附件

罗格列酮及其复方制剂说明书修订要求

一、警示语

【警示语】修订为：“噻唑烷二酮类药物，包括罗格列酮，在少数患者中有导致或加重充血性心衰的危险。开始使用本品或用药剂量增加时，应严密监测患者心衰的症状和体征（包括体重异常快速增加、呼吸困难和／或水肿）。如果出现心力衰竭的症状和体征，应按照标准心衰治疗方案进行控制，此外应考虑停用本品或减少剂量。有心衰病史或有心衰危险因素的患者禁用本品。”

二、适应症

【适应症】删除“本品仅适用于其他降糖药无法达到血糖控制目标的2型糖尿病患者。”

三、不良反应

【不良反应】增加或修订为以下内容：

“国内药品上市后监测中发现罗格列酮的主要不良反应/事件包括：

1.全身性损害：以水肿为主要表现，包括全身性水肿、下肢水肿、面部水肿等，其他包括乏力、疼痛、过敏反应、过敏样反应、发热；

2.神经系统损害：头痛、头晕、眩晕、嗜睡、失眠；

3.消化系统损害：腹泻、腹痛、恶心、呕吐、口干、胃肠胀气、食欲不振、肝酶升高；

4.代谢和营养障碍：低血糖反应、体重增加；

5.皮肤损害：皮疹、瘙痒；

6.心血管损害：心悸、心律失常、心动过速、心力衰竭、心前区不适；

7.血液系统损害：贫血、白细胞减少；

8.呼吸系统损害：胸闷、上呼吸道感染、呼吸困难；

9.视觉障碍：视觉异常、黄斑水肿。”

四、禁忌

【禁忌】部分删除“有心脏病史，尤其是缺血性心脏病病史的患者”。

五、注意事项

【注意事项】修订为：

“根据国外对马来酸罗格列酮的研究资料报道，使用本品应注意以下事项：

1.心力衰竭

有心衰病史或心衰危险因素的患者禁用本品。

罗格列酮与其他噻唑烷二酮类药物类似，单用或与其他抗糖尿病药物合用可引起液体潴留，有加重或导致充血性心衰的危险。开始使用罗格列酮和用药剂量增加时，应监测患者心衰的症状和体征。如果上述症状或体征进一步发展，应根据现有治疗标准对心衰进行控制。此外，应考虑停用罗格列酮或减少剂量。

充血性心力衰竭（NYHA分级为I级和Ⅱ级）的患者接受罗格列酮治疗发生心血管事件的危险增加。224位2型糖尿病且NYHA分级I和Ⅱ级(射血分数≤45％)的患者参加了为期52周、双盲、安慰剂对照的超声心动图试验，且患者仍接受原抗糖尿病和充血性心衰的治疗。一个独立委员会按照先前定义的标准对液体相关事件（包括充血性心力衰竭）和因心血管原因住院事件进行了盲态评估。除定义的不良事件外，研究者也报告了其他心血管不良事件。尽管观察到射血分数较基线无治疗差异，在治疗52周与安慰剂比较，观察到罗格列酮治疗组有更多的心血管事件（参见表1）。

表1：NYHA分级I和II级充血性心力衰竭患者接受罗格列酮或安慰剂（附加原抗糖尿病和充血性心力衰竭治疗）的突发心血管不良事件

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 事件 | 罗格列酮N=110 n(%) | 安慰剂N=114 n(%) |
| **已定义事件** |  |  |
| 心血管原因死亡 | 5(5%) | 4(4%) |
| 充血性心力衰竭恶化—住院过夜—住院未过夜 | 7(6%)5(5%)2(2%) | 4(4%)4(4%)0(0%) |
| 水肿新发或恶化 | 28(25%) | 10(9%) |
| 呼吸困难新发或恶化 | 29(26%) | 19(17%) |
| 充血性心力衰竭的药物增加 | 36(33%) | 20(18%) |
| 心血管原因住院\* | 21(19%) | 15(13%) |
| **研究者报告，未定义的事件** |  |  |
| 缺血性不良事件 | 10(9%) | 5(4%) |
| —心肌梗死—心绞痛 | 5(5%)6(5%) | 2(2%)3(3%) |

\*包括任何由于心血管原因引起的住院

在2型糖尿病患者的长期、心血管终点试验（RECORD）中，罗格列酮组心力衰竭的发病率增高[治疗组2.7%（61／2220），对照组1.3%（29/2227），HR 2.10（95%CI：1.35，3.27）]。

尚未在对照临床试验中对出现急性冠脉综合征的患者进行研究。鉴于有急性冠状动脉事件的患者中有可能发生心衰，所以出现急性冠状动脉事件的患者不推荐使用罗格列酮，这种急性事件期间要考虑停用罗格列酮。

未进行严重心衰患者（NYHA分级为Ⅲ级和Ⅳ级的患者和急性心衰患者）的临床研究。

**马来酸罗格列酮联合胰岛素治疗的充血性心力衰竭：**在罗格列酮加用胰岛素的临床试验中，罗格列酮增加充血性心力衰竭风险。不建议罗格列酮与胰岛素合用。

7项持续时间从16至26周的随机双盲对照试验被纳入了荟萃分析，2型糖尿病患者随机分入罗格列酮与胰岛素合用组（N =1018）或胰岛素组（N= 815）。在这7项试验中，使用胰岛素患者增加罗格列酮治疗。这些试验包括了长期糖尿病患者（中位病程12年），很多患者之前就患有其他疾病，包括周围神经病变、视网膜病变、缺血性心脏病、血管疾病和充血性心力衰竭。罗格列酮加胰岛素组和胰岛素组急性充血性心力衰竭患者的总病例数分别为23例（2.3%）和8例（1.0%）。

**比较马来酸罗格列酮与吡格列酮在老年糖尿病患者的观察性研究中的心力衰竭:**三项老年糖尿病患者（65岁及以上）的观察性研究发现，罗格列酮较吡格列酮显著增加心力衰竭（需住院治疗）的风险。另一个针对平均年龄54岁的患者，其中还包括一个＞65岁的亚群的观察研究，发现无论是急诊室还是住院治疗，老年人亚群使用罗格列酮和吡格列酮相比，心力衰竭风险的升高无统计学意义。

2.主要心血管不良事件

根据长期、前瞻性、随机对照的罗格列酮与二甲双胍或磺脲类药物的临床试验数据，特别是一项心血管终点试验（RECORD），观察到在总体死亡或主要心血管不良事件（MACE）及其单项指标上无差异。一项主要针对短期临床试验的荟萃分析显示：与安慰剂相比，罗格列酮增加心肌梗死的风险。

**马来酸罗格列酮的大规模长期前瞻性随机对照试验中的心血管事件：**RECORD是一项前瞻性设计的心血管终点试验（平均随访5.5年；4447例患者），在2型糖尿病患者中，将罗格列酮加二甲双胍或磺脲类（罗格列酮组n = 2220）与二甲双胍加磺脲类（对照组n = 2227）进行对照研究。用非劣效的统计方法，以心血管疾病住院或心血管死亡为主要终点，结果证明罗格列酮组与对照组比较，在心血管事件发生率或死亡率上总体风险没有增加[HR 0.99（95%CI：0.85，1.16）]。总体死亡率与MACE的风险比与主要终点的风险一致，95%CI也同样排除了罗格列酮组增加20%风险的可能性。MACE的单项指标风险比为：脑卒中0.72（95%CI：0.49，1.06），心肌梗死1.14（95%CI：0.80，1.63）和心血管死亡0.84（95%CI：0.59，1.18）。

RECORD的结果与早期的2项长期、前瞻性、随机对照研究结果一致（每项试验>3年；总计9620例患者）（见图1）。在糖耐量异常患者试验（DREAM试验）中，虽然受试者被随机分配到罗格列酮联合雷米普利组比随机分配到单用雷米普利组心血管事件发生率高，但罗格列酮组和安慰剂组相比，在MACE和单项指标上均无显著差异。对口服单药治疗（ADOPT试验）的2型糖尿病患者，就MACE指标，罗格列酮与二甲双胍或磺脲类组之间观察到的差异无统计学意义。

图1 长期临床试验中马来酸罗格列酮组与对照组的MACE、心肌梗死和总体死亡率的风险比



**52项临床试验的心血管事件：**在52项随机、双盲、对照临床试验的荟萃分析（平均时间6个月）中，显示罗格列酮与合并后的对照组相比，心肌梗死的发生风险升高有统计学意义[0.4%与0.3%；OR 1.8（95%CI：1.03，3.25）]，而在复合终点（MACE）上没有统计学意义（1.44，95%CI：0.95，2.20）。在安慰剂对照的试验中，罗格列酮增加了心肌梗死的风险[ 0.4%和0.2%，OR 2.23（95%CI：1.14，4.64）]，但不增加复合终点事件风险[ 0.7%和0.5%，OR 1.53（95%CI：0.94，2.54）]。在阳性对照试验中，罗格列酮没有增加心肌梗死或复合终点事件的风险。

**马来酸罗格列酮与吡格列酮观察性研究的死亡率：**三项针对老年糖尿病患者（65岁及以上）的观察性研究显示，与吡格列酮相比，罗格列酮增加全因死亡率的风险具有统计学意义。一项患者平均年龄为54岁的观察性研究显示，使用罗格列酮与吡格列酮治疗的患者全因死亡率没有差异，类似的结果也出现在大于65岁患者的亚群中。一项小型、前瞻性、观察性研究发现，服用罗格列酮的患者心血管死亡率和全因死亡率与吡格列酮相比没有统计学差异。

3.水肿

水肿患者应慎用罗格列酮。在健康志愿者参加的临床试验中，受试者服用罗格列酮8毫克/日，一日一次，连续服用8周。结果表明，与安慰剂组相比，给药组平均血容量增加具有统计学意义。

由于噻唑烷二酮类药物（包括罗格列酮）可引起液体潴留，故有加重或导致充血性心衰的危险。有心衰病史或心衰危险因素的患者禁用罗格列酮。

在2型糖尿病患者参加的对照临床试验中，服用罗格列酮的患者有出现轻至中度水肿的报道，且可能与剂量相关。已经存在水肿患者如果开始用胰岛素与罗格列酮联合治疗，则发生水肿相关不良事件的可能性增加。

4.体重增加

罗格列酮单用和与其他降糖药合用可出现体重增加，且具有剂量相关性（见表2）。体重增加的机制尚不清楚，但有可能为体液潴留和脂肪重新分布的共同作用的结果。

表2．马来酸罗格列酮临床试验中体重(kg)较基线值的变化情况

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **治疗时间** | **对照组** | **马来酸罗格列酮4mg** | **马来酸罗格列酮****8 mg** |
|  | **中位数****(上下四分位数)** | **中位数****(****上下四分位数)** | **中位数****(上下四分位数)** |
| **单一治疗** |  |  |  |  |  |
|  | 26周 | 安慰剂 | -0.9(-2.8，0.9)n=210 | 1.0(-0.9，3.6)n=436 | 3.1(1.1， 5.8)n=439 |
|  | 52周 | 磺酰脲类 | 2.0（0，4.0）n=173 | 2.0（-0.6，4.0）n=150 | 2.6（0，5.3）n=157 |
| **联合治疗** |  |  |  |  |  |
| 磺酰脲类 | 24-26周 | 磺酰脲类 | 0(-1.3，1.2)n=1,155 | 2.2(0.5，4.0)n=613 | 3.5(1.4，5.9)n=841 |
| 二甲双胍 | 26周 | 二甲双胍 | -1.4(-3.2，0.2)n=175 | 0.8(-1.0，2.6)n=100 | 2.1(0，4.3)n=184 |
| 胰岛素 | 26周 | 胰岛素 | 0.9(-0.5，2.7)n=162 | 4.1(1.4，6.3)n=164 | 5.4(3.4，7.3)n=150 |
| 磺酰脲类+二甲双胍 | 26周 | 磺酰脲类+二甲双胍 | 0.2(-1.2，1.6)n=272 | 2.5(0.8，4.6)n=275 | 4.5(2.4，7.3)n=276 |

罗格列酮上市后，临床试验中罕见观察到的体重异常快速增加的报道。出现体重异常增加的患者应评估液体蓄积和容量相关的事件，如过度水肿及充血性心衰。

一项为期4—6年的新诊断2型糖尿病患者单药治疗的对照临床试验(ADOPT)中，患者之前未接受抗糖尿病药物治疗，第4年时与基线相比，服用罗格列酮的患者体重增加值的中位数为3.5kg（上下四分位数分别为：0.0，8.1），服用格列本脲的患者体重增加值的中位数为2.0kg（上下四分位数分别为：-1.0，4.8），服用二甲双胍的患者体重增加值的中位数为-2.4kg（上下四分位数分别为：-5.4、0.5）。
 在为期24周的儿科研究中，10—17岁的患者用罗格列酮4—8mg每日一次进行治疗，报告体重增加值的中位数为2.8kg（上下四分位数分别为：0.0，5.8）。

5.肝脏反应

患者开始服用罗格列酮前应检测肝脏转氨酶，服药后根据医嘱定期复查肝酶。若2型糖尿病患者血清转氨酶升高（ALT＞正常上限的2.5倍时），则不应服用罗格列酮。对于罗格列酮治疗前或治疗中肝酶略高(ALT≤2.5倍正常上限)的患者，应分析其肝酶升高的原因。对肝酶轻度升高的患者，服用罗格列酮应慎重，适当缩短临床随访时间，检测肝脏转氨酶，以确定肝酶升高是否缓解或加重。如果服用罗格列酮的患者ALT大于正常上限3倍时，则需尽快复查肝酶。若复查结果肝酶仍大于正常值上限3倍以上时，则应停止服用罗格列酮。

如果患者出现肝功能异常征兆，如不明原因的恶心、呕吐、腹痛、乏力、厌食或尿色加深，应检测肝酶。是否继续使用罗格列酮治疗取决于临床及实验室数据结果评价。如出现黄疸，则需停药。

6.黄斑水肿

上市后在一些服用罗格列酮或噻唑烷二酮类药物的2型糖尿病患者中，报告了黄斑水肿。一些患者主诉视物模糊和视力下降，但是一些患者是经常规眼科检查所诊断。在黄斑水肿诊断时，大多数患者伴有外周水肿。一些患者停服噻唑烷二酮类药物后，黄斑水肿改善。糖尿病患者应该进行常规的眼科检查。另外，如果糖尿病患者出现视力障碍，应该立即去眼科就诊。
 7.骨折

长期研究（ADOPT和RECORD）显示，服用罗格列酮的患者骨折发生率升高，特别是女性患者。发生率的升高主要见于服用罗格列酮治疗的第一年后，并持续存在于长期治疗期间。大多数骨折发生于服用罗格列酮的女性患者，主要为上臂和手足骨折。骨折的部位不同于绝经后骨质疏松症（如髋关节或脊柱）导致的骨折。其他试验表明，这种风险可能也发生于男性，但女性骨折的风险比男性高。应考虑患者接受罗格列酮治疗的骨折风险，并注意按现行的诊疗常规评估和维护患者的骨健康。
 8.血液系统

罗格列酮可致成年患者的平均血红蛋白和红细胞压积下降，且与剂量相关。上述变化可能与罗格列酮治疗后引起的血容量增加有关。
 9.糖尿病和血糖控制

罗格列酮与其他降糖药合用时，患者有发生低血糖的危险，必要时可减少合用药物的剂量。

应定期进行空腹血糖和糖化血红蛋白检测，以监测治疗的效果。

10.排卵

罗格列酮与其他噻唑烷二酮类药物一样，可使绝经前期无排卵的妇女恢复排卵。因而，服用该药增加这些患者妊娠的风险。建议绝经前妇女采取避孕措施。由于尚未进行与此相关的临床研究，因此其发生率尚未知。

虽然在临床前研究中可见激素失调，但此发现的临床意义尚未知。如出现未预期的月经紊乱，则应评估继续使用罗格列酮是否有益。”