

核准日期：2021年10月26日
修改日期：2021年11月11日 2022年09月23日 2022年11月08日

金舒安® GenSci
金赛药业



地诺孕素片说明书

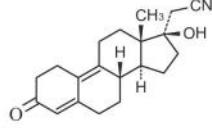
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

- 通用名称：地诺孕素片
- 英文名称：Dienogest Tablets
- 汉语拼音：Dinuoyunsu Pian

【成份】

- 本品活性成份为地诺孕素，其化学名称：17-羟基-3-氧代-19-去甲-17 α -孕甾-4,9-二烯-21-酮



● 分子式： $C_{26}H_{25}NO_2$

● 分子量：311.42

【性状】本品为白色或类白色片。

【适应症】治疗子宫内膜异位症。

【规格】2mg

【用法用量】

- 口服，每日一片，不间断，最好每天同一时间服用，需要时用水服药。本品在餐后或空腹时均可服用。药片必须连续服用，无论是否出现阴道出血。如服用完一盒，即开始服用下一盒，不要间断。可于月经周期的任意一天开始使用本品治疗。

在开始治疗前需停用任何激素避孕方法。如需避孕，应使用非激素避孕法（如屏障避孕法）。

● 漏服药片的管理

在漏服、呕吐和/或腹泻（如果在服药后3~4小时内发生）时，地诺孕素片疗效减弱。在漏服1片或多片的情况下，一旦想起，患者应尽快服用1片，然后应该在第二天按既往服药时间继续服用。因呕吐或腹泻导致药片未能吸收，也应补服一片。

【不良反应】

- 地诺孕素片不良反应在治疗开始后第1个月最为常见，随治疗的持续而逐渐减少。可能出现出血模式的改变，例如点滴出血、不规则出血或闭经。地诺孕素片使用者中已有如下不良反应报告：地诺孕素片治疗过程中报告频率最高的不良反应为头痛（9.0%）、乳房不适（5.4%）、心境抑郁（5.1%）以及痤疮（5.1%）。
- 此外，大部分用地诺孕素片进行治疗的患者出现了月经出血模式的改变。对月经出血模式的评估采用患者日志进行，并使用WHO 90项参考期法进行分析。在用地诺孕素片进行治疗的最初90天内，观察到了以下出血模式（n=290；100%）：闭经（1.7%）、出血次数减少（27.2%）、频繁出血（13.4%）、不规则出血（35.2%）、出血时间延长（38.3%）、正常出血，即非以上任何分类（19.7%）。在第4个参考期期间，观察到了以下出血模式（n=149；100%）：闭经（28.2%）、出血次数减少（24.2%）、频繁出血（2.7%）、不规则出血（21.5%）、出血时间延长（4.0%）、正常出血，即非以上任何分类（22.8%）。但月经出血模式的改变仅被患者偶尔报告为不良反应（见表1：不良反应表）。
- 按MedDRA系统器官分类（MedDRA SOCs）报告的地诺孕素片药物不良反应（ADRs）发生率汇总参见下表。在每个频率组中，按照发生频率递减的顺序列出不良反应。频率定义为常见（≥1/100至<1/10）和不常见（≥1/1,000至<1/100）。频率根据4项临床试验（包括332例患者（100%））的汇总数据得出。

表1：不良反应表（III期临床试验，N=332）

系统器官分类	常见	不常见
血液及淋巴系统疾病		贫血
代谢及营养疾病	体重增加	体重降低、食欲增加
精神疾病	心境抑郁、睡眠障碍、紧张、性欲丧失、情绪改变	焦虑、抑郁、情绪波动
各类型神经系统疾病	头痛、偏头痛	自主神经系统失衡、注意力障碍
眼部疾病		眼干
耳及迷路疾病		耳鸣
心脏疾病		非特异性循环系统疾病、心悸
血管疾病		低血压
呼吸系统、胸及纵膈疾病		呼吸困难
胃肠道疾病	恶心、腹痛、胃肠胀气、腹胀、呕吐	腹泻、便秘、腹部不适、胃肠道炎症、牙龈炎
皮肤及皮下组织疾病	痤疮、脱发	皮肤干燥、多汗症、瘙痒、多毛症、指甲折断、头皮屑、皮炎、异常毛发生长、光敏反应、色素沉着障碍
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	背痛	骨痛、肌肉痉挛、肢体疼痛、肢体沉重感
肾脏及泌尿系统疾病		尿路感染
生殖系统及乳房疾病	乳房不适、卵巢囊肿、潮热、子宫/阴道出血（包括点滴出血）	阴道念珠菌病、外阴阴道干燥、生殖器分泌物、盆腔疼痛、萎缩性外阴阴道炎、乳房硬块、乳房纤维囊性变、乳房硬结
全身性疾病及给药部位各种反应	虚弱状态、易激惹	水肿

- 在一般含地诺孕素的单方制剂中，也报告了如下不良反应：常见：眩晕、发热、肝功能检查值异常，包括AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP 和胆红素升高等。不常见：白细胞减少、嗜睡、麻木、肩周炎、关节痛、乳汁分泌、血糖升高、血胆固醇升高（见【药物相互作用】实验室检查）。
- 青少年骨密度降低风险

在一項非对照的临床试验中，111名青少年女性患者（12-18岁）用地诺孕素片，其中对103名患者测定了骨密度。服药12个月后，约72%的受试者出现腰椎（L2-L4）骨密度降低（见【注意事项】）。

【禁忌】

在以下所列情况下，不应使用地诺孕素片，这些内容部分来自其他孕激素制剂的信息资料。如果在使用地诺孕素片的过程中，出现任何上述情况，则须立即停药。

- 活动性静脉血栓栓塞疾病
- 当前或既往动脉及心血管疾病（如心肌梗死、脑血管意外、缺血性心脏病）
- 出现血管病变的糖尿病
- 当前或既往有肝功能值未恢复正常的重要性
- 当前或既往肝肿瘤（良性或恶性）
- 已知或疑似激素依赖性恶性肿瘤
- 原因不明的阴道出血
- 对活性物质或辅料过敏者
- 对于当前或既往患有重度肝脏疾病的患者，禁用地诺孕素片
- 对于肾功能损害的患者，无数据提示需要进行剂量调整

【注意事项】

因为地诺孕素片是一种单一孕激素制剂，所以可以推测，针对其他单一孕激素制剂的警告及使用注意事项，对于地诺孕素片同样适用。但并非所有的警告及注意事项都以地诺孕素片相应临床研究结果为依据。

如果存在以下疾病/风险因素或其恶化，应评估患者的风险获益，才可开始或继续使用地诺孕素片。

● 严重子宫出血

例如，在患子宫肌瘤或子宫平滑肌瘤的妇女中，子宫出血可能在使用地诺孕素片时加重。如果出血量大或连续不断，可能致贫血（有些病例发生重度贫血）。在发生贫血时，应考虑停用地诺孕素片。

● 出血模式的改变

大部分地诺孕素片治疗患者出现了月经出血模式的改变（参见【不良反应】）。

● 循环系统疾病

根据流行病学研究，很少有证据证明单一孕激素制剂和心肌梗死或脑血管栓塞风险升高之间存在关联。然而，心血管及脑血管事件的风险与年龄增长、高血压及吸烟有明显关联。高血压女性中，单一孕激素药物可略微增加中风的风险。

部分研究表明，单一孕激素药物的使用合并静脉血栓栓塞（深静脉血栓形成、肺栓塞）的风险略微升高，但其升高不具有统计学意义。一般认为静脉血栓栓塞（VTE）风险因素包括：有个人史或家族史（兄弟姐妹或父母相对年轻时发生静脉血栓栓塞）、年龄、肥胖、长期制动、重大手术或严重创伤。在长期制动情况下，最好停止用地诺孕素片（如要进行择期手术，至少提前4周停药），而且完全重新活动2周后才可恢复使用。

必须考虑到产褥期血栓栓塞风险升高。

如已有或疑似动脉或静脉血栓形成症状，应立即停止治疗。

● 肝病

54项流行病学研究的荟萃分析报告指出，目前正在使用口服避孕药（OCs）（主要是雌-孕激素复方制剂）的妇女患乳腺癌的相对风险略有升高（RR=1.24）。这一升高的风险在停用复方口服避孕药（COC）后的10年间逐渐消失。由于乳腺癌在40岁以下妇女中罕见，因此，相对于乳腺癌的总体风险，目前正在使用及近期使用过COC的妇女患乳腺癌的人数增加幅度实际上并不大。单一孕激素药物使用者诊断乳腺癌的风险，可能与COC使用相关乳腺癌风险相似。但是，单一孕激素药物的证据，是以小样本人群为依据，因此，不如COCs的证据确凿。这些研究并未提供因果关系判断的证据。所观察到的风险增加，其原因可能在于：OC使用者乳癌诊断的更早、OC或COC的生物学效应。临幊上，OC使用者中诊断出乳腺癌的分期较未曾使用OC的患者中诊断出的癌症有更为早期的趋势。

激素类药物（如地诺孕素片所含物质）使用者中报告过罕见的肝脏良性肿瘤病例，肝脏恶性肿瘤病例则更罕见。在个别案例中，这些肿瘤会引发危及生命的腹内出血。用地诺孕素片的妇女出现重度上腹痛、肝脏肿大或腹内出血征时，在辨证诊断中需考虑是否存在肝肿瘤。

● 骨质疏松症

骨密度（BMD）的变化

在一项非对照的临床试验中，111名青少年女性患者（12-18岁）用地诺孕素片，在12个月的治疗期中，腰椎骨矿物质密度（BMD）降低。

从基线至治疗结束，腰椎（L2-L4）骨密度平均降低1.2%，变化范围介于-6%至+5%之间（95%置信区间：-1.70%~-0.78%，n=103）。在治疗结束后的6个月对治疗结束时骨密度降低的患者亚组进行重新测定，显示有恢复的趋势（该亚组在治疗结束时与基线相比平均降低2.3%，在治疗结束后6个月与基线相比降低0.6%，范围介于-9%至+6%之间（95%置信区间：-1.20%~-0.06%，n=60）。

骨密度降低是在青少年和成年期早期这个骨增长的关键期需要考虑的问题。尚不清楚该人群的骨密度降低是否会降低骨峰值以及增加未来骨折的风险。

由于用地诺孕素后内源性雌激素水平会降低，因此对每个有骨折风险的患者，在开具处方前医生应权衡获益和潜在的风险。

对于所有年龄段的骨健康而言，无论通过食物还是补充剂适当摄入钙及维生素D都非常重要的。

未观察到地诺孕素对成年女性骨密度的影响。

● 其他情况

对有抑郁症病史的患者，应仔细观察，如果抑郁症复发到严重程度，则应停药。

地诺孕素片一般不影响血压正常妇女的血压。但是，地诺孕素片使用过程中，发生持续的有临床意义的高血压时，应停用地诺孕素片，并对高血压进行治疗。

既往发生在妊娠期间或既往使用性激素类药物期间的胆汁淤积性黄疸和/或瘙痒，在服用地诺孕素片时复发，需停用地诺孕素片。

地诺孕素片可能对外周胰岛素抵抗及葡萄糖耐量有轻微影响。对于糖尿病妇女，尤其是有妊娠糖尿病史的妇女，在使用地诺孕素片过程中，应仔细观察。

有时可能会出现黄褐斑，尤其是有妊娠期黄褐斑史的妇女。有出现黄褐斑倾向的妇女在使用地诺孕素片的同时应避免暴露在阳光下或紫外线辐射。

使用单孕激素制剂避孕的使用者较复方口服避孕药的使用者更可能发生异位妊娠。因此，在有异位妊娠史或输卵管功能损害的妇女中，仅在仔细权衡获益风险后才可决定是否用地诺孕素片。

地诺孕素片用药期间，可发生持续性卵泡（常称之为功能性卵泡囊肿）。这些卵泡大多数无症状，但有些伴有盆腔痛。

● 乳糖

每片地诺孕素片药物含有62.8 mg乳糖一水合物。对于有罕见遗传性半乳糖不耐受、拉普乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良且接受无乳糖膳食的患者，应考虑地诺孕素片中乳糖的含量。

● 对驾驶和机械操作能力的影响

在含地诺孕素产品的使用者中，未观察到对驾驶和操纵机械能力的影响。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

● 妊娠期用药

在开始服用地诺孕素片前，应排除妊娠。

目前妊娠妇女使用地诺孕素的相关数据较为有限。

动物研究未提示生殖毒性方面的直接或间接有害作用（见【药理毒理】部分）。

但由于妊娠期间无需治疗子宫内膜异位症，因此妊娠妇女不应给予地诺孕素片。

● 哺乳期用药

建议哺乳期间不要用地诺孕素片治疗。

尚不清楚地诺孕素是否会分泌入人乳汁中。动物数据表明地诺孕素可在大鼠乳汁中分泌。

必须权衡母乳喂养给婴儿带来的获益和地诺孕素片治疗给母亲带来的获益，从而决定是否停止母乳喂养，或是中止/停止地诺孕素片治疗。

● 生育

根据已有数据，地诺孕素片治疗过程中大多数患者的排卵受到抑制。但是，地诺孕素片不是避孕药。

如果需要避孕，应使用非激素避孕法（见【用法用量】）。

根据已有数据，停止地诺孕素片治疗2个月后，月经周期恢复正常。

【儿童用药】

● 地诺孕素片不适用于月经初潮前儿童使用。

已在一项非对照的临床试验中对地诺孕素在111名子宫内膜异位症青少年女性患者（12-18岁）中进行了12个月以上的安全性及有效性研究（见【注意事项】）。

因此，医生应权衡获益和潜在的风险后给青少年女性患者开具处方。

【老年用药】

地诺孕素片相关适用人群中不包括老年患者。

【药物相互作用】

注意：应咨询医生合并用药信息以确定潜在的药物相互作用。

● 其他药物对地诺孕素的影响

包括地诺孕素在内的孕激素，主要是经位于肠粘膜和肝脏中的细胞色素P450 3A4系统（CYP3A4）代谢。因此，CYP3A4的诱导剂或抑制剂可能影响到孕激素药物代谢。

因酶诱导作用而导致的孕激素清除率升高，可能降低地诺孕素片的疗效，并可能导致不良反应如子宫出血模式的改变。

因酶抑制作用而导致的孕激素清除率的降低，可能增加地诺孕素的暴露量，并可能导致不良反应的发生。

● 增加性激素清除的物质（通过酶诱导降低有效性），如

苯妥英、巴比妥酸盐、扑米酮、卡马西平、利福平，以及奥卡西平、托吡酯、非氮酯、灰黄霉素以及含有圣约翰草[黄花连翘]的药物。

酶诱导作用会在服药后几天出现，最大的酶诱导作用在几周内出现，在停止治疗后可能会持续至少4周。

在绝经后妇女中研究了CYP3A4诱导剂利福平的影响。利福平与雌二醇/地诺孕素片合用给药，导致地诺孕素和雌二醇稳态血药浓度及全身暴露量明显降低。通过AUC(0-24)衡量的地诺孕素和雌二醇的系统性暴露量，分别下降了83%和44%。

● 引起性激素清除率变化的物质

当与性激素联合使用时，许多HIV蛋白酶抑制剂，非核