

药物警戒快讯

2016年第3期（总第155期）

内容提要

英国发布使用吗替麦考酚酯和麦考酚酸应避孕的建议
英国警示75岁以上患者使用沙利度胺应降低起始剂量
英国发布双膦酸盐导致外耳道骨坏死的极罕见报道
英国提示尼可地尔的溃疡并发症风险
加拿大提示干扰素 β -1a与血栓性微血管病的潜在风险

英国发布使用吗替麦考酚酯和麦考酚酸应避孕的建议

英国药品和健康产品管理局（MHRA）发布信息称，吗替麦考酚酯及其活性代谢产物麦考酚酸导致严重出生缺陷的发生率和自发性流产的风险升高。

吗替麦考酚酯（麦考酚酸的前体药物）是一种免疫抑制剂，与环孢霉素和糖皮质激素联合使用预防肾脏、心脏或肝脏移植患者的急性移植排斥。吗替麦考酚酯是一种已知的致畸剂，最常报告的先天性畸形为耳畸形。对全球范围内妊娠期暴露后先天性畸形病例的回顾研究证实了，吗替麦考酚酯是一种强的人类致畸剂，并显示与其他免疫抑制剂相比，先天性畸形和自发性流产发生率升高的证据：

- 暴露于吗替麦考酚酯的妊娠妇女中有45%–49%报告了自发性流产，与之相比，暴露于其他免疫抑制剂时有12%–33%报告了自发性流产。
- 根据文献报告，在妊娠期暴露于吗替麦考酚酯的妇女中，23%–27%的新生儿发生了畸形（与之相比，全球总人群中2%–3%的新生儿有先天畸形；在接受其他免疫抑制剂治疗的移植接受者中约有4%–5%的新生儿有先天畸形）。
- 此前仅发现了耳畸形，但目前前瞻性数据已发现了一系列疾病，最常报告的畸形（包括多发性畸形）有：先天性心脏病，如房间隔和室间隔缺损；面部畸形，包括唇裂和腭裂、小颌畸形和眼距过宽；眼畸形；手指畸形；气管-食管畸形；神经系统畸形，如脊柱裂；肾脏畸形。

国家食品药品监督管理局发布

有关妊娠试验的更新建议：

有生育能力的妇女在开始吗替麦考酚酯治疗前应获得妊娠试验阴性结果，以排除胚胎意外暴露于麦考酚酸。

建议进行两次敏感性至少为25 mIU/mL的血清或尿妊娠试验。第二次试验应在首次试验后8-10天和即将开始吗替麦考酚酯治疗前实施。应根据临床需要重复进行妊娠试验（如存在避孕缺口）。应与患者讨论所有妊娠试验的结果。

假如患者怀孕不应自行停止治疗，而应咨询医生。

给医护人员的建议：

- 妊娠期不应使用吗替麦考酚酯或麦考酚酸，除非无适合的预防移植排斥的替代治疗。
- 医生应确保服用吗替麦考酚酯和麦考酚酸的女性和男性了解：危害胎儿的风险、有效避孕的需要、计划妊娠和必要时调整治疗的需要、以及如果可能怀孕时立即咨询医生的需要。
- 有生育能力的妇女应仅在妊娠试验结果阴性以排除妊娠期意外用药的情况下才能开始吗替麦考酚酯或麦考酚酸的治疗。
- 有生育能力的妇女应仅在采取了高效避孕措施时才能给予吗替麦考酚酯或麦考酚酸的治疗。
- 女性患者应在治疗期间和停止治疗后6周内采取2种有效避孕措施。
- 男性患者（包括已接受过输精管切除术者）应在治疗期间和停止治疗后至少90天内使用避孕套。该建议是对这些药物的遗传毒性的预防措施。
- 接受吗替麦考酚酯或麦考酚酸治疗的男性患者的女性伴侣应在治疗期间和末次给药后90天内采取高效避孕措施。

（MHRA网站）

英国警示75岁以上患者使用沙利度胺应降低起始剂量

2015年12月14日，英国药品和健康产品管理局（MHRA）发布信息，75岁以上患者使用沙利度胺时应降低起始剂量。在年龄75岁以上的患者中，最新推荐的沙利度胺起始剂量应为每天100 mg，以尽量减少药品不良反应发生的风险。在年龄75岁或以下的患者中推荐的沙利度胺起始剂量仍为每日200 mg。在英国，沙利度胺联合美法仑和泼尼松适用于年龄65岁或以上初次治疗多发性骨髓瘤患者的一线治疗，或不耐受大剂量化疗患者的多发性骨髓瘤患者的一线治疗。

国家食品药品监督管理局发布

在年龄75岁以上的患者中使用沙利度胺时起始剂量应改为100 mg，这项建议是基于两项III期随机研究的结果，其中一项研究入组了年龄65岁或以上的患者，另一项研究入组了年龄75岁或以上的患者。在入组年龄65岁或以上患者的III期研究中，虽然75岁以上患者每日服用100 mg沙利度胺发生严重或致死性不良反应的频率高于每日服用沙利度胺200 mg的那些小于75岁或以下的患者（严重反应发生率分别为56.5%和46.5%，致死性反应发生率分别为10.3%和5.3%），但是在这些年龄组之间，未观察到特定严重不良反应的临床相关性差异，在两组间也未发现主要死亡原因的明显差异。

医疗卫生专业人员应了解并及时减小75岁以上患者的沙利度胺起始剂量，值得注意的是，即使降低沙利度胺的起始剂量，该年龄组患者与低于该年龄组患者相比发生严重不良反应的风险也可能升高。

（MHRA网站）

英国发布双膦酸盐导致外耳道骨坏死的极罕见报道

英国药品和健康产品管理局（MHRA）发布信息称，使用双膦酸盐时有极为罕见的（少于1/10 000例患者）外耳道骨坏死报道，主要与2年或以上的长期治疗有关。

双膦酸盐用于治疗骨质疏松、Paget病以及作为某些癌症方案的一部分治疗，特别是治疗转移性骨癌和多发性骨髓瘤。不同的双膦酸盐具有不同的适应症。已在英国上市的双膦酸盐有：阿仑膦酸、伊班膦酸、帕米膦酸二钠、利塞膦酸钠、氯曲膦酸钠和唑来膦酸。

良性特发性外耳道骨坏死是一种罕见的疾病，可发生在未接受骨吸收抑制治疗时，有时与局部外伤有关。

与双膦酸盐治疗相关的外耳道骨坏死的证据来自临床文献和报告至药品监管部门的病例，包括通过英国黄卡收到的一份病例证据。这些证据支持双膦酸盐与外耳道骨坏死之间存在因果关系。双膦酸盐产品信息在更新，以纳入给医护人员和患者的建议。

在全球范围内共确定了29份提示外耳道骨坏死与双膦酸盐相关的报告，包括临床文献报道的11例病例。癌症相关性疾病或骨质疏松患者静脉注射或口服双膦酸盐均有病例报道，目前尚无充足的证据确定癌症相关性疾病中使用更大剂量的双膦酸盐是否会增加风险。大多数病例与2年或以上长期使用双膦酸盐有关。大多数病例存在可能的危险因素包括使用皮质类固醇激素、化疗，以及可能的局部危险因素如感染、耳部手术或使用棉签。与颌骨坏死相似，在有些患者中报告了双侧外耳道骨坏死。

国家食品药品监督管理局发布

给医护人员的建议：

- 在接受双膦酸盐治疗且出现耳部症状包括慢性耳部感染的患者中，或在疑似胆脂瘤患者中应考虑外耳道骨坏死的可能。
- 危险因素包括使用皮质类固醇激素和化疗，伴有或不伴局部危险因素如感染或外伤。
- 建议患者在双膦酸盐治疗期间报告任何发生的耳部疼痛、耳部分泌物或耳部感染。
- 报告任何疑似与双膦酸盐或其他任何药物（包括地诺单抗）相关的外耳道骨坏死病例。

（MHRA网站）

英国提示尼可地尔的溃疡并发症风险

英国药品和健康产品管理局（MHRA）近日更新了关于使用尼可地尔作为稳定型心绞痛二线治疗的建议，认为除非停药，否则部分溃疡可进展为并发症。尼可地尔诱导的溃疡最常见于胃肠道（罕见）；其次为皮肤和粘膜，包括眼部（十分罕见）。相关的危险因素包括憩室病患者可能存在瘘形成或者肠道穿孔的风险。与阿司匹林、非甾体抗炎药或糖皮质激素联用也可增加胃肠道溃疡、穿孔或者出血的风险。

溃疡可同时或者陆续发生于同一患者的不同部位。溃疡可发生在尼可地尔治疗期间的任何时间（包括开始治疗数年后）。已报告的胃肠道溃疡中几乎有三分之二为严重病例。停止尼可地尔治疗是治愈这些溃疡的唯一方法，传统治疗包括手术对尼可地尔所导致的溃疡无效。根据疾病严重程度，溃疡愈合可能需要数周或者数月的时间。

对医疗卫生专业人员提出的建议主要包括：

- 尼可地尔仅用于一线抗心绞痛治疗控制效果不佳，或者一线抗心绞痛治疗（如β受体阻滞剂或者钙拮抗剂）禁忌或者不耐受患者的稳定型心绞痛治疗；
- 尼可地尔可引起严重的皮肤、黏膜和眼部溃疡，包括胃肠道溃疡，可进展为穿孔、出血、瘘或脓肿；
- 如发生溃疡，应停止尼可地尔治疗——如果心绞痛症状恶化，需考虑采用替代治疗或者咨询专科医生；
- 请采用黄卡继续报告有关尼可地尔或者任何其他药物的疑似不良反应。

其他更新的建议还包括：

- 尼可地尔禁用于低血容量和急性肺水肿患者，并且不得与可溶性鸟苷酸环化酶

国家食品药品监督管理局发布

激动剂联合使用；

- 在如下情况中尼可地尔应慎用：

- 心力衰竭患者（纽约心脏协会III或IV级）；葡萄糖6磷酸脱氢酶（G6PD）缺乏症患者（考虑高铁血红蛋白血症的风险）；

- 正在接受达泊西汀的患者（考虑立位耐力降低的风险）；

- 与其他增加血钾水平的药物联用，尤其是用于中度至严重肾损伤患者时。

- 根据临床反应，患者可将剂量递增至最大剂量40 mg，每日两次。常用治疗剂量范围仍为10-20 mg，每日两次；对于特别容易出现头痛的患者，可采用较低起始剂量5 mg，每日两次。

（MHRA网站）

加拿大提示干扰素 β -1a与血栓性微血管病的潜在风险

加拿大卫生部进行了一项安全性审查，以考察Avonex（干扰素 β -1a）使用时出现的血栓性微血管病潜在风险。此风险信号是在审查药品生产商提供的新安全性信息时发现的。

Avonex（干扰素 β -1a）适用于治疗某些形式的多发性硬化症，以减少对中枢神经系统的损伤，并延缓疾病的恶化。Avonex通过肌肉注射给药，单次剂量为30毫克，每周一次。Avonex已于2005年12月在加拿大上市销售，仅可凭处方购买。

血栓性微血管病是一组涉及小血管内血凝块形成的严重且可危及生命的疾病。这些凝块通过阻止正常的血液流动，从而造成器官和身体系统损伤。目前有两种用于治疗多发性硬化症的干扰素 β 在加拿大销售，包括1a类（Avonex和Rebif）和1b类（Betaseron和Extavia）。

药品生产商提供了一份来自Avonex全球安全性数据库的报告，显示该数据库中包括了可能由Avonex导致的血栓性微血管病病例。对这些病例的审查受到多种因素的限制，例如其他既存疾病、其他药物治疗以及血栓性微血管病与其他器官损伤原因的可能混淆。然而，无法排除Avonex与发生血栓性微血管病间的关联。在此次审查时，Rebif的有关血栓性微血管病风险的信息已纳入加拿大处方信息中，但Avonex的上述风险尚未纳入。

结论和措施

基于现有证据和报告的病例，加拿大卫生部的安全性审查报告认为，Avonex治疗

国家食品药品监督管理局发布

存在血栓性微血管病的潜在风险。此外，血栓性微血管病与其他 β 干扰素药物的相关性已明确，Rebif的上述风险现已纳入加拿大处方信息中。

由于Avonex和血栓性微血管病间可能存在关联，故加拿大卫生部要求药品生产商更新其加拿大处方信息，以纳入该风险。加拿大卫生部将持续监测涉及Avonex的副作用信息，以确认并评价潜在风险。

(加拿大卫生部网站)

引自：<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0389/146022.html>