

美國食品藥物管理局藥物安全通訊

該資訊是對美國食品藥物管理局藥物安全通訊的更新：[美國食品和藥物管理局正在調查接受骨質疏鬆症藥物 Prolia \(狄諾塞麥\) 的透析患者患有嚴重低血鈣症的風險](#)，發佈於2022年11月22日。

美國食品藥物管理局增加了服用骨質疏鬆症藥物Prolia (狄諾塞麥) 的晚期慢性腎病患者發生嚴重低鈣血症風險增加的黑框警告
透析或患有礦物質和骨骼疾病的患者風險最高

2024-01-19 美國食品藥物管理局藥物安全通訊

美國食品藥物管理局宣佈了哪些安全問題？

根據美國食品和藥物管理局對現有資訊的完整審查，我們得出結論，骨質疏鬆症藥物Prolia (狄諾塞麥) 會增加晚期慢性腎臟病 (CKD) 患者 (尤其是透析患者) 發生嚴重低鈣血症 (極低血鈣水平) 的風險。嚴重的低鈣血症似乎更常見於CKD患者，這些患者還患有一種稱為礦物質和骨骼疾病 (CKD-MBD) 的疾病。在服用Prolia的晚期CKD患者中，嚴重的低鈣血症導致嚴重傷害，包括住院、危及生命的事件和死亡。因此，為了傳達此風險的增加，我們正在修改Prolia處方資訊，以包括新的黑框警告，美國食品藥物管理局最突出的警告。

重度低鈣血症可能無症狀，也可能出現症狀，包括意識模糊、癲癇發作、心律不齊、昏厥、臉部抽搐、不受控制的肌肉痙攣、或身體部位無力、刺痛或麻木。

美國食品藥物管理局在做什麼？

我們正在向Prolia[處方信息](#)添加一個黑框警告，說明有關晚期CKD患者發生嚴重低鈣血症的重大風險的資訊。此警告和新標籤包含有助於降低此風險的資訊，包括為Prolia治療選擇適當的患者、增加對血鈣水平的監測以及其他策略。我們還將這一更新資訊添加至患者[用藥指南](#) 和Prolia的風險評估和緩解策略 ([REMS](#)) 中，這是美國食品藥物管理局要求的一項藥物安全計劃，旨在幫助確保Prolia的益處大於其風險。

什麼是 Prolia，它如何能夠幫助我？

Prolia是一種處方藥，於2010年獲得批准，用於治療骨折風險高的骨質疏鬆症絕經後婦女。Prolia後來被批准用於增加骨質疏鬆症男性的骨量；治療因前列腺癌接受雄激素剝奪治療的骨折高危男性；治療接受芳香化酶抑制劑治療乳腺癌的骨折高危婦女；以及治療糖皮質激素誘發的骨質疏鬆症的男性和女性。Prolia通過阻斷一種叫做RANK（核因數 κ β 受體啟動劑）的蛋白質起作用，並有助於防止稱為破骨細胞的骨細胞分解體內的骨骼。醫療保健專業人員每6個月通過皮下注射一次Prolia進行注射。

患者和護理人員應該怎麼做？

對於考慮使用Prolia治療骨質疏鬆症的患者，請諮詢您的醫療保健專業人員，瞭解您的腎功能和嚴重低鈣血症的風險。Prolia治療是否適用於晚期CKD患者，應由具有CKD-MBD（包括腎性骨營養不良）診斷和管理專業知識的醫療保健專業人員確定。

對於已經服用Prolia治療骨質疏鬆症的患者，在接受這種藥物時應該保持足夠的鈣和維生素D攝入量。由於醫療保健專業人員通過皮下注射Prolia的時期為每6個月，因此您應該與您的醫療保健專業人員討論您是否面臨更高的風險以及在面臨高風險的條件下，繼續這種治療是否最適合您。如果其建議停止Prolia治療，您的醫療保健專業人員可能會建議採取其他措施來監測和降低反彈性骨折的風險。

對於晚期腎病患者，尤其是接受Prolia透析治療的患者，建議經常監測血液中的鈣，尤其是在每次注射Prolia后的前2至10周。請諮詢您的醫療保健專業人員，瞭解可能需要的鈣和維生素D補充劑的劑量和類型的具體說明。

在未與您的醫療保健專業人員交談的情況下，請勿停止服用Prolia，因為在停止、跳過或延遲Prolia后，您骨折的風險（包括脊柱骨折）將會增加。如果您出現提示低鈣血症的症狀，例如意識模糊、癲癇發作、心律不齊、昏厥、臉部抽搐、不受控制的肌肉痙攣、或身體部位無力、刺痛或麻木，請告訴您的醫療保健專業人員。

醫療保健專業人員應該怎麼做？

使用Prolia治療晚期CKD患者的適當性應該由具有診斷和管理腎性骨營養不良的CKD-MBD的專業知識的醫療保健專業人員來確定。腎性骨營養不良是一種削弱骨骼的併發症。治療晚

期和透析依賴性CKD患者的骨病具有挑戰性，因為難以診斷和確認導致骨量低和骨折風險增加的潛在骨代謝改變，以及該人群中批准的骨質疏鬆症治療的複雜獲益風險考慮。

在開具Prolia處方前，醫療保健專業人員應評估患者的腎功能。對於晚期CKD患者，尤其是透析患者，醫療保健專業人員應結合其他可用的骨質疏鬆症治療方法，考慮Prolia伴有嚴重低鈣血症的風險。如果這些患者仍在考慮使用Prolia，無論是初始還是繼續使用，請檢查其血液中的鈣水平並評估其是否有CKD-MBD的症狀。

對於晚期CKD患者（包括透析患者），尤其是診斷為CKD-MBD的患者，使用Prolia進行治療時，應由具有CKD-MBD診斷和管理專業知識的醫務人員進行。在Prolia治療前適當管理CKD-MBD、糾正低鈣血症以及補充鈣和活性維生素D有望降低發生嚴重低鈣血症和任何相關併發症的風險。在Prolia服用后，密切監測血鈣水平並及時處理低鈣血症對於預防癲癇發作或心律失常等併發症至關重要。建議患者及時報告可能與低鈣血症相符的症狀。

美國食品藥物管理局發現了什麼？

美國食品藥物管理局完成了一項評估項目，以評估服用Prolia的晚期 CKD 患者（包括透析患者）發生嚴重低鈣血症的風險。評估主要包括醫療保險和醫療補助服務中心（CMS）的研究。結果顯示，與另一類稱為雙膦酸鹽的骨質疏鬆症藥物相比Prolia治療發生嚴重低鈣血症的風險顯著增加。晚期CKD患者（包括透析依賴患者）和CKD-MBD患者的風險最高。患者通常在每次Prolia注射后2至10周出現嚴重低鈣血症，最大風險發生在第2至5周。

我們還回顧了2010年7月至2021年5月提交給美國食品藥物管理局*25例描述CKD患者的病例，其中一些當時正在接受透析，這些病例在開始Prolia治療后出現嚴重低鈣血症的併發症，包括心律失常和其他與嚴重低鈣血症相關的體徵或症狀，例如意識模糊、癲癇發作、臉部抽搐、以及肌肉痙攣或無力。

*這些病例向[FDA不良事件報告系統 \(FAERS\) 資料庫](#)報告。

我的風險是什麼？

即使按照處方正確使用，所有藥物都有副作用。重點是，每個人對藥物的反應不同，這取決於個人的健康情況、所患有的疾病、遺傳因素、服用的其他藥物以及許多其他因素。如果您患有晚期腎病，服用Prolia時發生嚴重低鈣血症的風險將會增加。您的醫療保健專業人員最瞭解您，因此，如果您對服用Prolia的風險有疑問或疑慮，請與您的醫療保健專業人員交談。

如何報告Prolia的副作用？

為了協助美國食品藥物管理局跟蹤藥物的安全性問題，我們敦促患者和醫療保健專業人員使用本頁底部“聯繫美國食品藥物管理局”框中的信息向美國食品藥物管理局MedWatch計劃報告涉及Prolia和其他藥物的副作用。

我怎樣才能獲得關於我正在開處方或服用的藥物的新安全資訊？

您可以註冊有關您感興趣的藥物或醫學專業的藥物安全通信的[電子郵件提醒](#)。

關於Prolia（狄諾塞麥）的事實

- Prolia 是一種單克隆抗體，最初開發用於治療骨折風險增加或對其他療法難治或不能耐受其他療法的絕經後婦女的骨質疏鬆症。
- Prolia 通過阻斷一種叫做 RANK（核因數 κ β 受體啟動劑）的蛋白質起作用，並有助於防止稱為破骨細胞的骨細胞分解體內的骨骼。
- Prolia 可能會降低血液中的鈣水平。
- Prolia 由醫療保健專業人員每6個月皮下注射一次。
- Prolia 的常見副作用包括背痛、肌肉疼痛以及手臂或腿部疼痛。
- 2022年，製造商向美國醫療保健機構出售了約220萬支Prolia預充式注射器。¹

患者和護理人員的其他信息

- 美國食品藥物管理局正在增加一個**黑框警告**，這是我們最突出的警告，指出骨質疏鬆症藥物Prolia會增加晚期慢性腎臟病（CKD）患者（包括透析患者）發生嚴重低鈣血症的風險，並且在存在慢性腎臟病礦物質和骨骼疾病（CKD-MBD）的情況下，這種風險會進一步增加。我們還將此更新資訊添加到患者[用藥指南](#)中。
- 在開始Prolia治療前，患者應與醫務人員討論他們的腎功能和嚴重低鈣血症的風險。

- 患者在接受 Prolia 治療時應保持足夠的鈣和維生素 D 攝入量。請諮詢您的醫療保健專業人員，瞭解服用 Prolia 時可能需要的鈣和維生素 D 補充劑的劑量和類型的具體說明。
- 在未與您的醫療保健專業人員交談的情況下，請勿停止服用 Prolia，因為在停止、跳過或延遲 Prolia 后，您骨折的風險（包括脊柱骨折）會增加由於醫療保健專業人員通過皮下注射 Prolia 的時期為每 6 個月，因此您應該與您的醫療保健專業人員討論您是否面臨更高的風險以及在面臨高風險的條件下，繼續這種治療是否最適合您。如果其建議停止 Prolia 治療，您的醫療保健專業人員可能會建議採取其他措施來監測和降低反彈性骨折的風險。
- 據報導，發生嚴重低鈣血症的風險主要發生在每次 Prolia 注射后 2 至 10 周，但可能更早或更晚發生。
- 如果您出現以下低鈣血症症狀，請告訴您的醫療保健專業人員：
 - 意識模糊
 - 癲癇發作
 - 心律不齊
 - 昏厥
 - 臉部抽搐
 - 不受控制的肌肉痙攣
 - 身體部位無力、刺痛或麻木
- 每次注射 Prolia 時，請閱讀患者 [用藥指南](#)，因為可能有關於該藥物的新資訊或重要的附加資訊。用藥指南解釋您需要了解的有關 Prolia 的重要事項。這些包括副作用、藥物的用途、藥物正確服用和儲存方法以及服用 Prolia 時需要注意的其他事項。
- 為了協助美國食品藥物管理局跟蹤藥物的安全性問題，請使用本頁底部“聯繫美國食品藥物管理局”框中的信息向美國食品藥物管理局 MedWatch 計劃報告涉及 Prolia 和其他藥物的副作用。
- 您可以註冊有關您感興趣的藥物或醫學專業的藥物安全通信的 [電子郵件提醒](#)。

醫療保健專業人員的其他信息

- 美國食品藥物管理局正在增加一個 **黑框警告**，指出骨質疏鬆症藥物 Prolia 會增加晚期 CKD 患者（包括透析患者）發生嚴重低鈣血症的風險，並且在存在 CKD-MBD 的情況下，這種風險會進一步增加。
- 我們還將此更新資訊添加到患者 [用藥指南](#) 和 Prolia 風險評估和緩解策略 ([REMS](#)) 中。
- 我們分析發現，大多數嚴重的低鈣血症事件發生在 Prolia 注射后 2 至 10 周，低鈣血症的最大風險發生在第 2 至 5 周。
- 在開具 Prolia 處方時請告知患者嚴重低鈣血症的風險。

- 請向患者解釋嚴重低鈣血症的體征和症狀，並告訴他們如果出現以下症狀應就醫：意識模糊、癲癇發作、心律不齊、臉部抽搐、不受控制的肌肉痙攣或身體部位無力、刺痛或麻木。
- 降低嚴重低鈣血症風險的措施包括：
 - 在確定晚期CKD患者開始和繼續Prolia的適當性時，請邀請具有CKD-MBD診斷和管理專業知識的醫療保健專業人員（例如腎臟科醫生）參與。
 - 根據患者選擇和低鈣血症的危險因素，考慮Prolia的益處是否超過晚期CKD患者的風險：評估腎功能，確定CKD-MBD的證據，並檢查血鈣水平。
 - 在Prolia治療之前和治療期間管理CKD-MBD、糾正低鈣血症以及補充鈣和活性維生素D可能會降低嚴重低鈣血症和任何相關併發症的風險。
 - Prolia服用后，密切監測血清鈣水平並及時處理嚴重低鈣血症對於降低癲癇發作和心律失常等併發症的風險至關重要。
- 鼓勵患者閱讀他們在注射時收到的[用藥指南](#)，因為可能有關於Prolia的新的或重要的附加資訊。
- 為了協助美國食品藥物管理局跟蹤藥物的安全性問題，請使用本頁底部“聯繫美國食品藥物管理局”框中的信息向美國食品藥物管理局 MedWatch計劃報告涉及Prolia和其他藥物的副作用。
- 您可以註冊有關您感興趣的藥物或醫學專業的藥物安全通信的[電子郵件提醒](#)。

數據摘要

美國食品藥物管理局進行了兩項研究，除了評估通過 FAERS 向美國食品藥物管理局報告的病例外，還使用 CMS 數據評估 Prolia 嚴重低鈣血症的風險。*

第一項研究評估了使用 Prolia 或口服雙膦酸鹽治療骨質疏鬆症的女性透析依賴性美國醫療保險患者嚴重低鈣血症的發生率和風險。重度低鈣血症定義為總白蛋白校正血清鈣低於 7.5 mg/dL (1.87 mmol/L) 或初級醫院或急診科診斷為低鈣血症（緊急護理）。研究人群包括 1523 名接受 Prolia 治療的透析依賴型女性和 1281 名接受口服雙膦酸鹽治療的透析依賴型女性。與口服雙膦酸鹽相比，接受 Prolia 治療的透析依賴性患者中嚴重低鈣血症的發生率顯著增加，狄諾塞麥組的 12 周嚴重低鈣血症加權累積發生率為 41.1%，而口服雙膦酸鹽組為 2.0%。最大的低鈣血症風險發生在第 2 至 5 周。

第二項研究評估了接受 Prolia、靜脈注射雙膦酸鹽或口服雙膦酸鹽的女性美國醫療保險患者發生需要緊急治療的嚴重低鈣血症的風險，並按慢性腎臟病（CKD）分期和慢性腎臟病-礦物質和骨骼疾病（CKD-MBD）的存在進行分層。需要緊急治療的嚴重低鈣血症被定義為入院或急診科后低鈣血症的初步出院診斷。 究人群包括 495,269 名接受 Prolia 治療的女性、899,331 名接受口服雙膦酸鹽治療的女性和 212,430 名接受靜脈注射雙膦酸鹽治療的女性。在加權佇列中，242 例接受狄諾塞麥治療的女性（218.9/100,000 人年）、57 例接受靜脈注射雙膦酸鹽治療的女性（52.1/100,000 人年）和 20 例接受口服雙膦酸鹽治療的女性（19.4/100,000 人年）觀察到需要緊急治療的嚴重低鈣血症。CKD 分期惡化與 Prolia 誘導的嚴重低鈣血症發生率進行性增加有關。CKD-MBD 是晚期 CKD 影響 Prolia 誘導的嚴重低鈣血症風險的重要因素。Prolia 嚴重低鈣血症的風險增加在服用后第 2 周達到峰值，與口服雙膦酸鹽相比，在第 10 周保持升高。在 Prolia 出現嚴重低鈣血症後的 30 天內，有 21 例（8.7%）患者出現癲癇發作或心律失常，8 例（3.3%）患者死亡。

美國食品藥物管理局還審查了 2010 年 7 月至 2021 年 5 月在 FAERS 資料庫中收到的美國病例，涉及 77 名在接受 Prolia 治療後出現嚴重症狀性低鈣血症的患者。報告時，患者的中位年齡為 68 歲（範圍：21-93 歲）。在 77 例患者中，約 1/3（n=25）的患者患有 CKD，其中一些患者正在接受透析，伴有或不伴有發生低鈣血症的其他潛在危險因素；然而，其他患者可能患有未確診或未報告的 CKD。CKD 患者嚴重症狀性低鈣血症的表現包括但不限於意識模糊、癲癇發作、心律不齊、臉部抽搐、不受控制的肌肉痙攣或身體部位無力、刺痛或麻木。一些 CKD 患者在接受靜脈注射和口服鈣和維生素 D 治療后仍出現復發性低鈣血症。

參考文獻

1. 艾昆緯（IQVIA）。全國銷售前景™資料庫。數據提取於 2024 年 1 月。
<https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/available-iqvia-data>。

相關信息

- [低鈣血症](#)
- [骨質疏鬆](#)
- [美國食品藥物管理局的藥物審查程序：確保藥物安全有效](#)

- [仔細思考：管理藥物的益處和風險](#)

美国食品药品监督管理局（以下简称为“FDA”）深知使用除英文外的其他语言来提供与药物安全性相关信息的重要性。我们会力求提供准确与及时的药品安全通讯中文版。然而，如英文版本与中文版本之间存有任何差异，则应视英文版本为正式版本。如您有任何疑问或意见，请与药品信息部联系，邮箱是：druginfo@fda.hhs.gov。

请联系我们：

通报严重问题

1-800-332-1088

1-800-FDA-0178 传真

MedWatch 在线：

普通邮件： 请使用已预付邮资表格《FDA 表格 3500B》

邮寄地址： MedWatch 5600 Fishers Lane
Rockville, MD 20857