临床药学信息

CLINICAL PHARMACY INFORMATION

主办：临床药学室

总第128期 2018年第2期

宜 兴 市 第 四 人 民 医 院

**二○一八年六月**

目录

【药物警戒】

加拿大评估达比加群酯潜在的肝损害风险

加拿大评估异烟肼潜在的胰腺炎风险

【药物不良反应】

关注睾酮药品的心血管事件风险

【新药信息】

蟾酥注射液

【药物警戒】

**加拿大评估达比加群酯潜在的肝损害风险**

达比加群酯是一种血液稀释剂。在加拿大批准上市为处方药，用于预防膝关节或髋关节置换手术后下肢静脉或肺静脉的血栓形成；用于治疗血栓、预防下肢静脉或肺静脉血栓的再次生成；用于预防存在潜在血栓风险同时伴有心脏节律异常（心房颤动）患者中风和急性血管栓塞的发生。达比加群酯2008年在加拿大上市，商品名Pradax，后更名为Pradaxa（泰毕全）。泰毕全是一种口服胶囊制剂，2016年在加拿大境内约开具了711,000次处方。

本次安全性评估包括科学文献、医学文献，以及来自加拿大境内和境外的信息，包括使用信息。加拿大卫生部评估了生产企业提交的严重肝损害的病例报告，并要求企业提交所有和泰毕全、肝损害风险相关的信息。

评估期间，加拿大卫生部共收到27例服用泰毕全后发生严重肝损害的境内病例报告，对4例可疑和服用泰毕全相关的病例开展进一步评估，其中3例（包括1例死亡病例）提示肝损害可能与服用泰毕全相关。此次评估还包括105例境外病例报告，对16例可疑和服用泰毕全相关的病例开展进一步评估，其中13例（包括2例死亡病例）提示肝损害可能与服用泰毕全相关。加拿大卫生部对大多数病例开展进一步评估后，认为其他医疗条件、药物也可以导致肝损害。2个文献报导的怀疑和服用泰毕全相关的严重肝损害病例，由于严重肝损害没有确认，因此没有进一步评估。

已发表的研究没有提示泰毕全增加患者肝损害风险。美国和欧盟的产品说明书未包含关于肝损害的相关信息。

加拿大卫生部评估后发现服用泰毕全和肝损害可能存在关联性。

加拿大卫生部将和生产企业一起更新泰毕全的安全性信息，告知医护人员和患者该产品严重肝损害的潜在风险。加拿大卫生部将在该产品上市期间继续开展泰毕全的安全性监测，确认和评估该产品的潜在风险。当确认新的安全风险时，加拿大卫生部将及时采取适当的措施。

日本药品和医疗器械监管局（PMDA）于2017年9月12日发布了一则达比加群酯风险沟通和更新产品说明书的信息，其中包括肝损害。

**加拿大评估异烟肼潜在的胰腺炎风险**

2018年5月10日，加拿大卫生部发布了使用异烟肼后导致胰腺炎潜在风险的评估结果。该安全性评估是在美国将该风险更新进异烟肼的产品安全性信息后启动的。胰腺炎是胰腺的一种炎症性疾病，通常由胆结石和饮酒引起，但也可以由药物反应（药物性胰腺炎）引起。

异烟肼是一种用于治疗结核病的处方药，结核病主要是由一种感染肺部的细菌引起的，该细菌也可以感染身体其他器官或部位。异烟肼可单独使用用来预防或联合其他抗结核药物用来治疗结核病。异烟肼在加拿大上市时间是1997年，商品名为PDP异烟肼。

在评估期间，加拿大卫生部收到3例使用异烟肼后发生胰腺炎的境内病例报告。在这些报告中，异烟肼的使用时间和胰腺炎的发生之间关系并不明确或者与药物性胰腺炎的诊断不符合。因此，加拿大卫生部没有将该3个病例报告纳入进一步评估中。

加拿大卫生部同时评估了14例使用异烟肼后发生胰腺炎的境外病例报告，其中3例报告认为很可能与异烟肼的使用有关，9例为可能相关，1例为不可能相关，其余报告因为信息不足无法评估。同时，已发表的科学文献（参考文献1-4）表明，异烟肼的使用与发生胰腺炎的潜在风险之间存在关联，尽管在一些病例中可能有其他因素在发挥作用。

美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局均在异烟肼产品安全信息中列出了胰腺炎的风险。

加拿大卫生部评估认为，使用异烟肼存在导致胰腺炎的罕见的潜在风险。加拿大卫生部正在督促生产企业更新异烟肼的产品安全性信息，以告知该风险。加拿大卫生部将继续监测异烟肼产品的相关安全信息，如有新风险被确认将及时采取适当监管措施。

【药品不良反应】

**关注睾酮药品的心血管事件风险**

　　睾酮是维持男性生长发育和雄性特征的一种非常重要的激素。在性腺机能减退男性中，睾酮水平异常偏低，影响了正常的性发育。睾酮药品通过弥补体内缺乏的睾酮，有助于恢复男性正常的睾酮水平，以确保男性正常的性发育、成熟。

　　目前，我国上市的睾酮药品包括甲睾酮片、丙酸睾酮注射液、十一酸睾酮胶丸、十一酸睾酮注射液、十一酸睾酮软胶囊、睾酮贴剂等。其中甲睾酮片、丙酸睾酮注射液为《国家基本药物目录（2012年版）》品种。

　　一、国外监管部门发布的关于睾酮的安全性信息

　　2014年以来，美国食品药品监督管理局（FDA）、欧洲药品管理局（EMA）、加拿大卫生部等国外监管机构，相继发布了关于睾酮类药品的安全性信息，主要涉及到与心血管方面相关的可能风险。

　　FDA在2014年1月开始评估睾酮治疗与心血管风险之间的关联性，该评估以两项表明睾酮增加心血管风险的独立研究【1,2】为基础。2014年6月，FDA发布信息，要求在说明书警告和注意事项中加入静脉血栓风险；2015年3月，FDA发布了更新信息，认为使用睾酮产品发生卒中、心脏病发作和死亡的风险增高，要求睾酮制造商在产品说明书上详细说明适应症以及尚未在高龄所致睾酮水平降低的治疗中证实这些药物的获益和安全性，同时还要求在说明书不良反应项和注意事项中添加“服用睾酮的患者心脏病发作和卒中风险可能增加”的相关信息等。2016年10月，FDA再次发布消息，要求在说明书警告中以及药物滥用和依赖部分中加入新的信息，警示滥用睾酮药品所导致的严重不良反应，通常包括心脏病发作、心力衰竭、卒中、抑郁、敌对、攻击性、肝毒性和男性不育症等。

　　同样基于上述发表的两项研究，EMA在2014年4月开始对睾酮药品进行评估，关注对心脏的不良反应。2014年11月，EMA在欧盟范围内完成了对睾酮药品的评估，并得出结论：没有一致证据表明体内缺乏睾酮男性在使用睾酮类药品时可增加心脏问题风险，建议该类药物可继续用于其获准的适应症，并要求制药厂商更新说明书，修改警告和注意事项。

　　2014年7月，加拿大卫生部做出评估：使用睾酮药品可能与潜在危及生命的心血管危险相关。加拿大卫生部完成的一项安全性回顾研究发现，越来越多的证据提示应用睾酮替代药品可出现严重和可能危及生命的心脏和血管问题，如心脏病发作、卒中、肺或下肢血栓、心律失常或加重其程度。这些证据来源于已发布文献和国内外药品监管机构收集案例。加拿大卫生部要求制药厂商修订产品说明书以提示该风险。

　　二、 关于睾酮药品的不良反应监测情况

　　1. 国内药品不良反应数据库情况

　　2004年1月1日至2016年5月31日，国家药品不良反应监测中心病例报告数据库检索到睾酮药品病例报告311例，其中严重报告28例，占比9.00%，无死亡病例。不良反应主要累及胃肠损害（20.86%）、皮肤及其附件损害（17.01%）、全身性损害（10.43%）等。其中涉及到心血管系统损害病例报告数占总报告的5.47%，不良反应主要表现为心悸、高血压、心律失常、心力衰竭等。未收到国外关注的心脏病发作、脑卒中、静脉血栓等不良反应病例报告。

　　2. WHO药品不良反应数据库情况

　　以睾酮的英文名称“testosterone”检索WHO药品不良反应数据库，截止到2016年5月31日，共检索到睾酮药品的不良反应报告22135例，不良反应表现42987例次。主要累及系统为全身性损害、生殖系统损害、精神疾病等。主要不良反应表现为药物无效（2139例次）、睾酮降低（2095例次）、心肌梗塞（1727例次）、疼痛（1497例次）、脑卒中（1059例次）、注射部位反应（1009例次）、栓塞（997例次）、情绪不稳（997例次）、深静脉血栓形成（898例次）等。国外关注的心肌梗塞、脑卒中、静脉血栓等风险例次排名位居前列。

　　3．国内文献情况

　　检索中国知网文献数据库，涉及睾酮药品安全性文献43篇，不良反应主要表现为红细胞压积升高、血红蛋白升高、血清前列素特异抗原升高、痤疮、肝肾损害、肝功异常、下肢水肿、恶心、胃部不适、头晕、头痛、潮红、牙龈增生、体重增加、血压升高、多毛等。未发现心血管风险事件的报道。

　　三、建议

　　1.医务人员关注国外相关流行病学研究发现的睾酮药品的心脏病发作、卒中和死亡等风险；在治疗过程中加强睾酮激素水平的检测，如发现相关药品不良反应，请及时上报。

　　2.患者在使用睾酮药品过程中，当出现胸痛、呼吸急促或呼吸困难、身体部分或一侧虚弱、口齿不清等症状时，请立即就医。

　　3.药品生产企业应当加强不良反应监测，并及时将相关安全性信息传达给医务人员和患者。

【新药信息】

**药品名称:**

通用名称：蟾酥注射液  
商品名称：史君轻

**成份:**

**主要成分：**蟾酥。

**辅料：** 无水亚硫酸钠、氯化钠、苯甲醇。

**适应症:**

清热解毒。用于急性、慢性化脓性感染；亦可作为抗肿瘤辅助用药。

**用法用量:**

肌内注射，一次2-4ml(一次1～2支)，一日2次。静脉注射，一次10～20ml(一次5-10支)，用5%葡萄糖注射液500ml稀释后缓慢滴注，一日1次。抗感染，7天为一疗程：抗肿瘤，30天为一疗程，...

**不良反应:**

静脉滴注的剂量一般为10—20ml，剂量过大或滴速过快时，输液部位有疼痛感，部分患者出现皮疹样反应。

**禁忌:**

1. 对本品有过敏或严重不良反应病史者禁用。
2. 孕妇及哺乳期妇女禁用。

**注意事项:**

1. 老年、儿童者慎用。
2. 心脏病者慎用。
3. 过敏体质及有对其他药物过敏史者慎用。
4. 使用本品时，应严密观察不良反应，必要时采取相应的控制及救治措施。

**药物相互作用:**

尚无本品与其他药物相互作用的信息。

**批准文号:**

国药准字 Z34020604