



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：Cī'ērchun Pīan/Cī'ērchun Dīqūyǔntóng Pīan Fēn mǎ tōng

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

**【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】**  
 砖红色片为雌二醇片2mg。  
 黄色片为雌二醇地屈孕酮片（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。

**【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
<b>感染和寄生虫病</b>		阴道念珠菌病	膀胱炎样症状		
<b>新生物良性、恶性和未定性者（包括囊肿和血肉）</b>			平滑肌瘤增大		
<b>血液和淋巴系统疾病</b>				溶血性贫血	
<b>免疫系统疾病</b>			过敏反应		
<b>精神性疾病</b>		抑郁；神经质	性欲改变		
<b>神经系统疾病</b>	头痛	偏头痛；头晕		孕激素依赖性肿瘤（如脑腺瘤*）	舞蹈病
<b>眼病</b>				角膜曲率变陡；不能耐受接触镜（隐形眼镜）	
<b>心脏疾病</b>				心肌梗塞	
<b>脉管性疾病</b>			高血压；外周血管病；静脉曲张；静脉血栓栓塞*	卒中*	
<b>胃肠道疾病</b>	腹痛	恶心；呕吐；腹胀（包括胃肠胀气）	消化不良		
<b>肝胆疾病</b>			肝功能改变；有时伴乏力或不适；黄疸和腹痛；胆囊疾病	风险比 <sup>‡</sup>	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>皮肤和皮下组织疾病</b>		过敏性皮肤反应；皮疹；风疹；瘙痒		神经性水肿；多形性红斑；结节性红斑；紫癜；黄褐斑或黑斑，可能停药后持续存在	1.2 1-2 (0-3)
<b>骨骼肌肉结缔组织和骨病</b>	背部疼痛	腿部痛性痉挛			1.7 6 (5-7)
<b>生殖系统和乳房疾病</b>	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；经前期综合征症状		1.2 1 (1-1.5)
<b>先天性和家族性遗传性疾病</b>					1.2 (1.0-1.5) +4 (0-9)
<b>全身性疾病和给药部位反应</b>		身体虚弱（虚弱、乏力、不适）；周围性水肿			+4 (0-9)
<b>需调查者</b>		体重增加/减少			

\* 详细信息见下  
**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) 或孕勃龙 (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測：  
 > 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以认为：  
 > 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-孕激素合用并用药的患者。  
 ● 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 <sup>1</sup>	风险比 <sup>‡</sup>	5年治疗期间1000名接受HRT治疗的患者中增加的病例（95% CI）
50 - 65	9 - 12	1.2	1-2 (0-3)
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）
50 - 79	21	CBB 只接受雌激素治疗 0.8 (0.7 - 1.0)	+4 (-6 - 0) <sup>‡</sup>
50 - 79	17	CBB+MPA 联用雌激素和孕激素 <sup>‡</sup>	+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。  
**子宫肌瘤**  
 留有完整子宫的女性患子宫肌瘤增生过长和子宫内膜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，子宫内肌瘤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肌瘤的风险取决于治疗时间和雌激素剂量而比不使用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肌瘤(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肌瘤的风险增加是，在每1000名年龄处于50岁到65岁之间妇女中，增加的发病病例数为5到55个病例。  
 在每个周期中至少12天内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肌瘤的风险（风险比为1.0 (0.8-1.2)）。

1 在发达国家中相对于基线的发病率。  
 2 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。

**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**  
 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接受接受HRT治疗的第一年发生(见【注意事项】)。WHI研究的结果如下：

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
50 - 59	7	1.2 (0.6 - 2.4)	1 (-3 - 10)
50 - 59	4	2.3 (1.2 - 4.3)	5 (1 - 13)

**只口服雌激素<sup>‡</sup>**  
**口服联用雌激素-孕激素**

**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-孕激素治疗可以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年后使用后合并的缺血性中风<sup>‡</sup> 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，如子宫内膜癌、卵巢癌。  
 乳腺体积增大

**免疫系统疾病：**系统性红斑狼疮  
**代谢性和营养性疾病：**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】）。  
**血管症：**动脉血栓栓塞；与未使用HRT的女性相比，使用HRT的女性中静脉血栓栓塞，如腿部或盆腔深静脉血栓或肺栓塞的发病率较高。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、家族性和遗传性疾病：**叶淋病加重  
**调查：**全身性增加甲状腺激素水平

长期单一使用雌激素使子宫内肌瘤增生过长和子宫内膜癌的风险增高(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肌瘤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例单纯性子宫内肌瘤增生过长（1/61例），对照组中（结合雌激素0.625mg+醋酸甲羟孕酮2mg）见1例单纯性子宫内肌瘤增生过长（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间后才发生，或治疗停止后仍持续存在，则应调查出血原因，可包括子宫内脱落活以排除子宫内肌瘤恶化。



FRONT

Black (15% - 100%)

1111044\_d2

