临床药学信息

CLINICAL PHARMACY INFORMATION

主办：临床药学室

总第129期 2018年第3期

宜 兴 市 第 四 人 民 医 院

**二○一八年九月**

目录

【药物警戒】

1、美国要求修改全身用氟喹诺酮类药品说明书警示低血糖和精神异常副作用

2、澳大利亚对孟鲁司特采取新的风险管理措施

【药物不良反应】

关注含钆对比剂反复使用引起脑部钆沉积风险

【新药信息】

丹鹿胶囊

【药物警戒】

**美国要求修改全身用氟喹诺酮类药品说明书警示低血糖和精神异常副作用**

　　2018年7月10日，美国食品药品管理局（FDA）网站发布公告，要求修改全身用氟喹诺酮类抗生素的药品说明书，以强化警示信息，警告该类药品可能导致血糖显著降低以及精神异常副作用。

　　氟喹诺酮类抗生素批准用于治疗部分严重的细菌感染，已有超过30年的使用历史。该类药品通过杀菌或阻止细菌生长发挥作用，某些感染若不治疗可扩散并导致严重的健康问题。

　　绝大多数氟喹诺酮类抗生素的说明书已经包含了血糖异常（包括高血糖和低血糖）的警告。根据氟喹诺酮类抗生素的种类，说明书的警告和注意事项部分在中枢神经系统作用项下已经描述了一系列精神异常副作用，但不同的药品之间存在差异。

　　FDA审查了提交给FDA的报告以及文献报道的病例，看似健康的患者在使用全身用氟喹诺酮药品后发生严重的情绪、行为以及血糖水平的改变。FDA要求将低血糖水平（也称为低血糖症）可导致昏迷增加进此类药品说明书，在说明书中更加突出精神异常副作用并统一描述。所有氟喹诺酮类抗生素都需要增加或更新的精神异常副作用包括：注意力障碍、定向障碍、激动、神经质、记忆减退、谵妄。

　　对患者的建议

　　在医生考虑处方抗生素时，如果正在使用抗糖尿病药物，应告知医生，如果使用氟喹诺酮时出现低血糖或相关症状也应告知医生。对于糖尿病患者，医生可能会要求加大血糖检查的频率。低血糖的早期症状和体征包括：意识模糊、心跳加速、眩晕、皮肤苍白、虚弱、出汗、异常饥饿感、颤抖、头痛、无力、烦躁、焦虑。

　　对医务人员的建议

　　应认识到低血糖可导致昏迷的风险，老年人和正在口服降糖药或使用胰岛素治疗的糖尿病患者尤其容易发生。

　　•提醒患者关于低血糖的有关症状，仔细监测患者血糖水平，如果患者有低血糖症状应与患者讨论如何治疗。

　　•告知患者关于精神异常不良反应的风险，有时可能用药一次即可发生。

　　•如果患者报告了任何中枢神经系统副作用，包括精神异常不良反应，或者血糖异常，应立即停用氟喹诺酮，如可能应改用其他非氟喹诺酮类抗生素。

　　•如果患者报告了涉及肌腱、肌肉、关节或神经的严重副作用，应立即停用氟喹诺酮，改用其他非氟喹诺酮类抗生素完成治疗。

　　对于有其他治疗选择的以下患者，医务人员不应处方氟喹诺酮类药品：急性细菌性鼻窦炎、慢性支气管炎急性发作、非复杂性尿路感染，在这些患者中使用氟喹诺酮的风险大于获益。

**澳大利亚对孟鲁司特采取新的风险管理措施**

　　2018年7月12日，澳大利亚治疗产品管理局（TGA）网站发布信息，告知在进行了新的安全性评估后，计划对孟鲁司特采取额外的风险管理措施。TGA分析了2013年（上一次评估的时间）以来发表的有关文献，咨询了国际监管机构，并征求了药品咨询委员会（ACM）专家的建议。上述举措得到了澳大利亚皇家全科医学院和澳大利亚医学协会的支持。

　　孟鲁司特在澳大利亚用于成人和两岁以上儿童慢性哮喘的预防和治疗，也可以用于季节性花粉症的对症治疗。该药品1997年在澳大利亚注册上市，在药品福利计划（Pharmaceutical Benefits Scheme）里被列为治疗2至14岁儿童/青少年的轻度持续性或频繁的间歇性哮喘的单一预防用药，同时也被列为针对6至14岁儿童/青少年的运动性哮喘的预防用药。

　　孟鲁司特与神经精神系统事件（如兴奋、睡眠障碍和抑郁症）之间有已知的关联性，在罕见的情况下还包括自杀意念和行为。孟鲁司特说明书中包含了针对该风险的预防措施。

　　1. 专家建议和TGA措施

　　ACM于2018年4月5日进行评估后给出以下建议：

　　1）在目前的临床实践中，对于小范围的特定人群，孟鲁司特是轻度或中度哮喘的有效一线治疗用药；

　　2）建议TGA协调有关指南制定单位，在医生和哮喘护理人员使用的相关指南文件中加入以上风险的有关内容，具体可参考澳大利亚哮喘协会（Asthma Australia）制作的仅一页篇幅的患者友好须知。同时建议与提供哮喘管理计划模板的机构取得联系，在模板中加入关于潜在神经精神系统事件咨询的提示。此外，建议将以上风险提示加入到药品包装的患者用药信息（CMI）中，并鼓励在分发药品时主动向父母或监护人提供CMI和有关咨询；

　　3）与澳大利亚儿科监测机构（APSU）建立联系，APSU可能会提供孟鲁司特和神经精神系统事件之间关联性的补充信息。

　　响应ACM的建议和安全性评估的结果，TGA采取了如下措施：

　　1）致函国家、地区卫生部门以及NPS MedicineWise、Health Direct和Therapeutic Guidelines等相关机构，正式要求在有关临床指南和教育活动中加入关于孟鲁司特和神经精神事件之间关联性的建议；

　　2）致函所有孟鲁司特生产企业，要求在CMI中加入以上信息；

　　3）联系APSU，在每月的临床医生调查中包含以上内容。

　　2. 患者须知

　　若正在服用孟鲁司特，要注意神经精神事件（如兴奋、睡眠障碍和抑郁）与该药品的可能相关性。

　　若发生行为改变，请及时就医。如果患者是儿童或青少年，或症状严重（如有自杀意念或行为），须紧急就医。

　　3. 医务人员须知

　　孟鲁司特与神经精神事件之间有已知的关联性，特别是在开始治疗或增加剂量时。用于儿童患者时尤其需要注意。

　　要进一步咨询并了解潜在的神经精神系统不良事件；若发生此类事件，应评估继续该药治疗的风险获益比。

　　儿童使用孟鲁司特时，需告知其监护人上述不良反应/事件的可能影响。

【药品不良反应】

**关注含钆对比剂反复使用引起脑部钆沉积风险**

　　药品不良反应信息通报制度是我国药品监督管理部门为保障公众用药安全而建立的一项制度。《药品不良反应信息通报》面向社会公开发布，对推动我国药品不良反应监测工作，保障广大人民群众用药安全起了积极作用。  
　　《药品不良反应信息通报》国外信息版主要介绍有关国家药品监督管理部门发布的最新安全性信息，分析安全性信息发布的背景及相关技术资料，同时参考通报品种在我国临床使用情况，评估其在我国的获益/风险。发布《药品不良反应信息通报》国外信息版旨在让广大人民群众，尤其是医务工作者，全面了解和掌握最新药品不良反应监测信息，降低或避免严重不良反应的重复发生，从而为保障公众用药安全筑起一道有效屏障。  
　　本期通报品种为含钆对比剂，主要用于磁共振成像（MRI）检查时增强内脏器官、血管和组织的影像质量。2017年以来，美国、欧盟等国外药监部门多次发布消息，提醒在进行多次增强造影MRI扫描后，可能会造成钆在脑部的逐渐沉积。为使医务工作者、药品生产经营企业以及公众了解这类药品的安全性问题，降低用药风险，特通报此类品种。

关注含钆对比剂反复使用引起脑部钆沉积风险

　　含钆对比剂（GBCA）是一种静脉内注射药品，主要用于磁共振成像（MRI）检查时增强内脏器官、血管和组织的影像质量。GBCA含有钆元素，通过载体分子相互连接形成螯合剂。根据化学结构的不同，可分为线性和大环类，线性结构更易释放钆离子，大环类结构更稳定、更不易释放钆离子。  
　　目前，我国批准上市的GBCA包括线性的钆喷酸葡胺注射液、钆双胺注射液、钆贝葡胺注射液、钆塞酸二钠注射液和大环类的钆特酸葡胺注射液、钆特醇注射液、钆布醇注射液。除钆塞酸二钠注射液、钆特醇注射液、钆布醇注射液外，其他均列入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2017年版）》，所有GBCA均没有列入《国家基本药物目录（2017年版）》。

　　一、国外监管部门关于含钆对比剂的安全性信息

　　2017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GBCA的安全性信息，提醒在进行多次增强造影MRI扫描后，可能会造成钆在脑部逐渐沉积的风险。  
　　FDA从2015年7月就开始关注GBCA钆沉积现象的潜在风险，建议医务人员应限制在必需的情况下使用，并且评估反复使用GBCA进行MRI检查的必要性。2017年5月，FDA评估了已发表研究和收集到的不良事件报告，结果显示钆可沉积在人体和动物器官中，例如脑、骨和皮肤等；研究发现线性GBCA比大环类GBCA更容易造成钆在脑部沉积。但是，FDA尚未发现与脑部钆沉积相关影响健康的不良结局。FDA在9月8日召开了公开会议，确定修改药品说明书，完善相关安全性信息。  
　　2017年3月，EMA药物警戒风险评估委员会（PRAC）建议暂停4种线性GBCA的上市销售，这4种均为静脉内注射药品，包括钆贝酸、钆双胺、钆喷酸和钆弗塞胺，并提交人用医药产品委员会（CHMP）进行评估。2017年 7月，CHMP确认在使用GBCA后会造成钆在脑部组织的沉积，来自稳定性、体外及非临床研究的数据均表明，线性GBCA从配体分子释放钆的程度远大于大环类，认为部分线性GBCA的获益不再大于风险。尽管目前没有证据表明脑部钆沉积会对患者造成伤害，但EMA仍建议暂停钆双胺、钆喷酸和钆弗塞胺3种线性静脉注射制剂GBCA的上市。同时，建议3种线性GBCA仍可保留上市，其中钆塞酸和钆贝酸仅可在低剂量下用来进行肝扫描，以满足诊断选择较少病人的诊断需求；另外一种是直接注射到关节部位的钆喷酸，其钆浓度极低，仅约为静脉注射制剂钆浓度的1/200。这3种GBCA仅在平行扫描不适用且在达到诊断有效造影效果的最低剂量下使用。3种大环类GBCA（钆特酸、钆特醇、钆布醇）可继续在临床使用。  
　　2017年1月，加拿大卫生部评估认为，证据表明反复使用GBCA在MRI身体扫描后可造成钆在脑部的沉积，且线性比大环类的沉积量要高，但未收到相关的不良事件报道。加拿大正在修改GBCA药品说明书，同时建议医务人员仅在必须使用对比剂的情况下使用最低批准剂量。

　　二、 关于含钆对比剂的不良反应监测情况

　　1. 我国药品不良反应数据库情况  
　　2004年1月1日至2017年3月31日，国家药品不良反应监测中心数据库收到GBCA病例报告2290例，其中严重报告390例，占比17.03%；死亡病例14例，占严重报告的3.59%。不良反应/事件主要累及皮肤及其附件损害、胃肠损害、免疫功能紊乱和感染、全身性损害等，主要表现为皮疹、瘙痒、荨麻疹、恶心、呕吐、过敏性休克、过敏样反应、头晕、胸闷、呼吸困难等。未收到与脑部钆沉积相关的不良反应/事件报告。  
　　2. WHO药品不良反应数据库情况  
　　截止到2017年6月30日，WHO数据库共收到GBCA药品不良反应/事件报告3万多例，主要累及皮肤及其附件损害、胃肠损害、全身性损害、呼吸系统损害等，主要表现为肾源性系统性纤维化、皮疹、瘙痒、恶心、呕吐、疼痛等。未收到与脑部钆沉积相关的不良反应/事件报告。

　　三、建议

　　1.请医务人员关注国外相关研究发现的GBCA反复使用引起钆在脑部沉积的风险，现有的证据表明，线性和大环类GBCA均会在大脑中发生痕量钆沉积，但线性的沉积量比大环类高。应谨慎使用GBCA，在必须使用的情况下，应使用最低批准剂量，并在重复给药前仔细进行获益风险评估。  
　　2.患者在涉及使用GBCA的MRI检查中，对个人健康状况存在任何问题时，应询问医务人员。  
　　3.药品生产企业应当及时更新药品说明书，加大合理用药宣传，同时应加强上市后钆沉积的安全性监测与研究，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：丹鹿胶囊  
商品名称：丹鹿胶囊

**成份:**

鹿角、制何首乌、蛇床子、牡丹皮、赤芍、郁金、牡蛎、昆布。

**适应症:**

调摄冲任，散结止痛。用于乳腺增生病、中医辩证属于冲任失调、郁滞痰凝者，症见乳房疼痛、乳房肿块、腰膝酸软、神疲乏力、胸胁胀痛、月经不调等，舌质淡，苔薄白或白腻，脉弦细。

**用法用量:**

口服，一次4粒，一日3次。疗程为8周（经期停服）。

**不良反应:**

临床试验中个别病例发生恶心、腹痛、呕吐、胃部不适等胃肠道反应，多为轻度，可自行缓解或消失。

**禁忌:**

孕妇及哺乳期妇女禁用。

**药物相互作用:**

如与其他药物同时使用可能会发生药物相互作用，详情请咨询医师或药师。

**批准文号:**

国药准字Z20150004

**生产企业:**

江苏苏中药业集团股份有限公司