



12000000115431



核准日期： 2007年02月24日 2017年01月16日
修改日期： 2009年12月24日 2017年04月10日
2011年07月14日 2020年10月16日
2013年10月15日 xxxx年xx月xx日

雌三醇乳膏说明书

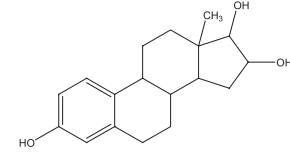
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名: 雌三醇乳膏
商品名: 欧维婷（Ovestin）
英文名: Estriol Cream
汉语拼音: Ci San Chun Ru Gao

【成份】

本品主要成份及化学名称为：雌三醇
化学结构式：



分子式：C₁₈ H₂₄ O₃
分子量：Mr. 288.39

【性状】

本品为白色或类白色乳膏

【适应症】

- 作为激素替代治疗（HRT）用于雌激素缺乏引起的泌尿生殖道下部萎缩。
- **绝经后妇女阴道术前和术后。**
- 可疑的萎缩性宫颈涂片辅助诊断。

【规格】

15mg/ 15g/支

【用法用量】

- 作为激素替代治疗（HRT）用于雌激素缺乏引起的泌尿生殖道下部萎缩
- 每天使用一次，连续用药2~3周，然后根据症状缓解情况逐渐减低至维持量（例如每周使用两次）。对于尿失禁，有些妇女可能需要较高的维持量。

绝经后妇女阴道术前和术后

- **绝经后妇女阴道术前和术后**
在手术前两周每天一次，术后两周内每周两次，
 - 可疑的萎缩性宫颈涂片辅助诊断
 - 在下次涂片检查之前一周内每两天一次。
- 雌三醇乳膏要在晚上就寝之前通过给药器将药物送至阴道。每次（给药器上标有装药刻度）用药0.5g本品，含有0.5mg雌三醇。

外

这些不良反应通常是短暂的，但也可能表明剂量过高。

与单纯雌激素治疗和雌孕激素联合治疗相关的其他不良反应已有报告。

- 良性和恶性的雌激素依赖性肿瘤，如子宫内膜癌。详情见【禁忌】和【注意事项】
- 胆囊疾病
- 皮肤和皮下组织异常：黄褐斑、多形性红斑、结节性红斑和血管性紫癜
- 65岁以上患者的可疑痴呆（见【注意事项】）
- 只有罕见报道的欧维婷治疗后阴道出血

乳腺癌风险

- 据报道接受雌孕激素联合治疗超过5年的女性患者中，诊断乳腺癌的风险最高可增加2倍。

- 使用单纯雌激素治疗的患者，其诊断乳腺癌增加的风险显著低于接受雌孕激素联合治疗的风险。风险的等级取决于用药的持续时间（见【注意事项】）。

- 以下列出了最大规模的随机安慰剂对照试验（WHI研究）和最大规模的流行病学研究（MWS）的结果。

百万女性研究（MWS）－用药5年后乳腺癌额外风险评估值

年龄范围（岁）	5年内每1000名从未使用HRT的新增病例*	风险比#	5年内每1000名使用HRT的新增病例（95%CI）
单纯雌激素HRT			
50-65	9-12	1.2	1-2[0-3]
雌孕激素联合治疗			
50-65	9-12	1.7	6[5-7]

总风险比。此风险比不恒定，会随着用药时间的延长而增大。

* 来自发达国家的基线发生率。

美国女性健康启动（WHI）研究－用药5年后乳腺癌额外发生风险

年龄范围（岁）	5年内安慰剂组每1000名女性的发生率	风险比和95% CI	5年内每1000名使用HRT的新增病例（95%CI）
CEE单纯雌激素			
50-79	21	0.8[0.7-1.0]	-4[-6-0]*
CEE+MPA雌孕激素‡			
50-79	14	1.2[1.0-1.5]	4[0-9]*

‡ 当分析只限于研究前没有接受过HRT的女性时，治疗的前5年中无明显风险增高；经过5年的治疗后，风险高于未使用者。

* 无子宫女性开展的WHI研究，未发现乳腺癌风险增高。

- **卵巢癌**

长期使用单纯雌激素和雌孕激素HRT 联合治疗会有卵巢癌小幅增加的风险。在MWS研究中，5年HRT 治疗会使每2500名使用者新增1例病例。

- **静脉血栓栓塞风险**

HRT 与静脉血栓栓塞（VTE，即深静脉血栓或者肺栓塞）相对风险发生增加1.3~3倍有关。该类事件的发生更可能见于使用HRT 的第一年中（见【注意事项】）。WHI研究结果如下所示：

WHI研究－5年用药期间额外的VTE 风险

年龄范围（岁）	5年内安慰剂组每1000名女性的发生率	风险比和95% CI	每1000名使用HRT的新增病例（95%CI）
口服单纯雌激素*			
50-79	7	1.2[0.6-2.4]	1[-3-10]
口服雌孕激素			
50-79	4	2.3[1.2-4.3]	5[1-13]

*无子宫女性中开展的研究

- **冠状动脉疾病风险**
冠状动脉疾病风险在60岁以上雌孕激素联合HRT 使用者中略有增加（见【注意事项】）。

- **缺血性中风风险**

单纯雌激素治疗和雌孕激素联合治疗，与缺血性中风的相对风险增加1.5倍有关。出血性中风的风险不会在HRT 使用期间增加。

这一相对风险不随年龄或者用药持续时间发生变化，但由于中风的基线风险很大程度上依赖于年龄，接受HRT 的女性中，发生中风的总体风险会随着年龄的增长而增加，见【注意事项】。

WHI研究汇总－5年用药期间额外的缺血性中风风险

年龄范围（岁）	5年内安慰剂组每1000名女性的发生率	风险比和95% CI	5年内每1000名使用HRT的新增病例（95%CI）
50-79	8	1.3[1.1-1.6]	3[1-5]

*未对缺血性中风和出血性中风进行区分

【禁忌】

- 妊娠、疑似妊娠或哺乳期女性；
- 已知、怀疑或既往有乳腺癌；
- 已知或怀疑雌激素依赖性恶性肿瘤（例如子宫内膜癌）；
- 未经诊断的阴道出血；
- 未经治疗的子宫内膜增生；
- 既往或当前的静脉血栓栓塞症（深静脉血栓、肺栓塞）；

- 已知的易患血栓的疾病（比如蛋白C、蛋白S、或抗血栓缺乏症，见【注意事项】）；
- 活动的或近期的动脉血栓栓塞性疾病（例如心肌梗、心肌梗死）；
- 急性肝脏疾病，或既往有肝病且肝功能检验未恢复正常者；
- 已知的对药物的活性成分或者任何辅料过敏；
- 卟啉病。

【注意事项】

- 对于绝经后症状的治疗，只有当这些症状影响到生活质量时才能开始进行HRT。对于接受治疗 的每个病人，每年都至少应该进行一次详细的风险受益评估，只有受益大于风险时，才可以继续进行HRT。

- 有关HRT在过早绝经治疗中相关风险的证据较为有限。不过，由于年纪较轻女性发生的绝对风险低，因此，该类女性的受益风险平衡比老年女性更有利。

医学检查/随访

- 首次进行HRT 或重新开始前，应进行一次完整的个人和家族史调查，并据此以及【禁忌】和【注意事项】进行体检（包括盆腔和乳房）。治疗期间，推荐按照个体差异的不同，进行定期的体检。应建议女性向其医师或护理人员报告乳房变化（见下文“乳腺癌”）。依照当前接受的筛查程序并结合个体的临床需要进行检查，包括合适的显像方法，比如乳腺X线检查。

需要监控的情况

- 如以下任何一种情况目前出现或之前曾发生过，和/或在妊娠期间或之前的激素治疗中加重，则应对患者进行密切监控。应考虑在本品治疗期间这些情况可能再次发生或加重，尤其是：
 - 平滑肌瘤（子宫纤维瘤）或子宫内膜异位症
 - 存在血栓栓塞疾病或风险因素（见下文）
 - 存在雌激素依赖性肿瘤的风险因素，如一级遗传的乳腺癌
 - 高血压
 - 肝脏疾病（如肝脏腺瘤）
 - 糖尿病合并或未合并血管系统病变
 - 胆石症
 - 偏头痛或（严重）头痛
 - 系统性红斑狼疮
 - 子宫内 膜增生病史（见下文）
 - 癫痫
 - 哮喘
 - 耳硬化症

需立即停止治疗的原因

如发现存在【禁忌】及以下情况时应停止治疗：

- 黄疸或肝功能恶化
- 血压显著升高
- 偏头痛性头痛的新发作
- 妊娠

子宫内 膜增生和子宫内 膜癌

长期单独使用全身性雌激素时，子宫内 膜增生和子宫内 膜癌的风险增加。

雌激素阴道局部的长期或重复使用对子宫内 膜的安全性尚不确定。一项流行病学研究显示，长期使用低剂量口服雌三醇而非阴道外用雌三醇可能导致子宫内 膜癌的风险升高。这种风险随着治疗时间延长而增加，并在停止治疗后1年内消失。增高的风险主要涉及低度浸润性和高分化的肿瘤。因此，如果重复使用，至少应该每年对治疗进行一次评估，尤其需要特别考虑子宫内 膜增生和子宫内 膜癌的任何症状。治疗期间出现阴道出血必须进行检 查，应告知患者如发生阴道出血需与医师联系。

为防止对子宫内 膜的刺激，每天的用药剂量不得超过一次给药量（0.5mg 雌三醇），并且采用该最大剂量连续治疗不得超过4周。

乳腺癌

- HRT 可能增加乳房X线照片密度。这可能使乳腺癌的放射检测变得复杂。临床研究显示使用雌三醇治疗的受试者中，发生乳房X线照片密度增加的可能性低于使用其他雌激素治疗的受试者。
- 总的数 据表明，服用雌孕激素联合治疗的女性，乳腺癌的发生风险增加，也可能见于只含雌激素的HRT 治疗中，这取决于HRT 持续的时间。

雌孕激素联合治疗：

- 随机安慰剂对照试验（女性健康启动研究（WHI））和流行病学研究一致表明，联合服用雌孕激素HRT 治疗的女性中，乳腺癌发生风险增加，大约3年后较为明显（见【不良反应】）。
 - 只含雌激素的治疗：
 - WHI试验发现，使用只含雌激素HRT 治疗的子宫切除术女性中，乳腺癌的发生风险没有增加。大多数观察性研究报道，单独使用雌激素治疗时，诊断乳腺癌风险有小幅增加，但显著低于雌孕激素联合使用的风险（见【不良反应】）。
- 乳腺癌的额外风险在治疗的几年内表现明显，但在停止治疗后的几年（至多5年）可以恢复到基线水平。

- 尚不清楚本品能否带来同样风险。因此，向患者说明可能被诊断出乳腺癌的风险，并将其与HRT 的已知益处权衡就显得十分重要。

卵巢癌

- 卵巢癌较乳腺癌更为罕见。长期（至少5~10年）使用单纯雌激素HRT 制剂治疗的女性罹患卵巢癌

ASPEN Artwork Panel

AW Version:	Page:
3	1 of 2

New Item Code:
12000000115431

Previous Item Code:
12000000113214

Market
China

Number of Colours:
1

BLACK

Manufacturing Site:
Aspen Bad Oldesloe

Drawing Reference:
BE80_425x243

Drawing Version:
03

Originated by:
Dien Duong

Originated at:
ASPEN Dandenong

Originated on:
05-MAR-2021

Amended on:
29-JUN-2021

的风险会略微增加（见【不良反应】）。包括WHI试验在内的一些研究已经表明，长期使用联合HRT后发生的风险可能近似，或者略有降低（见【不良反应】）。尚不确定长期使用低效能的雌激素（如欧维婷）产生的卵巢癌风险是否与其他单纯雌激素制剂不同。

静脉血栓栓塞

- HRT与发生静脉血栓栓塞（VTE），即深静脉血栓或肺栓塞的风险升高1.3~3倍有关。此类事件更多发生于HRT的第一年内（见【不良反应】）。这些研究并未包括本品，因缺少数据，无法确定本品是否也会带来同样的风险。
- 已知有血栓形成倾向的患者发生VTE的风险更高，并且HRT可能会增加这一风险。因此此类患者禁止进行HRT治疗（见【禁忌】）。
- 一般来说，公认VTE风险因素包括雌激素的使用、高龄、大手术、长期不活动、肥胖（体重指数>30 kg/m²）、孕期/产后期以及系统性红斑狼疮（SLE）。关于静脉曲张在VTE发病中的作用尚未达成共识。
- 与所有术后患者一样，需要考虑给予预防性措施预防术后VTE。如果选择性手术后发生长期活动受限，则建议在术前4~6周暂时停止HRT。只有当患者完全恢复活动后方可重新开始治疗。
- 如果本品用于适应症“绝经后妇女阴道术前和术后”，则应考虑给予抗血栓的预防性治疗。
- 对于没有VTE个人病史但其直系亲属在年轻时有血栓形成病史的女性患者，在对相关受限情况进行仔细咨询后，进行筛查（筛查只能发现一部分血栓倾向缺陷）。如果发现与家庭成员血栓形成不同的血栓倾向缺陷，或血栓倾向缺陷为“严重”（如，抗凝血酶、蛋白S或蛋白C缺乏症，或存在多种缺陷），禁止使用HRT。
- 对于已经接受抗凝治疗的女性，需谨慎考虑使用HRT的受益与风险。
- 如在开始本品治疗后发生VTE，应停用本品。应告诉患者当发现可能的血栓栓塞症状时（如腿部肿痛、胸部忽然疼痛、呼吸困难），应立即与医师联系。

冠心病（CAD）

- 无随机对照试验的证据显示接受雌孕激素联合治疗或单纯雌激素HRT对当前合并或未合并CAD的女性有预防心肌梗死的作用。

雌孕激素联合治疗

雌孕激素HRT过程中，CAD的相对风险略微增加。由于CAD的绝对风险基线很大程度上依赖于年龄，因此在临近绝经的健康女性中，尽管雌孕激素联合治疗导致的CAD病例极低，但随着年龄的增长而增加。

单纯雌激素治疗

随机对照数据表明，在使用单纯雌激素治疗的子宫切除女性中，CAD风险没有增加。

缺血性中风

雌孕激素联合治疗和单纯雌激素治疗与缺血性中风的风险最高可增加1.5倍有关。相对风险不会随年龄或绝经后时间发生变化。但是因为中风的基线风险很大程度上依赖于年龄，使用HRT女性中，中风的总体风险会随着年龄的增长而增加（见【不良反应】）。

其他情况

- 雌激素可能导致体液滞留，因此对于心功能不全或肾功能不全的患者应密切监测。
- 雌三醇是一种弱的促性腺激素抑制剂，对内分泌系统无其他显著影响。
- 使用HRT不会改善认知功能。WHI试验中一些证据显示65岁之后开始连续使用联合或单纯雌激素HRT的女性发生可能痴呆的风险增高。
- 本品含鲸蜡醇和硬脂醇，可能导致局部皮肤反应（如接触性皮炎）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠、疑似妊娠或母乳喂养的女性禁止使用本品。

【儿童用药】

本品只用于绝经后妇女，儿童不可应用本品。

【老年用药】

见适应症等相关章节。

【药物相互作用】

在临床实践中没有报告本品与其他药物的相互作用。但有力证据表明，雌激素（包括雌三醇）能增强某些药物的药理作用，包括皮质激素、琥珀酰胆碱、茶碱和醋竹桃霉素。如有必要，应降低这些药物的剂量。

尽管本品和其他药品之间发生相互作用的证据有限，但也可能发生。使用复方口服避孕药发生的以下相互作用，本品可能也与此有关。

伴随使用已知诱导药物代谢酶（尤其是细胞色素P450酶）的药物可能会增加雌激素的代谢，例如抗惊厥药（如巴比妥类药物（包括扑米酮）、乙内酰脲类药物）、活性炭、抗感染药（如灰黄霉素、利福平、抗逆转录病毒药物奈韦拉平和依法韦伦）和含贯叶连翘（Hypericum perforatum）的中药制剂。

临床上，雌激素代谢增加会导致本品的疗效降低，并改变子宫出血特征。

相反，雌三醇可能增加β-肾上腺素阻断剂的治疗，并改变胰岛素的疗效。

【药物过量】

在急性口服药物过量情况下，女性患者可能发生的症状包括恶心、呕吐和可能的撤退性出血。没有特殊解药。如果有必要，可对症治疗。

【药理毒理】

雌三醇可使阴道上皮细胞正常化，有助于恢复泌尿生殖系统的正常菌群和生理pH值，增强泌尿生殖道上皮细胞对感染和炎症的抵抗能力。

【药代动力学】

雌三醇可以被吸收入体循环系统，因为在血浆中非结合雌三醇浓度出现骤升现象。血浆峰值在用药后1~2小时出现。0.5mg雌三醇阴道给药后，C_{max}约为100 pg/ml，C_{min}约为25 pg/ml，而C_{average}约为70 pg/ml。每天使用0.5mg阴道雌三醇，连续用药3周后，C_{average}下降到40 pg/ml。

几乎所有雌三醇（90%）与血浆中白蛋白结合。与其它雌激素不同，雌三醇与性激素结合球蛋白几乎不结合。雌三醇的主要代谢是肠肝循环内的结合与解离过程。雌三醇作为代谢终产物，主要以结合形式通过尿液排泄，只有少部分（±2%）以非结合的雌三醇通过粪便排出。

【贮藏】

2~25℃保存，忌冷冻。

【包装】

每盒含一支15g乳膏和1支送膏器（即给药器）。本品置于可折叠式铝管中。该管用聚乙烯螺旋帽盖好。

送膏器由一支聚苯乙烯管和一个聚乙烯活塞组成。

【有效期】

如按【贮藏】要求贮藏，有效期为36个月。过期后，本品不能再使用。

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20190145

【批准文号】

国药准字HJ20170005

【药品上市许可持有人】

名称: Aspen Pharmacare Australia Pty Ltd
注册地址: 34-36 Chandos Street ST LEONARDS NSW 2065, Australia (澳大利亚)
咨询服务热线: 400 606 2802

【生产企业】

企业名称: Aspen Bad Oldesloe GmbH
生产地址: Industrie Strasse 32-36 Bad Oldesloe D-23843 Germany (德国)

Aspen集团公司所拥有之商标

©2020Aspen集团公司保留所有权利。

12000000115431

ASPEN Artwork Panel			
AW Version: 3	Page: 2 of 2		
New Item Code: 12000000115431			
Previous Item Code: 12000000113214			
Market China			
Number of Colours: 1			
BLACK			
Manufacturing Site: Aspen Bad Oldesloe			
Drawing Reference: BE80_425x243			
Drawing Version: 03			
Originated by: Dien Duong			
Originated at: ASPEN Dandenong			
Originated on: 05-MAR-2021			
Amended on: 29-JUN-2021			

ASPEN Artwork Panel • August 2019 • Version 7
150 mm Measuring Bar