

FDA 对复方激素类避孕药说明书的要求

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2017 年 12 月发布了“复方激素类避孕药说明书指导原则”。该指导原则对这类药物说明书各个项目提出了详细而具体的要求。介绍该指导原则的主要内容, 期待对我国这类药物说明书充实内容、补充重要信息和准确反映目前的科学认识水平有所帮助。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 复方激素类避孕药; 说明书; 指导原则

中图分类号: R954 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 08-1415-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.08.010

FDA Requirements for Combined Hormonal Contraceptive Labeling

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, State Drug Administration, Beijing 100022, China

Abstract: FDA issued the “Labeling for Combined Hormonal Contraceptives Guidance for Industry” in December 2017. The guidance includes detailed and specific requirements for each section of Combined Hormonal Contraceptives (CHCs) Labeling. This paper introduces the main contents of the guidance, and expects to be helpful to enrich the contents, supplement important information, and accurately reflect the current level of scientific understanding for the Labeling of CHCs in China.

Key words: FDA; Combined Hormonal Contraceptives (CHCs); Labeling; guidance

美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2017 年 12 月发布了“复方激素类避孕药说明书指导原则”^[1]。该指导原则提出了对含有雌激素和孕激素的复方激素类避孕药 (CHCs) 的医生用说明书的建议。

CHCs 包括口服复方避孕药 (COCs) 和非口服产品 (如, 透皮系统和阴道节育环等)。这些建议主要是针对所有这一类药品的, 而针对特定产品的内容 (如, 在特定产品临床试验中显示的疗效结果或出血情况的数据, 或用某一特定 CHC 产品进行的药物-药物相互作用研究的结果), 则用方括号内粗体字提出一般性的建议。

本文按照 FDA 规定的处方药说明书格式和顺序, 逐项详细介绍该指导原则的建议内容。截止目前, 我国尚无类似的指导原则, 该指导原则对我国这类避孕药说明书的撰写和监管都有重要的参考价值。笔者撰写本文, 以期对我国这类药物说明书充实内容、补充重要信息和准确反映目前的科学认识水平有所帮助。

1 警示语

警告: 吸烟和严重的心血管事件

吸烟增加使用复方激素类避孕药 (CHC) 所致严重心血管事件的风险。这种风险随着年龄 (特别是 35 岁以上妇女) 以及吸烟数量的增加而增加。为此, 包括 [名称] 的 CHCs 禁用于 35 岁以上并吸烟的妇女。[见禁忌症 (4) 以及警告和注意事项 (5.1)]。

2 适应症和应用 (1)

(该小标题后的括号内数字是 FDA 规定的说明书固定编号, 原文置于标题前。为了不与本文标题序号混淆, 本文后置, 下同。)

[名称] 适用于具有生育潜能的妇女, 防止妊娠。

[任何重要的使用限制应加在标题“使用限制:”项下。如果临床试验中有将超过某一体重或体重指数 (BMI) 的妇女排除在外的纳入标准, 应增加下列用语: “使用限制: [体质量/体质量指数超过 X] 的妇女的有效性尚未评估。”]

收稿日期: 2018-05-18

第一作者: 萧惠来, 男, 教授, 主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

[如果产品有多个适应症,则应使用小项(例如 1.1、1.2)格式化该项目。下面提供针对具体次级适应症建议的用语;但是,如果需要根据支持次级适应症的具体临床试验需要修改,则可与 FDA 相关部门讨论拟议的用语:

痤疮:[名称]适用于选择使用复方激素类避孕药作为其避孕方法妇女的中度寻常痤疮。

经前焦虑性障碍(PMDD):[名称]适用于治疗选择使用复方激素类避孕药作为避孕方法妇女的PMDD 症状。[当该适应症的使用时间超过临床试验时间时,应插入][名称]的有效性尚未评估。使用限制:[名称]不适用于治疗经前期综合征(PMS)。]

3 用法用量(2)

3.1 如何开始和服用[名称]

[应根据非口服制剂的需要予以修改。]

[应按照登记试验中使用的方法列入第1天和/或周日开始的资料,表1是以表格形式提供的这种资料的COCs模板。为反映登记试验中给药说明(如,如果需要给药与进餐或进食/空腹的关系),则应视需要修改表格。可能需要更多的文字描述不同的给药方案,如,多阶段给药方案。应提供关于如何在妊娠或分娩后开始使用的指导(在哺乳期妇女中的使用);一般建议在产后4周才开始使用CHCs。还应提供关于如何从不同的方法(包括不同的COC、透皮系统、阴道环或单一孕激素方法)转换的指导。表1中提供的说明应根据具体产品需要做修改。]

表1 给药方法说明

Table 1 Instructions for administration

给药方式	给药方法
在最近没有使用激素类避孕药的妇女开始[名称] [应包括根据登记临床试验中使用的方法,第1天开始或周日开始的使用说明]。	<u>第1天开始</u> 在月经第1天服用第1片,而不考虑进餐。 每天在同一时间服用1次后续片剂。 如同第1个周期包装,在1周的同一天(即在服用最后1片后的第2天)开始每个后续的包装。 <u>周日开始</u> 在月经开始后的第1个周日服用第1片,而不考虑进餐。 每天在同一时间服用1次后续药片。 在产品使用的前7天使用额外的非激素避孕。 如同第1个周期包装,在1周的同一天(即,在服用最后1片的第2天),开始每后续的包装。
从另一种避孕方法转换为COC 透皮贴片 阴道环 注射剂 子宫内避孕器 植入剂	开始[名称]: 在上1次COC新包装开始的那天 计划下1次使用的那天 计划下1次插入那天 计划下1次注射的那天 取出的当天 取出的当天

3.2 [名称]剂量

[应根据非口服制剂需要修订。]

告知患者每天同一时间口服一片。为了达到最大的避孕效果,患者必须按规定(按泡罩包装规定的顺序)服用[名称][如果使用不同的分装,应根据需要予以修订]。如果漏服或错服,失败率可增加。

[对非口服CHCs应酌情修订。]

[如果有关,应说明产品是否要用水服或与进食的关系。]

3.3 漏服

[应根据非口服制剂需要修订。]

指导患者处理漏服的剂量(如,尽快服用单次

漏服的药), 并遵照 FDA 批准的患者说明书中提供的给药说明。

[应提供处理漏服的剂量和需要备用避孕药具的具体说明。如表 2 所示, 可能有所帮助, 但具体

表 2 漏服[名称]药片说明

Table 2 Instructions for missed [NAME] Tablets

漏服情况	给药方法
如果在第 1、2、3 周漏服 1 片活性片	尽快服那一种药片。每天继续服用 1 片, 直至服完那个包装。
如果在第 1 或第 2 周漏服 2 片活性片	尽快服用 2 片漏服的药片, 第二天服用 2 片活性片。每天继续服用 1 片, 直到服完那个包装。如果患者在漏服药片后 7 天内发生性行为, 则应使用备用的额外的非激素类避孕药具(如, 避孕套和杀精剂)作为后援。
如果第 3 周漏服 2 片活性片, 或者在第 1、2 或 3 周连续漏服 3 片或更多的活性片。	<u>第 1 天开始</u> : 丢掉那包剩余部分, 并在同一天开始新的 1 包。 <u>周日开始</u> : 继续每天服用 1 片, 直到周日, 然后丢掉那包剩余部分, 并在同一天开始新的 1 包。如果病人在漏服药片后 7 天内发生性行为, 则应使用备用的额外的非激素类避孕药具(如, 避孕套和杀精剂)。

建议应基于临床试验中使用的说明。]

3.4 对胃肠紊乱的建议

[本节仅供 COCs 用。]

[一般而言, 此处提供的指导, 应反映临床试验中给受试者的说明。]

如果在服用[名称]后[X]小时内发生呕吐[如果该产品的药动学曲线显示吸收较快或较慢, 则可将其个体化], 患者就像漏服 1 片药一样, 应继续服用。[如果对呕吐或腹泻持续时间过长(超过 48 小时)没有提供试验说明, 申请人应考虑请读者查阅 CDC 供选择的具体建议网页 (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6205a1.htm#Fig5>)。]

4 剂型和规格 (3)

[孕激素组分的剂量应以 mg 表示, 雌激素组分则应以 µg 表示。]

5 禁忌症 (4)

[名称]禁用于已知有下列情况的妇女:

(1) 动脉或静脉血栓性疾病的高风险。例如包括下列妇女: 吸烟, 如果超过 35 岁[见加框警告、警告和注意事项 (5.1)]; 目前有深静脉血栓或肺栓塞或其病史[见警告和注意事项 (5.1)]; 有脑血管病[见警告和注意事项 (5.1)]; 有冠心病[见警告和注意事项 (5.1)]; 有血栓形成性心瓣膜病或血栓形成性心律失常(如, 亚急性细菌性心内膜炎合并瓣膜病或心房颤动)[见警告和注意事项 (5.1)]; 有遗传性或获得性高凝病[见警告和注意事项 (5.1)]; 有未控制的高血压或高血压伴血管疾病[见警告和注意事项 (5.3)]; 有糖尿病并且年龄超过

35 岁、糖尿病伴高血压或血管疾病或其他靶器官损害, 或超过 20 年的糖尿病[见警告和注意事项 (5.6)]; 头痛伴有局灶性神经症状、有先兆的偏头痛或 35 岁以上有偏头痛[见警告和注意事项 (5.8)]。

(2) 现患有乳腺癌或其他雌激素或孕激素敏感癌或者曾有其病史。

(3) 肝脏肿瘤、急性病毒性肝炎或严重的(失代偿的)肝硬化[见警告和注意事项 (5.2)]。

(4) 未确诊的异常子宫出血[见警告和注意事项 (5.9)]。

(5) 妊娠, 因为没有理由在妊娠期间使用 CHCs[见特殊人群用药 (8.1)]。

(6) 对[名称]的任何成分过敏。[只有存在过敏反应的证据时, 而不是假设担心的情况下; 如果使用实心圆, 应加下列描述: “观察到的反应包括…”]

6 警告和注意事项 (5)

6.1 血栓栓塞性疾病和其他血管病

(1) 如果发生动脉或静脉血栓/血栓栓塞事件, 应停用[名称]。(2) 如果有不明原因的视力下降、眼球突出、复视、视乳头水肿或视网膜血管病变, 应停用[名称]并立即评估视网膜静脉血栓形成。(3) 在长期固定期间, 应停用[名称]。如果可行, 至少在大手术或其他已知有增加血栓栓塞风险的手术前 4 周和手术后 2 周, 停用[名称]。(4) 非哺乳妇女, 在分娩后 4 周内开始[名称]。产后第 3 周后发生产后血栓栓塞的风险降低, 而在产后第 3 周后排卵的可能性增加。(5) 在开始[名称]之前, 评估任何过

去的病史或血栓性或血栓栓塞性疾病的过去病史和家族史，并考虑其病史是否提示是遗传性或后天性高凝病。[名称]禁用于有高风险的动脉或静脉血栓性/血栓栓塞性疾病的妇女[见禁忌症(4)]。

动脉事件

CHCs 增加心血管事件和脑血管事件的风险，如心肌梗死和卒中。年龄较大妇女(>35岁)、吸烟者和患有高血压、血脂异常、糖尿病或肥胖的女性患者的风险更大。

[名称]禁用于35岁以上吸烟妇女[见“禁忌症(4)”。吸烟增加使用CHC所致严重心血管事件的风险。这种风险随着年龄(特别是35岁以上妇女)和吸烟数量的增加而增加。

静脉事件

使用CHCs可增加静脉血栓栓塞事件(VTEs)的风险，如，深静脉血栓形成和肺栓塞。VTEs的危险因素包括吸烟、肥胖和VTE家族史，以及其他禁用于CHCs因素[见禁忌症(4)]。虽然与使用CHCs相关的VTE风险增加是公认的，但在妊娠期间，尤其是产后期间，VTE的比率更高。估计使用COCs[或CHCs]妇女的VTE比率是[应根据该产品是COC还是非口服CHC采用适当的风险评估；或COCs每10 000妇女年3~9例，或非口服CHCs每10 000妇女年3~12例]。

在使用COC的第一年，以及在中断四周或更长一段时间后重新开始激素避孕时，VTE的风险最高。根据少数研究的结果，有一些证据表明，非口服产品也是如此。CHC停用后，CHCs所致的血栓栓塞性疾病的风险逐渐消失。

[使用者风险的图和文字说明应按非口服产品的要求修改。CHCs(非口服产品)的比率范围为3~12；COC应改为CHC。]

[对于长周期的COCs，如果年激素暴露量大于含有同样强度的雌激素和孕激素的常规每月COCs，则应提供说明。]

有关[名称]的流行病学研究

[如果流行病学研究评价了[名称]或孕激素类药物，申请人应与FDA讨论是否以及在说明书中提供这些数据。]

6.2 肝病

肝酶升高

[名称]禁用于急性病毒性肝炎或严重(失代偿性)肝硬化的妇女[见禁忌症(4)]。如果发生黄疸，

应停用[名称]。急性肝功能检查异常可能需要停用CHC，直到肝脏功能检查恢复正常，并要排除CHC的原因。

肝肿瘤

[名称]禁用于良性或恶性肝脏肿瘤的妇女[见禁忌症(4)]。CHCs增加肝腺瘤的风险。据估计其所致风险为3.3/100 000例CHC使用者，肝腺瘤破裂可导致腹腔出血死亡。

研究表明，长期(>8年)CHC使用者发生肝细胞癌的风险增加，CHC使用者肝癌的风险低于百万分之一。

6.3 高血压

[名称]禁用于没有控制的高血压或高血压伴血管疾病的妇女[见禁忌症(4)]。对于所有妇女(包括那些控制良好的高血压)，如果血压明显升高，则应常规跟踪监测血压并停用[名称]。

已有报道，使用CHCs的妇女血压升高，长期使用的老年妇女，更有可能出现这种升高。CHCs对血压的影响可能因CHC中孕激素的不同而异。

6.4 与年龄相关的因素

心血管疾病的风险和心血管疾病危险因素的发生率，随着年龄的增长而增加。某些情况，如，吸烟和无先兆的偏头痛(这不妨碍年轻妇女使用CHC)，禁用于超过35岁的妇女[见禁忌症(4)和警告和注意事项(5.1)]。应考虑是否存在可能增加心血管疾病或VTE风险的潜在风险因素，特别是在为超过35岁妇女开始用之前，例如：高血压、糖尿病、血脂异常和肥胖。

6.5 胆囊疾病

研究表明，CHC使用者发生胆囊疾病的风险增加。使用CHCs也可使现有的胆囊疾病恶化。

CHC相关胆汁淤积过去史预示，随后使用CHC的风险增加。有妊娠相关胆汁淤积史的妇女，可增加与CHC相关的胆汁淤积症的风险。

6.6 对碳水化合物和脂质代谢不良影响

高血糖症

[名称]禁用于超过35岁的糖尿病妇女、伴有高血压、肾病、视网膜病、神经病、其他血管疾病的糖尿病妇女或病程超过20年的糖尿病妇女[见禁忌症(4)]。[名称]可降低糖耐量。应仔细监测使用[名称]的糖尿病前期和糖尿病妇女。[如果有对碳水化合物代谢影响的特定产品的信息，申请人应在此概述。]

血脂异常

对未控制的血脂异常妇女,应考虑替代避孕方法。[名称]可引起脂质的不良变化。[如果有对脂质影响的具体产品的信息,申请人应在此概述。]

高甘油三酯血症的妇女(或有其家族史),使用[名称]时,可有血清甘油三酯浓度升高。这可增加胰腺炎的风险。

6.7 头痛

[名称]禁用于有局灶性神经症状头痛或有先兆偏头痛的妇女以及超过35岁有先兆或无先兆的偏头痛妇女[见禁忌症(4)]。

如果使用[名称]的妇女出现复发、持续或严重的新的头痛,应评估病因,如果有提示,应停用[名称]。如果使用CHC期间偏头痛的频率或严重程度增加(这可能是脑血管事件的前兆),应考虑停用[名称]。

6.8 不规则出血和闭经

不定期出血和点滴出血

使用[名称]的妇女可经历不定期(突破性或周期内)出血和点滴出血,特别是在使用的前三个月。不规则出血可随着时间的推移或通过更换不同的避孕药而被消除。如果出血持续或发生在以前规律的周期之后,应评估原因,如妊娠或恶性肿瘤。

[下列各节应概述来自特定产品临床试验的数据,这些试验描述出现不定期(突破性)出血、闭经频率和无定期(撤退)出血。应提供出血主诉所致停用的频率。建议提供如下用语。]

根据[名称]的[数目]临床试验的受试者日记,则每28天周期不定期出血妇女[应给出按受测者百分比计算的频率范围],[应酌情改为长周期产品]。由于月经失调而导致[占总样本量数]百分比的总数的受试者停用,包括[应指定首选项目]。

闭经和月经过少

使用[名称]的妇女可能无定期(撤退性)出血,即使她们没有妊娠。根据多达[数目]周期的临床试验的受试者日记,[%]女性经历无定期出血的周期。

如果未发生定期出血,应考虑怀孕的可能性。如果患者没有遵守规定的给药方案(漏服一两片活性药片,或比她应有的时间晚1天开始服用这些药片)[应根据多相方案或非口服制剂的需要而修改],应考虑在第1个错过月经的时间怀孕的可能性并应采取适当的诊断措施。如果患者遵守了规定的给药方案,并错过两次连续月经,则可排除妊娠。[应根

据需要对长周期产品和/或半衰期较短的产品予以修改。]

停用CHC后,可能会发生闭经或月经过少,特别是如果这些情况预先存在。

6.9 抑郁症

仔细观察有抑郁症史的妇女,如果抑郁症复发到严重程度,应停用[名称]。CHCs与抑郁症发作或现有抑郁症恶化相关的数据是有限的。

6.10 子宫颈癌

一些研究表明,CHCs与子宫颈癌或上皮内瘤变的风险增加有关。这些发现在多大程度上是由于性行为和其他因素的差异引起的,存在争议。

6.11 对结合球蛋白的影响

[名称]的雌激素组分可提高血清甲状腺素结合球蛋白、性激素结合球蛋白和皮质醇结合球蛋白的浓度,替代甲状腺激素或皮质醇治疗的剂量可能需要增加。

6.12 遗传性血管水肿

在遗传性血管水肿的妇女,外源性雌激素可诱发或加重血管水肿的症状。

6.13 黄褐斑

黄褐斑可能在使用[名称]时出现,尤其是有妊娠黄褐斑史的妇女。建议有黄褐斑病史的妇女,在使用[名称]期间,避免暴露于太阳或紫外线辐射下。

7 不良反应(6)

下列使用CHCs的严重不良反应,在说明书的其他部分讨论:严重心血管事件[见加框警告、警告和注意事项(5.1)];血管事件[见警告和注意事项(5.1)];

肝病[见警告和注意事项(5.2)]。

7.1 临床试验经验

由于临床试验在广泛变化的条件下进行,因此在一种产品的临床试验中观察到的不良反应率不能直接与另一种产品的临床试验反应率比较,并且不能反映实际观察到的反应率。

[临床试验经验:见“供企业用人用处方药和生物制品说明书不良反应项目指导原则”——详细说明书的内容和格式”^[2]。应提供以下内容:(1)常见不良反应;(2)导致停止研究的不良反应;(3)严重不良反应,按频率递减顺序排列在文字清单或多个表格中。应注意频率临界值并应适合安全数据库。在计算频率前应将可能代表相同现象的术语(如月经频率/量失调、恶心/呕吐)分类。]

7.2 上市后经验

下列不良反应是在批准后使用[名称]时发现的。由于这些反应根据规模不确定的人群自愿报告,因此并不总是能可靠地估计其频率或确定与产品暴露的因果关系。

[上市后经验:见“供企业用人用处方药和生物制品说明书不良反应项目指导原则”——详细说明书的内容和格式”。一般在说明书其他部分已描述的不良反应不应在 7.2 小项中重复。然而,如果严重的不良反应(如肺栓塞)在 CHCs 的类说明书中被描述,并且在该产品临床试验中没有出现这类事件,但这类事件在产品上市后的环境中出现,那么这些上市后事件应该包括在这里。]

8 药物相互作用 (7)

下面各节提供有关药物与 CHCs 相互作用数据

的资料。但几乎没有大多数药物相互作用可影响 CHCs 临床效果的资料。然而,根据这些药物已知的药理学效应,应提出对避孕效果或安全性的任何潜在不良影响降到最低的临床策略。

应查阅所有同时使用药物的已批准的产品说明书,以获得与 CHCs 相互作用或代谢酶或转运系统改变的可能性的进一步信息。

[如果没有对该产品进行研究,这一事实应该如下所示;下面各节所提供的一般类别说明书也应将其包括在内。]

没有进行[名称]的药物-药物相互作用的研究。

8.1 其他药物对复方激素类避孕药的影响

降低 CHCs 血浆浓度并可能降低 CHCs 效应的物质:

表 3 包括已证实与[名称]有重要药物相互作用的物质。

表 3 与影响 CHCs 的物质有关的重要药物相互作用

Table 3 Significant drug interactions involving substances that affect CHCs

类别或名称	临床效应	预防或处理方法	实例
代谢酶诱导剂	同时使用 CHCs 和代谢酶诱导剂可降低 CHCs 中雌激素和/或孕激素的血浆浓度[见临床药理学(12.3)]。降低 CHCs 雌激素和/或孕激素组分的暴露,可降低 CHCs 的有效性,并可导致避孕失败或增加突破性出血。	当 CHCs 与酶诱导剂同时使用时,建议妇女使用替代避孕方法或备用方法。在停止酶诱导剂后 28 天内应继续备用避孕,以保持避孕可靠性。	阿瑞吡坦、巴比妥类、波生坦、卡马西平、依法韦仑、非氨酯、灰黄霉素、奥卡西平、苯妥英、利福平、利法布丁、卢非酰胺、托吡酯、含有圣约翰草的产品*和某些蛋白酶抑制剂(见下文蛋白酶抑制剂)。
考来维仑	同时使用 CHCs 和考来维仑,显著减少乙炔雌二醇的全身暴露[见临床药理学(12.3)]。降低 CHCs 雌激素组分的暴露,可降低避孕药效或导致突破性出血增加,这取决于 CHC 中乙炔雌二醇的强度。	隔 4 小时或更长时间给药,以减轻这种药物的相互作用。	

*: 圣约翰草的诱导效力可因制备而有很大差异。

*: the induction potency of Saint John grass can vary greatly due to preparation.

增加 CHCs 全身暴露的物质:

阿托伐他汀或罗舒伐他汀和含有乙炔雌二醇的 CHCs 合用,可使乙炔雌二醇全身暴露增加约 20% 至 25%。抗坏血酸和对乙酰氨基酚,可能通过抑制共轭作用而增加乙炔雌二醇的全身暴露。CYP3A 抑制剂(如,伊曲康唑、伏立康唑、氟康唑、葡萄柚汁或酮康唑)可增加 CHCs 中雌激素和(或)孕激素组分的全身暴露。

人免疫缺陷病毒(HIV)/丙型肝炎病毒(HCV)蛋白酶抑制剂和非核苷类逆转录酶抑制剂:

已注意到当 CHC 与一些 HIV 蛋白酶抑制剂(如,奈非那韦、利托那韦、达芦那韦/利托那韦、

安泼那韦/利托那韦(FOS)、洛匹那韦/利托那韦、利托那韦、替拉那韦/利托那韦),一些 HCV 蛋白酶抑制剂(如,波西普韦和波普瑞韦)以及一些非核苷类逆转录酶抑制剂(如,奈韦拉平)合用时,雌激素和(或)孕激素的全身暴露显著减少。

相反,已注意到当 CHCs 与某些其他 HIV 蛋白酶抑制剂(如,印地那韦和阿扎那韦/利托那韦)以及其他非核苷逆转录酶抑制剂(如,依曲韦林)合用时,雌激素和/或孕激素全身暴露显著增加。

8.2 复方激素类避孕药对其他药物的影响

表 4 提供了与[名称]合用药物的重要药物相互作用信息。

表 4 与 CHCs 合用药物的重要药物相互作用信息

Table 4 Significant drug interaction information for drugs co-administered with CHCs

药品名称	临床效应	预防或处理
拉莫三嗪	CHCs 与拉莫三嗪合用可显著降低诱导拉莫三嗪葡萄糖醛酸化所致的拉莫三嗪全身暴露[见临床药理学(12.3)]。降低拉莫三嗪全身暴露,可降低对癫痫的控制。	可能有必要调整剂量。请查阅批准的拉莫三嗪产品说明书。
甲状腺激素替代疗法或皮质激素替代疗法	CHCs 与甲状腺激素替代疗法或皮质激素替代疗法合用,可增加甲状腺结合球蛋白和皮质醇结合球蛋白的全身暴露[见警告和注意事项(5.11)]。	替代甲状腺激素或皮质醇治疗的剂量可能需要增加。在使用中,请查阅批准的产品说明书[见警告和注意事项(5.11)]。

[如果有,应在此加入关于该产品临床相关浓度对人 CYP 酶的影响的具体临床药理学数据(见临床药理学(12.3))。]

8.3 对实验室检测的影响

CHCs 的使用可能影响某些实验室检测的结果,如凝血因子、脂质、糖耐量和结合蛋白。

9 特殊人群用药(8)

[PLLR 中所述的某些小项和标题可能与 CHCs 说明书无关。例如,预计这一项将不包括妊娠登记处的说明,也不会临床考虑的标题下列入信息。如果信息显然不适用,则省略此类标题和小项。见 21 CFR 201.56、201.57(c)(9)(i)-(iii),以及供企业用妊娠、哺乳期和生殖潜能指导原则草案:人用处方药和生物制品说明书-内容和格式[3],以获得关于 PLLR 说明书内容的完整细节。]

9.1 妊娠

风险摘要

[本项应概述人、动物和药理学数据,并说明数据来源。如果该产品含有新的孕激素或雌激素,申请人应提供,根据所有相关的人体数据、动物数据和药物的药理学,说明该药物不良发育结果风险的风险描述。如果没有人体数据,则必须在风险摘要(21 CFR 201.57(c)(9)(i)(B))中说明没有人体数据,并且不应包括人体数据项。如果进行了胚胎/胎儿研究,那么在此应该包括概述这些研究的语句,并且在“动物数据”项下有详细信息。如果没有进行研究,则应在风险摘要中做出说明,并且不应包括动物数据项。

如果该产品含有突出特点的孕激素和雌激素,则应使用下列类别语句。]

[名称]禁用于妊娠,因为妊娠时没有理由使用 CHCs。如果妊娠,应停用[名称]。流行病学研究和

Meta 分析还没有发现,妊娠前或妊娠早期暴露于 CHCs 后,生殖器官或非生殖器官出生缺陷(包括心脏异常和短肢缺陷)的风险增加。在[种]的动物生殖研究中 [应概述结果]。[或]没有进行评价胚胎/胎儿毒性的动物研究。

在美国一般人群中,估计临床公认妊娠的重大出生缺陷和流产的背景风险分别为 2%至 4%和 15%至 20%。

数据

人体数据

[申请者应说明有关不良发育结果、不良反应和其他不良影响的数据,包括关于数据来源、受试者人数、研究持续时间、暴露时间和数据局限性的信息。]

动物数据

[应在此报告胚胎/胎儿(第二段和第三段)的研究。如果没有进行研究,则不应列入这一标题。]

9.2 哺乳期

风险摘要

避孕激素和(或)代谢物出现在人乳中。[应说明母乳中的浓度、实际或估计的婴儿剂量(如果有的话),以及对母乳喂养婴儿的影响。]CHCs 可减少母乳喂养妇女的乳量。这种减少可以在任何时候发生,然而一旦建立母乳喂养,则不太可能发生。在可能的情况下,建议哺乳妇女在停止母乳喂养之前,使用其他避孕方法。[另见用法用量(2.2)]母乳喂养对发育和健康的益处应与母亲的临床需要(药物名称)以及因(药物名称)或潜在的母亲状况对母乳喂养儿童的任何潜在不良影响一并考虑。

数据

[如果有,应在此加入关于产后妇女母乳中该产品百分比的具体药理学数据。]

9.3 儿童用药

[名称]的安全性和有效性在有生殖潜力的妇女中已经确立。[此处应提供与18岁以下患者有关的独特的有效性或安全性信息。]不适用于月经初潮前使用[名称]。

9.4 老年用药

[名称]没有在绝经后妇女中研究过,并且不适用于这种人群。

9.5 肝损害

[应包括与本标题有关的禁忌和任何其他描述的适当相互呼应[见禁忌症(4)和警告和注意事项(5.4)]。如果没有相关数据,则应省略本项。]

9.6 肾损害

[应加入与本标题有关的任何描述的适当相互呼应。如果没有相关数据,则应省略该项。]

9.7 种族/民族

[如合适,应加入任何与本标题相关的描述并与其他部分相互呼应。如果没有相关数据,则应省略该项。]

9.8 体质量指数(BMI)/体质量

[如果研究根据BMI/体质量限制入选资格:][名称]对BMI或体质量的妇女的安全性和有效性[应说明排除标准]尚未评估[见临床研究(14)]。

[如果数据显示对疗效有不良影响,则应在此概述并列入适应症和使用限制项下,而且在临床研究中予以描述。如果没有相关数据且在临床试验中没有排除BMI/体质量,则应略去该项。]

10 药物过量(10)

没有CHCs过量(包括儿童摄入)严重不良后果的报告。过量可导致妇女子宫出血和恶心。

[如果有数据,则应加入与该标题有关的任何药动学或临床描述;此外,还应说明该产品过量时应监测什么。]

11 性状(11)

[该项应包括该CHC产品的专有名称和确定名称(如果有),以及该CHC产品的关键描述指标(如,剂型类别和给药途径)]。

12 临床药理学(12)

12.1 作用机制

CHCs主要通过抑制排卵防止妊娠。

[如果研究确定该药防止妊娠的其他机制,则应

在此说明其他机制。但不应包括未经检验的作用机制的推测性描述。

不应为了一些看法,而增加受体结合研究,除非这些看法事先已与有关部门达成共识,并得到临床研究数据的充分支持。]

12.2 药效学

[如果没有相关的药效学数据,该小项必须载有一份说明,表明缺乏这种资料(21 CFR 201.57(c)(13)(i)(B))。]

12.3 药动学

[应提供现有资料,包括下列小项:吸收(包括食物作用)、分布、消除(代谢、排泄)、特定人群(如,老年患者、儿科患者、种族或族群、肾损害患者、肝损害患者和药物相互作用研究。]

13 非临床毒理学(13)

13.1 致癌性、致突变性、生育力损害

[如果合适,没有人体数据,应概述非临床数据。]

13.2 动物毒理学和(或)药理学

[如果合适,没有人体数据,应概述非临床数据。胚胎/胎儿(第二节和第三段)研究应在第8.1小项概述。]

14 临床研究(14)

[避孕药有效性按1年珀尔指数和95%可信区间(点估计)报告。如果在不同地理区域进行研究,则美国珀尔指数应为本项重点。

在这种信息之前,应描述临床试验疗效数据库,包括总体暴露、人口统计学、试验设计,以及临床试验数据库中排除超激素避孕药禁忌症的使用。如果寻求除避孕之外的适应症,则应与FDA讨论这些结果的描述。

如果有,应在此提供停用该产品后恢复生育的资料。]

15 参考文献(15)

[参考文献应尽量少,然而如果说明书必须概述或依赖这些信息,以便安全和有效地使用CHC,可包括权威科学机构或标准化方法、评分法或技术的建议。还应引用为具体产品说明书提供信息的研究(如,流行病学研究)。]

16 如何供应/贮存和处理(16)

[应包括美国药典贮存温度范围,而不是单一的贮存温度值。避孕产品使用的不同配药器;较复杂的配药器应在此予以说明。]

17 患者须知 (17)

[虽然这提供一般药物类别建议描述,但这些描述应与前面的说明书相一致。某些描述,特别是关于漏服药片说明或何时排除妊娠的说明,应针对特定产品制定。]

建议患者阅读 FDA 批准的患者用说明书(患者信息和使用说明)。

吸烟

吸烟可增加使用 CHC 的严重心血管事件的风险。35 岁以上且吸烟的妇女不应使用[名称][见加框警告以及警告和注意事项(5.1)]。

静脉血栓栓塞

最初开始使用 CHC 或重新开始(中断服用 4 周或更长时间之后)相同或不同的 CHC 之后,与不使用 CHCs 相比,VTE 增加的风险最大[见警告和注意事项(5.1)]。

妊娠期间使用

妊娠期间不应使用[名称]。如果在治疗过程中确认妊娠,则告诉患者停止进一步摄入[名称][见禁忌症(4)]。

性传播感染

[名称]不能防止艾滋病毒感染和其他性传播感染。

用法及漏服药片说明

患者应在每天同一时间口服 1 片。告知患者如果漏服药片怎么办。见 FDA 批准的患者用说明书中的“如果你漏服药片怎么办”项目[见用法用量(2.1)]。[应根据非口服制剂的需要予以修改。]

需要额外避孕方法

产后妇女尚没有月经,当开始服用[名称]时,需要使用额外的避孕方法,除非[提供产后妇女开始 CHC 的产品特定信息][见用法用量(2.2)]。

当酶诱导剂与[名称]一起使用时,需要一种备用的或替代的避孕方法[见药物相互作用(7.1)]。

哺乳期

[名称]可降低母乳量。如果母乳喂养充分确立,这种情况就不太可能发生。在可能的情况下,哺乳妇女应该使用其他避孕方法,直到她们停止母乳喂养[见特殊人群用药(8.2)]。

闭经与妊娠可能的症状

可能发生闭经。建议病人在连续两个或两个以上周期发生闭经时,或在出现妊娠症状(如晨吐或异常乳房压痛)的情况下,与保健提供者联系。[应根据需要对延长周期产品予以修改。][见警告和注

意事项(5.8)]

停用[名称]后的生育力

预期中止[名称]后可恢复生育力。[如果有,应提供恢复生育力前可能间隔的具体产品信息。][见临床研究(14)]

[应列入其他有关资料,供处方者向患者传达安全有效地使用该药物。]

[应在处方信息的末尾和在患者用说明书(21 CFR 310.501(c)(13)(i)) (除非说明书附有患者用说明书)中提供所需的制造商信息(针对药品的 21 CFR 201.1 and 201.100(e)和针对生物制品的 21 CFR part 610, subpart G)。]

18 结语

本文介绍的 FDA“复方激素类避孕药说明书指导原则”,按照 FDA 规定的说明书项目,逐项详细说明了,针对复方激素类避孕药这类药物说明书的特有的撰写要求。但并没有覆盖对这类药说明书的全部要求,为了解其全部要求还应查阅相关法规和指导原则^[4]。

按照 FDA 对复方激素类避孕药说明书的要求,我国现有这类药物的一些说明书^[5]有很大差距。譬如,没有关于吸烟和严重心血管事件的警示语;注意事项描述抽象不具体、重要内容遗漏、不准确以及适应症没有“使用限制”等。无疑,这样的说明书可造成使用不当,避孕失败和因不良反应而损害用药者的健康。建议生产商参考本指导原则,尽快收集信息、修订、完善说明书。期望我国药政管理部门总结我国研究成果,结合国外经验,包括本指导原则,制定符合我国国情的复方激素类避孕药说明书指导原则,并加强这类药物说明书的监管,使这类药物说明书与对这类药物科学评价的进展保持一致,以便更好地保证安全有效的使用这类药物。

参考文献

- [1] FDA. Labeling for Combined Hormonal Contraceptives Guidance for Industry [EB/OL]. (2017-12-29)[2018-05-20]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM590673.pdf>.
- [2] FDA. Guidance for Industry Adverse Reactions Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format [EB/OL]. (2006-01-18)[2018-05-20]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/>

- UCM075057.pdf.
- [3] FDA. Pregnancy, Lactation, and Reproductive Potential: Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format Guidance for Industry Draft Guidance [EB/OL]. (2014-12-03)[2018-05-20]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM425398.pdf>.
- [4] FDA. PLR Requirements for Prescribing Information [EB/OL]. (2018-05-01)[2018-05-20]. <https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceinformation/lawsandrules/ucm084159.htm>.
- [5] 百度文库. 避孕药具说明书 [EB/OL]. (2012-07-20)[2018-05-20]. <https://wenku.baidu.com/view/bb737fc158f5f61fb73666a5.html>.