

药物警戒快讯

第12期（总第140期）

内容提要

加拿大启动硫唑嘌呤与进行性多灶性脑白质病的评估工作
加拿大开展免疫球蛋白引起血凝块的安全性评估
加拿大警告加兰他敏的严重皮肤反应风险
加拿大发布静脉注射用甲泼尼龙和肝损伤的安全性信息
加拿大提示索拉非尼的颌骨坏死风险
美国发布抗血小板治疗药物的安全性公告
欧盟发布多粘菌素安全用药的建议

加拿大启动硫唑嘌呤与进行性多灶性脑白质病的评估工作

2014年9月30日，加拿大卫生部发布消息，称因为在全球范围内接受硫唑嘌呤治疗的患者中报告了数例严重脑部感染（进行性多灶性白质脑病，PML）的报告，因此启动与使用硫唑嘌呤相关的PML潜在风险的安全评估程序。

硫唑嘌呤自1966年起在加拿大以依木兰（Imuran）的商品名上市销售。之后，多种依木兰的仿制药也陆续在加拿大上市销售。硫唑嘌呤是一种免疫抑制剂，通过降低免疫系统功能来降低身体防御能力。临床用于肾移植患者和类风湿性关节炎（RA）的治疗。处方信息（加拿大药品专论，CPM）中包含了感染可能性的相关信息，但未具体说明感染类型为PML。

进行性多灶性白质脑病（PML）

PML是一种由John Cunningham（JC）病毒导致的罕见但严重的脑部感染。PML通常发生在免疫功能极低人群中，JC病毒不会导致健康人群患上PML。获得性免疫缺陷综合征（AIDS）、特定癌症、肺结核或者器官移植患者可能具有较高的PML患病风险。使用特定药物，如其他免疫抑制剂的患者也可能发生PML。PML严重时可导致患者死亡。

PML患者可能出现偏瘫、步态不稳、行为异常、癫痫发作以及昏迷等症状。PML的诊断可基于影像学检查，如磁共振成像（MRI）以及测定脑脊液病毒的实验室检

国家食品药品监督管理局发布

查。但是，PML的最佳检测方法为脑组织活检。目前尚无PML专用的治疗药物。当前治疗的主要机制是提高机体的免疫功能。

评估情况

为评估服用硫唑嘌呤的患者发生PML的风险，加拿大卫生部分析了加拿大不良反应报告、科学和医学文献、国际安全性数据，以及已知的加拿大和国际范围内使用该药品的信息。

大约为期5年的处方数据表明，加拿大的硫唑嘌呤使用表现为社区用药量增加，而医院用药量减少。加拿大数据库尚未收到与使用硫唑嘌呤相关的PML病例。

在全球范围内共发现了56例与使用硫唑嘌呤相关的PML。在这些病例中，24例信息完整，可供进一步评估。在所有24例病例中，硫唑嘌呤均是导致PML的可能原因。但是，难以确定硫唑嘌呤对PML发生的贡献程度有多大，因为硫唑嘌呤通常是与其他可能导致PML的药物联合使用。此外，需要使用硫唑嘌呤治疗的原患疾病也可能导致PML的发生。

目前尚无证据表明，硫唑嘌呤的剂量对PML的发生存在影响。但是，如减少硫唑嘌呤剂量或者停药，患者病情可能会好转。

评估结论及采取的措施

目前有证据表明硫唑嘌呤的使用与PML之间存在关联性，但难以确定硫唑嘌呤对PML发生的影响程度有多大。然而，医疗专业人员和患者应意识到使用硫唑嘌呤的患者发生PML的可能性。

加拿大卫生部将与药品生产商合作，更新依木兰及其仿制药与PML风险的CPM。

（加拿大卫生部网站）

加拿大开展免疫球蛋白引起血凝块的安全性评估

加拿大卫生部启动了一项安全性评估，以检查加拿大药品专论中与所有非高免疫球蛋白产品（出于本摘要的目的，下面称为免疫球蛋白）血凝块（血栓形成事件）风险相关的信息。在加拿大，免疫球蛋白是一个庞大、多样的产品类别，各地区的临床使用相差甚远。免疫球蛋白由加拿大血液服务中心（Canadian Blood Services）及魁北克省血库（Héma-Québec）提供给医院。

该项工作评估了所有免疫球蛋白产品血栓形成（血凝块）风险的现有信息，并确定

国家食品药品监督管理局发布

是否有必要更新所有免疫球蛋白产品的加拿大药品信息。相关证据包括加拿大和国际不良反应报告、科学和医学文献，以及已知的加拿大和国际范围内使用该药品的信息。在此次评估时，收到了19例加拿大报告，均涉及静脉使用（静脉内注射）的免疫球蛋白产品。尽管报告了不同的血栓形成事件，但这些血栓形成事件在类型上未显示出特定的模式。2012年和2013年的两篇文献发现，血栓形成的风险似乎涵盖所有的产品和给药途径。尽管两项研究均有其局限性，但已有足够的证据表明有必要仔细审核所有免疫球蛋白产品的加拿大药品信息。同时，生产商向加拿大提交的其他数据结果也支持有必要对相关药品信息进行统一更新。此外，加拿大卫生部的国际事件监测获知，2013年美国FDA基于出现的上市后报告以及对数据库的评估发布了一份免疫球蛋白药品安全通报。FDA称血栓形成风险存在于所有的给药途径。拟定的这些产品的新标签将包括强烈警告和可能发生的事件类型与风险因素的相关信息。

加拿大卫生部认为基于评估的信息确定，有足够的证据支持对所有免疫球蛋白产品的信息进行更新，并采取了以下行动：

- 更新了所有免疫球蛋白产品的加拿大药品信息，纳入一条加框警告，并更新‘警告与注意事项’部分中有关血栓形成风险的信息，描述可能发生的事件类型以及风险因素。
- 将签发一份药品风险通报，以通知加拿大居民免疫球蛋白产品的血栓形成风险。
- 将继续监测所有免疫球蛋白产品的血栓形成病例，并特别关注肌内和皮下给药的免疫球蛋白产品。

加拿大卫生部将在发现任何其他新的安全性信息时，及时通知加拿大居民并采取必要的行动。

（加拿大卫生部网站）

加拿大警告加兰他敏的严重皮肤反应风险

2014年11月18日，加拿大卫生部与强生公司共同发布致医疗专业人员和患者的信，警告与氢溴酸加兰他敏相关的严重皮肤反应。在加拿大，氢溴酸加兰他敏（商品名：REMINYL ER）用于治疗轻度至中度阿尔茨海默氏病（一种痴呆症）。使用该药的患者报告了非常罕见的严重皮肤反应病例，包括Stevens-Johnson综合征、急性全身发疹性脓疱病和多形性红斑。

加拿大目前已经更新了REMINYL ER产品专论的警告和注意事项、不良反应和患者

国家食品药品监督管理局发布

须知，已纳入新的安全性信息。其中警告和注意事项的内容如下：“皮肤：接受 REMINYL ER治疗的患者报告了严重皮肤反应（Stevens-Johnson综合征、急性全身发疹性脓疱病）和其他较严重的皮肤反应（例如多形性红斑）。应该指导患者或者护理人员，REMINYL ER治疗期间出现的任何皮肤反应，都要告知医务人员。建议在首次出现皮疹后中止治疗。”

该信息同样适用于加兰他敏的仿制药。可登录强生公司网站和加拿大卫生部网站查阅现行的REMINYL ER产品专论。

（加拿大卫生部网站）

加拿大发布静脉注射用甲泼尼龙和肝损伤的安全性信息

加拿大卫生部在2014年第4期《加拿大不良反应通讯》中，对静脉注射用甲泼尼龙引起的肝损伤反应进行了讨论。

甲泼尼龙（甲强龙）是一种强效抗炎类固醇，具有多种剂型。静脉注射甲泼尼龙适用于需要迅速产生强烈激素效应的病例。包括但不限于超敏反应和过敏反应、皮肤疾病、溃疡性结肠炎、休克、器官移植、非创伤性脑水肿和多种其他疾病的辅助治疗。

药物诱发肝损伤的定义是在合理排除其他病因后，由导致肝功能检查异常或者肝功能不全的药物诱发的肝损伤。加拿大甲泼尼龙的产品专论将肝肿大和肝酶水平升高列为潜在不良反应。

截至2014年6月30日，加拿大卫生部共收到4例在使用静脉注射甲泼尼龙期间出现的肝损伤报告，并确定其中一例病例可能与静脉注射甲泼尼龙治疗有关。

在文献中确认了另外28例疑似与静脉注射甲泼尼龙相关的肝损伤。这些病例报道发表于1997年至2014年间。除了1例出现肝酶轻度升高外，使用其他术语报告的不良反应包括：急性肝损伤和重度肝损伤、肝病、肝炎、肝坏死和肝功能衰竭。

很大比例的病例（n = 10）报告转氨酶（ALT和AST）水平高于1000 U/L，部分伴有高胆红素血症和黄疸。4例病例报告死亡结局，其中3例患者死于肝功能衰竭，第4例患者在肝移植后死于肾脏并发症。值得注意的是，11例病例是再激发阳性，即重新使用静脉注射甲泼尼龙治疗后再次出现不良反应，观察结果提示与甲泼尼龙存在因果关系。这些病例中许多是在末次肝损伤发作后若干年才出现再激发阳性。

患者年龄范围介于11-71岁。大部分患者（n = 17）是女性，这可能与治疗的疾病在

国家食品药品监督管理局发布

女性中更高发有关。这些疾病包括多发性硬化或者相关疾病，例如脱髓鞘性脑病、球后视神经炎（ $n = 15$ ）和甲状腺相关眼病（ $n = 11$ ）。其他疾病还包括克罗恩病和大面积斑秃。另外，文献假定药物诱发的肝损伤在女性中更常见。

静脉注射甲泼尼龙通常采用大剂量冲击治疗，至少11例病例静脉注射甲泼尼龙剂量相当于每天1000 mg。这些病例的给药方案各异，因此很难计算治疗的持续时间以及风险是否呈剂量依赖性。肝损伤（包括急性肝炎）的发作时间从开始治疗后数天至数月不等，符合药物诱发肝损伤的时间范围。

（加拿大卫生部网站）

加拿大提示索拉非尼的颞骨坏死风险

索拉非尼（多吉美）于2006年7月在加拿大上市，是一种口服的多激酶抑制剂，可抑制肿瘤细胞增殖和肿瘤血管形成。临床用于治疗不能切除的肝细胞癌、未转移晚期或远处转移的肾细胞（透明细胞）癌和未转移晚期或远处转移、进展性的分化型甲状腺癌。

颞骨坏死（ONJ）是一种累及颞骨的重度骨病，通常表现为下颌骨或者上颌骨的感染性骨坏死。ONJ的特征是8周内没有愈合的颌面部骨损伤。部分不典型症状的患者，可表现出受累区域疼痛和/或麻木、软组织肿胀、脓性分泌物和牙齿松动。

通常认为骨坏死是由局部骨供血不足引起的，因此ONJ病理生理学的主要假说是颞骨的血管受到抑制。越来越多的文献将接受新型抗血管生成药物（酪氨酸激酶抑制剂和靶向血管内皮生长因子的单克隆抗体）治疗后出现的颞骨和其他骨坏死联系在一起。索拉非尼已经被列为疑似与ONJ有关的抗血管生成药物。

目前美国多吉美（索拉非尼）的产品信息表明，索拉非尼上市后有ONJ的病例报告。截至2014年8月29日，世界卫生组织（WHO）全球个案安全性报告数据库系统（VigiBase）共有8例疑似与索拉非尼有关的ONJ报告。截至2014年7月31日，加拿大卫生部还没有收到疑似与索拉非尼有关的ONJ报告。

ONJ的风险因素包括：放疗、牙槽手术（包括拔牙和种牙）、使用义齿、牙周疾病和其他疾病（如癌症、贫血和糖尿病）。已经报告的作为ONJ风险因素的药物包括抗再吸收药物（例如双膦酸盐和地诺单抗）、糖皮质激素、化疗以及抗血管生成药物。

国家食品药品监督管理局发布

为了降低ONJ的风险，推荐患者维持良好的口腔卫生。在治疗开始前进行彻底的牙科检查并采取适当的口腔预防措施，可有效降低药物相关ONJ的风险。

（加拿大卫生部网站）

美国发布抗血小板治疗药物的安全性公告

2014年11月16日的《新英格兰医学杂志》发表了双重抗血小板治疗（DAPT）试验信息。临床试验的初步数据显示：和治疗12个月相比，双重抗血小板血液稀释剂治疗30个月可以降低心脏病发作和支架内血凝块形成的风险，但是死亡的总体风险升高。这项临床试验比较了植入药物洗脱冠脉支架后，30个月和12个月应用阿司匹林加氯吡格雷（Plavix）或普拉格雷（Effient）的双重抗血小板治疗。这些支架是很小的药物涂层管，用于植入心脏狭窄动脉内，以保持血管开放并维持血流流向心脏。氯吡格雷和普拉格雷是预防心脏病发作、脑卒中和其他凝块相关疾病的重要药物。

美国食品药品监督管理局（FDA）正在评价这项试验结果和其他可用数据，尚未根据该临床试验的结果得出任何结论。FDA建议目前医务人员不要更改开处药物的方法。患者不应该停止使用这些药物，因为如果停药可能导致心脏病发作、血凝块形成、脑卒中和其他严重心血管疾病的风险增加。与此同时，FDA相信，用于批准的适应症时，氯吡格雷（Plavix）和普拉格雷（Effient）的治疗获益大于潜在风险。

（美国FDA网站）

欧盟发布多粘菌素安全用药的建议

2014年10月24日，欧洲药品管理局（EMA）审查了含抗生素粘菌素或者粘菌素甲磺酸钠（多粘菌素）药品的安全性和有效性，并建议变更产品信息，确保安全用于治疗对常规抗生素耐药的严重感染患者。

自20世纪60年代起就已开始使用基于多粘菌素的药品，但是由于更少潜在副作用的抗生素的获得，该药品的用量迅速下降。正是由于粘菌素甲磺酸钠的使用较少，该药保留了对多种常用抗生素耐药菌的抗菌活性。这导致近年来用药选择少的患者重新使用

国家食品药品监督管理局发布

多粘菌素治疗。但是目前的使用经验提出了产品说明书方面的担忧，尤其是给药剂量和药物在人体内的代谢方式（药代动力学）可能需要更新。欧洲议会因此要求EMA评估现有可获得的数据，并对是否需要变更这些产品的上市许可和产品说明书的修订提出合适的建议。

人用药品管理委员会（CHMP）审查了这些药物现有的药代动力学、有效性和安全性数据。审查的产品是含有粘菌素甲磺酸钠的注射用或者吸入用的液体制剂（全身用药），该药在体内转化为粘菌素的活性成分。本次审查不包括口服制剂（主要含有粘菌素但不能被人体显著吸收，只在肠道发挥局部作用）和外用制剂。

CHMP得出结论认为，应该保留粘菌素甲磺酸钠的注射或者输注（滴注）剂型治疗敏感细菌引起的严重感染（这些患者的其他治疗方法有限）。如果可能，应该与另一种适当的抗生素联合使用。委员会建议使用国际单位（IU）表示药物的剂量，但是由于粘菌素甲磺酸钠的剂量可以有多种单位计量，产品说明书中应该包括单位之间的换算表。危重患者应该采用更高的起始剂量（负荷剂量），以便在体内迅速达到有效抗菌水平。虽然数据非常有限，但委员会仍提出了肾病患者和儿童患者的推荐剂量，并为直接注射入脑或者脊髓周围液体（鞘内或者脑室内）的成人患者提供剂量指导。

CHMP认为粘菌素甲磺酸钠可以吸入或者经雾化吸入治疗持续（慢性）铜绿假单胞菌感染的囊性纤维化患者（吸入用干粉制剂采用不同的剂量，在体内的分布也不同，不受本次审查结论的影响）。

CHMP的意见将提交欧盟议会，欧洲议会适时的发布最终决定。

给医疗卫生专业人员的提示：

管理局的建议是根据目前的临床、药理学和药代动力学数据审查结果得出的，但仍存在明显的缺口，特别是特殊人群（例如儿童和肾损害患者）的药代动力学。正在开展的研究可进一步提供这些药物的药效学和药代动力学信息，从而完善每种剂量建议的证据基础。但是，在此期间产品说明书也应考虑在欧盟范围内更新，以便体现目前已知的信息。

• 药品的剂量应该一直用粘菌素甲磺酸钠IU表示。欧盟和其他地区（例如美国和澳大利亚）粘菌素甲磺酸钠和粘菌素规格的单位不同，这会导致医学文献报告错误，也可能导致严重用药错误，为了解决这项差异，推荐在产品信息中补充下表：

粘菌素甲磺酸钠 (IU)	粘菌素甲磺酸钠 (mg)	基于粘菌素的活性（CBA） (mg)*
12 500	1	0.4
150 000	12	5
1 000 000	80	34
4 500 000	360	150
9 000 000	720	300

国家食品药品监督管理局发布

*根据原料药标称效力12,5000 IU/mg或者0.424 mg CBA/mg: IU和mg CBA均表示效力, 只与原料药的质量 (mg) 大致相关。

- 静脉内粘菌素甲烷磺酸钠适用于治疗选择有限的由需氧革兰氏阴性致病菌引起严重感染的成人和儿童患者 (包括新生儿)。如果可能, 应该考虑与另一种抗生素联合使用。

- 剂量应该遵守相关的治疗指南。根据目前有限的证据, 成人患者的推荐剂量是每天900万 IU, 分2-3次缓慢静脉输注; 危重患者的负荷剂量应该达到900万IU。肾功能损害的患者根据肌酐清除率减少剂量。

- 儿童的建议剂量是每天75,000到150,000 IU/kg, 分3次给药。

- 粘菌素甲烷磺酸钠静脉内用药不会大量通过血脑屏障。如适用, 推荐成人脑室内注射剂量125,000 IU, 鞘内注射剂量不大于125,000 IU。

- 静脉使用粘菌素甲烷磺酸钠联用其他可能具有肾毒性或者神经毒性的药物时应该特别谨慎。

- 吸入粘菌素甲烷磺酸钠溶液可以治疗成人和儿童囊性纤维化患者的铜绿假单胞菌引起的慢性肺部感染。成人的推荐剂量是每天100-200万IU, 分2-3次给药; 儿童是50-100万IU, 每天2次, 根据病情的严重程度和患者的反应调整剂量。

目前正在同时审查产品的质量和测量与检测粘菌素甲烷磺酸钠效力的方式, 一旦完成可能需要对说明书进一步的修订。

(EMA网站)

引自: http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0389/112083_1.html