

药物警戒快讯

2016年第2期（总第154期）

内容提要

美国警告钠-葡萄糖共同转运体抑制剂与血液中酸过多和严重尿路感染风险
美国取消对含罗格列酮糖尿病药物的风险评估和减低策略
澳大利亚评估质子泵抑制剂与心血管风险升高的关系
澳大利亚提示宫内节育器的子宫穿孔风险升高
澳大利亚警示聚乙二醇干扰素 α -2a与面神经麻痹的风险

美国警告钠-葡萄糖共同转运体抑制剂与血液中酸过多和严重尿路感染风险

美国食品药品监督管理局（FDA）通过对一类称为钠-葡萄糖共同转运体（SGLT2）抑制剂的特殊类别2型糖尿病药物的一项安全性审查，决定在药物标签中加入有关患者血液中酸过多和严重尿路感染风险的警告。这两种疾病均可导致住院。

FDA在2015年5月发布了一项药物安全性通讯，警告患者使用SGLT2抑制剂时有酮症酸中毒的风险，并提示将继续评估该安全性问题。通过对FDA不良事件报告系统（FAERS）数据库2013年3月至2015年5月数据的评估，发现了在接受SGLT2抑制剂治疗的1型或2型糖尿病患者中有73例酮症酸中毒病例。酮症酸中毒的症状包括恶心、呕吐、腹痛、疲倦和呼吸困难；FDA还确定了在2013年3月至2014年10月报告至FAERS的19例危及生命的血液感染（尿脓毒症）和肾脏感染（肾盂肾炎）病例，这些病例在SGLT2抑制剂治疗时以尿路感染起病。所有19例患者均住院，少数患者需要在重症监护室住院或接受透析以治疗肾功能衰竭。因此，FDA在所有SGLT2抑制剂的标签中增加了一项新的警告和注意事项，以描述这些安全性问题，并提供处方和监测建议。

FDA还要求SGLT2抑制剂的生产商实施一项加强药物警戒的上市后研究，要求生产商对接受该药治疗的患者中酮症酸中毒的自发性上市后报告进行分析，包括在5年期间内专门随访以收集附加的信息。

背景：SGLT2抑制剂是一类处方药，被FDA批准与饮食和运动同时使用，以降低2型糖尿病成人患者的血糖。SGLT2抑制剂类药物包括canagliflozin、dapagliflozin和

国家食品药品监督管理局发布

empagliflozin。

建议：如果患者出现酮症酸中毒的任何症状应立即停止服用SGLT2抑制剂并就医。健康卫生专业人员对服用SGLT2抑制剂时出现提示性症状的患者应评估其是否存在酮症酸中毒和尿路感染。即使血糖水平并不很高也可能发生与使用SGLT2抑制剂相关的酮症酸中毒。如果怀疑酮症酸中毒，应停用SGLT2抑制剂并及时开始治疗。

(FDA网站)

美国取消对含罗格列酮糖尿病药物的风险评估和减低策略

美国食品药品监督管理局（FDA）正在取消对以Avandia、Avandamet、Avandaryl和其他通用名获批的含罗格列酮的2型糖尿病药物的风险评估和减低策略（REMS），不再需要REMS来确保罗格列酮药物的获益大于其风险。

2013年，在确定数据未显示罗格列酮药物与2型糖尿病标准药物二甲双胍和磺酰脲类相比升高心脏病发作的风险后，FDA要求取消对罗格列酮药物的处方和配药限制。FDA还要求药品生产商向卫生医疗专业人员提供有关罗格列酮药物的心脏病风险知识的教育培训。生产商已满足上述要求。FDA对这些药物继续进行了监测，未发现新的相关安全性信息。

背景：2型糖尿病是一种可导致严重并发症如肾功能衰竭、失明和早死的疾病。罗格列酮可与食物和运动联合用于控制本病成人患者的血糖。

FDA建议：不再需要REMS来确保罗格列酮药物的获益大于其风险。

(FDA网站)

澳大利亚评估质子泵抑制剂与心血管风险升高的关系

澳大利亚医疗产品管理局（TGA）审查并评估了近期的两项有关使用质子泵抑制剂与心肌梗死风险升高之间关联的研究，发现两项研究均不能充分证明升高的风险与使用这些药物的患者人群相关。目前无需采取进一步措施。

质子泵抑制剂（PPI）是一类减少胃酸产生的药物，包括埃索美拉唑、兰索拉唑、奥美拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑。

Charlot及其同事在2010年的一项研究中发现高危（心肌梗死后）人群中使用PPI可引起心血管不良结局的风险升高1。在该项基于链接丹麦数据集的全国范围的队列研究中，受试者均为首次心肌梗死出院后的患者（N = 56,406）。主要结局为复合出院30

国家食品药品监督管理局发布

天时的心血管死亡或由于卒中或心肌梗死再次住院的结局。结果表明服用PPI的患者的主要结局增加了29%。研究发现不同类型的PPI之间不存在显著性差异。在讨论部分，Charlot及其同事声明他们“怀疑在接受PPI治疗的所有患者中心血管风险的升高可通过未测量或测量不全的合并症基线的差异进行解释”。显著的缺失信息包括患者的吸烟状态、血脂水平和体重指数（BMI）。

Shah et al在2015年的一项研究中发现，在一般人群中使用PPI可引起急性心肌梗死的风险升高2。在该项基于美国患者临床记录的数据挖掘研究中，采用了两种来源的电子健康记录。另外，作者还在一个1503例患者中检验了使用PPI与心血管死亡率之间的关联性，这些患者在两家医院之一接受了选择性的冠状动脉造影检查。该数据挖掘研究纳入了伴有胃食管返流病诊断的年龄在18岁以上的患者。关注药物为PPI（N = 104,860），以H2拮抗剂（N = 12,796）为对照组。主要关注结局为心肌梗死。该研究发现在服用PPI的患者中心肌梗死的比值比升高（两个数据集中的比值比分别为1.16 [95% CI 1.09-1.24]和1.19 [95% CI 1.09-1.24]）。该队列研究在中期5.2年的随访期内共累积了58例心血管死亡事件，包括心肌梗死、心跳骤停、卒中、心力衰竭或动脉瘤破裂。采用Cox比例风险模型的校正分析（校正年龄、性别、人种、胆固醇水平、收缩压、降压药的使用和吸烟情况）获得的PPI使用者与非使用者相比的心血管死亡风险比为2.00 [95% CI 1.07-3.78, p=0.031]。在该文献中的数据挖掘方法并未考虑重要的混杂因素，如BMI、社会经济状态或实验室检查结果。尽管合并用药和疾病被用作健康状况的总体代表，但并未对个体用药和疾病进行检验。作者声明他们将结果仅视为“假设所产生”。TGA发现两项研究均非设计用于解决PPI使用本身为心血管风险升高标志的可能性，因为未收集有关重要的基线危险因素的信息。另外，在心绞痛被误诊为胃食管反流病所致的疼痛时也可能使用PPI。由于这些局限性，这两项研究未证实使用PPI时升高的心血管风险与用药的患者人群相关。

已确定目前无需采取进一步措施。TGA将继续监测该问题并鼓励卫生保健专业人员报告与使用PPI相关的心血管不良事件。

参考文献

1. Charlot M et al. Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use. *Ann Intern Med* 2010; 153: 378-386.
2. Shah NH et al. Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PLOS ONE* 2015; 10(6): e0124653.

（TGA网站）

国家食品药品监督管理局发布

澳大利亚提示宫内节育器的子宫穿孔风险升高

子宫穿孔是与使用宫内节育器（IUCD）相关的一种已知的罕见不良事件，欧洲近期的一项主动警戒研究发现在哺乳期妇女和产后前36周内该风险均升高。该研究是一项评估宫内节育器（包括左炔诺孕酮IUCD和铜质IUCD）用户的大型前瞻性、对照性、非干预性队列研究，主要结局为子宫穿孔¹。

曼月乐是一种含有52 mg左炔诺孕酮的每24小时释放20 μg的IUCD。由于曼月乐含有活性药物成分，故澳大利亚药物管理局（TGA）将其作为一种药物进行监管。TGA将铜质IUCD作为医疗器械进行监管。

欧洲主动警戒研究在2006至2013年招募了患者，样本量为61,448例IUCD用户，其中46%的妇女使用了左炔诺孕酮IUCD，54%为铜质IUCD用户。该研究纳入了在植入IUCD时处于产后和正在哺乳的妇女，这两组妇女大部分被此前的研究排除。在左炔诺孕酮IUCD用户中有61例穿孔，在铜质IUCD用户中有20例穿孔。左炔诺孕酮IUCD首次使用者中穿孔的发生率略高于铜质IUCD首次使用者。左炔诺孕酮与铜质IUCD之间不存在统计学显著性差异。

在哺乳时植入或在分娩后最长36周内植入都分别与子宫穿孔的风险升高相关。尽管与IUCD相关的子宫穿孔背景发生率较低，不考虑自最后一次分娩后的间期，在哺乳时发生穿孔的风险升高了6倍（相对危险度6.1；95%可信区间3.6 - 10.1）。

产品信息和使用说明的变更：

曼月乐产品信息此前已将子宫穿孔和器械失效的信息纳入作为潜在的不良事件。更新的产品信息纳入了有关哺乳期妇女和产后前36周内子宫穿孔风险升高的信息。另外，产品信息目前还声明在子宫后位固定的妇女中风险也升高。

对于由澳大利亚医疗行业申办的两种铜质IUCD - TT380和LOAD375器械，正在对其使用说明书进行更新以纳入来自欧洲研究的相关信息。由Merck Sharp & Dohme（澳大利亚）申办的另一种铜质IUCD近期已退出市场，最后一批器械在2015年4月供应。

参考文献

1. Heinemann K, Reed S, Moehner S, Minh TD. Risk of uterine perforation with levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices in the European Active Surveillance Study on Intrauterine Devices(link is external).?Contraception; 2015.

（TGA网站）

澳大利亚警示聚乙二醇干扰素 α -2a与面神经麻痹的风险



国家食品药品监督管理局发布

澳大利亚卫生保健专业人员已获悉聚乙二醇干扰素 α -2a的产品信息已更新，这个更新主要涉及聚乙二醇干扰素 α -2a在上市后阶段有面神经麻痹的报告。

聚乙二醇干扰素 α -2a是一种与单支链聚乙二醇链结合的重组干扰素 α -2a，在澳大利亚以Pegasys以及与利巴韦林组合以Pegasys-RBV上市，适用于在特殊情形下治疗慢性丙型肝炎和慢性乙型肝炎。

澳大利亚医疗产品管理局（TGA）根据上市后监测和国际不良事件报告确定了聚乙二醇干扰素 α -2a治疗与第VII神经麻痹（也称为贝尔麻痹）之间有潜在关联。截至2015年8月19日，TGA已收到了5份此类报告，包括在3例病例中聚乙二醇干扰素 α -2a为唯一可疑药物。

根据确定的安全性问题，同时为了与其他国际管辖区域内这些药物的信息一致，TGA与申报者联合更新了聚乙二醇干扰素 α -2a的产品信息，以声明在上市后阶段内有面神经麻痹报道，并将面神经麻痹作为上市后观察到的不良反应收载于聚乙二醇干扰素 α -2a产品信息中。

目前，澳大利亚尚未获得Pegasys-RBV或其他6种聚乙二醇和非聚乙二醇干扰素产品的面神经麻痹报告。TGA将继续对该问题进行监测。

（TGA网站）

引自：<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0389/146021.html>