

醋酸甲地孕酮口服混悬液说明书

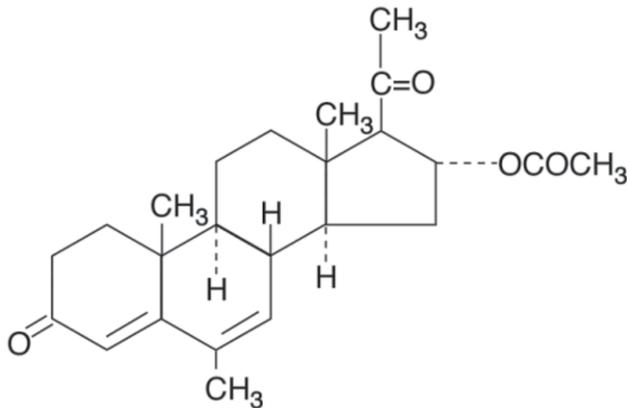
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名: 醋酸甲地孕酮口服混悬液
英文名称: Megestrol Acetate Oral Suspension
汉语拼音: Cusuan Jiadiyuntong Koufu Hunxuanye

【成份】

本品主要成分为醋酸甲地孕酮
化学名称: 6-甲基-17 α -羟基孕甾-4,6-二烯-3,20-二酮-17-醋酸酯
化学结构式:



化学式: C₂₄H₃₂O₄
分子量: 384.52

本品含以下辅料: 羟丙甲纤维素、十二烷基硫酸钠、苯甲酸钠、枸橼酸钠、枸橼酸、蔗糖、柠檬香精、乙醇和纯化水。

【性状】

本品为乳白色的混悬液。

【适应症】

用于治疗获得性免疫缺陷综合征患者的厌食症, 及获得性免疫缺陷综合征患者及癌症患者恶病质引起的体重明显减轻。
醋酸甲地孕酮不适用于预防体重减轻。

【规格】

1ml: 125mg (150ml/瓶)

【用法用量】

在使用本品之前, 具备生殖能力的女性患者须进行妊娠测试(参见【禁忌】)。
本品的推荐起始剂量为625mg/天(5 mL/天)。用前摇匀。
在临床剂量评价试验中发现, 口服本品312.5mg/天(每天2.5mL)或625mg/天(每天5mL)均是临床有效剂量。

本品为高浓度醋酸甲地孕酮口服混悬液(规格125mg/mL), 不能用醋酸甲地孕酮口服混悬液(40mg/mL)替代。醋酸甲地孕酮口服混悬液(40mg/mL)的推荐剂量需参阅醋酸甲地孕酮口服混悬液(40mg/mL)的说明书。

【不良反应】

严重及其他重要不良反应

下列严重不良反应及其他重要药物不良反应的细节, 请参阅说明书的相关内容:

- 过敏反应(参见【禁忌】)
- 血栓栓塞性疾病(参见【注意事项】)
- 肾上腺功能不全(参见【注意事项】)
- 糖尿病(参见【注意事项】)

临床试验使用经验

由于临床试验是在各种条件下进行的, 因此在药物临床试验中观察到的一种药物的不良反应发生率不能与另一种药物直接进行比较, 并且可能无法代表实际使用时的发生率。

依据下列三项醋酸甲地孕酮口服混悬液(规格40mg/mL)研究的结果来呈现高浓度醋酸甲地孕酮口服混悬液(规格125mg/mL)的安全性。

在两项给予患者醋酸甲地孕酮口服混悬液(40mg/mL)的临床有效性试验、以及一项开放性研究中, 所有患者在为期12周的研究中, 均接受了至少1次的基线后访视, 发生率大于5%的常见不良反应见表1。

表1: 醋酸甲地孕酮口服混悬液(40 mg/mL)的不良反应

报告不良反应的发生率(%)	试验1(N=236)				试验2(N=87)		开放性试验
	安慰剂 0	100	400	800	安慰剂 0	800	
醋酸甲地孕酮 mg/天							
病例数	N=34	N=68	N=69	N=65	N=38	N=49	N=176
腹泻	15	13	8	15	8	6	10
阳痿	3	4	6	14	0	4	7
皮疹	9	9	4	12	3	2	6
胃肠胀气	9	0	1	9	3	10	6
高血压	0	0	0	8	0	0	4
乏力	3	2	3	6	8	4	5
失眠	0	3	4	6	0	0	1
恶心	9	4	0	5	3	4	5
贫血	6	3	3	5	0	0	0
发热	3	6	4	5	3	2	1
性欲减退	3	4	0	5	0	2	1
消化不良	0	0	3	3	5	4	2
高血糖	3	0	6	3	0	0	3
头痛	6	10	1	3	3	0	3
疼痛	6	0	0	2	5	6	4
呕吐	9	3	0	2	3	6	4
肺炎	6	2	0	2	3	0	1
尿频	0	0	1	2	5	2	1

下面为依循器官系统分类列出在两个临床疗效试验中发生率为1%至3%的不良事件, 患者在研究初期的12周内至少接受过1次访视。未列出发生率小于1%的不良事件。治疗组和安慰剂组不良事件的发生率没有显著差异。

全身: 腹痛、胸痛、感染、念珠菌病和肉瘤。

心血管系统: 心肌病变及心悸。

消化系统: 便秘、口干、肝脏肿大、唾液分泌增多与口腔念珠菌病。

血液与淋巴系统: 白细胞减少症。

代谢与营养: 乳酸脱氢酶(LDH)增高、水肿和外周水肿。

神经系统: 感觉异常、意识模糊、惊厥、抑郁、神经病变、感觉减退和思维异常。

呼吸系统: 呼吸困难、咳嗽、咽炎及肺部疾病。

皮肤及附属器官: 脱发、疱疹、搔痒、水泡性皮疹、出汗及皮肤病。

特殊感觉: 弱视。

泌尿生殖系统: 蛋白尿、尿失禁、尿路感染及男子女性型乳房。

上市后经验

与醋酸甲地孕酮相关的上市后报告包含血栓栓塞(包括血栓性静脉炎、深静脉血栓与肺栓塞)以及葡萄糖不耐受。

【禁忌】

对醋酸甲地孕酮或制剂中其他成分有过过敏史的患者。
已知怀孕或疑似怀孕的患者。

【注意事项】

对于HIV病毒复制的影响尚未得知。
有血栓栓塞病史的患者慎用。

对胎儿的影响

根据动物实验, 醋酸甲地孕酮给孕妇服用可能会对胎儿造成伤害。低剂量醋酸甲地孕酮治疗妊娠大鼠, 可降低胎儿体重和活产数量, 并使雄性胎儿雌性化。目前还没有可用的人类数据来评估任何药物相关的流产风险、出生缺陷或不良的母婴结局。如果患者在怀孕期间使用本品, 或者患者在服用本品时怀孕, 应告知患者对胎儿的潜在危险。建议有潜在生育可能的女性在服药期间避孕。

肾上腺功能不全

醋酸甲地孕酮口服混悬液的糖皮质激素活性尚未进行充分的评估。有报道称显性库欣综合征的临床病例与长期使用醋酸甲地孕酮有关。此外, 在应激和非应激状态下正在使用或逐步停药长期使用醋酸甲地孕酮治疗的患者中, 观察到了肾上腺功能不全的临床病例。并且, 促肾上腺皮质激素(ACTH)刺激试验显示, 在长期使用醋酸甲地孕酮治疗的患者中经常发生无症状的垂体-肾上腺抑制。因此, 在应激或非应激状态下正在使用或逐步停药长期使用醋酸甲地孕酮治疗的任何患者, 如出现提示肾上腺功能减退的症状和/或体征(例如, 低血压、恶心、呕吐、头晕或虚弱)时, 应考虑肾上腺功能不全的可能性。强烈建议对这些患者进行肾上腺功能不全的实验室评估以及考虑给予大剂量的速效型糖皮质激素。如果未能识别出下丘脑-垂体-肾上腺轴抑制作用, 有可能导致死亡。最后, 对于正在使用或逐步停药长期使用醋酸甲地孕酮治疗的患者, 应考虑在应激或严重疾病(例如手术、感染)期间使用应激剂量的速效型糖皮质激素进行经验性治疗。

糖尿病

有病例报道, 新发糖尿病和原有糖尿病加重的临床病例与长期使用醋酸甲地孕酮有关。

特殊人群用药

HIV感染妇女用药

醋酸甲地孕酮在HIV感染妇女的使用经验有限。

临床试验中有10位妇女报告了突破性出血。醋酸甲地孕酮是黄体酮的衍生物, 可能会导致女性阴道出血。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

根据动物实验数据, 孕妇服用醋酸甲地孕酮可能会对胎儿造成伤害, 孕期禁用(参见【禁忌】)。目前还没有可用的人类数据来评估任何药物相关的流产风险、出生缺陷或对母婴结局的不良影响。在临床使用剂量水平, 没有足够的动物相关数据。接受低于基于体表面积的临床推荐最大剂量的醋酸甲地孕酮治疗妊娠大鼠, 可降低胎儿体重和活产数量, 并使雄性胎儿雌性化。建议孕妇注意对胎儿的潜在风险。

哺乳期妇女

建议感染了HIV-1的母亲不要母乳喂养婴儿, 以避免婴儿出生后感染HIV-1的风险。目前还没有关于醋酸甲地孕酮对母乳喂养儿或对乳汁分泌影响的数据。由于艾滋病传播的可能性和母乳喂养儿的不良影响, 正在服用本品的母亲不要母乳喂养。

生殖力

在使用本品治疗前应进行妊娠检测(参见【用法用量】、【禁忌】)。

妊娠期间使用本品可能会对胎儿造成伤害, 建议有潜在生育可能的女性在治疗期间采取有效的避孕措施(参见【禁忌】)。

【儿童用药】

本品在儿童患者中的安全性和疗效尚未确定。

【老年用药】

65岁以上患者服用醋酸甲地孕酮的临床试验资料不足, 故无法判定其反应是否与年轻患者不同。其他临床经验报导也尚未发现老年患者与年轻患者之间的反应差别。

一般来说, 因肝、肾或心脏功能下降, 有伴随疾病或其他药物治疗, 所以老年患者的剂量应谨慎选择, 通常从剂量范围的下限开始。

醋酸甲地孕酮主要经肾脏排泄, 因此肾功能损害的患者服用本品后发生毒性反应的风险可能更高。由于老年患者肾功能降低的可能性较大, 因此在剂量选择上应注意, 监测肾功能可能有一定的帮助。

【药物相互作用】

茚地那韦

因与醋酸甲地孕酮联用后茚地那韦的体内暴露显著降低, 当与醋酸甲地孕酮联用时, 可以考虑给予更高剂量的茚地那韦。

齐多夫定与利福布丁

当与醋酸甲地孕酮联用时, 可以不调整齐多夫定与利福布丁的给药剂量。

【药物过量】

在剂量高达1200mg/天的醋酸甲地孕酮口服混悬液(40mg/mL)的研究中, 没有发现非预期的严重不良反应。在上市后经验中, 收到的药物过量的报告有限。报告的药物过量的体征和症状包括腹泻、恶心、腹痛、呼吸短促、咳嗽、步态不稳、精神萎靡和胸痛。高浓度醋酸甲地孕酮口服混悬液(125mg/mL)药物过量没有特定解毒剂。如果用药过量, 应采取适当的支持性治疗措施。未检测醋酸甲地孕酮的透析率, 但是, 由于其溶解度低, 因此推测在药物过量时透析不是有效的方法。

【药理毒理】

药理作用

几位调查研究者报道醋酸甲地孕酮增进食欲的作用, 可用于恶病质患者, 但对厌食及恶病质产生作用的确切机制目前尚不明确。

毒理研究

重复给药毒性

长期使用醋酸甲地孕酮可能会增加呼吸道感染的风险。大鼠2年慢性毒性/致癌性试验中可见呼吸系统感染频率增加、淋巴细胞计数减少及中性粒细胞增加的趋势。

遗传毒性

醋酸甲地孕酮可诱导人肝细胞原代培养中非程序性DNA的合成, 对大鼠肝细胞无此作用。小鼠单次腹腔注射甲地孕酮16.25、32.50mg/kg, 骨髓细胞中姐妹染色单体互换及染色体畸变率升高。

生殖毒性

大鼠于妊娠第12至18天经口给予醋酸甲地孕酮剂量达12.5mg/kg/d时(比最大临床剂量低5倍), 可见胎仔体重降低、活胎数减少。大鼠于妊娠第13至20天经口给予甲地孕酮, 剂量 \geq 3mg/kg/d时(相当于比最大临床剂量低22倍), 子代雄性大鼠生殖能力受损。

雌性犬连续7年经口给予甲地孕酮胶囊0.1、0.25mg/kg/d(分别比最大临床剂量低187倍、75倍), 发情活动及排卵完全停止。

致癌性

以大鼠、犬及猴体表面积计算, 低于临床推荐剂量的醋酸甲地孕酮致癌性试验数据中, 雌性犬给予醋酸甲地孕酮0.01、0.1、0.25mg/kg/天达7年, 剂量 \geq 0.01mg/kg/d时, 比最大临床剂量低75~187倍, 可诱发乳腺腺良性及恶性肿瘤。雌性猴给予醋酸甲地孕酮0.01、0.1、0.5mg/kg/d 10年, 相当于低于最大临床剂量65倍未见肿瘤。雌性大鼠给予醋酸甲地孕酮3.9、10mg/kg/d(约比最大临床剂量低6至17倍) 2年, 可见垂体肿瘤。大鼠及犬中的肿瘤发现与人体相关性尚不明确, 但患者使用醋酸甲地孕酮时, 应考虑评估风险效益比并监测。

【药代动力学】

吸收与分布

健康受试者在进食条件下给予125mg/mL的高浓度醋酸甲地孕酮口服混悬液625mg(5mL), 醋酸甲地孕酮的平均血药浓度与给予40mg/mL的醋酸甲地孕酮口服混悬液800mg(20mL)基本一致。

在空腹与进食条件下给予不同剂量高浓度醋酸甲地孕酮口服混悬液, 结果显示, 空腹与进食条件下醋酸甲地孕酮在150mg~675mg的剂量范围内呈线性药代动力学特征。相对于空腹, 高脂饮食条件下给予625mg高浓度醋酸甲地孕酮口服混悬液(125mg/mL)后, 醋酸甲地孕酮的平均峰浓度(C_{max})与平均药-时曲线下面积(AUC)较空腹条件分别增加了48%与36%。高脂饮食后给予40mg/mL的醋酸甲地孕酮口服混悬液(800mg/20mL)后 C_{max} 与AUC分别较空腹时分别增加2倍和7倍。高浓度醋酸甲地孕酮口服混悬液(125mg/mL)进食后给药的安全性与空腹给药无差异, 因此服用高浓度醋酸甲地孕酮口服混悬液(125mg/mL)可不考虑是否与食物同服。

给予10位具恶病质的AIDS成年男性患者(与基线相比, 体重非自愿性地减轻10%以上)每天800 mg 醋酸甲地孕酮口服混悬液治疗21天后的稳态药代动力学结果显示, 其平均(\pm 1SD) C_{max} 为753(\pm 539) ng/mL、平均AUC为10476(\pm 7788) ng \times hr/mL。 T_{max} 中位数为5小时。

在另一个研究中, 给予24位无症状HIV阳性反应的成年男性受试者每天750mg醋酸甲地孕酮口服混悬液连续14天, 其平均 C_{max} 与平均AUC分别为490(\pm 238) ng/mL、6779(\pm 3048) hr \times ng/mL。其 T_{max} 中位数为3小时。平均 C_{min} 为202(\pm 101) ng/mL。平均波动值为107(\pm 40)。

代谢与消除

醋酸甲地孕酮在人体主要经尿液消除, 给予受试者放射性标记的醋酸甲地孕酮4~90mg后, 醋酸甲地孕酮10天内经尿液排除量为56.5%~78.4%(平均66.4%), 经粪便排除量为7.7%~30.3%(平均19.8%), 总回收量为83.1%~94.7%(平均86.2%)。

尿液中可检测到约5%~8%给药剂量的醋酸甲地孕酮代谢物。在尿液和粪便中未检测到的放射性回收可能经呼吸排除或经脂肪储存。

健康受试者中醋酸甲地孕酮的平均消除半衰期为20~50小时。

特殊人群药代动力学

醋酸甲地孕酮在特殊人群(例如儿童、肾功能不全与肝功能不全者)的药代动力学尚未研究。

药代动力学相互作用

茚地那韦、齐多夫定与利福布丁对醋酸甲地孕酮药代动力学的影响尚未研究。

齐多夫定

药代动力学研究显示, 与醋酸甲地孕酮联用时, 齐多夫定的药代动力学参数未见显著的改变。

利福布丁

药代动力学研究显示, 与醋酸甲地孕酮联用时, 利福布丁的药代动力学参数未见显著的改变。

茚地那韦

在健康男性受试者中开展研究, 药代动力学结果显示, 茚地那韦(单一剂量800mg)联用醋酸甲地孕酮(675mg持续14天)后, 茚地那韦的体内暴露显著降低(C_{max} 降低约32%, AUC降低约21%)。

【贮藏】

25°C以下保存。

应置于儿童不易拿取之处。

本品开封后储存于原包装中, 在25°C以下放置, 可持续使用30日。

【包装】

塑料瓶装, 每瓶150mL。

【有效期】

36个月。

【执行标准】

JX20210036

【批准文号】

国药准字HC20210002

【药品上市许可持有人】

名称: 安成国际药业股份有限公司

TWi Pharmaceuticals, Inc.

注册地址: 台北市114内湖区港墘路221巷41号4楼

4F, No.41, Ln. 221, Gangqian Rd., Neihu Dist., Taipei City

114, Taiwan

联系电话: +886-2-26573350

【生产企业】

名称: 安成国际药业股份有限公司中坜厂

TWi Pharmaceuticals, Inc. Zhongli Plant

生产地址: 台湾桃园市320中坜区自强四路3-1号

No.3-1, Ziqiang 4th Rd., Zhongli Dist., Taoyuan City

320, Taiwan

联系电话: +886-2-26573350

【包装厂】

名称: 安成国际药业股份有限公司中坜二厂

TWi Pharmaceuticals, Inc. Zhongli Plant Building II

生产地址: 台湾桃园市320中坜区东园路17号

No.17, Dongyuan Rd., Zhongli Dist., Taoyuan City 320,

Taiwan

【联系机构】

名称: 长春金赛药业有限责任公司

地址: 长春高新开发区天河街72号

联系电话: 固话拨打 800-820-0469 手机拨打 400-820-0469