

核准日期：2008 年 06 月 30 日

屈螺酮炔雌醇片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名：屈螺酮炔雌醇片

商品名：优思明® Yasmin®

英文名：Drospirenone and ethinylestradiol tablets

汉语拼音：Quluotong Quecichun Pian

【成份】

本品为复方制剂，其组份为：每片含屈螺酮 3mg 和炔雌醇 0.03mg。

【性状】

淡黄色薄膜衣片，除去包衣后显白色。

【适应症】

女性避孕

【规格】

每片含屈螺酮 3mg 和炔雌醇 0.03mg。

【用法用量】

如何服用本品

如果服用正确，复方口服避孕药每年的避孕失败率约为 1%。如果出现漏服药物或者服用方法不正确，避孕失败率会上升。

必须按照包装所标明的顺序，每天约在同一时间用少量液体送服。每日 1 片，连服 21 天。停药 7 天后开始服用下一盒药，其间通常会出现撤退性出血。一般在该周期最后一服药服完后 2—3 天开始出血，而且在开始下一盒药时出血可能还未结束。

如何开始服用本品

- 开始服药前，未使用激素避孕药的妇女（过去一个月）
应该在妇女自然月经周期的第 1 天开始服药（即月经出血的第 1 天）。也可以在第 2—5 天开始，这种情况下，推荐在第一个服药周期的最初 7 天内，加用屏障避孕法。
- 从另一种复方激素避孕药（复方口服避孕药/COC），阴道环或者经皮贴剂改服的妇女
最好在服用以前所用的 COC 最后一活性药物后（含活性成分的最后一片药），第 2 天即开始服用本品，最晚应在以前所用 COC 的停药间隔末或无活性片间隔后立即开始服用本品。对于曾经使用过阴道环或者经皮贴剂的妇女，最好在取出的当天开始服用本品，但最晚应该在下一次用药之前开始服用本品。
- 从单纯孕激素方法（微丸、注射剂、埋植剂）或从释放孕激素的宫内节育系统（IUS）改服的妇女
可在任何时间从微丸（从埋植剂或从 IUS 改服应在取出日，从注射液改服应在下一次注射日）改服本品，但是对所有这些情况，应建议在服药的最初 7 天内加用屏障避孕法。
- 早期妊娠流产后的妇女
可以立即开始服药。在这种情况下，不需要加用其它避孕方法。
- 分娩后或者中期妊娠流产后
哺乳期妇女的服用方法参见【孕妇及哺乳期妇女用药】

应建议妇女在分娩后或中期妊娠流产后第 21—28 天开始服用。如果开始较晚，应建议妇女在服药的最初 7 天内加用屏障避孕法。然而，如果已经发生性行为，应该先除外妊娠的可能性，再开始服用本品，或者要等第一次月经来潮时再服用。

漏服药的处理

如果使用者忘记服药的时间在 **12 小时以内**，避孕保护作用不会降低。一旦妇女想起，就必须立即补服，下一片药物应在常规时间服用。

如果忘记服药的时间**超过 12 小时**，避孕保护作用可能降低。漏服药的处理可遵循以下两项基本原则：

1. 在任何情况下停止服药不能超过 **7 天**
2. 需要不间断地连服 **7 天**，以保持对下丘脑—垂体—卵巢轴的充分抑制

因此在日常服药中可给出如下建议：

- **第 1 周**

使用者应该在想起来时尽快服用漏服的药片，即使这意味着同时服用两片药。然后在常规时间继续服药。此外，在以后的 **7 天内**要加用屏障避孕法如避孕套。如果此前 **7 天内**已发生性行为，应考虑有妊娠的可能。漏服的药片越多并且越接近常规的停药期，发生妊娠的风险越高。

- **第 2 周**

使用者应该在想起来时尽快服用漏服的药片，即使这意味着同时服用两片药。然后在常规的时间继续服药。假若使用者在第 **1 片**漏服药的前 **7 天内**均正确服药，则不需要使用额外的避孕措施。但是，如果不是这种情况，或者漏服药不止 **1 片**，那么应建议她加用额外的避孕措施 **7 天**。

- **第 3 周**

因为临近停药期，所以避孕可靠性降低的风险加大。然而，通过调整服药计划，仍可防止避孕保护作用的降低。假如妇女在漏服第 **1 片**药的前 **7 天内**均正确服药，则遵照以下两项建议的任一项，使用者没有必要采用额外的避孕措施。如果不是这种情况，建议妇女遵循这两项建议的第一项，并在以后的 **7 天内**加用额外的避孕措施。

1. 使用者应该在想起来时尽快服用漏服的药片，即使这意味着同时服用两片药。然后在常规时间继续服药。这盒药服完后立即开始服用下一盒药，即两盒药之间没有停药期。使用者在服完第二盒药之前，不大可能有撤退性出血，但可能在服药期间出现点滴或突破性出血。

2. 还可以建议妇女不再继续服用此周期药物。该妇女应该经过一个 7 天的停药期，其中包括漏服的天数，然后再开始继续服用下一周期的药物。

如果妇女漏服了药物，而且在随后的第一个正常停药间隔期未出现撤退性出血，则应考虑妊娠的可能性。

对发生胃肠道紊乱者的建议

如果发生重度胃肠道紊乱，则吸收可能不完全，应采取额外的避孕措施。

如果服用药物后 3—4 小时内发生呕吐，可以采用“漏服药的处理”参见【用法用量】的建议。如果妇女不想改变正常的服药计划，她必须从另一盒中取出药物补服。

如何改变月经期或推迟月经期

要想推迟月经，妇女可以在服完一盒药后，接着继续服用下一盒药而没有停药间隔期。可以根据意愿将月经推迟到第二盒药物服完以前的任何时间。延长服药期间可能发生突破性出血或点滴出血。在通常的 7 天停药期后可以恢复继续规律服用本品。

要希望改变目前的月经期，移到本周的另 1 天，可建议她缩短停药间隔期到她希望的时间。停药间隔期越短，则不发生撤退性出血和在下一盒药服药期间发生突破性出血及点滴出血（如推迟月经所述）的风险越大。

【不良反应】

与使用 COC 药有关的最严重的不良反应参见【注意事项】。

下表为其它在复方口服避孕药使用者中曾有报告的不良反应，但是两者之间的关系尚未确定：

系统器官分类	常见 (≥1/100)	少见 (≥1/1000, <1/100)	罕见 (<1/1000)
眼部疾病			不耐受隐形眼镜
胃肠道疾病	恶心，腹痛	呕吐，腹泻	
免疫系统疾病			过敏
健康调查	体重增加		体重降低
代谢和营养性疾病		体液潴留	
神经系统疾病	头痛	偏头痛	

精神疾病	情绪低落，情绪改变	性欲减弱	性欲增强
生殖系统和乳房疾病	乳房疼痛，乳房触痛	乳腺增生	阴道及乳腺分泌异常
皮肤和皮下组织疾病		皮疹，荨麻疹	结节性红斑 多形性红斑

* 为描述某一个不良反应，使用了最适合的 MedDRA 术语（7.0 版）。同义语或相关情况并未列出，但是也应该予以考虑。

对于患有遗传性血管性水肿的妇女，外源性雌激素可以诱导或者加重血管性水肿的症状。

在中国进行的III期临床试验显示，整个临床试验中优思明®组的570例患者中有163例（28.6%）出现与药物相关的不良事件，最常见的3个与治疗相关的不良事件（发生率超过或接近5%）为子宫不规则出血（36例即6.3%）、恶心（27例即4.7%）和情绪波动（32例即5.6%）。这些事件均为已知的复方口服避孕药的不良反应。试验中，优思明®组患者发生的与试验药物肯定相关的严重不良事件是2例（0.4%）妊娠，这两名患者在发现妊娠以前均有漏服或者推迟服药的记录。服用优思明®的患者中无其它严重不良反应发生。

【禁忌】

复方口服避孕药（COCs）不得用于下列任何一种情况。如果使用 COC 期间，首次出现下列任何一种情况，必须立即停药。

- 出现静脉或动脉血栓形成/血栓栓塞（如：深静脉血栓形成，肺栓塞、心肌梗塞）或脑血管意外，或有上述病史
- 存在血栓形成的前驱症状或有相关病史（如：短暂脑缺血发作, 心绞痛）
- 偏头痛病史伴有局灶性神经症状
- 累及血管的糖尿病
- 存在静脉或动脉血栓形成的重度或多重危险因素也为禁忌症(参见【注意事项】)
- 胰腺炎或其病史，并伴有重度高甘油三酯血症
- 存在或曾有严重的肝脏疾病史，只要肝功能指标没有恢复正常
- 重度肾功能不全或急性肾衰
- **肾上腺功能不全**
- 存在或曾有肝脏肿瘤（良性或恶性）史
- 已知或怀疑存在受性甾体激素影响的恶性肿瘤（例如：生殖器官或乳腺）
- 原因不明的阴道出血
- 已知或怀疑妊娠
- 对本品活性成份或其任何赋形剂过敏

带格式的： 缩进: 左侧: 0 厘米, 项目符号 + 级别: 1 + 对齐位置: 0 厘米 + 制表符后于: 0.74 厘米 + 缩进位置: 0.74 厘米

【注意事项】

警告

如果存在下述任何一种情况/危险因素，应对每一位妇女权衡应用 COC 的益处与可能出现的危险，在她决定开始服药前与其进行讨论。如果以下任何一种情况或危险因素加重、恶化或首次出现，应与医生联系。医生应决定是否应该停用 COC。

- 循环系统疾病

流行病学的研究已经表明，使用 COCs 与动、静脉血栓形成以及血栓栓塞性疾病如心肌梗塞、中风、深静脉血栓形成和肺栓塞的危险性增加有关。这些事件的发生罕见。

静脉血栓栓塞（VTE）表现为深静脉血栓形成和/或肺栓塞，在所有的 COCs 使用期间都可能发生。当妇女使用一种 COC 时，第一年内发生静脉血栓栓塞的危险性最高。使用低剂量雌激素（炔雌醇 $<0.05\text{mg}$ ）OCs 的妇女中，VTE 的发生率大致可达到 4/10000 妇女年，而未使用 COC 者中为 0.5—3/10000 妇女年。与妊娠相关的 VTE 发生率为 6/10000 妊娠妇女年。

极为罕见的，有报道在 COC 使用者中其它血管发生血栓形成，如肝、肠系膜、肾、脑或视网膜静脉和动脉。这些事件的发生是否与使用 COCs 有关，目前尚无一致的观点。

静脉或动脉血栓形成/血栓栓塞性事件或脑血管意外的症状可包括：单侧腿痛和/或肿胀；突发严重的胸痛，不论其是否向左臂放射；突发呼吸困难；突发咳嗽；任何异常、严重或持续性头痛；突发部分或全部视力丧失；复视；语言含糊或失语；眩晕；虚脱伴或不伴有局灶性癫痫；虚弱或非常明显突然影响身体的一侧或一部分的麻木；运动障碍；‘急性’腹痛。

当出现下列情况时，静脉或动脉血栓形成/血栓栓塞事件或脑血管意外风险将升高：

- 年龄；
- 吸烟（吸烟量大及年龄增加则风险进一步增加，尤其是 35 岁以上的妇女）；
- 阳性家族史（即兄弟姐妹或双亲在较早年龄发生过静脉或动脉血栓栓塞）。如果怀疑存在遗传易感性，在决定使用任何 COC 前，应向专科医生咨询；
- 肥胖（体重指数超过 30kg/m^2 ）；
- 异常脂蛋白血症；
- 高血压；
- 偏头痛；

- 心脏瓣膜病；
- 心房纤颤；
- 长时间制动，大型外科手术，任何腿部手术，或较大的创伤。对于这些情况建议停服 COC（择期手术前至少先停药 4 周），直到完全恢复活动两周后再服药。

关于静脉曲张和浅表性血栓性静脉炎在静脉血栓栓塞中的可能作用，没有一致意见。

应该考虑产褥期血栓栓塞的危险增加（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

与循环系统不良事件有关的其它临床情况包括糖尿病、系统性红斑狼疮、溶血性尿毒症性综合征、慢性炎性肠道疾病（克隆氏病或溃疡性结肠炎）及镰状细胞疾病。

使用 COC 期间，偏头痛发作频率或疼痛程度增加（可能为脑血管意外的前驱症状），出现这种情况可以立即停服 COC。

提示可能有遗传或获得性静脉或动脉血栓形成易患体质的生物化学因素，包括活性蛋白 C（APC）抵抗，高半胱氨酸血症，抗凝血酶III缺乏，蛋白 C 缺乏，蛋白 S 缺乏，抗磷脂抗体（抗心磷脂抗体，狼疮抗凝剂）。

当权衡利弊时，医生应考虑到对一种病情的充分治疗可能减少相关的血栓形成的危险，以及血栓形成与妊娠相关的危险性高于与使用低剂量的 COC（炔雌醇<0.05mg）相关的危险性。

- 肿瘤

宫颈癌最重要的危险因素是持续的 HPV 感染。一些流行病学研究已经显示长期使用 COCs 可以进一步增加这一危险。但是对于这一结果在多大程度上应归因于混淆作用，例如宫颈筛查和包括使用屏障避孕措施在内的性行为，还一直存在争议。

对于 54 项流行病学研究的荟萃分析显示，现正使用 COCs 的妇女诊断为乳腺癌的相对危险性稍有增加（RR=1.24）。在停止 COC 使用后的 10 年间，增加的危险性逐渐消失。由于乳腺癌很少发生在 40 岁以下的妇女，因此，相对于乳腺癌的总体危险性，正在使用和近期使用 COC 者中诊断乳腺癌增加的数目很少。这些研究没有提供因果证据。所观察到的危险性增加，可能是由于对 COC 使用者的乳腺癌诊断较早、COCs 的生物学效应、或两者兼有。与从未使用 COC 者相比，曾使用 COC 者的乳腺癌在临床上常处于更早分期。

COCs 使用者中曾有报告发生罕见的良性肝脏肿瘤，甚至更罕见的恶性肝脏肿瘤。在个别病

例中，这些肿瘤引起了危及生命的腹腔内出血。服用 COCs 的妇女出现重度的上腹疼痛、肝脏肿大或有腹腔内出血的体征时，鉴别诊断要考虑肝脏肿瘤。

- 其他情况

在肾功能不全的患者中，钾的排泄能力受限。在一项临床研究中，轻或中度肾功能损伤的患者服用屈螺酮显示对血清钾的浓度没有影响。只有对于治疗前血清钾在正常范围上限并且正在使用保钾利尿剂的肾功能损伤患者，在理论上才可能有高钾血症危险性。

有高甘油三酯血症或有家族史的妇女，服用 COCs 可能增加胰腺炎的危险。

虽然在很多服用 COCs 的妇女中有报告血压轻度增加，但是有临床意义的增高罕见。血压正常的妇女使用其它 COC 时由炔雌醇诱导的血压升高，可能被屈螺酮的抗盐皮质激素作用所对抗。然而，如果使用一种 COC 期间发生了持续有临床意义的高血压，慎重的作法是，医生应该停用 COC 并且治疗高血压。如果经降压治疗后血压恢复正常，在医生考虑适当的时候可以恢复服用 COC。

有报道在妊娠期和服用 COC 时，下列情况发生或恶化，但是与使用 COC 有关的证据还不确定：与胆汁淤积有关的黄疸和/或瘙痒；胆石形成；卟啉症；系统性红斑狼疮；溶血性尿毒症性综合征；小舞蹈症；妊娠疱疹；与耳硬化症相关的听力丧失。

在有遗传性血管性水肿的妇女中，外源性雌激素可以诱导或者加重血管性水肿的症状。

急性或慢性肝功能异常需要停用 COC，直到肝功能指标恢复正常。首次发生于妊娠期的或既往使用性甾体激素期间的胆汁淤积性黄疸复发时，需停用 COCs。

虽然 COCs 可能影响外周胰岛素抵抗和糖耐量，但是没有证据表明服用低剂量 COCs（炔雌醇 <0.05mg）的糖尿病患者需要改变治疗方案。但是，糖尿病妇女服用 COCs 时应被仔细观察。

克隆氏病和溃疡性结肠炎，与使用 COC 有关。

偶尔出现黄褐斑，特别是在有妊娠黄褐斑病史的妇女中。有黄褐斑倾向的妇女，服用 COCs 期间应避免暴露在阳光下或紫外线辐射。

医学检查/咨询

首次服用或再次服用 COC 之前，应按照禁忌（参见【禁忌】）和警告（参见【注意事项】）的要求，采集完整的病史和进行全面的体格检查，并且定期复查。定期医疗评估也十分重要，因为禁忌（如：短暂脑缺血发作等）或危险因素（如：静脉或动脉血栓形成的家族史）可能在服用 COC 期间首次出现。这些医疗评估的频率与性质应根据已建立的临床规范进行，并针对妇女个体进行调整，但一般应重点包括血压、乳腺、腹部和盆腔器官，包括宫颈细胞学检查。

应告诉妇女口服避孕药不能防止 HIV 感染（艾滋病）和其它性传播疾病。

疗效降低

如发生漏服（参见【用法用量】）、胃肠道紊乱（参见【用法用量】）或同时服用其它药物时，COC 的疗效可能降低（参见【药物相互作用】）。

影响周期控制

所有 COCs 服用者都可能发生不规则出血（点滴或突破性出血），特别是在使用的最初几个月内。因此，评价任何不规则出血，要在约 3 个周期的适应期后才有意义。

如果不规则出血持续存在或在规则周期之后出现，则应考虑非激素原因，并采取适当的诊断措施，以除外恶性肿瘤或妊娠。这些措施可包括刮宫术。

有些妇女在停药期可能不发生撤退性出血。如果按照【用法用量】中所述方法服用 COC，妇女不大可能发生妊娠。但是，如果首次不发生撤退性出血前没有按照这些方法服药，或两次不发生撤退性出血，则在继续服用 COC 前必须排除妊娠。

• 实验室检查

使用甾体避孕药可能影响某些实验室检查的结果，包括肝脏、甲状腺、肾上腺和肾功能的生化指标，血浆（载体）蛋白水平，如皮质激素结合球蛋白和脂质/脂蛋白分数，碳水化合物代谢指标，以及凝血和纤溶指标。变化通常保持在正常的实验室检查范围内。屈螺酮导致血浆肾素活性升高，其轻微的抗盐皮质活性诱导血浆醛固酮水平升高。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期间禁用本品。如在服用本品期间发生了妊娠，应该停止继续用药。然而，大量的流行病学研究已经显示，妊娠前服用COCs妇女所生婴儿的出生缺陷发生率没有增加，早孕期间无意服用了COCs的妇女的致畸作用也没有上升。**曾有一例患儿出生伴随食道闭锁。此事件与本品之间的因果关系尚不明确。**

关于妊娠期间服用了本品的资料非常有限，不能得出对妊娠、胎儿或者新生儿健康有不良影响的结论，至今尚无相关的流行病学资料。

哺乳可能受到 **COCs** 的影响，因为它们可以减少乳汁分泌量并改变乳汁的成份，因此，在哺乳期妇女完全断奶之前通常不推荐使用 **COCs**。少量的避孕甾体激素和/或其代谢产物可能从乳汁分泌。

【儿童用药】

本品不适用于儿童。

【老年用药】

本品不适用于老年人。

【药物相互作用】

• 相互作用

口服避孕药与其它药物的相互作用可能导致突破性出血和/或避孕失败。文献曾报导了下列相互作用。

肝代谢：与诱导微粒体酶的药物发生的药物相互作用能导致性激素清除率的增加（这些药物如：苯妥英、巴比妥类、扑痫酮、卡马西平、利福平，可能的药物有奥卡西平、托吡酯、非尔氨酯、灰黄霉素及含 **St. John's wort** 的产品）。

据报道，HIV 蛋白酶（如：利托那韦）和非核苷的反转录酶抑制剂（如：奈韦拉平），和两者合用，对肝脏代谢有潜在影响。

影响肠肝循环：有临床报告提示使用某些抗生素（如：青霉素、四环素）时，雌激素的肠肝循环可减低，使血清炔雌醇浓度下降。

使用这些药物的妇女除服用 **COC** 外，应临时加用屏障避孕法或选择其它的避孕措施。在合并使用微粒酶诱导药物期间及停药后的 **28** 天内，应加用屏障避孕方法。合并使用抗生素的妇女（除了利福平和灰黄霉素），应加用屏障避孕方法直到停药后 **7** 天。如果加用屏障避孕方法的合并用药期超过 **COC** 包装中的最后一盒药物，则应该直接开始服用下一盒药物而没有通常的停药期。

人血浆中屈螺酮的主要代谢产物的产生不涉及细胞色素 **P450** 系统。因此，该酶系统的抑制剂不大可能会影响屈螺酮的代谢。

口服避孕药可能影响某些其它药物的代谢，因此其血浆和组织中的浓度可能会相应地上升（如：环孢菌素）或下降（如：拉莫三嗪）。

基于在女性志愿者使用奥美拉唑、辛伐他丁、咪达唑仑作为标记底物的体外抑制研究和体内相互作用的研究可以得出，在剂量为 **3mg** 时，屈螺酮不太可能与其它药物的代谢产生相互作用。

其他相互作用

与其他可以升高血清钾浓度的药物同时使用时，服用本品的妇女的血钾水平在理论上可能会升高。这一类药物包括血管紧张素 II 受体拮抗剂，保钾类利尿剂和醛固酮拮抗剂。然而，在评价屈螺酮（与炔雌醇组成复方）与 **ACE** 拮抗剂或者消炎痛相互作用的研究中，未观察到有临床意义的或者统计学明显差异的血清钾浓度变化。

注意：应了解伴随用药的处方信息以发现可能的相互作用

【药物过量】

迄今，尚无关于本品过量的任何临床经验。在临床前研究中没有由于药物过量而造成严重毒性作用的报告。基于对 **COC** 的一般经验，在这种情况下可能出现的症状为：恶心、呕吐，在年轻的女孩中，可能会出现轻度的阴道出血。没有解毒药物，进一步处理为对症治疗。

【临床试验】

研究编号：96049；报告编号：98180

**一项开放、多中心（美国），评价含有 3 毫克屈螺酮和 30 微克乙炔雌二醇单相口服避孕药
的疗效和安全性研究**

这项研究入选的为年龄在 18 至 35 岁之间，存在妊娠可能并且愿意服用口服避孕药的健康女性。在研究中，每个受试者服用 30 微克乙炔雌二醇+3 毫克屈螺酮片剂，连续口服 21 天，之后服用 7 天含有非活成分的片剂，共 13 个周期。

在这项研究中，共入选了 333 例女性受试者，进行评价的有 326 例，其中 220 例（67%）完成了全部 13 个周期的治疗。校正后的 Pearl 指数为 0.407（整个研究中，有一例女性受试者妊娠）。所有受试者，第 2 至第 13 个周期周期长度的中位数为 28 天。研究中，多数受试者（71-83%）撤退性出血的周期为 4 至 7 天；各周期内，受试者（63-72%）撤退性出血的严重程度多判定为正常。每个周期，1%至 5%的受试者发生闭经。所有周期中，不伴有点滴出血突破性出血的发生率为 1%，89 例受试者（30%）在至少一个周期发生不伴有突破性出血的点滴出血，整个研究中，1%至 4%的受试者同时伴有突破性出血和点滴出血。在 151 例研究任何时间发生月经间期出血的受试者中，大多数（97 例受试者，64%）的出血发生在仅 1 个或 2 个避孕周期。

研究中，有 230 例受试者（71%）至少报告了一个不良事件。20 例受试者（6%）因不良事件而退出研究。最常见的导致退出的不良事件为情绪波动（1.5%）、头痛（1.5%）、恶心（1.2%）、痛经（0.6%）、月经间期出血（0.6%），和抑郁（0.6%）。受试者血清生化、血脂或甲状腺检测未出血有显著临床意义的异常。自基线期以来，巴氏宫颈涂片结果的变化无显著临床意义。研究中，平均体重没有改变，收缩压或舒张压的改变无显著临床意义。

研究编号：92052；报告编号：AI51

**一项多中心（欧洲）、开放、随机，比较优思明®和妈富隆®用于长期避孕 26 个周期后的
周期控制和耐受性研究**

这项研究入选的为年龄在 18-35 岁，有月经，既往服用或未服用过口服避孕药的健康女性。每例受试者连续服用优思明®，或者妈富隆®21 天，之后停药 7 天，共 26 个周期。

900 例随机的女性受试者中，887 例服用了研究药物，718 例进入疗效分析（优思明®组 365 例，妈富隆®组 353 例），有 627 例完成了 26 个周期的治疗。两组药物均显示了可靠的避孕效果和良好的周期控制。有 6 例女性受试者妊娠（每组各 3 例），但均不考虑为避孕方法失败所致。两组 Pearl 指数均为 0.41（未校正和校正后）。

两组主观和客观耐受性均良好。研究发现，两组中体重改变的差异有统计学显著性。妈富隆[®]组，自第 5 个周期起，体重开始增加；优思明[®]组在研究开始至第 24 个周期的体重略低于基础值。研究中，临床生化指标没有改变。在研究开始前 6 个月内，优思明[®]组的经前综合症发生率高于妈富隆[®]组，但在用药过程中，低于妈富隆[®]组。

研究编号：90344；报告编号：AJ06

比较优思明[®]和妈富隆[®]用于 2100 个健康女性 13 个周期的周期控制和耐受性研究（欧洲）

这项研究入选的为年龄在 18 至 35 岁之间，有月经，既往服用或未服用过口服避孕药的健康女性。每例受试者连续服用优思明[®]或者妈富隆[®]21 天，之后停药 7 天，共 13 个周期。

这项研究共随机了 2098 例受试者，其中优思明[®]组 1680 例，妈富隆[®]组 418 例。结果显示，两组避孕可靠性和周期控制效果相当。所有报告的怀孕者均有避孕方法受干扰的证据。

共有 35 例受试者发生了严重不良事件，其中有 4 个严重不良事件（优思明[®]组 3 个；妈富隆[®]组 1 个）的发生与研究药物的治疗可能相关。两组主观和客观耐受性均良好。研究中，临床生化指标没有改变。两组痛经的发生率相似。优思明[®]组（平均下降 0.455 公斤）和妈富隆[®]组（平均下降 0.192 公斤）两组间体重变化的差异有统计学显著性。

研究编号：308062；报告编号：A32630

开放、随机、平行对照试验比较优思明[®]和妈富隆[®]用于健康中国妇女 13 个周期的周期控制和避孕疗效研究（中国）

这项研究入选的为年龄在 20 至 35 岁之间，有规律月经，既往服用或未服用过口服避孕药的健康女性。每例受试者连续服用优思明[®]或者妈富隆[®]21 天，之后停药 7 天，共 13 个周期。

在这项研究中，共随机了 844 例女性受试者：优思明[®]组 632 例，妈富隆[®]组 212 例，其中 662 例（78.4%）完成了全部 13 个周期的治疗（优思明[®]组 494 例即 78.2%，妈富隆[®]组 168 例即 79.2%）。两组用药后发生的月经周期控制情况和出血模式均相似，提示两组均有良好的周期控制。同时，两组药物均显示了可靠的避孕效果。整个试验中共有 4 例女性受试者妊娠（优思明[®]组 3 例，妈富隆[®]组 1 例），其中两组中各有 1 例因避孕方法失败发生妊娠。优思明[®]组未校正 Pearl 指数为 0.584，与妈富隆[®]相似（0.561），优思明[®]组校正后 Pearl 指数为 0.208，较妈富隆[®]低（0.601）。

研究发现，两组中体重改变的差异有统计学显著性。优思明[®]组治疗结束后受试者体重下降（基线后变化为 -0.28 ± 3.00 公斤），妈富隆[®]组受试者试验结束后体重增加（ 0.57 ± 2.21 公斤）。

共有 224 例受试者 (29.3%) 发生了与药物相关的不良事件 (优思明® 组 163 例即 28.6%, 妈富隆® 组 61 例即 31.3%), 其中包括 5 个严重不良事件 (优思明® 组 4 例即 0.7%; 妈富隆® 组 1 例即 0.5%)。整个试验中, 无死亡事件发生。安全性检查和实验室生化指标未发生异常。

【药理毒理】

药理作用

复方口服避孕药 (COCs) 的避孕作用是基于多种因素的相互作用, 最重要的是抑制排卵和改变宫颈分泌物。除了避孕作用外, COCs 虽有 (警告和不良反应) 中提及的不利特性, 还有很多有利的特性: 如月经周期更有规律, 痛经减轻, 出血量较少。后者可以减少缺铁的发生。

屈螺酮除避孕外, 还具有其它有利特性。屈螺酮具有抗盐皮质激素活性, 能防止由于液体潴留而引起的体重增加和其它症状。它对抗与雌激素相关的钠潴留, 提供良好的耐受性, 并对经前期综合征 (PMS) 有积极作用。与炔雌醇组成复方, 屈螺酮增高了高密度脂蛋白 (HDL) 水平, 显示良好的脂质谱。屈螺酮的抗雄激素活性对皮肤有良好的作用, 减少痤疮损伤及油脂的产生。此外, 屈螺酮并不对抗与炔雌醇相关的 SHBG 增高, 后者有利于与内源性雄激素的结合并使其失活。

屈螺酮没有任何雄激素、雌激素、糖皮质激素、与抗糖皮质激素的活性。这一特性, 结合其抗盐皮质激素和抗雄激素特性, 使屈螺酮的生化和药理性能与天然孕激素十分相似。此外, 有证据表明, 子宫内膜癌和卵巢癌的风险降低。而且, 较高剂量的 COCs (炔雌醇 0.05mg) 已经显示降低卵巢囊肿、盆腔炎、良性乳腺疾病和异位妊娠的发生率。这一点是否也适用于较低剂量的 COCs 尚有待证实。

毒理研究

临床前重复给药毒性、遗传毒性、潜在致癌性和生殖毒性常规实验显示对人体无特别危险。然而, 必须记住, 性甾体激素可能促进某些激素依赖性组织和肿瘤的生长。

【药代动力学】

屈螺酮

吸收

口服屈螺酮吸收迅速而且几乎完全。在单次服药后大约 1—2 小时可以达到最高血药浓度，约为 37 ng/ml。生物利用度介于 76%—85% 之间。同时进食对其生物利用度没有影响。

分布

屈螺酮与血清白蛋白结合，不与性激素结合球蛋白（SHBG）或皮质激素结合球蛋白（CBG）结合。血清总药量中仅有 3—5% 以游离的形式存在，95-97% 非特异性与白蛋白相结合。炔雌醇诱导的 SHBG 浓度的升高不影响屈螺酮与血清蛋白的结合。屈螺酮的表观分布容积约为 3.7 -4.2 l/kg。

代谢

屈螺酮代谢完全。血浆中的主要代谢产物是通过打开内酯环而产生的屈螺酮的酸形式和 4,5-二氢-屈螺酮-3-硫酸，这两种代谢产物的形成均没有 P450 系统的参与。体外研究显示，很小部分的屈螺酮由细胞色素 P450 3A4 代谢。当屈螺酮与炔雌醇同时服用时，未发现直接相互作用。

清除

屈螺酮血清水平呈双相下降。终末半衰期约为 31 小时。屈螺酮不以原型排出。由胆汁和尿液排出的屈螺酮的代谢产物比例约为 1.2 到 1.4。粪便和尿液排出代谢产物的半衰期约为 1.7 天。

稳态

屈螺酮的药代动力学不受 SHBG 水平影响。每日服药后血药浓度升高 2-3 倍，在一个治疗周期的后半周期达到稳态。

特殊人群

肾功能损害的影响

在肾功能轻度损害的妇女中（肌肝清除率 CL_{Cr}，50-80 mL/min），稳态血清屈螺酮水平与肾功能正常的妇女（CL_{Cr}，> 80 mL/min）相当。与肾功能正常的妇女相比，中度肾功能损害的妇女（CL_{Cr}，30—50 mL/min）屈螺酮的平均血清水平上升了 37%。在所有试验组中，屈螺酮治疗均能被良好耐受。屈螺酮治疗没有对血清钾浓度产生任何有临床意义的影响。

肝脏功能损害的影响

对于有中度肝功能损害的妇女(Child-Pugh B)，在吸收/分布时相的平均血清屈螺酮浓度和时间的曲线与肝功能正常的妇女相当，C_{max} 值相似。有中度肝功能损害的志愿者在终末消除相血清屈螺酮浓度下降的幅度是肝功能正常的志愿者的约 1.8 倍，而其表观口服清除率 (CL_f) 下降了约 50%。与肝功能正常志愿者相比，在中度肝功能损害志愿者中观察到的屈螺酮清除率的下降并不意味着两组志愿者中血清钾浓度有任何明显差别。甚至在有糖尿病和同时使用安体舒通治疗时（这两个因素可能导致患者发生高钾血症的倾向）也没有观察到超过正常值上限的血清钾浓度。因此，可以得出结论，在具有轻度或中度肝功能损害 (Child-Pugh B) 的患者中，屈螺酮能被良好地耐受。

种族因素

曾经研究了健康年轻的高加索和日本妇女中单次或者多次口服给药后种族因素对屈螺酮和炔雌醇药物代谢动力学的影响。结果显示，日本和高加索妇女之间的种族差异对屈螺酮和炔雌醇的药物代谢动力学未显示有临床相关性的影响。

炔雌醇

吸收

口服后，炔雌醇的吸收迅速而且完全。1—2 个小时内达到血清峰浓度，约为 54—100 pg/ml。经过吸收和首过代谢，炔雌醇被广泛代谢，造成其平均口服生物利用度约为 45%，且存在很大的个体间差异，约为 20-65%。与食物同时服用后，在 25% 的研究对象中观察到生物利用度下降，在其他研究对象中未观察到该变化。

分布

炔雌醇与血清白蛋白的结合能力很强（约 98%），但不是特异性的结合。炔雌醇可以诱导血清 SHBG 升高。测定的表观分布容积约为 2.8-8.6 l/kg。

代谢

炔雌醇在入血前会发生在小肠粘膜和肝脏的结合。炔雌醇主要通过芳香羟化作用被代谢，但是会产生多种羟化和甲基化代谢物，这些代谢产物或者以游离的形式存在，或者与葡萄糖醛酸及硫酸酯结合。所报告的清除率约为 2.3-7ml/min/kg。

清除

血清炔雌醇水平呈双相下降，其半衰期分别约为 1 小时和 10-20 小时。炔雌醇不以原型排出。炔雌醇的代谢产物经过尿液和胆汁排泄，比例为 4:6。代谢物排泄的半衰期约为 1 天。

稳态

在一个治疗周期的后半周期可以达到稳态水平。此时，与单次给药相比，血药浓度升高40-110%。

2004年2月-4月在中国对健康、年轻女性志愿者进行了口服优思明®(3 mg 屈螺酮 + 30 µg 炔雌醇)连续21天的开放、非随机性的药代动力学研究，测定了屈螺酮(DRSP)和炔雌醇(E2)药代动力学参数。

结果显示：18名中国健康、年轻女性志愿者（平均年龄24.4岁，范围20-34岁）每日口服优思明®后，屈螺酮和炔雌醇在体内被迅速吸收，约1.5小时血药浓度达峰。在治疗8天时，屈螺酮血药浓度达稳态。根据半衰期和给药间隔发现屈螺酮的蓄积量大约有3倍；炔雌醇的蓄积量大约为1.7倍。在21天的治疗周期中，屈螺酮和炔雌醇两个药物的蓄积情况在预料范围之中。健康、年轻的中国女性的屈螺酮和炔雌醇药代动力学与健康、年轻的白人女性中得到的历史性数据相类似。详细药代动力学参数见附表。

附表 健康、年轻中国女性志愿者重复每日口服优思明®后屈螺酮和炔雌醇的药代动力学参数

活性成分	C _{max}	T _{max}	t _{1/2}	AUC(0-24h)	AUC	R _A
屈螺酮	[ng/mL]	[h]	[h]	[ngxh/mL]	[ngxh/mL]	
第1天	34.9 (24.2%)	1.5 (1 – 4)	n.d.	287 (14.3%)	n.d.	n.d.
第21天	72.8 (17.1%)	1.5 (1.5 – 2)	32.1 (20.7%)	889 (19.5%)	2229 (31.3%)	3.10 (14.8%)
炔雌醇	[pg/mL]	[h]	[h]	[pgxh/mL]	[pgxh/mL]	
第1天	71.4 (37.4%)	1.5 (1.5 – 6)	n.d.	575 (31.8%)	n.d.	n.d.
第21天	107 (34.4%)	2 (1.5 – 2)	n.d.	975 (31.9%)	1219* (40.9%)	1.70 (11.3%)

C_{max} 血药峰浓度
t_{max} 血药浓度达峰时间
t_{1/2} 终末半衰期
AUC(0-24h) 0-24小时的药时曲线下面积
AUC 零至无穷时的药时曲线下面积
R_A 根据 AUC(0-24h)得到的蓄积比
n.d. 未测定

*:用零至最后一个采血点的曲线下面积[AUC(0-t_{last})] 代替 AUC

¹: C_{max}, t_{1/2}, AUC(0-24h), AUC(0-t_{last}), AUC 和蓄积比(R_A): 用几何平均值表示, 括号内是几何变异系数(CV)。

t_{max}: 表示的是用中位数和范围。

【贮藏】

密闭，30°C 以下贮藏。

妥善储存全部药物，避免儿童触及。

【包装】

- 包装材料

由铝箔和聚氯乙烯透明膜组成的水泡眼包装（边缘热封）。

- 包装规格

21 片 / 盒

【有效期】

36 个月

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20050089

【批准文号】

进口药品注册证号：H20080335

药品批准文号：国药准字 J20080085

【生产企业】

生产厂

企业名称：Schering GmbH & Co. Produktions KG

地 址：Doebereinerstrasse 20, 99427 Weimar, 德国

电 话：0049 3643 4331354

传 真：0049 3643 4332611354

包装厂

企业名称: Bayer Schering Pharma AG

地 址: D-13342 Berlin, 德国

电 话: 0049 30 4681 4875

传 真: 0049 30 4681 1570

【分包装企业】

企业名称: 拜耳医药保健有限公司广州分公司

生产地址: 中国广州经济技术开发区友谊路 103 号

邮政编码: 510730

电 话: 0086 20 82214680

传 真: 0086 20 82214681

避孕咨询热线电话: 800-820-0160

药物安全咨询电话: 800-810-1828