

核准日期:2024年02月06日
修改日期:2024年02月23日

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:Diquyington Pian

【成份】

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



分子式: C₂₁H₃₀O₂
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、薄膜包衣剂(丙酮型)。

【性状】

本品为白色薄膜衣片,除去包衣呈白色。

【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
- 子宫内膜异位症
- 继发性闭经
- 月经周期不规律
- 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
- 黄体不全所致不孕症
- 用于辅助生殖技术中的黄体支持

【规格】

10mg

【用法用量】

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

子宫颈息肉切除术

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

功能与用途

止痛的出血
每次口服地屈孕酮片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,每次口服地屈孕酮片1片(以地屈孕酮计10mg),每日2次。

月经

从月经周期的第1至25天,每日口服地屈孕酮片,每天一次,从月经周期的第11至25天,联合用地屈孕酮片,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,每日口服地屈孕酮片2次,每次1片(以地屈孕酮计10mg)。

月经不规律

从月经周期的第11至25天,每日口服地屈孕酮片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片地屈孕酮片(以地屈孕酮计40mg),随后每8小时口服1片地屈孕酮片(以地屈孕酮计10mg)至症状消失。

习惯性流产

每日口服地屈孕酮片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,每日口服地屈孕酮片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经周期连续采用该治疗方案,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,每日口服地屈孕酮片3次,每次1片(以地屈孕酮计10mg),每日口服地屈孕酮片30mg,如确认妊娠,连续服用直至孕12周(可从怀孕当天接受10周)。

【不良反应】

在临床试验中接受地屈孕酮治疗但并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治疗且没有服用雌激素的临床试验(n=3,483),在两项公司自己的地屈孕酮用于辅助生殖技术治疗中黄体支持的临床试验(n=1036),以及来源于自发报告的不良反:应频率基于保守的估计剂。

MedDRA系统器官分类	非常罕见 ≥1/10	罕见 ≥1/100, <1/10	不常见 ≥1/1,000, <1/100	罕见 ≥1/10,000, <1/1,000
泌尿系统 和内分泌系统 (包括肾上腺)			孕激素类似物紊乱 (大剂量雄激素*)	
血液和淋巴系统疾病			溶血性贫血*	
精神障碍		抑郁情绪		
心血管系统疾病				
神经系统损害	偏头痛/头痛	眩晕	嗜睡	
胃肠道紊乱 腹痛	恶心、呕吐、腹痛			
肝脾疾病		肝功能障碍(轻度、中度或重度、血清)		
妊娠和产下组 妊娠并发症		过度嗜睡、孕吐 (包括孕吐、孕吐)	血栓性静脉炎*	血栓性静脉炎*
月经紊乱(包括月经不规律、月经过多、月经过少、闭经、经前综合征、经间期出血、乳房疼痛/压痛、乳溢)				乳房胀痛
生殖系统和乳腺疾病 阴道出血				水肿
全身性疾病和感染 体征和状况				
研究用途			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”,其依据是发生率或频率的95%置信区间的上限不高于3%,其中n=3,483(临床试验受试者数据)。

【禁忌】

- 已知对本品的有效成分或任何辅料过敏者。
- 已知或疑似有雌激素依赖性肿瘤。
- 已知或有雌激素相关的恶性肿瘤。
- 不明原因阴道出血。
- 严重肝肾功能障碍,或有严重的肝脏疾病史,只要是肝功能尚未恢复正常者;肝脾肿大(无症状或既往史)、Dubin Johnson 综合征、Potter 综合征、黄疸。
- 妊娠期或应用性激素时产生或加重的疾病症状,如严重痤疮、阻塞性黄疸、妊娠糖尿病、哮喘和耳硬化症。
- 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】

- 在服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流血。如果在治疗一段时间后之后发生突破性出血和点滴流血,或终止治疗后仍持续出血,那么应进行原因调查,如有必要,进行子宫内窥镜活检以排除子宫内器质性肿瘤。
- 地屈孕酮治疗期间可能出现副作用,有时伴有临床症状。因此,急性肝病或有肝病史且肝功能尚未恢复正常者患者应避免服用地屈孕酮。一旦由地屈孕酮引起副作用应停用本品。
- 如果每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定期检查是否继续及胎儿是否存活。

重要监测的情况

已知可能受性激素影响,妊娠期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、妊娠期糖尿病、严重痤疮、耳硬化症和白内障。

有既往病史的患者应密切观察,如果严重的抑郁复发,地屈孕酮治疗必须停止。

其它情况

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类药物信息中的提示。

地屈孕酮对驾驶和操作机械能力没有影响或影响可忽略。

辅料

本品辅料中含有一次乳糖。
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】

估计大约已有3-5万妇女用地屈孕酮进行治疗,虽然难以估计妊娠的数字,但估计约900万的妊娠暴露于地屈孕酮(注:这个较高的妊娠暴露量因为在很多国家,地屈孕酮具有与雌激素相当适应症)。根据自发报告的系统,至今尚无地屈孕酮可能危害妊娠期间使用的证据,最近有其他地屈孕酮应用的流行病学数据。

然而,最近在美国的一项病例对照研究(调查了502例早期流产和1286例对照剂)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/度尿道下裂的风险似乎增加约2.25倍(OR为1.0),两者的原因关系尚不清楚,因为妊娠期间需要使用黄体酮的原因可能掩盖尿道下裂的危险因素。与对照剂导致尿道下裂的预防不符。

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、分娩/胎儿或产后发育情况。对人体的风险不确定。

有限的动物安全性数据提示地屈孕酮具有延迟分娩的作用,这与孕激素活性相符合。

哺乳乳期内的乳汁中可见地屈孕酮的分泌,不能排除对被哺乳儿的感染。哺乳期间应用性激素可能干扰泌乳。

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使用的经验,地屈孕酮在12-18岁青少年中的安全性和有效性证据不足。

【老年用药】

用于治疗65岁以上女性的资料尚不充分。

【药物相互作用】

尚未进行相互作用的临床研究。

【药物过量】

目前未见过量应用地屈孕酮产生后遗毒性的报告。地屈孕酮毒性较低,过量可出现恶心、呕吐、嗜睡和头晕等状况。没有人的体内药物过量的资料有。口服地屈孕酮片(人体最大口服剂量为360mg)具有良好耐受性。没有特异性解毒药,应进行对症,上述信息也适用于儿童的药物过量。

【临床药理】

药代动力学

口服给药后的地屈孕酮,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-dihydro-gesterone),此成分大多以葡萄糖醛酸化物在尿液中排出,所有代谢物的结构均保持4,6-二烯-3酮的构型不会产生孕-17α-羟基化,该特性决定了本品无雌激素样活性作用。
口服地屈孕酮后,血药DHD的浓度高于血中地屈孕酮浓度的浓度,DHD对雌孕激素和C₁₇的比值分别为40和20。
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小时达到C_{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,在尿中不以孕酮二形式排出。因此,根据尿中孕二酮的排出量仍可测定内源性孕酮的生成。

【药理学】

药物作用

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腺增生和/或癌变的风险。地屈孕酮不具有雌激素、雄激素、合成代谢和皮质激素活性。

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。在有子宫颈的绝经后女性中,雌激素类药物导致子宫腺癌和卵巢癌风险增加,加用孕激素可以预防这一额外风险。

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腺增生和/或癌变的风险。地屈孕酮不具有雌激素、雄激素、合成代谢和皮质激素活性。

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。在有子宫颈的绝经后女性中,雌激素类药物导致子宫腺癌和卵巢癌风险增加,加用孕激素可以预防这一额外风险。

生殖毒性:大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中,大鼠口服地屈孕酮0.1、1.0和100mg/kg b.i.d.,100mg/kg b.i.d.组中观察到类似母体毒性,与整个治疗期间一过性摄食量减少和饮水量增多有关,该组中胎前中期的胎仔数目增多,认为与性腺上不良反应有关,除此之外,对妊娠胎仔参数无影响。免胚胎-胎仔发育研究试验中,免胚胎口服地屈孕酮0.3、30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,摄食和饮水减少,150mg/kg胎仔和胎盘重量相比对照组降低,小鼠胎仔,孕酮和饮水减少百分化胎仔的百分率轻度升高,27能催生的发生率和其他外 13 胎的发生率升高,这些结果表明母体毒性引起的胎仔发育毒性认为,不是为致畸性的证据。免胚胎-胎仔发育毒性试验未观察到不良发育性(NOAEL)为30mg/kg b.i.d.,观察到地屈孕酮暴露约的人用剂量下暴露量(AUC)的3倍,代谢物中主要是地屈孕酮(DHD)比不良发育性(AUC)低5倍,大鼠围产期毒性试验中,100mg/kg b.i.d.时观察到类似母体毒性妊娠延迟,观察到大部分雄性子代明眼的乳头和乳腺/腺体产生,对母体NOAEL为10mg/kg b.i.d.,F1代发育毒性NOAEL为10mg/kg b.i.d.,主要是黄体酮暴露量约的人用剂量下暴露量的 87 倍。DHD 仅有人体暴露量的 1.3 倍。

致畸性:雌鼠口服地屈孕酮1.6和36mg/kg,连续给药80周,雌大鼠口服地屈孕酮0.6、7.5和36mg/kg,连续给药90周,未产生致畸性证据,小鼠在36mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)均为人用剂量下暴露量的 5.9 倍,大鼠/小鼠/人体暴露量比 6.3 倍,人类30mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)均为人用剂量下暴露量的 196 倍,DHD超过人体暴露量的 7.4 倍。

致畸性:雌鼠口服地屈孕酮1.6和36mg/kg,连续给药80周,雌大鼠口服地屈孕酮0.6、7.5和36mg/kg,连续给药90周,未产生致畸性证据,小鼠在36mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)均为人用剂量下暴露量的 5.9 倍,大鼠/小鼠/人体暴露量比 6.3 倍,人类30mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)均为人用剂量下暴露量的 196 倍,DHD超过人体暴露量的 7.4 倍。

致畸性:雌鼠口服地屈孕酮1.6和36mg/kg,连续给药80周,雌大鼠口服地屈孕酮0.6、7.5和36mg/kg,连续给药90周,未产生致畸性证据,小鼠在36mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)均为人用剂量下暴露量的 5.9 倍,大鼠/小鼠/人体暴露量比 6.3 倍,人类30mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)均为人用剂量下暴露量的 196 倍,DHD超过人体暴露量的 7.4 倍。

致畸性:雌鼠口服地屈孕酮1.6和36mg/kg,连续给药80周,雌大鼠口服地屈孕酮0.6、7.5和36mg/kg,连续给药90周,未产生致畸性证据,小鼠在36mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)均为人用剂量下暴露量的 5.9 倍,大鼠/小鼠/人体暴露量比 6.3 倍,人类30mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)均为人用剂量下暴露量的 196 倍,DHD超过人体暴露量的 7.4 倍。

致畸性:雌鼠口服地屈孕酮1.6和36mg/kg,连续给药80周,雌大鼠口服地屈孕酮0.6、7.5和36mg/kg,连续给药90周,未产生致畸性证据,小鼠在36mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)均为人用剂量下暴露量的 5.9 倍,大鼠/小鼠/人体暴露量比 6.3 倍,人类30mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)均为人用剂量下暴露量的 196 倍,DHD超过人体暴露量的 7.4 倍。

致畸性:雌鼠口服地屈孕酮1.6和36mg/kg,连续给药80周,雌大鼠口服地屈孕酮0.6、7.5和36mg/kg,连续给药90周,未产生致畸性证据,小鼠在36mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)均为人用剂量下暴露量的 5.9 倍,大鼠/小鼠/人体暴露量比 6.3 倍,人类30mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)均为人用剂量下暴露量的 196 倍,DHD超过人体暴露量的 7.4 倍。

致畸性:雌鼠口服地屈孕酮1.6和36mg/kg,连续给药80周,雌大鼠口服地屈孕酮0.6、7.5和36mg/kg,连续给药90周,未产生致畸性证据,小鼠在36mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)均为人用剂量下暴露量的 5.9 倍,大鼠/小鼠/人体暴露量比 6.3 倍,人类30mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)均为人用剂量下暴露量的 196 倍,DHD超过人体暴露量的 7.4 倍。

致畸性:雌鼠口服地屈孕酮1.6和36mg/kg,连续给药80周,雌大鼠口服地屈孕酮0.6、7.5和36mg/kg,连续给药90周,未产生致畸性证据,小鼠在36mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)均为人用剂量下暴露量的 5.9 倍,大鼠/小鼠/人体暴露量比 6.3 倍,人类30mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)均为人用剂量下暴露量的 196 倍,DHD超过人体暴露量的 7.4 倍。

致畸性:雌鼠口服地屈孕酮1.6和36mg/kg,连续给药80周,雌大鼠口服地屈孕酮0.6、7.5和36mg/kg,连续给药90周,未产生致畸性证据,小鼠在36mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)均为人用剂量下暴露量的 5.9 倍,大鼠/小鼠/人体暴露量比 6.3 倍,人类30mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)均为人用剂量下暴露量的 196 倍,DHD超过人体暴露量的 7.4 倍。

致畸性:雌鼠口服地屈孕酮1.6和36mg/kg,连续给药80周,雌大鼠口服地屈孕酮0.6、7.5和36mg/kg,连续给药90周,未产生致畸性证据,小鼠在36mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)均为人用剂量下暴露量的 5.9 倍,大鼠/小鼠/人体暴露量比 6.3 倍,人类30mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)均为人用剂量下暴露量的 196 倍,DHD超过人体暴露量的 7.4 倍。

致畸性:雌鼠口服地屈孕酮1.6和36mg/kg,连续给药80周,雌大鼠口服地屈孕酮0.6、7.5和36mg/kg,连续给药90周,未产生致畸性证据,小鼠在36mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)均为人用剂量下暴露量的 5.9 倍,大鼠/小鼠/人体暴露量比 6.3 倍,人类30mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)均为人用剂量下暴露量的 196 倍,DHD超过人体暴露量的 7.4 倍。

致畸性:雌鼠口服地屈孕酮1.6和36mg/kg,连续给药80周,雌大鼠口服地屈孕酮0.6、7.5和36mg/kg,连续给药90周,未产生致畸性证据,小鼠在36mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)均为人用剂量下暴露量的 5.9 倍,大鼠/小鼠/人体暴露量比 6.3 倍,人类30mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)均为人用剂量下暴露量的 196 倍,DHD超过人体暴露量的 7.4 倍。

致畸性:雌鼠口服地屈孕酮1.6和36mg/kg,连续给药80周,雌大鼠口服地屈孕酮0.6、7.5和36mg/kg,连续给药90周,未产生致畸性证据,小鼠在36mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)均为人用剂量下暴露量的 5.9 倍,大鼠/小鼠/人体暴露量比 6.3 倍,人类30mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)均为人用剂量下暴露量的 196 倍,DHD超过人体暴露量的 7.4 倍。

致畸性:雌鼠口服地屈孕酮1.6和36mg/kg,连续给药80周,雌大鼠口服地屈孕酮0.6、7.5和36mg/kg,连续给药90周,未产生致畸性证据,小鼠在36mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)均为人用剂量下暴露量的 5.9 倍,大鼠/小鼠/人体暴露量比 6.3 倍,人类30mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)均为人用剂量下暴露量的 196 倍,DHD超过人体暴露量的 7.4 倍。