临床药学信息

CLINICAL PHARMACY INFORMATION

 主办：临床药学室

总第130期 2018年第4期

宜 兴 市 第 四 人 民 医 院

**二○一八年十二月**

目录

【药物警戒】

英国警告芬太尼透皮贴剂意外暴露带来的严重风险

欧盟采取措施控制氟喹诺酮和喹诺酮类药品的严重风险

【药物不良反应】

警惕甲氧氯普胺引起的锥体外系反应

【新药信息】

磷酸西格列汀片（捷诺维）

【药物警戒】

**英国警告芬太尼透皮贴剂意外暴露带来的严重风险**

英国药品和健康产品管理局（MHRA）在2018年10月11日发布信息，警示芬太尼透皮贴剂意外暴露可能带来的严重风险。

芬太尼是一种有效的阿片类镇痛药，使用规格为25μg/小时的芬太尼贴剂相当于每日口服高达90毫克剂量的吗啡。芬太尼贴剂只用于那些先前已经耐受阿片类药物的患者，因为从未接受过阿片类药物的患者使用该药存在严重呼吸抑制的风险。芬太尼的初始剂量应基于患者的阿片类病史。

英国MHRA警告，如果将贴片吞下或转移给另一个人，则可能意外暴露于芬太尼。2014年欧盟在对该品种进行评估后，在产品的特征摘要（SPC）和患者信息手册中均增加了关于最小化意外暴露风险的建议。

MHRA陆续收到意外暴露芬太尼贴剂的报告，然而这种意外是可预防的。从2014年7月到2018年10月，已经收到5起死亡事件的报告，包括意外暴露、意外过量或产品粘附问题。死亡原因虽然不包含在所有报告中，但被理解为与阿片类药物毒性有关。

建议为病人和护理人员提供清晰的信息。所有医务人员，特别是那些参与芬太尼贴剂处方和配药的专业人员，应向患者和护理人员提供关于意外暴露和摄入的风险，以及需要适当处理贴剂的明确信息。建议病人和护理人员严格遵守贴剂的包装、纸盒和内附患者信息手册中的说明。

芬太尼贴剂应存放在儿童看不见和接触不到的地方。使用后，贴剂应折叠，使贴附剂的粘合面相互粘附，然后放回原来的包装中。使用过的贴剂应放在儿童看不见和接触不到的地方，因为即使用过的贴剂也含有可伤害儿童甚至致命的药物。建议患者向药师咨询如何安全处理使用或未使用过的贴剂。

应警告患者和护理人员可能出现的芬太尼过量症状，包括呼吸抑制（呼吸困难或呼吸浅），疲劳，极度困倦或镇静，不能正常思考、行走或说话，感到晕眩或精神错乱。阿片类药物过量可能是致命的，需要紧急治疗。任何意外接触芬太尼贴剂者应立即就医，纳洛酮的使用可能有助于治疗阿片类药物过量。

给医务人员的建议：

l 始终向患者及其护理人员充分说明书芬太尼贴剂的安全使用方法，包括：不要超过处方剂量用药；遵循正确的贴剂使用频率，避免接触贴剂的粘附面，并在使用后洗手；切勿切割贴剂，并避免使贴剂遇热，包括热水（如盆浴、淋浴）；确保在使用新的贴剂前移除旧的贴剂；遵循安全存储和正确处理已用过贴剂的说明。

l 确保患者和护理人员了解芬太尼过量的症状和体征，并建议他们如果怀疑过量使用须立即就医。

l 对于出现严重不良事件的患者，立即移除贴剂，并在此后监测24小时。

l 通过黄卡计划报告发生的意外伤害或可疑不良反应。

**欧盟采取措施控制氟喹诺酮和喹诺酮类药品的严重风险**

欧洲药品管理局（EMA）于2018年10月5日发布信息，称其药物警戒和风险评估委员会（PRAC）通过对使用氟喹诺酮和喹诺酮发生致残性和潜在长期性副作用报告的评估，建议限制这些抗生素（口服制剂、注射制剂和吸入剂）的使用。评估综合了EMA于2018年6月召开的关于氟喹诺酮和喹诺酮听证会上患者、医务人员以及学术界的观点。使用氟喹诺酮和喹诺酮患者发生了罕见的长期性和致残性副作用，主要涉及肌肉、肌腱、骨骼和神经系统。

通过对这些副作用的评价，PRAC建议一些药物，包括所有含喹诺酮的药物，应撤出市场。因为这些药物仅批准用于此类抗生素不应再允许治疗的感染。

PRAC建议保留氟喹诺酮类抗生素，但不应用于以下情况：

l  治疗那些可能不治疗也会好转或不严重的感染，如喉部感染；

l 预防旅行者腹泻（traveller’s diarrhoea）或复发性下尿路感染（膀胱以下的尿路感染）；

l 治疗那些之前使用氟喹诺酮或喹诺酮类抗生素发生过严重副作用的患者；

l 治疗轻度或中度的严重感染，其他正常推荐治疗上述感染的抗菌药无法使用的情况除外；

PRAC建议氟喹诺酮类抗生素谨慎用于以下患者：老年人、肾功能不全患者、移植患者或那些使用全身用糖皮质激素的患者，这些患者发生氟喹诺酮或喹诺酮导致的肌腱断裂的风险较高。

PRAC建议，医务人员应警告患者在出现肌肉、肌腱或骨骼副作用的早期症状（例如肌腱发炎或撕裂、肌痛或肌无力、关节疼痛或肿胀）或者神经系统副作用早期症状（例如感觉针刺或针扎感、疲乏、抑郁、意识模糊、自杀意念、睡眠障碍、视觉和听觉问题、味觉和嗅觉改变）时就应停用氟喹诺酮类抗生素。

氟喹诺酮类药品的说明书将进行更新，以体现限制使用的信息。PRAC的建议将提交给EMA的人用医药产品委员会（CHMP），被其采纳后将成为EMA的最终意见，并经欧盟委员会批准成为具有法律约束力的决定在欧盟成员国内适用。

氟喹诺酮和喹诺酮是一类广谱抗生素，对革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌均具有抗菌活性。本次评估涵盖的氟喹诺酮类抗生素包括：环丙沙星、氟甲喹（flumequine）、左氧氟沙星、洛美沙星、莫西沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、培氟沙星、普卢利沙星和芦氟沙星，喹诺酮类抗生素包括：西诺沙星（cinoxacin）、萘啶酸、吡哌酸。此次评估仅涉及全身给药（口服和注射）和吸入给药的药物。

【药物不良反应】

**警惕甲氧氯普胺引起的锥体外系反应**　　药品存在两重性,它具有治疗疾病的作用,但也存在一定的不良反应。无论是药品上市前审评还是上市后再评价,都需要衡量治疗人群使用药品获得的治疗收益和可能面临的风险,如果治疗收益大于风险,一般认为这个药品是安全的。

　　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》面向社会公开发布以来，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到了积极作用。

　　本期通报为《警惕甲氧氯普胺引起的锥体外系反应》。甲氧氯普胺是一种多巴胺受体拮抗药，可直接作用于延髓催吐化学感受区，同时具有5-HT3受体拮抗药特性以及拟副交感神经药的活性。甲氧氯普胺的常见不良反应是锥体外系反应。近期，国外监管部门提示长期使用甲氧氯普胺可能引发迟发性运动障碍，迟发性运动障碍也是锥体外系反应的一种表现，是一种不可逆的锥体外系反应，目前我国药品不良反应监测数据库未收到典型病例报告。为使广大医务人员，药品生产企业和公众了解该类药品的安全性问题，指导临床合理用药，降低用药风险，本期对该品种可能引起的锥体外系反应进行通报。

　　　　　　　　　　　　　　　　　警惕甲氧氯普胺引起的锥体外系反应
　　甲氧氯普胺是一种多巴胺受体拮抗药，可直接作用于延髓催吐化学感受区，同时还具有5-HT3受体拮抗药特性，其适应症包括慢性胃炎，胃下垂以及功能消化不良等引起的腹胀、腹痛、嗳气；胃排空延缓以及糖尿病性胃排空障碍；以及手术、化疗、外伤、颅脑损伤等引起的恶心和呕吐等。目前，我国批准的甲氧氯普胺制剂包括片剂、口服液、注射剂、栓剂等。

　　2014年国家药品不良反应监测数据库共收到甲氧氯普胺不良反应报告1178例，包括严重不良反应报告86例(7.3%)，共涉及不良反应表现1632例次，其中中枢及外周神经系统损害占31.6%，精神紊乱占15.6%。

　　一、甲氧氯普胺引起的锥体外系反应

　　（一）锥体外系反应是甲氧氯普胺常见的不良反应，常见的症状包括局部僵硬、肌肉不随意收缩、抽搐、震颤等，大多数不良反应在用药1天内出现，大剂量用药、静脉给药速度过快、长期用药等均易诱发锥体外系反应。

　　（二）迟发性运动障碍又称迟发型多动症，是一种不可逆的锥体外系反应，长期使用甲氧氯普胺的患者可能出现迟发性运动障碍。该不良反应的发生率较低，多见于长期（1年以上）接受多巴胺受体拮抗剂治疗的患者，在减量或停服后最容易发生。迟发性运动障碍主要表现为某一肌群的不自主的节律性重复运动，包括口-舌-颊三联症；肢体不自主的重复运动或抽动；以及躯干肌运动不协调等。国外药品监督管理部门近年对甲氧氯普胺可能引起迟发性运动障碍反复进行警示，国家药品不良反应监测据库及文献中疑似病例非常少，未见到典型案例，但鉴于此不良反应不可逆，且对患者生活质量造成影响，需引起重视。

　　（三）国家药品不良反应监测数据库及文献报道中，儿童使用甲氧氯普胺后出现神经系统不良反应（如锥体外系反应）的构成比显著高于成年人。

　　典型病例：患儿,女，10岁，因呕吐4次入院就诊，医生检查后，给予甲氧氯普胺注射液 10mg肌注，同时给予甲氧氯普胺片5mg 口服，3次/日，夜晚患者出现嘴角抽搐、双眼频眨、双手抖动症状，复来医院就诊，医生检查：咽稍红，双侧扁桃体II度肿大，无渗出，心肺正常，生理反射存在。医生怀疑为胃复安过量所致副反应，医嘱立即停药，留察，给予安定5mg肌注，补液，呋塞米处理。1小时后症状明显减轻。6小时后，症状消失。

　　二、建议

　　（一）医务人员应及时告知患者可能出现的不良反应，密切观察用药后的临床表现，如出现局部僵硬、肌肉不随意收缩、抽搐、震颤等症状时，应及时就医。

　　（二）儿童及老年人中应谨慎使用甲氧氯普胺，并密切监测锥体外系反应。处方中应注意用药剂量，连续用药时间不宜过长。

　　（三）药品生产企业应当加强药品不良反应监测，及时更新相关的用药风险信息如不良反应、注意事项等，以有效的方式将甲氧氯普胺的风险告知医务人员和患者，加大合理用药宣传，最大程度保障患者的用药安全。

【新药信息】

**药品名称:**

通用名称：磷酸西格列汀片
英文名称：Sitagliptin Phosphate Tablets
商品名称：捷诺维

**成份:**

磷酸西格列汀。

**适应症:**

**单药治疗**
本品配合饮食控制和运动，用于改善2型糖尿病患者的血糖控制。

**与二甲双胍联用**
当单独使用盐酸二甲双胍血糖控制不佳时,可与盐酸二甲双胍联合使用，在饮食和运动基础上改善2型糖尿病患者的血糖控制。

与胰岛素联用

本品配合饮食控制和运动，用于改善经一种磺脲类药物单药治疗或经一种磺脲类药物联合二甲双胍治疗后血糖控制不佳的2型糖尿病患者的血糖控制。

**超说明书适应症:**

2型糖尿病的治疗联合用药：100mg qd。

**用法用量:**

本品单药治疗的推荐剂量为100mg每日一次。本品可与或不与食物同服。

**肾功能不全的患者**

轻度肾功能不全患者（肌酐清除率[CrCl]≥50 mL/min，相应的血清肌酐水平大约为男性≤1.7 mg/dL和女性≤1.5 mg/dL）服用本品时，不需要调整剂量。

中度肾功能不全的患者 （肌酐清除率[CrCl]≥30至<50 mL/min，相应的血清肌酐水平大约为男性>1.7至≤3.0 mg/dL和女性>1.5至≤2.5 mg/dL） 服用本品时，剂量调整为50mg每日一次。

严重肾功能不全的患者 （肌酐清除率[CrCl]<30 mL/min，相应的血清肌酐水平大约为男性>3.0 mg/dL和女性>2.5 mg/dL） 或需要血液透析或腹膜透析的终末期肾病（ESRD）患者服用本品时，剂量调整为25 mg每日一次。服用本品不需要考虑透析的时间。

由于需要根据患者肾功能调整剂量，因此开始使用本品治疗之前建议对患者肾功能进行评估，之后定期评估。

**不良反应:**

**临床试验的经验**

由于临床试验在一系列不同情况下进行，因此某类药物在临床试验中的不良反应发生率无法与另一类药物在临床试验中的不良反应发生率进行直接比较，并且不能反映临床实践中的不良反应发生率。

在本品单药治疗以及本品与二甲双胍或吡格列酮联合治疗的对照临床研究中，不良反应、低血糖和因临床不良反应导致停药的总体发生率在治疗组和安慰剂治疗组之间相似。本品与格列美脲联合治疗，加用或不加用二甲双胍时，本品治疗组临床不良反应的总体发生率高于安慰剂组，部分原因是本品治疗组的低血糖发生率较高 （参见表1） ；在本品治疗组中，因临床不良反应导致停药的发生率与安慰剂治疗组相似。

在2项分别为期18周和24周的安慰剂对照的单药治疗研究中，患者接受了本品100 mg，每日一次、本品200 mg，每日一次和安慰剂治疗。此外，研究者还进行了3项为期24周的安慰剂对照、联合治疗研究，分别为联合二甲双胍、联合吡格列酮和联合格列美脲，加用或不加用二甲双胍的治疗研究。

除了稳定剂量的二甲双胍、吡格列酮、格列美脲或格列美脲加二甲双胍外，糖尿病控制不良的患者还接受了本品100 mg，每日一次或安慰剂治疗。不考虑研究者对因果关系的评估结果，在本品100 mg，每日一次单药治疗组、本品加吡格列酮联合治疗组或本品加格列美脲，加用或不加用二甲双胍联合治疗组中发生率≥5%并且高于安慰剂治疗组的不良反应，请参见表1。

表1



在本品与二甲双胍联合治疗的临床研究中，不考虑研究者对因果关系的评估结果，没有发生率≥5%并且高于安慰剂治疗组患者的不良反应。

在包括2项单药治疗研究，二甲双胍联合治疗研究和吡格列酮联合治疗研究的汇总分析中，接受本品100 mg和安慰剂治疗的患者中低血糖不良反应的总体发生率相似 （分别为1.2%和0.9%） 。低血糖不良反应来自所有低血糖症报告；不需要同时测定患者的血糖水平。在接受本品治疗的患者中，特定的胃肠道不良反应的发生率如下所示：腹痛（本品100 mg治疗组，2.3%；安慰剂治疗组，2.1%）、恶心 （本品100 mg治疗组，1.4%；安慰剂治疗组，0.6%） 和腹泻 （本品100 mg治疗组，3.O%；安慰剂治疗组，2.3%） 。

在另一项关于西格列汀和二甲双胍初始联合治疗的为期24周、安慰剂对照的析因研究中，发生率≥5%的不良反应 （不考虑研究者对因果关系的评估） 如表2所示。在接受安慰剂、西格列汀单药治疗、二甲双胍单药治疗和西格列汀加二甲双胍联合治疗的患者中，低血糖的发生率分别为0.6%、0.6%、0.8%和1.6%。

表2



**胰腺炎：**

在对包含随机接受西格列汀100mg/天（N=5429）或相应的（活性或安慰剂）对照药（N=4817）的10246名患者的19项双盲临床试验进行的汇总分析中，各组患者的急性胰腺炎年发病率均是0.1人/100患者年（接受西格列汀的4708患者年中有4名患者发生一次事件，接受对照药的3942患者年中有4名患者发生一次事件）（参见注意事项，胰腺炎）。

在接受本品治疗的患者中，生命体征或心电图（包括QTc间期）参数没有发生有临床意义的变化。

**实验室检查**

在不同临床研究中，接受本品100 mg与安慰剂治疗的患者的实验室不良反应发生率相似。患者的白细胞计数（WBC）略有升高，原因是中性粒细胞计数升高。白细胞计数升高 （在4项安慰剂对照临床研究的汇总结果中，与安慰剂治疗组相比，升高约200/microL，患者的平均基线白细胞计数约为6600/microL） 无临床意义。在一项91名慢性肾功能不全患者参加的为期12周的研究中，37名中度肾功能不全患者被随机分入西格列汀50 mg，每日一次治疗组，而14名中度肾功能不全患者被随机分入安慰剂治疗组。血清肌酐水平升高的均数 （标准误） 分别为西格列汀组[0.12 mg/dL （0.04）]和安慰剂组[0.07 mg/dL （0.07）]。与安慰剂治疗组相比，西格列汀治疗组的血清肌酐水平升高的临床意义未知。

**上市后经验**

在本品的上市后使用过程中发现了以下不良反应。由于这些不良反应来自人数不定的人群自发性报告，因此通常无法可靠估计这些不良反应的发生率或确定不良反应与药物暴露之间的因果关系。

超敏反应，包括过敏反应、血管性水肿、皮疹、荨麻疹、皮肤血管炎以及剥脱性皮肤损害，包括Stevens-Johnson综合征[参见禁忌和注意事项]；急性胰腺炎，包括致命和非致命的出血性或坏死性胰腺炎（参见注意事项，胰腺炎）、肝酶升高、胰腺炎、肾脏功能减退、包括急性肾功能衰竭（有时需要透析）、上呼吸道感染、鼻咽炎、便秘、呕吐、头痛、关节痛、肌肉痛、四肢痛、背痛。

**禁忌:**

对本品中任何成份过敏者禁用。（参见注意事项，超敏反应口不良反应，上市后经验。）

**注意事项:**

概述

本品不得用于1型糖尿病患者或治疗糖尿病酮症酸中毒。

**胰腺炎：**

在上市后经验中，有服用西格列汀的患者出现急性胰腺炎的报告，包括致命和非致命的出血性或坏死性胰腺炎（参见不良反应，上市后经验）。

由于这些报告是自发提交的，且报告发生的人群数量不确定，通常不可能可靠地估计其发生频率或确定其与药物暴露的因果关系。患者应被告知急性胰腺炎的特征性症状：持续性的，剧烈的腹痛。有报道提示停用西格列汀后胰腺炎症状消失。如果怀疑出现胰腺炎，则应停止使用西格列汀和其他可疑的药物。

**肾功能不全患者用**：

本品可通过肾脏排泄。为了使肾功能不全患者的本品血浆浓度与肾功能正常患者相似，在中度和重度肾功能不全患者以及需要血液透析或腹膜透析的终末期肾病患者中，建议减少本品的剂量。(参见用法用量，肾功能不全患者。)

**超敏反应**：

本品上市后在患者的治疗过程中发现了以下严重超敏反应。这些反应包括过敏反应、血管性水肿和剥脱性皮肤损害，包括Stevens-Johnson综合征。由于这些反应来自人数不定的人群自发性报告，因此通常不可能可靠地估计这些反应的发生率或确定这些不良反应与药物暴露之间的因果关系。

这些反应发生在使用本品治疗的开始3个月内，有些报告发生在首次服用之后。如怀疑发生超敏反应，停止使用本品，评估是否有其他潜在的原因，采用其他方案治疗糖尿病。（参见禁忌和不良反应“上市后经验”部分。）