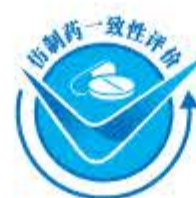


核准日期:2024年02月06日
修改日期:2024年02月23日 2025年02月19日
2025年03月22日



沐宜通®

地屈孕酮片说明书

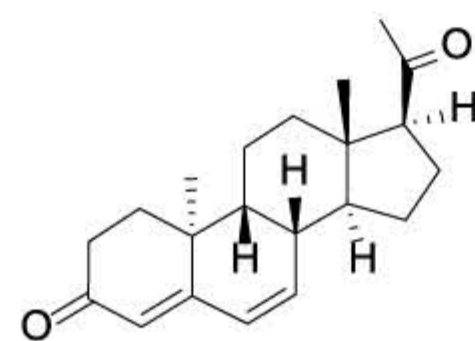
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称:地屈孕酮片
英文名称:Dydrogesterone Tablets
汉语拼音:Diquyuntong Pian

【成份】

本品主要成份为地屈孕酮。
化学名称:9β,10α-孕烷-4,6-二烯-3,20-二酮
化学结构式:



分子式:C₂₁H₂₈O₂
分子量:312.45

辅料包括:乳糖(一水合物)、玉米淀粉、胶态二氧化硅、硬脂酸镁、羟丙甲纤维素、薄膜包衣预混剂(胃溶型)。

【性状】

本品为白色薄膜衣片,除去包衣后显白色。

【适应症】

地屈孕酮可用于治疗内源性孕酮不足引起的疾病,如

- 痛经
- 子宫内腺异位症
- 继发性闭经
- 月经周期不规则
- 功能失调性子宫出血
- 经前期综合征
- 孕激素缺乏所致先兆性流产或习惯性流产
- 黄体不足所致不孕症

用于辅助生殖技术中的黄体支持

【规格】

10mg

【用法用量】

痛经

从月经周期的第5至25天,每日2次,每次口服地屈孕酮1片(以地屈孕酮计10mg)。

子宫内腺异位症

从月经周期的第5至25天,每天口服地屈孕酮2-3次,每次口服地屈孕酮1片(以地屈孕酮计10mg)。

功能性出血

止血的剂量

每次口服地屈孕酮1片(以地屈孕酮计10mg),每日2次,连续5-7天。

预防出血的剂量

从月经周期的第11至25天,每次口服地屈孕酮1片(以地屈孕酮计10mg),每日2次。

闭经

从月经周期的第1至25天,每日服用雌二醇,每天一次,从月经周期的第11至25天,联合用地屈孕酮,每天2次,每次1片(以地屈孕酮计10mg)。

经前期综合征

从月经周期的第11至25天,每日口服地屈孕酮2次,每次1片(以地屈孕酮计10mg)。

月经不规则

从月经周期的第11至25天,每日口服地屈孕酮2次,每次1片(以地屈孕酮计10mg)。

先兆流产

起始剂量为1次口服4片地屈孕酮(以地屈孕酮计40mg),随后每8小时服1片地屈孕酮(以地屈孕酮计10mg)至症状消失。

习惯性流产

每日口服地屈孕酮2次,每次1片(以地屈孕酮计10mg)至怀孕20周。

内源性孕酮不足导致的不孕症

月经周期的第14至25天,每日口服地屈孕酮1片(以地屈孕酮计10mg),治疗应至少持续6个连续的周期,建议在怀孕的前几个月里连续采用该方法治疗,剂量应参照习惯性流产治疗剂量或遵医嘱。

用于辅助生殖技术中的黄体支持

从取卵当天开始,每日口服地屈孕酮3次,每次1片(以地屈孕酮计10mg),即每日地屈孕酮30mg,如果确认妊娠,连续服用直至孕12周(即从取卵当日起10周)。

【不良反应】

临床试验中接受地屈孕酮治疗适应症但未使用雌激素的患者报告的最常见不良反应是阴道出血、乳房疼痛/压痛、恶心、腹痛、月经失调、偏头痛/头痛。

不良反应及其发生频率如下表所示,数据来源涵盖了以地屈孕酮进行对症治疗且没有联用雌激素的临床试验(n=3,483),在两项公司申办的地屈孕酮用于辅助生殖技术治疗中黄体支持的干预性临床试验(n=1036),以及来源于自发报告的不良反应:频率基于最保守的方法计算。

MedDRA系统器官分类	非常常见 ≥1/10	常见 ≥1/100, <1/10	不常见 ≥1/1,000, <1/100	罕见 ≥1/10,000, <1/1,000
良性,恶性和未指明的肿瘤(包括囊肿和息肉)				孕激素相关肿瘤变大(如脑膜瘤)*
血液和淋巴系统疾病				溶血性贫血*
精神疾病			抑郁情绪	
免疫系统疾病				过敏反应
神经系统疾病		偏头痛/头痛	眩晕	嗜睡
胃肠道功能紊乱		恶心、呕吐、腹痛		
肝胆疾病			肝功能损伤(黄疸、虚弱或乏力、腹痛)	
皮肤和皮下组织疾病			过敏性皮炎(如皮炎、瘙痒症、荨麻疹)	血管性水肿*
生殖系统和乳腺疾病	阴道出血	月经紊乱(包括月经不规则,月经过多、月经过少/闭经、痛经和不规则月经周期),乳房疼痛/压痛		乳房肿胀
全身性疾病和给药部位状况				水肿
研究调查			体重增加	

*自发报告的,但尚未在临床试验中观察到的不良反应已被归入“罕见”,其依据是发生频率预测的95%置信区间的上限不高于3/x,其中x=3,483(临床试验受试者总例数)。

【禁忌】

- 已知对本品的有效成分或任何辅料过敏者。
- 已知或疑有孕激素依赖性肿瘤。
- 已知或疑有性激素相关的恶性肿瘤。
- 不明原因阴道出血。
- 严重肝功能障碍,或有严重的肝脏疾病史,只要是肝功能值尚未恢复正常者;肝脏肿瘤(现病史或既往史)、Dubin Johnson 综合征、Potor 综合征、黄疸。
- 妊娠期或应用性激素时产生或加重的疾病或症状,如严重瘙痒症、阻塞性黄疸、妊娠期疱疹、卟淋症和耳硬化症。
- 如确诊为人工流产或自然流产,则应停止用于辅助生殖技术中的黄体支持。
- 联合疗法中雌激素与孕激素(如地屈孕酮)联用时的禁忌。

【注意事项】

在启用地屈孕酮治疗功能失调性子宫出血之前,应排除器质性病因。在治疗的头几个月可能发生突破性出血和点滴出血。如果在治疗一段时间之后发生突破性出血和点滴出血,或终止治疗后仍持续出血,那么应进行原因调查,如有必要,进行子宫内膜活检以排除子宫内膜恶性肿瘤。地屈孕酮治疗期间偶见肝功能改变,有时伴临床症状。因此,急性肝病或有肝病史且肝功能未恢复正常患者应慎用地屈孕酮。一旦出现严重肝损害时应停用本药。如果首次使用时发生以下任何疾病,或在使用过程中恶化,必须考虑停止治疗。

- 特别严重的头痛、偏头痛或可能导致脑缺血的症状。
- 血压显著上升。
- 发生静脉血栓栓塞。

应用于习惯性流产或先兆性流产时,应确定胎儿是否存活,并且在治疗过程中应检查妊娠是否继续及胎儿是否存活。

需要监测的情况

已知可能受性激素影响,妊娠期间或应用性激素期间可能发生或加重的罕见疾病:胆汁淤积性黄疸、妊娠期疱疹、严重瘙痒症、耳硬化症和卟淋症。

有抑郁症病史的患者应密切观察。如果严重的抑郁症复发,地屈孕酮治疗必须停止。

其它情况

患有半乳糖不耐受症、Lapp乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收障碍的罕见遗传性疾病患者不应服用此药。当地屈孕酮用于“在使用雌激素的妇女中预防子宫内腺增生”时的警告和注意事项可参阅雌激素药物产品信息中的警告。地屈孕酮对驾驶和操作机器能力没有影响或影响可忽略。

辅料

本品的辅料中含一水乳糖。患有半乳糖不耐症、Lapp乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收障碍的罕见遗传性疾病患者不应服用此药。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

据统计,大约已有3千5百万妇女应用地屈孕酮进行治疗。虽然难以估计妊娠的数字,但估计约有900万的妊娠患者的胎儿暴露于地屈孕酮(注:这个较高的妊娠暴露是因为在很多国家,地屈孕酮具有妊娠相关适应症)。根据自发报告的监测系统,至今尚无地屈孕酮不能在妊娠期间使用的证据。没有其他有关地屈孕酮使用的流行病学数据。

然而,最近美国的一项病例对照研究(调查了502例尿道下裂患儿和1286例健康对照儿)表明,妊娠前不久或妊娠早期应用孕激素(主要是黄体酮)的母亲,其生育的男孩患有二度/三度尿道下裂的风险至少增加2倍(OR2.2,95%CI为1.0~5.0)。两者间的因果关系尚不清楚,因为妊娠期间需要使用黄体酮的原因可能是尿道下裂潜在的危险因子。地屈孕酮导致尿道下裂的风险不详。

但是,由于大鼠和人体之间代谢的主要区别,故已进行的动物研究不足以证明人体中妊娠、胚胎/胎儿或产后发育情况。对人体的潜在风险不详。

有限的动物安全性数据显示地屈孕酮具有延迟分娩的作用,这与其孕激素活性相符合。

哺乳期女性的乳汁中见地屈孕酮的分泌。不能排除对被哺乳儿童的风险。母乳喂养期间不应使用地屈孕酮。

没有证据表明地屈孕酮在治疗剂量下会导致生育力下降。

【儿童用药】

尚无地屈孕酮在初潮前人群中的使用经验,地屈孕酮在12-18岁青少年中的安全性和有效性证据不充分。

【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】

尚未进行相互作用的研究。

【药物过量】

目前未见过量应用地屈孕酮产生后遗症的报告。地屈孕酮毒性极小,过量可出现恶心、呕吐、嗜睡和眩晕等症状。现有的人体用药过量的资料有限。口服地屈孕酮后(人体最大日服用剂量为360mg)具有良好的耐受性。没有特异性解毒药,应对症治疗。上述信息也适用于儿童中的药物过量。

【临床药理】

药代动力学

口服标记过的地屈孕酮,平均63%随尿排出,72小时内完全清除。地屈孕酮在体内完全被代谢,主要的代谢物是DHD(20α-gesterone),此成分大多以葡萄糖醛酸化物在尿中测得。所有代谢产物的结构均保持4,6-二烯-3-酮的构型而不会产生17α-羟基化,该特性决定了本品无雌激素和雄性化作用。口服地屈孕酮之后,血浆DHD的浓度高于血浆中地屈孕酮原型药的浓度。DHD对地屈孕酮AUC和C_{max}的比值分别为40和25。地屈孕酮口服后被迅速吸收,地屈孕酮和DHD分别在0.5和2.5小时达(T_{max})峰值。地屈孕酮和DHD的平均最终半衰期分别为5~7小时和14~17小时。地屈孕酮与内源性孕激素不同,在尿中不以孕烷二醇形式排出。因此,根据尿中孕烷二醇的排出量仍可测定内源性孕激素的产生。

【药理毒理】

药理作用

地屈孕酮是一种口服可吸收的合成孕激素,可使子宫内膜进入分泌期,从而预防由雌激素诱导的子宫内膜增生和/或癌变增加的风险。地屈孕酮不具有雌激素、雄激素、合成代谢和皮质类固醇性质。

地屈孕酮不抑制排卵,所以育龄女性使用地屈孕酮期间仍可能怀孕。在有子宫的绝经后女性中,雌激素替代物导致子宫内膜增生和癌风险增加。加用孕激素可以预防这一额外风险。

毒理研究

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0、1、10和100mg/kg b.i.d.,100mg/kg b.i.d.组中观察到轻微母体毒性,与整个治疗期间一过性摄食量减少和饮水量增多有关,该组中骨骼骨化的变异例数明显增多,认为在性质上不是不良反应,除此之外,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0、30、90和150mg/kg b.i.d.,≥30mg/kg b.i.d.时观察到母体毒性,均观察到体重减轻,摄食量和饮水减少。150mg/kg组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颈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用人用剂量下暴露量(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.时观察到初期体重减轻和妊娠期延长,观察到大部分雄性子代明显的乳头和尿道下裂伴不育,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用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,未产生致癌性证据。小鼠在36mg/kg剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)约为用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)约为用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°C保存。

【包装】聚氯乙烯固体药用硬片和药用铝箔包装。每盒1板,每板20片。

【有效期】36个月

【执行标准】YBH00172024

【批准文号】国药准字H20243163

【药品上市许可持有人】

企业名称:江苏和晨药业有限公司
注册地址:江苏省连云港经济技术开发区花果山大道567号-10号楼
邮政编码:222069
联系方式:0518-80639661
网 址:http://hechenpharm.com/

【生产企业】

企业名称:江苏和晨药业有限公司
生产地址:江苏省连云港经济技术开发区花果山大道567号-10号楼
邮政编码:222069
网 址:http://hechenpharm.com/