

药物警戒快讯

第9期（总第137期）

内容提要

欧盟限制溴隐亭在抑制产后泌乳中的应用

欧盟评估认为左炔诺孕酮和乌利司他的避孕效果与体重无关

加拿大警告与非格司亭和聚乙二醇非格司亭相关的毛细血管渗漏综合征风险

加拿大警示与顺铂相关的主动脉血栓形成的风险

加拿大提示羟化氯喹的低血糖症风险

研究认为万古霉素与哌拉西林他唑巴坦联用可增加急性肾损伤风险

欧盟限制溴隐亭在抑制产后泌乳中的应用

2014年8月21日，欧洲药品管理局（EMA）发布消息称，人用药品互认和非集中审批程序协调组（CMDh）已经认可溴隐亭不能常规用于预防或抑制分娩后泌乳，只能在有迫不得已需要终止泌乳的情况下使用（剂量在2.5mg以内），例如对于在分娩期丧子的女性，或因HIV感染而不能哺乳的母亲。溴隐亭还禁止用于有较高严重不良反应风险的女性，包括存在各种血压增高疾病的女性、患有或曾经患有心脏或严重精神疾病的女性。

由于各种原因，如死产、母亲HIV感染或者个人选择等，女性在分娩之后并不都进行母乳喂养。尽管乳汁产生可最终停止，但是女性在此期间会出现乳房肿胀、乳汁渗漏、不适和疼痛。溴隐亭是一种多巴胺受体激动剂，可预防催乳激素的分泌，进而预防或抑制乳汁的产生。溴隐亭也可用于治疗其他疾病，比如高泌乳素血症和帕金森氏病。

CMDh的结论是依据EMA的药物警戒风险评估委员会（PRAC）对有关溴隐亭在控制分娩后泌乳方面的安全性和有效性数据的审查结果得出的。因为在法国观察到罕见、严重甚至致命的不良反应报告增多，尤其是心血管系统不良反应（如心脏病发作和中风）、神经系统不良反应（如癫痫）和精神紊乱（如幻觉和躁狂发作）。由于泌乳是一个自然过程，如果不对婴儿进行哺乳则该过程将最终终止，并且有其他处理措施也可供采用，因此法国国家医药保健品安全署（ANSM）提请EMA对该药物进行审



北京清华长庚医院
Beijing Tsinghua Changgung Hospital

国家食品药品监督管理局发布

查，评估其受益和风险。

含溴隐亭药物在欧盟通过国家审批程序上市，并被许可用于多种适应症，可凭处方购买。剂型包括口服片剂和胶囊剂。

EMA给患者的建议：

O许多欧盟国家允许女性服用含有溴隐亭的药物来预防或终止分娩后乳汁的产生。由于可能出现严重不良反应，因此建议这些药物不应用于常规预防或终止乳汁的产生。

O仅当存在医学原因必须使用时才将其用于终止泌乳，例如在分娩期丧子或患有HIV感染性疾病（避免病毒经母乳传播）。

O当分娩后出现乳房疼痛或肿胀，可以通过诸如乳房支持（breast support）或冰敷、必要时使用止痛药等措施处理，不要使用溴隐亭来缓解该类症状。

O对于存在较高不良反应风险的女性，如存在血压增高性疾病、严重精神疾病史的女性，则不应当服用溴隐亭。

O服用该药物的女性（尤其是服药的第一天），应当对血压进行监测，以便检测血压升高的早期体征并终止用药。

O出现胸痛或异常严重头痛的病人应当立即咨询医生。

EMA给医疗保健人员的建议：

在处方溴隐亭用于预防或抑制泌乳时，应当采取以下建议（其中一些已经包括在产品信息中）：

O对于具备适应症的女性，如分娩中丧子、新生儿死亡或母亲HIV感染等情况下需要终止泌乳，溴隐亭应以最大剂量2.5 mg给予。5或10 mg规格的产品不适用于这类用途。

O溴隐亭不应常规用于抑制泌乳，也不应用于分娩后疼痛和肿胀的症状治疗，这些症状均可采用非药物干预或使用镇痛药治疗得到缓解。

O对于存在难治性高血压、妊娠高血压病症（包括子痫、先兆子痫或妊娠高血压综合征）、产后和产褥期高血压、冠状动脉疾病或其他严重的心血管疾病史，或严重精神疾病史的患者，禁止使用溴隐亭。

O应当对血压进行密切监测，尤其是治疗的第一天。如果出现高血压、提示性胸痛、重度进行性或不间断的头痛（伴或不伴视觉障碍）或者中枢神经系统毒性的迹象，则应当终止治疗并立即对病人进行评价。

O PRAC的建议是根据对口服溴隐亭用于预防和抑制泌乳的安全性和有效性的证据审查而得出。



北京清华长庚医院
Beijing Tsinghua Changgung Hospital

国家食品药品监督管理局发布

O上市前临床试验和已发表的文献证据提示，溴隐亭在预防和抑制泌乳方面是有效的。然而现有的数据不能得出有关溴隐亭在乳腺炎、乳房肿胀和疼痛性乳房肿胀方面疗效的结论。

欧盟评估认为左炔诺孕酮和乌利司他的避孕效果与体重无关

2014年7月24日，欧洲药品管理局（EMA）发布消息称，该局已经结束了对含有左炔诺孕酮和醋酸乌利司他（ulipristal）的紧急避孕药的审核，该审核对体重增加是否影响这些药物在预防无保护性交或避孕失败之后的意外妊娠方面的有效性进行了评估。欧洲药品管理局人用药品委员会（CHMP）建议，这些紧急避孕药可继续用于所有体重的女性，认为这些药物带来的益处超过了风险。

2013年11月，在国家审批程序之后，根据两项临床研究结果，CHMP对含有左炔诺孕酮的一种紧急避孕药Norlevo的产品信息进行了更新，指出Norlevo在体重达75kg或以上的女性中效果欠佳，在体重超过80kg的女性中无效。随后开始进行欧盟范围的审核，对类似信息是否应当包括在其他含有左炔诺孕酮的紧急避孕药以及含有醋酸乌利司他（EllaOne）的紧急避孕药的产品信息中进行了评估。

在对所有获得的证据进行评估之后，CHMP认为现有数据十分有限，不足以肯定如Norlevo的产品信息中所陈述的其避孕效果随体重增加而减小。对于含有左炔诺孕酮的产品，一些临床研究提示在具有较高体重的女性中其有效性降低，但是在其他一些研究中则未观察到效果随体重增加而降低的趋势。同样，对于醋酸乌利司他，尽管来自临床试验的有限数据提示可能存在避孕效果降低的趋势，但是数据极为有限，不足以得出确切结论。CHMP建议这些研究结果应当包括在紧急避孕药的产品信息中，但是当前在Norlevo的产品信息中有关体重影响的陈述则应被删除。

CHMP认为，紧急避孕药副作用通常较轻，安全性令人满意，因此无论女性的体重如何均可服用。应当提醒的是，紧急避孕药应当在无保护性交之后尽早服用，且仅作为偶尔的“挽救”措施，因为其避孕效果不如常规的避孕方法。CHMP的建议将被提交至欧洲委员会，以便作为整个欧盟范围内均有效的一项具有法律约束力的决定而被采用。

对于含有左炔诺孕酮的紧急避孕药，管理局对以下数据进行了审核：

O两项已发表研究1,2的荟萃分析（主要包括白人女性）观察到避孕效果随体重或身高体重指数（BMI）增加而降低（妊娠比率为BMI为18.5~25的女性中为0.96% [CI: 0.44-1.82]；在BMI为25~30的女性中为2.36% [CI: 1.02-4.60]；在BMI≥30的女性中为5.19% [CI: 2.62-9.09]）。



北京清华长庚医院
Beijing Tsinghua Changgung Hospital

国家食品药品监督管理局发布

O三项WHO研究3,4,5的荟萃分析（主要包括非洲和亚洲女性）结果与以上结果相冲突，表明不存在疗效随体重/BMI增加而降低的趋势（妊娠比率为在BMI为18.5~25的女性中为0.99% [CI: 0.70-1.35]；在BMI为25~30的女性中为0.57% [CI: 0.21-1.24]；在BMI \geq 30的女性中为1.17% [CI: 0.24-3.39]）。

O两项荟萃分析并未包括适应症外用药，即在无保护性交后72小时以后服药。

对于醋酸乌利司他，管理局对以下数据进行了审核：

O四项EllaOne上市前临床研究的荟萃分析提示，尽管置信区间重叠，仍然可能存在体重或BMI较高时避孕疗效下降的趋势（（妊娠比率为在BMI为18.5~25的女性中为1.23% [CI: 0.78-1.84]；在BMI为25~30的女性中为1.29% [CI: 0.59-2.43]；在BMI \geq 30的女性中为2.57% [CI: 1.34-4.45]）。

紧急避孕药是用于在无保护性交或避孕失败后预防意外妊娠的避孕药，此类药物通过阻止或延迟排卵来发挥作用。含有左炔诺孕酮的药物可在无保护性交或避孕失败后长达72小时内使用，而醋酸乌利司他则可延长至120小时内使用。含有左炔诺孕酮的紧急避孕药在许多欧洲国家均为非处方药，EllaOne需凭处方购买。本次审核的紧急避孕药主要是指含有左炔诺孕酮的药物，如Norlevo、Levonelle/Postinor 和Levodonna，均在欧盟通过国家审批程序上市，此外也包括了一种含醋酸乌利司他的药物EllaOne，通过集中审批程序于2009年在欧盟获准。

（EMA网站）

引自：<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0389/108174.html>



北京清华长庚医院
Beijing Tsinghua Changgung Hospital