

## 药物警戒快讯

2016年第1期（总第153期）

### 内容提要

欧盟通报HPV疫苗导致CRPS或POTS的证据不足  
加拿大警示阿立哌唑的冲动控制行为障碍风险  
英国警示克唑替尼的心力衰竭风险  
美国通报使用含碘造影剂婴儿甲状腺活性降低病例  
美国通报长期使用氯吡格雷未改变患者总体死亡风险  
澳大利亚警示含穿心莲产品的严重过敏反应风险

### 欧盟通报HPV疫苗导致CRPS或POTS的证据不足

2015年11月20日，欧洲药品管理局（EMA）发布公告，称已经完成了接种人乳头瘤病毒（HPV）疫苗的年轻女性中两种综合征，即复杂性区域疼痛综合症（CRPS）和体位性心动过速综合征（POTS）报告的证据审查。接种此疫苗旨在预防女性罹患宫颈癌以及其他HPV相关癌症和癌前疾病。与初始推荐一致，EMA证实了这些证据不支持HPV疫苗与CRPS或POTS的发生之间存在因果关系。因此，没有理由变更疫苗的使用方式或修改当前的产品信息。

HPV疫苗以商品名Gardasil/Silgard、Gardasil 9和Cervarix在欧盟上市。Gardasil自2006年9月获得许可，并获批用于预防男性癌前疾病、女性宫颈癌、肛门癌以及生殖器疣。它含有抗4种类型HPV（6、11、16和18型）的抗原（有助于产生抗体的蛋白质）。Gardasil 9（2015年6月获批）的用途与Gardasil相似，但含有9种类型病毒（6、11、16、18、31、33、45、52和58型）的抗原。Cervarix自2007年9月获批用于预防妇女、女孩宫颈和生殖器部位的癌前疾病和癌症，它含有16种和18种类型病毒的抗原。这些疫苗在获批后已被多个国家纳入国家免疫规划项目中。估计全球有超过6300万女性接种了Gardasil/Silgard，超过1900万女性接种了Cervarix。

CRPS是一种累及肢体的慢性疼痛综合征，POTS是一种在坐位或站位时心率异常加快，同时伴有头晕、晕厥和无力以及头痛、周身疼痛、恶心和疲乏等症状的综合

## 国家食品药品监督管理局发布

征。某些患者的症状可严重影响生活质量。CRPS和POTS的症状可与其他疾病重叠，使得对一般人群和疫苗接种个体诊断较为困难。然而，现有的估计值提示，在一般人群中，每年每100万例10-19岁的女孩和年轻女性中约有150例会发生CRPS，每年每100万例女孩和年轻女性中至少有150例可能发生POTS。即使考虑到可能的漏报，该审查也未发现在接种疫苗的女孩中上述综合症的总发生率与该年龄组中预期的发生率存在差异的证据。该审查指出，CRPS和POTS的一些症状可能与慢性疲劳综合征（CFS，也称为肌痛性脑脊髓炎或ME）重叠。在该审查中认为许多报告具有CFS的特征，一些患者同时确诊患POTS和CFS。一项大型研究已发布HPV疫苗与CFS之间不存在关联，该结果因此尤为重要。

EMA的审查纳入了已发表的研究、临床试验数据、患者和医疗保健专业人士报告的疑似不良反应以及成员国提供的数据。管理局的药物警戒风险评估委员会（PRAC）负责初步审查。在作出结论的过程中，还咨询了该领域顶级专家组的意见，并考虑接收若干患者组的详细信息，同时该信息强调了这些综合症可能对患者和家庭的影响。PRAC的审查结果连同患者组的更多陈述被提交至管理局的人用药品委员会（CHMP）。CHMP一致认为现有证据不支持CRPS和POTS由HPV疫苗所致。因此，不建议对这些疫苗的许可或产品信息作出任何变更。

该审查认为，目前全球有超过8000万女孩和妇女接种了这些疫苗，在某些欧洲国家推荐的年龄组中90%接种了这些疫苗。使用这些疫苗预期可预防许多宫颈癌（子宫颈癌，在欧洲每年导致超过20,000例死亡）以及HPV所致的各种其他癌症和疾病。因此，HPV疫苗的获益仍大于已知的副作用。与所有的药品一样，EMA将继续密切监测这些疫苗的安全性，并将在发现任何未来的副作用的新证据时予以考虑。

目前，CHMP的意见将提交至欧洲委员会作出法律约束决定。稍后将在EMA的网站上发布包含支持管理局审查证据的评估报告。

提供给医疗保健专业人士的信息

- 有关接种HPV疫苗与两种综合症（CRPS和POTS）之间潜在关联的问题在疑似药品不良反应报告常规警戒中提及。
- CRPS定义为与刺激事件（典型外伤或肢体固定事件）不成比例的持续性疼痛，可伴有感官、汗腺活动、肌肉运动和营养障碍等方面的改变，通常限于单肢。
- POTS患者典型症状为站位时心率异常加快，不伴有体位性低血压。伴有在患者间存在差异的症状（例如，头晕目眩、晕厥、无力、头痛、慢性疼痛、胃肠道症状和疲乏）。

## 国家食品药品监督管理局发布

- 症状（尤其是POTS）可能与其他疾病（如慢性疲劳综合征）重叠，患者可能确诊同时患慢性疲劳综合征和POTS。

- 现有估计提示，在普通人群中，每年每100万例年龄10-19岁的女孩和年轻女性中约150例可发生CRPS，每年每100万例女孩和年轻女性中至少有150例可发生POTS。

- 即使考虑了报告不全和报告未完全符合这些综合征的诊断标准等各种可能的情况，该审查也未发现在接种疫苗的女孩中这些综合征的总发生率与该年龄组中预期的发生率存在差异。鉴于许多报告中有慢性疲劳综合征的特征，认为包括一项显示慢性疲劳综合征与HPV之间不存在关联的大型已发表研究<sup>1</sup>在内的证据也有意义。

- 因此，EMA不建议修改产品信息或变更HPV疫苗的使用方式。HPV疫苗的获益仍大于其风险。使用这些疫苗预期可预防许多宫颈癌以及由HPV所致的各种其他癌症和疾病。

上述建议基于对临床试验和上市后数据的分析，包括对已发表的文献、疑似不良反应的自发报告、成员国提交的报告以及来自其他国家的信息、公众自愿提交信息的审查。管理局还咨询了这些综合征以及神经病学、心脏病学和药物流行病学领域的专家组。

### 参考文献

1. Donegan K, et al. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine* 2013; 31: 4961-7.

（EMA网站）

## 加拿大警示阿立哌唑的冲动控制行为障碍风险

2015年11月2日，加拿大卫生部发布信息，称实施了一项安全性审查，以评价阿立哌唑（在加拿大的商品名包括Abilify和Abilify Maintena）与个体无法控制其冲动的某些行为——冲动控制行为，即无法控制的赌博（病理性赌博）和性行为（性欲亢进）之间的潜在关联。

### 在加拿大的使用情况

阿立哌唑是一种用于治疗成人精神分裂症的药物，用于治疗以下疾病：成人及≥13岁青少年的躁狂抑郁症（I型双向情感障碍），该病特征为周期性心境激越（躁狂）和抑郁；成人及≥15岁青少年的精神分裂症，该疾病是一种影响区分真实与非真实能力的脑病；与其他药物联合治疗成人抑郁症。



## 国家食品药品监督管理局发布

阿立哌唑产品以片剂（Ablify）和注射剂（Ablify Maintena）处方药上市。Ablify于2009年9月上市，每年的处方总量估计由2010年的3000份增加至2013年的超过100万份；Ablify Maintena于2014年3月上市。

### 安全性审查结果

对该安全性审查的分析考虑了来自科学和医学文献、加拿大国内和国际不良反应报告以及本品在加拿大国内和国际上已知使用情况的信息。

在审查中，加拿大卫生部收到了5份疑似与阿立哌唑相关的病理性赌博和/或性欲亢进报告。在对这些病例进行审查时，由于信息有限，无法得出关于该药物如何起作用的结论。

在对科学和医学文献的审查中，在全球确定了18例病理性赌博病例，其中14例在阿立哌唑治疗停止或减量后，冲动行为消退或改善。在文献报告的与阿立哌唑相关的6例性欲亢进病例中，5例存在相同结果。

### 审查结论和控制措施

根据审查结果，加拿大卫生部认为，使用阿立哌唑与病理性赌博或性欲亢进的风险之间可能存在关联性。

鉴于阿立哌唑在加拿大的广泛应用，加拿大卫生部更新了所有阿立哌唑产品（包括Ablify和Ablify Maintena）在加拿大的处方信息，增加了病理性赌博风险的警告信息，并纳入性欲亢进的副作用（上市后药品不良反应信息）；同时公开发布了产品安全信息更新内容。

与加拿大市场上的所有健康产品一样，加拿大卫生部将继续对阿立哌唑的有关副作用信息进行监测，以发现和研究潜在风险。在确定了任何新的风险后，加拿大卫生部将及时采取适当措施。

（加拿大卫生部）

## 英国警示克唑替尼的心力衰竭风险

2015年10月13日，英国药品和保健品管理局（MHRA）协同辉瑞制药公司致信医疗保健专业人员，提示克唑替尼（商品名为赛可瑞）的心力衰竭风险。

克唑替尼适用于治疗既往接受过治疗的间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性的晚期非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者。

对一项基于临床试验数据和临床实践报告进行的克唑替尼安全性评估结论提示，使

## 国家食品药品监督管理局发布

用克唑替尼后可能存在心力衰竭的风险。

涉及的临床研究包含1669例ALK阳性NSCLC患者，均接受了克唑替尼治疗。19例（1.1%）患者发生了不同程度的心力衰竭，其中8例（0.5%）患者发生了3级或4级心力衰竭，3例（0.2%）患者死亡。

截至2015年2月25日的上市后经验中，估计超过14700例患者接受了克唑替尼治疗，有40例患者报告了心力衰竭（报告率为0.27%）。多数症状发生于治疗第一个月内。其中15例报告中患者死亡。7例患者在停用克唑替尼后心力衰竭症状消失，其中3例在再次使用克唑替尼治疗后症状复发。上述7例病例中有3例未发现混杂心脏疾病（既往病史、合并症和合并用药）。

为了预防或最小化上述风险，辉瑞制药公司将以下内容加入了克唑替尼产品特征概要（SmPC）：

#### 4.4 警告和注意事项

##### 心力衰竭

在对克唑替尼的临床研究及上市后监测中，报告了重度、危及生命或致死性心力衰竭不良反应（见第4.8节）。

应监测接受克唑替尼治疗的伴或不伴既存心脏疾病患者的心力衰竭体征及症状（呼吸困难、水肿、液体潴留所致的快速增重）。若观察到心力衰竭的症状，应考虑采取适当措施，如中断给药、减量或停药。

#### 4.8 不良反应

##### 表 3. 克唑替尼不良反应报告随机化III期研究

##### 心力衰竭f（常见，1%）

f. 心力衰竭（心力衰竭、充血性心力衰竭、射血分数减少、左心室衰竭、肺水肿）。临床研究中（n = 1669），19例（1.1%）接受克唑替尼治疗的患者发生了不同程度的心力衰竭，8例（0.5%）患者发生了3级或4级心力衰竭，3例（0.2%）患者死亡。

（MHRA网站）

### 美国通报使用含碘造影剂婴儿甲状腺活性降低病例

2015年11月17日，美国食品药品监督管理局（FDA）通报了在使用含碘造影剂（也称“显影剂”）进行X线和其他医学影像学检查后的婴儿中报告了甲状腺活性降低的罕见病例。在所有报告的病例中，婴儿均为早产儿或患有其他严重基础医学疾病。FDA根



## 国家食品药品监督管理局发布

据现有证据认为，该罕见事件为暂时事件，可不经治疗自行消退，也无任何长期影响。

FDA批准了对所有含碘造影剂（ICM）产品标签的变更，以纳入这些病例的相关信息。但不建议变更当前处方、给药方式剂量或监测方案。FDA将继续对该问题进行评价，若有更多信息将及时公布。并要求ICM产品的生产商开展一项研究，以进一步探索该安全性问题。

患儿父母和监护人如要获得更多信息或对他们的孩子接受ICM产品存在疑问或问题，应联系孩子的医疗保健专业人士。婴儿通常不会表现任何明显的甲状腺活性降低的体征。医疗保健专业人士应继续遵循ICM产品的说明书推荐使用方法，并继续根据自己的临床判断决定是否有必要对甲状腺活性进行检查。

ICM是用于患者在进行医学影像学检查（如X线或计算机断层（CT）扫描）时增强分辨血管和器官能力的含碘药物。必要时，这些影像学检查可提供更多细节以帮助医疗保健专业人士诊断出患者的潜在疾病。

对FDA不良事件报告系统（FAERS）数据库进行检索，在1969至2012年间，共确认10例不足4月龄接受ICM的婴儿中甲状腺活性降低的病例。FAERS仅包含提交至FDA的报告，故可能还有其他相关的未知病例。除了ICM，某些婴儿还接受了已不推荐用于幼小婴儿的外用碘制剂，这可能会诱发他们甲状腺活性降低。所有这些婴儿均在接受ICM后1个月内被诊断为甲状腺活性降低。部分婴儿接受了治疗并好转，而部分婴儿未经治疗也可好转。

FDA将继续评价该安全性问题，若有更多信息将及时公布。并要求生产商开展研究旨在确定使用ICM时甲状腺活性降低的发生频率有多高、持续时间有多长、是否需要治疗。

### 含碘造影剂（ICM）的相关信息

ICM是在进行医学影像学检查时用于增强分辨血管和器官能力的含碘药物，也称为“显影剂”或“X线染料”。使用ICM的检查包括血管、关节、器官和脊椎部位的X线检查；以及某些计算机断层（CT）扫描。ICM产品可静脉注射、口服或经直肠给药。ICM常见不良反应包括面部潮红、恶心或呕吐、轻度瘙痒和皮疹。

### 提供给父母和监护人的信息

- 在使用含碘造影剂进行常规影像学检查时，如X线和计算机断层（CT）扫描的婴儿中报告了甲状腺活性降低的罕见病例。甲状腺是一个位于颈部释放激素的腺体。
- 根据现有证据认为，该罕见甲状腺活性降低事件通常为暂时事件，可不经治疗



## 国家食品药品监督管理局发布

自行消退，也无任何长期影响。婴儿通常不会表现任何明显的甲状腺活性降低的体征。

- 如果您的孩子接受过或将要接受含碘造影剂（ICM）产品和/或您对ICM有疑问或顾虑，请与您孩子的医疗保健专业人士讨论。

提供给医疗保健专业人士的信息

- 在接受含碘造影剂（ICM）给药后的婴儿中报告了罕见的提示甲状腺功能低下或一过性甲状腺功能抑制的甲状腺功能检查结果。有些婴儿患者由于甲状腺功能低下需要接受治疗。

- 应继续遵循ICM产品的说明书标签使用方法。

- 目前，暂不建议对当前ICM给药规范进行变更，或对患者进行任何额外常规检查或随访。医疗保健专业人士应继续根据自己的临床判断决定是否有必要对甲状腺功能进行检查。

相关证据

对FDA不良事件报告系统（FAERS）数据库进行了一项检索，在1969年（数据库启用）至2012年2月14日期间，共报告了11例使用含碘造影剂（ICM）后甲状腺功能低下的病例，其中10例为不足4月龄的婴儿，1例为成人。10例婴儿病例中有7例曾在医学文献中进行报告<sup>1, 2</sup>。10例婴儿中6例为足月产伴严重心脏畸形，4例为早产儿。这些婴儿中的甲状腺功能低下发生于ICM经静脉给药（n = 7）、ICM经直肠给药（n = 1）、ICM经直肠和血管给药（n = 1）、以及母亲接受ICM静脉注射后经乳汁给药（n = 1）后。ICM给药后作出甲状腺功能低下诊断的平均时间为15天（范围为7-30天）。在10例病例中，4例还报告合并接受了外用碘制剂。在婴儿中，可经多种来源发生碘全身吸收，包括外用碘制剂，也可导致甲状腺功能低下。

10例病例中8例报告了临床结局，另2例未报告预后情况。10例婴儿中4例由于甲状腺功能低下接受了治疗。该4例病例中，2例的治疗分别持续了6个月和10个月；1例病例未说明疗程；另一例病例中的婴儿在接受甲状腺功能低下治疗期间死于其他原因。

2014年的一份文献中报告了3例伴有先天性心脏病的婴儿在暴露于ICM和手术敷料中的碘后发生了甲状腺功能低下。其中1例婴儿的甲状腺功能自行改善；另1例从出生后14天至约23天接受了甲状腺激素替代治疗；第3例在15个月时接受了甲状腺激素替代治疗<sup>3</sup>。

参考文献

1. Ahmet A, Lawson ML, Babyn P, Tricco AC. Hypothyroidism in neonates post-iodinated contrast media: a systematic review. *Acta Paediatr* 2009;98:1568-74.



## 国家食品药品监督管理局发布

- Hallett A, Evans C, Moat S, Barton J, Warner J, Gregory JW. Hypothyroidism in preterm infants following normal screening. *Ann Clin Biochem* 2011;48:572-4.
- Thaker VV, Leung AM, Braverman LE, Brown RS, Levine E. Iodine-induced hypothyroidism in full-term infants with congenital heart disease: more common than currently appreciated? *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3521-6.

(FDA网站)

### 美国通报长期使用氯吡格雷未改变患者总体死亡风险

美国食品药品监督管理局（FDA）曾于2014年11月16日发布药物安全性通讯，提示初步试验数据显示长期抗血小板治疗的患者有临床获益，但非心血管死亡风险升高。因此FDA针对长期抗血小板治疗开展了评估工作。评估结果未发现氯吡格雷对冠状动脉疾病患者或具有冠状动脉疾病风险患者的总体死亡率存在良好或不良影响的证据，也未发现对癌症影响的证据。长期使用血液稀释药物波立维（氯吡格雷）未升高或降低心脏病患者或具有心脏病风险患者的总体死亡风险。此外，双重抗血小板治疗（DAPT）1试验和多项其他临床试验的评价结果也未表明氯吡格雷增加了癌症或癌症所致死亡的风险。

FDA同时提示由于可能导致心脏病发作和血栓风险升高，故患者不应停用氯吡格雷或其他抗血小板药物。如果对氯吡格雷有任何疑问或顾虑，请咨询医疗保健专业人士。医疗保健专业人士在开始治疗前应考虑现有抗血小板药物的获益和风险。

在双重抗血小板治疗（DAPT）的大型临床试验中，为了研究报告的氯吡格雷治疗后死亡和癌症相关死亡风险的升高，FDA审查了DAPT试验及可获得有关死亡率、癌症所致死亡或将癌症报告为不良事件等数据的其他大型长期氯吡格雷临床试验的结果2-13。DAPT试验在行药物洗脱冠脉支架放置术患者中，将接受双重抗血小板12个月治疗（氯吡格雷[波立维]或普拉格雷[Effient]联合阿司匹林）与30个月治疗进行对比。与接受氯吡格雷12个月治疗的患者相比，接受30个月治疗的患者心脏病发作和支架血栓形成的发生率降低，但主要由癌症或外伤所致的死亡率升高。

FDA进行了荟萃分析，对其他多项长期临床试验的结果进行了研究，以评估氯吡格雷对全因死亡率的影响。结果表明，长期（≥12个月）使用氯吡格雷联合阿司匹林进行双重抗血小板治疗与短期（≤6个月）使用氯吡格雷联合阿司匹林或阿司匹林单药治疗相比，未显示改变总体死亡风险。而且，长期治疗时癌症相关死亡风险或癌症相关不良事件也未明显增加。

## 国家食品药品监督管理局发布

### 参考文献

1. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Eng J Med* 2014;371:2155-2166.
2. Connolly SJ, Yusuf S, Budaj A, et al. Rationale and design of ACTIVE: the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events. *Am Heart J* 2006;151:1187-1193.
3. Berger JS, Bhatt DL, Steg PG, et al. Bleeding, mortality, and antiplatelet therapy: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J* 2011 Jul;162(1):98-105.
4. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation (CURE trial). *N Engl J Med* 2001 Aug 16; 345(7):494-502.
5. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO): early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002 Nov 20;288(19):2411-20.
6. The SPS3 Investigators. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012 Aug 30;367:817-825.
7. Lee CW, Ahn JM, Park DW, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial (DES-LATE). *Circulation* 2014 Jan 21;129(3):304-312.
8. Belch JJ, Dormandy J, CASPAR Writing Committee, et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg* 2010 Oct;52(4):825-833.
9. Valgimigli M, Camp G, Monti M, et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial (PRODIGY). *Circulation* 2012 Apr 24;125(16):2015-2026.
10. Colombo A, Chieffo A, Frasheri A, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2014 Nov 18-25;64(20):2086-2097.
11. Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 2013 Dec 18;310(23):2510-2522.
12. Park KW, Chae IH, Lim DS, et al. Everolimus-eluting versus sirolimus-eluting stents in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the EXCELLENT (Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(18):1844-1854.
13. Kim BK, Hong MK, Shin DH, et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (Real Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012 Oct 9;60(15):1340-1348.



## 国家食品药品监督管理局发布

---

(FDA网站)

### 澳大利亚警示含穿心莲产品的严重过敏反应风险

澳大利亚医疗产品局（TGA）于2015年10月8日发布信息，称经对穿心莲的安全性评价后发现其存在潜在的过敏反应风险，包括严重的过敏反应，警示消费者和医护人员使用含中药成分穿心莲相关产品的过敏反应。

2002年12月至2014年4月期间，TGA共收到与含穿心莲产品相关的43例过敏反应报告和78例其它过敏样反应报告。TGA经过安全性评估认为，穿心莲可能导致这些不良反应或在这些不良反应中起促进作用，包括用于多成分制剂时。

穿心莲在一些营养补充剂中作为一种草药成分使用，属于爵床科，穿心莲传统上用于缓解发热、缓解感冒症状、缓解咽喉痛、缓解胃肠道紊乱和急性腹泻、辅助轻度呼吸道感染恢复。

含穿心莲的产品列于澳大利亚治疗用品登记册（Australian Register of Therapeutic Goods, ARTG），适应症比较宽泛。目前在澳大利亚，将穿心莲用于药物尚无限制或在标签上进行警示。TGA目前正考虑是否需要进一步采取措施，与此同时将继续监测含有穿心莲的产品。

(TGA网站)

引自：<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0389/146020.html>