

## •上市新药•

## 2010年美国FDA批准的紧急避孕药埃拉(Ella)

董江萍

国家食品药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100038

关键词 FDA; 分子实体; 紧急避孕; 埃拉(Ella); ulipristal acetate

中图分类号: R979.21 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2010)05-0396-03

2010年8月13日,美国食品和药物管理局(FDA)批准商品名为埃拉(Ella)的新分子实体紧急避孕片,其药品名称为ulipristal acetate,为一种醋酸盐。该紧急避孕药片可在未采取措施的房事后120 h内(5 d)服用。但他不适宜作为常规避孕药使用。埃拉是黄体酮受体阻断剂/拮抗剂,其主要作用是抑制或延迟女性排卵。2010年6月,FDA的生殖与健康专家咨询委员会(Advisory Committee for Reproductive Health Drugs)讨论了该药。该委员会成员一致投票同意批准埃拉的上市申请,专家咨询委员会认为:作为紧急避孕药,埃拉的上市申请提供了令人信服的有效性证据和充分的安全性信息。埃拉的制药商为法国HRA Pharma公司,2009年5月,该产品在欧洲以品牌名称EllaOne上市。根据本产品的说明书,已怀孕和哺乳期妇女不应该使用<sup>[1]</sup>。

埃拉的活性成份为Ulipristal acetate,是一种白色至黄色结晶粉,相对分子质量为475.6,分子式为C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>,化学名为17 $\alpha$ -acetoxy-11 $\beta$ -(4-N,N-dimethylaminophenyl)-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione]。结构式见图1。

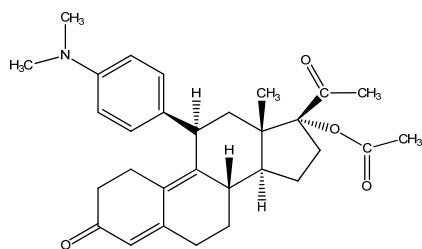


图1 Ulipristal acetate 结构式

Fig.1 Structure of ulipristal acetate

埃拉为口服片剂,每片含单一活性成分30 mg,辅料包括乳糖一水合物,聚乙烯比咯烷酮K-30,交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁。

## 1 适应证和用途

埃拉为一种孕激素激动剂/拮抗剂,适用于无保护措施性交后或已知或怀疑避孕失败的妊娠预防。不建议作为避孕药常规使用。

## 2 剂量和给药方法

服用者应尽早于无保护措施性交后或已知或怀疑避孕失败后120 h(5 d)内口服本品一片,可或与不与食物同服。

如服用埃拉后3 h内发生呕吐,应考虑再次服用相当剂量。月经周期内任何时间均可服用本品。

## 3 剂型和规格

本品为白色或类白色,圆形刻痕片;每片含ulipristal acetate 30 mg,片剂两面均刻“ella”标识。

## 4 禁忌症

已知或怀疑妊娠者禁用埃拉。如妊娠期间无意使用药物,必须告知服用者本品对胎儿的潜在危害。

## 5 警告和注意事项

## 5.1 已妊娠者

埃拉不用于终止已有的妊娠。开具处方前应确定是否妊娠。如根据经验和/或体检不能排除妊娠,应进行妊娠检验。任何妇女服用埃拉后,如对一般健康或妊娠状态有疑问,建议体检和盆腔检查随访。

## 5.2 异位妊娠

有异位妊娠史也可使用此紧急避孕方法。然而,医生在埃拉使用者主诉下腹部疼痛或妊娠后,应关注异位妊娠的可能性。任何妇女服用埃拉后,对健康或妊娠状态有疑问,建议体检或盆腔检查随访。

### 5.3 重复使用

埃拉仅作为紧急避孕偶然使用，它不应取代常规避孕方法。不建议在相同月经周期内重复使用埃拉，因为尚未评价在相同周期内重复使用的安全性和有效性。

### 5.4 对生育力的影响

使用埃拉后生育力可迅速恢复；所以，使用埃拉后应继续常规避孕或尽早开始预防妊娠。目前没有埃拉与常规避孕药合用的数据，由于埃拉与黄体酮受体有高结合力，埃拉的使用可能降低常规激素避孕的效果。所以，在使用埃拉后，应在相同月经周期内使用更可靠的屏障避孕方法。

### 5.5 对月经周期的影响

服用埃拉后，有月经提早或延迟现象。临床试验结果显示，月经周期平均增加 2.5 d，但过后恢复正常。7%受试者报告月经发生比预期较早 7 d，而 19%报告延后多于 7 d。如有月经延后超过 1 周的，需排除妊娠。参与研究的妇女 9%报告使用埃拉后出现月经间期出血现象。

### 5.6 性传播感染 / HIV

本品不具有 HIV 感染 (AIDS) 或其他性传播感染 (STIs) 的保护作用。

## 6 不良反应

### 6.1 临床试验情况

因为不同的临床试验是在不同条件下进行的，一个药品的临床试验中观察到的不良反应发生率与另一药物临床试验中的发生率不能直接比较，而且也不能真实反映出实际使用中的发生率。

在一项开放多中心试验和一项随机、单盲比较性研究中，在 30 mg 埃拉组中纳入了 2 637 例 (1 533+1 104) 位平均年龄 24.5 岁，平均体重指数 (BMI) 25.3，妇女。按种族人口统计：67%高加索人，20%黑人或非裔美国人，2%亚裔和 12%其他人种。

临床试验显示：最常见不良反应 (≥10%) 是头痛 (总体 18%) 和恶心 (总体 12%) 及腹和上腹痛 (总体 12%)。表 1 显示了报道 ≥5% 受试者的不良反应情况。

### 6.2 上市后的情况

批准使用埃拉后期间已被确定不良反应为皮肤和皮下组织感染 (痤疮)。

因为这些反应是从样本量大小不确定用药人群

自愿报告的，尚不能明确发生的频率或确定与药物暴露的因果相互关系。

表 1 接受 1 次单剂量埃拉 (30 mg ulipristal acetate) ≥5% 妇女的不良反应 / %

Table 1 Side effect of ≥ 5% women after once Ella administration with single dose of 30 mg ulipristal acetate / %

最常见不良反应	开放研究	单盲比较性研究
	(n = 1 533)	(n = 1 104)
头痛	18	19
恶心	12	13
腹部和上腹痛	15	8
痛经	7	13
疲劳	6	6
眩晕	5	5

## 7 药物相互作用

尚未对埃拉进行体内药物相互作用的研究，体外数据显示，埃拉的代谢主要由 CYP3A4 控制。

## 8 特殊人群的使用

孕妇、哺乳期妇女、绝经后妇女、月经初潮前幼女不建议使用。未进行肝肾病人用药的效果评估。未专门进行不同人种的用药研究，现有的试验显示：亚裔人种的暴露量高于高加索人和非裔人种，但安全性和疗效没有显示差异。

## 9 药物过量

埃拉过量使用的数据有限。在一项临床研究中，单剂量给予 4 倍埃拉，受试者无任何不良反应。

## 10 临床药理学

### 10.1 作用机制

埃拉可以推迟卵泡的破裂，排卵前立即服用。所以埃拉的主要作用机制可能是抑制或延迟排卵；然而，子宫内膜的改变可能影响植入也许是发生疗效的原因。

### 10.2 药效学

埃拉属于选择性孕酮受体调节剂，对孕酮受体有拮抗和部分激动作用 (孕激素激动剂 / 拮抗剂)。它与人孕激素受体结合并阻止孕酮结合其受体。

埃拉的药效依赖于月经周期中给药的时间。在中卵泡期给药产生抑制滤泡生成和减低雌二醇浓度的作用。在促黄体激素峰时给药可延迟卵泡破裂 5~9 d 时间。黄体早期阶段期间虽不能明显延迟内膜成熟但减低内膜厚度 (0.6±2.2) mm。

### 10.3 药代动力学

#### 10.3.1 吸收

在空腹条件下, 20 位妇女单次单剂量给予埃拉, ulipristal acetate 和活性代谢物 (单去甲基-ulipristal acetate) 的最高血浆浓度分别在 0.9h 和 1 h 达到 176 和 69 ng / mL 如图 1、表 2。

埃拉与高脂早餐共同服用比空腹状态给药时, ulipristal acetate 和单去甲基-ulipristal acetate 的平均  $C_{max}$  较低 40%~45%, 延迟  $t_{max}$  (从中位数 0.75 h 延迟至 3 h) 和平均  $AUC_{0-\infty}$  较高 20%~25%。这些差别预期不会损害埃拉的有效性或安全性, 所以, 埃拉可与或不与食物一起服用。

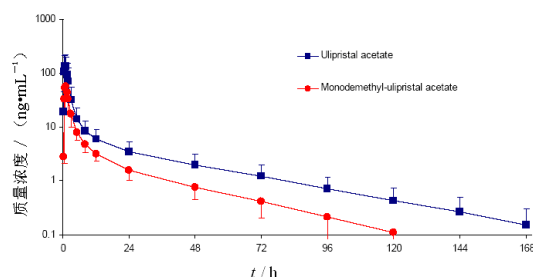


图 1 服用单剂量 30 mg 埃拉后 ulipristal acetate 和单去甲基-ulipristal acetate 的血浆浓度-时间曲线图

Fig.1 Plasma concentration-time curve of ulipristal acetate and monodemethyl-ulipristal acetate after administration with single dose of 30 mg Ella

表 2 在空腹条件下给予埃拉(30 mg ulipristal acetate)致 20 例健康女性志愿者后药代动力学参数值 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Pharmacokinetic parameters of 20 case of health woman volunteers after Ella administration with single dose of 30 mg ulipristal acetate under fasting condition ( $\bar{x} \pm s$ )

参数	单位	ulipristal acetate	单去甲基-ulipristal acetate
$C_{max}$	ng·mL <sup>-1</sup>	176(89)	69(26)
$AUC_{0-t}$	ng·hr·mL <sup>-1</sup>	548(259)	240(59)
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr·mL <sup>-1</sup>	556(260)	246(59)
$t_{max}^*$	h	0.9(0.5~2.0)	1.00(0.8~2.0)
$t_{1/2}$	h	32(6.3)	27(6.9)

\*中位数 (范围)

\* median (range)

#### 10.3.2 分布

本品与血浆蛋白结合率高 (>94%), 包括高密度脂蛋白,  $\alpha$ -1-酸性糖蛋白和白蛋白。

#### 10.3.3 代谢

Ulipristal acetate 被代谢为单-去甲基和双-去甲代谢物。体外数据表明主要由于 CYP3A4 的介导, 单去甲基代谢物有药理学活性。

#### 10.3.4 排泄

单次单剂量给予埃拉 30 mg 后血浆中 ulipristal acetate 的末端半衰期估算是 (32.4±6.3) h。

### 11 临床研究

两项多中心临床研究评价埃拉的有效性和安全性, 见表 3。一项开放研究提供当无保护性交后 48~120 h 服用 ulipristal acetate 的对紧急避孕支持的有效性和安全性的主要资料。一项单盲比较性研究提供当无保护性交后 0~72 h 服用 ulipristal acetate 的有效性和安全性的主要资料, 以及在无保护性交后 72~120 h 服用 ulipristal acetate 时对紧急避孕支持资料。在两项研究中都要求妇女前为妊娠检验阴性。

对小于 36 岁服用研究药品后又妊娠的受试者主要进行有效性分析。

#### 11.1 开放研究

本研究是一项在美国 40 个家庭计划门诊进行的多中心开放试验。平均年龄 24 岁, 无保护性交后 48~120 h 接受 30 mg ulipristal acetate。研究受试者的中位 BMI 为 25.3 (16.1~61.3) kg / m<sup>2</sup>。

表 3 单次单剂量埃拉 (30 mg ulipristal acetate) 妇女临床试验结果 / %

Table 3 Clinic results of women after once Ella administration with single dose of 30 mg ulipristal acetate / %

	开放研究	单盲比较性研究
妊娠率	48~120 h (n = 1 242)	0~72 h* (n = 844)
预期妊娠率*	5.5	5.6
观察妊娠率**	2.2(1.5, 3.2)	1.9(1.1, 3.1)

\*当服用埃拉在无保护性交后时间

\*\*处于妊娠风险每 100 例妇女妊娠数

\* Time of unprotected intercourse after administration of Ella

\*\* Number of pregnancy of 100 women with risk in pregnancy

1 242 例年龄为 18~35 岁的妇女用药后, 发生妊娠 27 例。根据性交时间和每位妇女的月经周期计算出未紧急避孕妊娠预期数。当无保护性交后 48~120 h 服用时, 埃拉显著减低妊娠率, 从期望率 5.5% 减低至观察率 2.2%。

### 11.2 单盲比较性研究

一项开展的比较埃拉与左炔诺孕酮 (levonorgestrel) 的有效性和安全性的多中心, 单盲, 随机化研究, 受试者涵盖美国、英国和爱尔兰的 35 个地区, 受试健康妇女平均年龄 25 岁, 无保护性交后的 120 h 内紧急避孕。受试者随机分配接受埃拉 30 mg 或左炔诺孕酮 1.5 mg。研究受试者的中位 BMI 为 25.3 (14.9~70.0) kg/m<sup>2</sup>。

在埃拉组中, 844 例妇女 (年龄 16~35 岁) 无保护性交后 0~72 h 内服用埃拉紧急避孕, 发生 18 例妊娠。根据性交时间和每位妇女的月经周期计算, 无紧急避孕妊娠预期数, 当无保护性交后 72 h 内服用, 埃拉显著减低妊娠率, 从预期 5.6% 减少至 1.9%。无保护性交后 72 h 以上给予埃拉妇女 (接受埃拉妇女的 10%) 中未有妊娠。

### 11.3 汇合分析

两项研究的数据汇合, 提供一个保护性交后 120 h 内服用埃拉避孕的总有效人群。对无保护性交后 0~120 h 和治疗期间 5 个 24 h 间隔进行了时间趋势分析 (time trend analysis)。长达 5 个时间间隔观察到的妊娠率无明显差别。

数据汇合分析显示<sup>[2]</sup>, BMI>30 kg/m<sup>2</sup> 妇女 (所有受试者的 16%), 观察到妊娠率为 3.1% (95% CI: 1.7, 5.7), 与无保护性交后 120 h 内不服用紧急避孕药妊娠粗暴地预期率 4.5% 比较无显著减低。在比较性研究中, 对比紧急避孕药物, 左炔诺孕酮 1.5 mg 也见到相似效果。对左炔诺孕酮, 当 BMI>30 kg/m<sup>2</sup> 的妇女使用时, 观察到的妊娠率为 7.4% (95% CI: 3.9, 13.4), 与之比较无保护性交后 72 h 内不紧急避孕的妊娠预期率为 4.4%。

### 参考文献

- [1] FDA. FDA approves ella™ tablets for prescription emergency contraception. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm222428.htm>
- [2] FDA. Full Prescribing Information. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/022474s0001bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022474s0001bl.pdf)

## 《现代药物与临床》杂志征稿与征订启事

《现代药物与临床》杂志 (CN12-1407/R, ISSN 1674-5515) 是国家级医药科技期刊, 2009 年 1 月由《国外医药·植物药分册》更名为《现代药物与临床》, 并被 CNKI 中国期刊全文数据库、中国核心期刊 (遴选) 数据库等刊载。为了进一步提高期刊质量, 2010 年出版的《现代药物与临床》全新改版, 更加突出创新性与实用性, 紧跟国内外药理学发展趋势, 适时追踪热点, 从栏目内容、文章质量, 到封面版式、装帧印刷都得到了全面的提升与改进。

**办刊宗旨:** 报道国内外药物研究的新进展与新技术, 以及药物在临床应用方面的最新动态, 为新药研发、生产人员以及临床医生与药剂师合理用药提供有益的参考。

**内容与栏目:** 涵盖药物的基础研究与临床研究各学科, 设置“专论与综述”、“实验研究”、“临床研究”、“未来药物”、“药事管理”、“知识产权”、“药物经济学”和“市场信息”等栏目。“专论与综述”栏目除报道植物药研究的最新进展外, 诚征有关药物与临床研究前沿的前瞻性文章。

**读者对象:** 药物研发、生产、监管人员, 以及临床医生与药剂师。

《现代药物与临床》双月刊, 国内外公开发行人, 封面铜板彩色覆膜。为扩大信息量、缩短出版周期, 本刊由 64 页扩版为 80 页; 为惠顾广大读者, 改版不提价, 每期定价仍为 15 元, 全年 90 元。本刊自办发行, 请直接与编辑部联系订阅。本刊网上在线投稿、审稿、查询系统正式开通, 欢迎投稿、欢迎订阅!!!

### 《现代药物与临床》编辑部

地址: 天津市南开区鞍山西道 308 号 (300193) 电话与传真: (022) 23006823

网址: [www.中草药杂志社.中国](http://www.中草药杂志社.中国)

邮箱: [dc@tiprpress.com](mailto:dc@tiprpress.com)

[www.tiprpress.com](http://www.tiprpress.com)

[modernpharm@163.com](mailto:modernpharm@163.com)