

核准日期：2007年01月16日

修改日期：2008年07月29日；2011年02月01日；2013年01月09日；2013年05月22日；2013年12月05日；2014年08月21日；2014年12月09日；2016年01月06日；2016年07月14日；2018年06月15日；2018年07月09日；2019年08月29日；2020年06月24日；2021年05月21日

## 醋酸甲羟孕酮片说明书

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：醋酸甲羟孕酮片

商品名称：法禄达®/ FARLUTAL®

英文名称：Medroxyprogesterone Acetate Tablets

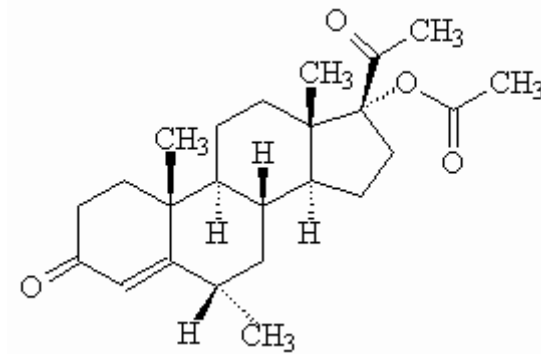
汉语拼音：Cusuanjiaqiangyuntong Pian

### 【成份】

本品主要成份：醋酸甲羟孕酮

化学名称为：6 $\alpha$ -甲基-17 $\alpha$ -羟基孕甾-4-烯-3, 20-二酮-17-醋酸酯

其结构式为：



分子式：C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>

分子量：386.53

已知有影响的辅料：乳糖

### 【性状】

本品为双凸、椭圆形白色片。

### 【适应症】

本品用于治疗下列疾病：

乳腺癌、子宫内膜癌、前列腺癌、肾癌。

### 【规格】

500mg

### 【用法用量】

给药途径：口服。本品须在有经验医生指导下服用。

乳腺癌：推荐每日500~1500mg，甚至每日高达2g（大剂量可分成每天2~3次用药）。

子宫内膜癌、前列腺癌及肾癌等激素依赖性肿瘤：每日 100~500mg。一般一次 100mg，一日三次；或一次口服 500mg，每日一次。

**【不良反应】**

下表列出了来自 4 项针对肿瘤适应症疗效和安全性评估的关键性研究中，接受本品治疗的 1337 位患者中报告药物不良反应及其发生频率。

系统器官分类	十分常见 ≥ 1/10	常见 ≥ 1/100 至 < 1/10	偶见 ≥ 1/1000 至 < 1/100	罕见 ≥ 1/10,000 至 < 1/1000	十分罕见 < 1/10,000	频率未知 (无法根据 现有数据估 计)
免疫系统异常			血管性水肿	药物性超敏反应		过敏反应、过敏样反应
内分泌异常			皮质激素样作用 (如库欣综合征)			长期无排卵
代谢系统及营养异常		体重波动、食欲增加	糖尿病恶化、高钙血症			
精神疾病		失眠	抑郁、欣快、性欲改变	紧张		意识模糊
神经系统疾病		头痛、头晕、颤抖		脑梗塞、嗜睡		注意力不集中、肾上腺激素样作用
眼部异常						视网膜栓塞和血栓症、糖尿病性白内障、视力损伤
心脏疾病			充血性心力衰竭	心肌梗死		心动过速、心悸
血管疾病			血栓性静脉炎	栓塞和血栓症		
呼吸系统、胸和纵隔疾病			肺栓塞			
肠胃疾病		呕吐、便秘、恶心	腹泻、口干			
肝胆异常				黄疸		
皮肤和皮下组织疾病		多汗	痤疮、多毛	脱发、皮疹		荨麻疹、瘙痒

系统器官分类	十分常见 ≥ 1/10	常见 ≥ 1/100 至 < 1/10	偶见 ≥ 1/1000 至 < 1/100	罕见 ≥ 1/10,000 至 < 1/1000	十分罕见 < 1/10,000	频率未知 (无法根据现有数据估计)
肌肉骨骼和结缔组织疾病			肌肉痉挛			
肾脏及泌尿系统异常						糖尿
生殖系统及乳房异常		勃起功能障碍	功能失调性子宫出血（不规律、增多、减少、点状出血）、乳房疼痛			闭经、宫颈糜烂、宫颈分泌物、乳溢
全身异常及给药部位状况		水肿/体液滞留、疲乏		不适、发热		
实验室检查				糖耐量减低、血压升高		肝功能检查异常、白细胞计数升高、血小板计数升高

## 报告疑似不良反应

在医药产品上市后进行疑似不良反应报告非常重要。报告疑似不良反应能够对医药产品的获益/风险的平衡进行持续监测。医护人员需要报告任何可疑的不良反应。

### 【禁忌】

对活性物质或【成份】所列的任何辅料有超敏反应。

本品禁用于具有下述情况的患者：

严重肝功能不全，因骨转移出现高钙血症的患者，已知或疑似妊娠，不明原因的子宫不规则出血，已知对本品或其任何辅料过敏，乳腺癌诊断可疑或早期乳腺癌。

### 【注意事项】

本品应该在有经验的肿瘤专科医师监督指导下使用，且患者须进行定期随访。

应对本品治疗期间发生的意外阴道出血进行仔细检查，明确诊断。

在送检子宫内膜或宫颈组织时，应告知病理学家（实验室）患者正在使用本品。

本品可能引起一定程度的液体滞留，因此应慎用于可能因液体滞留而加重原有疾病的患者。

具有临床抑郁治疗史的患者，在接受本品治疗时应受到密切监测。

某些接受本品治疗的患者可能出现糖耐量下降。糖尿病患者在使用本品治疗时应受到密切观察。

应告知医生/实验室本品的应用可降低下述内分泌指标的水平：

血浆/尿类固醇(如皮质醇、雌激素、孕烷二醇、孕激素、睾酮)

血浆/尿促性腺激素(如 LH 和 FSH)

性激素结合球蛋白

如果视力突然部分或完全丧失或如果突发眼球突出、复视或偏头痛，在检查期间不应再给药。

如果检查提示视乳头水肿或视网膜血管病变，则应立即停药。

虽然应用醋酸甲羟孕酮与诱发血栓栓塞性疾病并无明确因果关系，但不推荐本品用于任何具有静脉血栓栓塞（VTE）病史的患者。对于接受本品治疗时发生 VTE 的患者，建议停用本品。

本品可能会引起类库欣综合征。

某些接受本品治疗的患者可能出现肾上腺功能抑制。本品可降低 ACTH 和氢化可的松的血液水平。

医生/实验室应被告知，除了引起在注意事项中列出的内分泌指标异常外，本品也可以在美替拉酮试验中引起部分肾上腺功能不全（垂体-肾上腺轴反应降低），因此，肾上腺皮质对于 ACTH 的反应能力应在美替拉酮给药前确定。

肾功能衰竭和/或肝功能衰竭的患者（参见【禁忌】）应谨慎用药。

绝经期前患者应用孕激素治疗，可能会掩盖更年期的起始症状。

### **骨密度的降低**

尚无口服醋酸甲羟孕酮对骨密度（BMD）影响的研究。

然而，在比较肌肉注射 150 mg 醋酸甲羟孕酮长达 5 年的成年女性与选择不采取激素避孕女性的一项非随机对照临床研究中，42 位肌肉注射醋酸甲羟孕酮患者完成了 5 年治疗，并在停用肌肉注射醋酸甲羟孕酮后提供了至少 1 个随访骨密度测量值。在肌肉注射醋酸甲羟孕酮使用者中，骨密度在使用的最初 2 年内下降，随后几年几乎没有下降。

在脊柱腰椎区域观察到骨密度变化，平均值分别为-2.86%（第 1 年）、-4.11%（第 2 年）、-4.89%（第 3 年）、-4.93%（第 4 年）和-5.38%（第 5 年）。在全髌和股骨颈中也观察到骨密度平均值的相似降低。同一时期，对照组女性的骨密度未见显著变化。

在停用肌肉注射醋酸甲羟孕酮后的 2 年，相同研究人群的骨密度有向基线值部分恢复的趋势。

肌肉注射醋酸甲羟孕酮治疗 5 年后，脊柱、全髌和股骨颈的骨密度较基线的平均变化%分别为-5.4%、-5.2%和-6.1%，而在同一时间间隔，未接受治疗的对照组女性相同骨骼部位的骨密度较基线的平均变化为±0.5%或更低。停止肌肉注射醋酸甲羟孕酮后 2 年，上述 3 个骨骼部位的平均骨密度均增加，但仍低于基线值：脊柱、全髌和股骨颈分别为-3.1%、-1.3%和-5.4%。同一时间点，对照组女性脊柱、全髌和股骨颈的骨密度较基线的平均变化分别为 0.5%、0.9%和-0.1%。

在一项开放性非对照临床研究中评价了醋酸甲羟孕酮注射用药（150 mg 肌肉注射）240 周（4.6 年）对骨密度的影响，该研究招募了 159 位选择采取醋酸甲羟孕酮治疗的青少年女性（12-18 岁）；其中 114 位患者连续使用醋酸甲羟孕酮（每 60 周注射 4 次）且有第 60 周骨密度测量结果。骨密度在使用的最初 2 年内下降，随后几年几乎没有变化。使用醋酸甲羟孕酮 60 周后，脊柱、全髌和股骨颈的骨密度较基线的平均变化%分别为-2.5%、-2.8%和-3.0%。共

计 73 位受试者继续使用醋酸甲羟孕酮达 120 周；脊柱、全髌和股骨颈的骨密度较基线的平均变化%分别为-2.7%、-5.4%和-5.3%。共计 28 位受试者继续使用醋酸甲羟孕酮达 240 周；脊柱、全髌和股骨颈的骨密度较基线的平均变化%分别为-2.1%、-6.4%和-5.4%。

### 青少年的治疗后骨密度恢复情况

在同一研究中，98 位青少年患者接受了至少 1 次醋酸甲羟孕酮注射，并在停用醋酸甲羟孕酮后提供了至少 1 个随访骨密度测量值，醋酸甲羟孕酮治疗长达 240 周（相当于 20 次醋酸甲羟孕酮注射），治疗后随访延长至末次醋酸甲羟孕酮注射后最多 240 周。治疗期间接受的中位注射次数为 9 次。在末次醋酸甲羟孕酮注射时，脊柱、全髌和股骨颈的骨密度较基线的变化%分别为-2.7%、-4.1%和-3.9%。随着时间的推移，这些平均骨密度降低在停用醋酸甲羟孕酮后均完全恢复。腰椎、全髌和股骨颈分别需要 1 年、3.4 年和 4.6 年才能完全恢复。治疗持续时间较长和吸烟与恢复较慢相关。

### 育龄女性的骨折发生率与使用或未使用醋酸甲羟孕酮注射剂（150 mg 肌肉注射）的关系

在英国 312,395 位女性避孕药使用者中进行了一项回顾性研究，以评估醋酸甲羟孕酮注射与骨折发生率之间的相关性。比较了开始使用醋酸甲羟孕酮前和使用后以及醋酸甲羟孕酮使用者与采取其他避孕措施但未记录醋酸甲羟孕酮使用的女性之间的骨折发生率。在使用醋酸甲羟孕酮的女性中，使用醋酸甲羟孕酮与骨折风险的增加不相关（将研究随访期结果与醋酸甲羟孕酮使用前长达 2 年的观察结果进行比较，发生率比=1.01，95% CI 0.92-1.11）。但醋酸甲羟孕酮使用者在首次使用避孕药后（IRR=1.23，95% CI 1.16-1.30）以及首次使用避孕药前（IRR=1.28，95% CI 1.07-1.53）发生骨折的次数的确多于未使用者。

此外，醋酸甲羟孕酮使用者中骨质疏松脆性骨折（脊柱、全髌、骨盆）的特定骨部位骨折发生率未高于非使用者（IRR=0.95，95% CI 0.74-1.23），也无证据表明长期使用醋酸甲羟孕酮（≥2 年）导致骨折的风险高于使用时间<2 年的结果。

这些数据表明，醋酸甲羟孕酮使用者与未使用者的骨折风险特征存在本质差异，而与使用醋酸甲羟孕酮无关。

本研究的最长随访时间为 15 年，故无法确定超过 15 年随访时间的醋酸甲羟孕酮可能潜在的影响。

建议所有患者应摄取足量的钙和维生素 D。

某些长期使用醋酸甲羟孕酮的患者可适当做骨密度评估。

### 对驾驶和操纵器械能力的影响

尚未进行系统评价醋酸甲羟孕酮对于驾驶和使用机器能力的影响。

### 乳糖不耐受

本片剂含乳糖，因此对于因罕见的遗传原因所致半乳糖不耐受患者，拉普乳糖酶缺乏症患者或葡萄糖-半乳糖吸收不良患者，应避免使用本药品。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

本品禁用于妊娠女性。

一些报告提出在某些特定情况下，妊娠早期宫内暴露于孕激素类药物与胎儿生殖器异常有关。

如果患者在使用本品时妊娠，则应被告知本品对于胎儿的潜在危害。

#### 哺乳

本品及其代谢产物可以分泌在乳汁中。虽尚无证据提示这将对被哺乳婴儿带来任何危害，仍建议在使用醋酸甲羟孕酮片治疗期间避免哺乳。

#### 【儿童用药】

不适用于儿童。

#### 【老年用药】

没有证据显示老年患者与年轻患者相比在药物代谢方面存在差异。因此，相同的剂量、禁忌和注意事项适用于每个年龄组。

#### 【药物相互作用】

氨鲁米特与醋酸甲羟孕酮同时使用时，可以显著地抑制醋酸甲羟孕酮的生物利用度。

与氨鲁米特合用情况下，应警告使用者其高剂量本品的疗效可能降低。

和所有的孕激素类药物相同，本品联合巴比妥、苯妥英、扑米酮、卡马西平、利福平和灰黄霉素等酶诱导剂治疗会增加肝脏的分解代谢。

孕激素能抑制环孢霉素代谢，从而增加血浆环孢霉素浓度，因此增加其毒性作用。

在某些患者中观察到应用孕激素时会出现糖耐量减低。其机制不明。因此，糖尿病患者在接受孕激素治疗期间应严密观察。在应用醋酸甲羟孕酮治疗时或治疗后，有必要调整降糖治疗方案。

在体外，醋酸甲羟孕酮主要是通过 CYP3A4 的羟基化作用进行代谢。评估 CYP3A4 诱导剂或抑制剂针对醋酸甲羟孕酮临床效果的专门药物相互作用研究尚未进行，因此 CYP3A4 诱导剂或抑制剂的临床效果未知。

与其他药物的相互作用及其他形式的相互作用

以下实验室检查结果可能受应用本品治疗所影响：

- 绒毛膜促性腺激素水平
- 血浆孕酮水平
- 尿孕二醇水平
- 血浆睾酮水平（男性）
- 血浆雌激素水平（女性）
- 血浆皮质醇水平
- 糖耐量试验
- 美替拉酮试验

#### 【药物过量】

尚未观察到急性药物过量导致的症状。口服剂量最高至每天 3g 时耐受性良好。药物过量时应密切观察，采取对症和支持治疗。

接受药理学剂量水平的醋酸甲羟孕酮（400mg/天或更高）治疗癌症的患者偶尔会出现类似过量应用糖皮质激素的一些反应。对这些特殊病例也需注意观察，必要时考虑减少剂量。

## 【药理毒理】

### 药理作用

醋酸甲羟孕酮属于口服合成类固醇类药物，由孕酮衍生而成。除了 6 $\alpha$  位存在甲基和 17 位存在乙酰氧基外，本产品与天然孕酮有相同的结构。醋酸甲羟孕酮具有孕激素样作用及抗雌激素和抗促性腺激素作用。在一定剂量下，醋酸甲羟孕酮能同时在内分泌系统及细胞水平上发挥作用。

对某些特殊的激素依赖性肿瘤，药理学剂量水平的醋酸甲羟孕酮抗癌治疗有效性有赖于其对下丘脑—垂体—性腺轴、雌激素受体和组织水平的类固醇代谢的活性作用。在原代培养的恶性子宫内膜癌细胞中，醋酸甲羟孕酮能刺激雌、孕激素受体均阴性的细胞 DNA 合成，而对受体阳性细胞的 DNA 合成具有抑制作用。另一方面，高剂量的醋酸甲羟孕酮会导致严重的细胞膜结构变化，从而干扰一系列的细胞膜功能。

和孕酮类似，醋酸甲羟孕酮是产热物质。治疗某些癌症应用高剂量治疗（每天大于或等于 500mg）时，会出现类肾上腺皮质激素效应。

### 毒理研究

有关研究试验动物应用醋酸甲羟孕酮后的毒理学数据显示：

LD<sub>50</sub>，小鼠口服：大于 10000mg/Kg

LD<sub>50</sub>，小鼠腹膜内用药：6985mg/Kg

大鼠和小鼠口服用药（334mg/Kg/死亡）和犬口服用药（167mg/Kg/死亡）30 天，未观察到其他毒性效应。

在大鼠和犬应用 3、10 和 30mg/kg/天，连续用药 6 个月的慢性毒性研究显示在以上剂量水平未发现任何毒性效应。

更高剂量时唯一观察到的效应是预期的激素效应。

在妊娠小猎犬中研究致畸作用，每天口服应用 1、10 和 50mg/kg 的醋酸甲羟孕酮，结果显示在应用高剂量治疗的妊娠小猎犬产下的雌性犬身上观察到阴蒂肥大。未在雄性犬身上发现异常。

为了验证应用醋酸甲羟孕酮治疗的雌性动物后代的生殖能力进行了后续研究，未发现任何生育力下降。

研究在猴子、犬和大鼠肠外应用醋酸甲羟孕酮后的长期毒性，发现有以下效应：

- 1) 小猎犬应用剂量为 3 和 75mg/kg，每 90 天一次，持续 7 年，发生乳房结节，但在对照组动物中也有发生。对照组中的结节为间断性发作，而用药组为大结节、多发、且持续存在，大剂量组中有 2 只动物发生恶性乳腺肿瘤。
- 2) 两只猴子应用的剂量为 150mg/kg，每 90 天一次，持续 10 年，发生子宫未分化癌。而在对照组和应用 3 和 30mg/kg，每 90 天一次，持续应用 10 年的治疗组中没有发生。间断性乳房结节在对照组和应用 3 和 30mg/kg 的治疗组中观察到，但在 150mg/kg 治疗组中未发现。10 年后的尸体解剖发现仅 3 只 30mg/kg 治疗组的猴子有结节。组织病理学检查显示该结节为增生性结节。
- 3) 大鼠应用 2 年，未在子宫和乳腺组织观察到变化。  
应用鼠伤寒沙门氏菌试验（Ames 试验）和微核试验研究醋酸甲羟孕酮的致突变作用，未发现其有致突变作用。  
其他研究未发现在观察组动物的第一代或第二代有生育力变化。  
尚不确定以上研究结果是否适用于人类。

### 【药代动力学】

醋酸甲羟孕酮能从胃肠道快速吸收。健康志愿者在口服 500mg 醋酸甲羟孕酮后 4.5 小时，最高血浆值达 78.7ng/ml 至 121ng/ml。餐时或餐后即刻服用吸收率最高。

醋酸甲羟孕酮的血浆蛋白结合率约为 90~95%。口服给药后，醋酸甲羟孕酮的药代清除是以二次和三次方指数方式进行的。终末半衰期大约为 30~60 小时。

醋酸甲羟孕酮主要经胆道分泌，由粪便排泄。口服后大约 44% 的药物由尿液排泄。尿中的代谢产物有以下四种形式：

- 1、非共价中性；
- 2、葡萄糖醛酸苷共价中性；
- 3、硫酸盐共价中性；
- 4、酶抵抗酸性部分。

### 【贮藏】

遮光、密封保存。

### 【包装】

铝塑水泡眼，30 片/盒。

### 【有效期】

60 个月

### 【执行标准】

进口药品注册标准 JX20180059 且符合《中国药典》现行版要求。

### 【进口药品注册证号】

H20140648

### 【药品上市许可持有人】

名称：Pfizer Italia s.r.l.

注册地址：Via Isonzo, 71-04100 Latina, Italy

### 【生产企业】

企业名称：Pfizer Italia s.r.l.

生产地址：Localita' Marino del Tronto, 63100 Ascoli Piceno, Italy

国内联系地址：

北京市东城区朝阳门北大街3-7号五矿广场B座8-13层

邮编：100010

电话：010-85167000

产品咨询热线：400 910 0055