之患者，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。

冠心病(CAD)

随机对照试验未发现连续联合使用结合型雌激素和MPA对心血管的益处。 2项大规模临床试验(WHI和HERS，即心脏和雌激素/孕激素替代研究)显示在HRT治疗使用的第一年里，心血管病发病率可能增加且没有总体益处。 其它HRT产品在心血管病发病率或死亡率方面的随机对照试验资料有限，因此尚不肯定上述结果是否也同样适用于其它HRT产品。

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， 没有证据显示需要防止出现心肌梗死。

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病例数在健康妇女中是非常低的，接近于绝经期健康妇女，但是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的风险没有升高。

卒中

一项大规模随机临床试验(WHI-试验)发现，作为次要结果，健康女性连续联合使用结合型雌激素和MPA治疗期间，缺血性卒中的风险增加。 预计非HRT使用者5年内， 50-59岁女性的卒中病例数约为3例/1,000人， 60-69岁女性约为11例/1,000人。 预计使用结合型雌激素和MPA 5年的女性， 50-59岁使用者中新增病例数0-3例（最佳估计=1）/1,000人， 60-69岁使用者中新增病例数1-9例（最佳估计= 4）/1,000人。尚不明确上述结果是否也适用于其它HRT产品。 使用雌激素-孕激素联合给药和仅使用雌激素进行治疗，缺血性中风的发生风险增加。 相对风险不会随着年龄或绝经时间而有改变。 然而，由于中风的基线风险与年龄呈现强烈的相关性，因此使用HRT的妇女中发生中风的整体风险随年龄而升高（见【不良反应】）。

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治疗的妇女在5年使用内患有卵巢癌的风险有微小增加，停用后此风险逐渐减小。 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】）。尚不明确是否长期使用联合HRT疗法时卵巢癌的风险不同于单一使用雌激素类产品。

其它疾病

- 雌激素可能导致液体潴留，因此应仔细观察心功能或肾功能不全患者。应密切观察终末期肾功能不全患者，因为本品中活性成分的循环浓度可见升高。
- 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血压血脂症的女性，因曾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。
- 雌激素增加甲状腺素结合球蛋白(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(通过柱状或免疫测定)或T3水平(通过放免)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甾体类性激素水平分别升高。游离或生物活性激素浓度不变。其它血浆蛋白可能升高(血管紧张素原/肾素底物， alpha-1-抗胰高素， 血浆铜蓝蛋白)。
- 目前对改善认知功能尚无定论。 WHI试验中有证据提示女性65岁以后开始使用连续联合CEE和MPA者，患痴呆的风险很可能增加。尚不明确这结果是否也适用于年纪较轻的绝经后女性或其它HRT产品。
- 患有罕见的遗传性半乳糖不耐症、原发性肠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，建议围绝经期病人使用非激素类避孕措施。

【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酶的药物的合用，如抗抑郁药(如苯巴比妥，卡马西平，苯妥英)和抗感染药(如利福平，利福布汀，奈韦拉平，依法韦伦)可使雌激素代谢增加。
 - 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。

目前无已知的与地屈孕酮相互作用的药物。

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、头痛、腹痛、困倦/疲劳和药物过敏性出血症状。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	两项研究的组合包括：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。	所有剂量均具有可接受的出血模式。表现为与育龄期月经出血模式相当的周期性出血模式以及非周期性出血的低发生率。	6个疗程 28天/疗程	367名年龄为39岁至63岁、非子宫切除的绝经后女性
H102.5005	对腰骨骨和髋骨矿物质密度、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年后腰骨骨和髋骨中均出现临床相关的且具有统计学意义的BMD升高的。所有组均出现HDL升高和LDL降低；子宫内腺组织学证实，所有四种序贯的复方芬吗通®治疗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；所有开始周期期性出血的天数和持续时间的规律性非常高。	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	雌二醇-孕激素联合治疗对子宫内腺安全性的研究为轻度，且持续时间较短。	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	2 mg雌二醇序贯联合10 mg地屈孕酮在降低热潮红次数和强度方面的疗效与安慰剂治疗相比具有统计学意义； 0.5/1.0 mg联合与1/1.0 mg联合治疗的结果并无显著的差异。	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确定，两种治疗均可减少绝经后症状。	1年	150名年龄为43岁至64岁的绝经后女性(分析人群)
H.102.5013	对子宫内腺安全性剂量范围、骨质疏松症预防效果、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，1 mg 雌二醇联合5 mg、 10 mg或20 mg地屈孕酮的安全性非常好；在腰骨骨和髋骨中，均出现BMD具有临床意义和统计学意义的升高； 闭经率良好。	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，并具有较低的不间断性出血发生率。	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评分法作为治疗前后绝经期候群群的疗效考察指标，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)可显著升高绝经后期女性雌二醇浓度（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功能、脂代谢和血尿常规检查结果，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、乳腺和体重，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

本品活性成份为合成的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，雌激素水平升高将会增加子宫内腺增生和癌症的风险。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腺增生的风险。

【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的微粒化雌二醇(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。

参数	雌二醇1mg		参数	E1S
	E2	E1		
C _{max} (pg/mL)	71 (36)	310 (99)	C _{max} (ng/mL)	9.3 (3.9)
C _{min} (pg/mL)	18.6 (9.4)	114 (50)	C _{min} (ng/mL)	2.099 (1.340)
C _{av} (pg/mL)	30.1 (11.0)	194 (72)	C _{av} (ng/mL)	4.695 (2.350)
AUC _{0-∞} (pg·h/mL)	725 (270)	4767 (1857)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	112.7 (55.1)

- 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46-69%与性激素结合球蛋白（SHBG）结合。

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。

■ 消除：

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 h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：

口服后，地屈孕酮被迅速吸收，T_{max}在0.5至2.5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7.8 mg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。

参数	地屈孕酮10mg	
	D	DHD
C _{max} (ng/mL)	2.54 (1.80)	62.50 (33.10)
C _{min} (ng/mL)	0.13 (0.07)	3.70 (1.67)
C _{av} (ng/mL)	0.42 (0.25)	13.04 (4.77)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	9.14 (6.43)	311.17 (114.35)

■ 分布：

静脉给予地屈孕酮后，地屈孕酮的稳态分布容积约为1400 L。超过90%以上的地屈孕酮和DHD与血浆蛋白结合。

■ 代谢：

口服地屈孕酮后，快速代谢为DHD。主要活性代谢产物20α-二氢地屈孕酮（DHD）的峰值出现在给药后1.5小时。与母体药物相比，DHD的血浆浓度水平远高于前者。DHD与地屈孕酮的AUC和C_{max}的比值分别为40和25。地屈孕酮和DHD的终末半衰期分别在5到7小时和14到17小时之间。在未发生17-α-羟基化作用时，所生成的代谢产物均保留4,6-二烯-3-酮的结构。以上结果说明地屈孕酮不具有雌激素和雌激素活性。

■ 清除：口服剂量在2.5到10 mg的范围内，单次和多次用药的药代动力学表现为线性模式。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10 mg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。

【贮藏】

30℃以下原包装内保存。

【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：JX 20130310

【批准文号】进口药品注册证号：H20150346

【生产企业】

公司名称： Abbott Healthcare Products B.V.

公司地址： C.J. van Houtenlaan 56, 1381 CP Weesp, The Netherlands 荷兰

电话号码： +31 294 47 70 00

传真号码： +31 294 41 39 06

生产厂： Abbott Biologicals B.V.

生产地址： Veerweg 12, 8121 AA OLST, the Netherlands 荷兰

【国内联系方式】

公司名称： 雅培贸易（上海）有限公司

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

电话号码： 021-23204200

传真号码： 021-63346311