# 消费警示

**欧盟拟就伊布替尼与利妥昔单抗和血管紧张素转化酶抑制剂合并使用的猝死和心源性死亡风险发布致医务人员函**

     欧洲药品管理局（EMA）药物警戒风险评估委员会（PRAC）近期召开会议，讨论就伊布替尼（ibrutinib，商品名：Imbruvica/亿珂）与利妥昔单抗（rituximab）和血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）合并使用的猝死和心源性死亡（sudden or cardiac death）风险发布致医务人员函（DHPC）的有关事宜。

     此次发函的目的是告知医务人员有关伊布替尼的一个新的安全性信号，即：通过对临床试验数据的分析，识别出伊布替尼与利妥昔单抗和ACEI合并使用的猝死和心源性死亡风险。

     伊布替尼是一种用于治疗血液肿瘤，包括套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病（CLL）和华氏巨球蛋白血症（也称为淋巴浆细胞淋巴瘤）的药物。

     一项临床试验的中期分析显示，与随机分配到氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗组的患者相比，随机分配到伊布替尼和利妥昔单抗组的患者，在进入研究时使用ACEI的猝死或心源性死亡的风险有所增加。

     虽然PRAC目前仍在审查这一信号，但作为预防措施，对于目前正在合并使用伊布替尼、利妥昔单抗和ACEI的CLL患者，PRAC建议医务人员重新考虑治疗策略。

     对于正在使用ACEI但尚未开始使用伊布替尼和利妥昔单抗的CLL患者，应在开始伊布替尼用药前重新考虑治疗策略。

     正在使用伊布替尼或ACEI的患者，未经咨询医务人员不得擅自停药。患者如有任何问题或疑虑，应咨询医务人员。

     PRAC将在评估完成后尽快公布最终结论和建议。

     伊布替尼的该份DHPC将递交给EMA的人用药品委员会（CHMP）。CHMP一旦做出决定，上市许可持有人将按照商定的沟通计划，将 DHPC分发至医务人员，并公布在EMA网站和欧盟成员国的有关网站上。

（欧洲药品管理局EMA网站）

原文链接：

     https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-30-august-2-september-2021

**加拿大警示瑞德西韦窦性心动过缓的潜在风险**

　　2021年8月18日，加拿大卫生部对瑞德西韦（商品名：Veklury）窦性心动过缓的潜在风险进行评估，得出结论认为瑞德西韦的使用与窦性心动过缓风险之间可能存在联系。加拿大卫生部将与Veklury制造商合作，更新加拿大产品安全性信息，以包括窦性心动过缓的潜在风险。

　　Veklury（瑞德西韦）为加拿大有条件批准的处方药，用于治疗需要吸氧的成人和青少年（12岁及以上，体重至少40公斤）新冠病毒（COVID-19）肺炎。批准条件包括要求制造商向加拿大卫生部提供有关药物性能，包括主动安全性监测的额外信息。Veklury在加拿大上市的剂型为注射用无菌粉针剂（100 mg/瓶），自2020年10月上市以来，至2021 年 4 月，加拿大医院购买了大约 45,000 瓶。

　　加拿大卫生部开展的安全性审查是由Veklury制造商提交的接受Veklury治疗的患者出现窦性心动过缓的国际病例报告引发的。当心脏跳动比正常慢时会发生窦性心动过缓。窦性心动过缓很少会引起临床症状，如头晕、疲倦、气短和胸部不适。

　　加拿大卫生部审查了从以下来源搜索到的可用信息：包括加拿大警戒数据库、国际数据库、已发表文献、临床试验以及从制造商处收到的信息。在审查时，加拿大卫生部尚未收到任何与使用Veklury有关的窦性心动过缓的加拿大报告。然而，在已发表的文献中有1例加拿大病例。加拿大卫生部评估了接受Veklury治疗的47例（46例国际病例和1例加拿大病例）窦性心动过缓的病例报告，其中30例国际病例来自加拿大警戒数据库。在47例病例报告中，39例发现可能与Veklury的使用有关，6例不太可能有关，2例没有足够的信息进行进一步评估。在所有39例评估为可能相关的病例中，现有的患病状况和/或新冠病毒感染也可能导致窦性心动过缓。加拿大卫生部还审阅了已发表的11 篇科学文献和制造商提供的 7 项研究中关于使用 Veklury引起窦性心动过缓风险的额外信息。总的来说，上述来源的有限信息表明， Veklury 治疗 COVID-19 患者会导致窦性心动过缓。

　　加拿大卫生部对现有信息的审查得出结论，认为使用Veklury与窦性心动过缓风险之间可能存在联系。加拿大卫生部将与Veklury制造商合作，更新加拿大产品安全性信息，告知医务人员和患者有关窦性心动过缓的潜在风险。

　　加拿大卫生部将继续监测涉及瑞德西韦的安全性信息，以确定和评估潜在的危害。如果发现新的健康风险，加拿大卫生部将采取适当和及时的措施。

　　　　　　　　　（加拿大卫生部Health Canada网站）

　　原文链接：

　　https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00271

**澳大利亚警示米诺环素粒细胞缺乏症风险**

　　2021年8月31日，澳大利亚治疗产品管理局（TGA）发布消息，提示医务人员关于米诺环素的产品信息（PI）正在更新，以包括粒细胞缺乏症（一种罕见但可能危及生命的不良事件）的信息。米诺环素是一种四环素类抗生素，可用于治疗对其他抗生素耐药的痤疮以及各种其他易感感染。

　　TGA已收到使用米诺环素治疗后出现粒细胞缺乏症的病例。截至2021年8月25日，TGA 收到了 4 例涉及米诺环素的粒细胞缺乏症病例报告。其中1例病例去激发阳性，另1例为米诺环素引起粒细胞缺乏症的死亡病例。在另外2例病例中，不能排除米诺环素与粒细胞缺乏症的关联性，因为这些病例中有已知可以引起粒细胞缺乏症的其他并用药物的混杂因素。

　　粒细胞缺乏症是血液中粒细胞数量极低时发生的一种严重疾病。粒细胞缺乏症的症状和体征包括发热、发冷、虚弱、口腔或咽喉疼痛、牙龈出血、骨痛、低血压、心跳加快和呼吸困难。患有这种疾病的人由于免疫系统受到抑制而面临非常高的严重感染风险。粒细胞缺乏症是一种罕见但严重的疾病，据报道发病率为每年每百万人口1至5例，大约70%的病例与药物使用有关。

　　医生处方时应了解米诺环素相关的粒细胞缺乏症的潜在风险，认识到在治疗期间早期识别、全血细胞计数监测和肝功能检查的重要性。在使用米诺环素治疗之前，应让患者了解相关风险，包括体征和症状，以及在怀疑发生粒细胞缺乏症时应采取的措施。

　　（澳大利亚治疗产品管理局TGA网站）

　　原文链接：

　　https://www.tga.gov.au/publication/minocycline-and-agranulocytosis

**美国警示治疗特定慢性炎症疾病的JAK抑制剂的严重心脏相关事件、癌症、血栓和死亡风险增加**

　　2021年9月1日，美国食品药品管理局（FDA）发布信息称，基于一项已完成的大型随机安全性临床试验，FDA得出结论，关节炎和溃疡性结肠炎治疗药物托法替布（商品名为Xeljanz 和 Xeljanz XR）的临床使用可致严重心脏相关事件（例如心脏病发作或中风）、癌症、血栓和死亡风险增加。该项试验在类风湿关节炎患者中，比较了托法替布和另一种治疗关节炎的被称作肿瘤坏死因子(TNF) 抑制剂的药物，试验的最终结果还显示，更低剂量的托法替布也会导致血栓和死亡的风险增加。而之前的基于该项试验更早期结果的安全性药品通讯报道只有在高剂量时才会出现血栓和死亡风险的增加。

　　FDA正要求与托法替布同属一类药物（JAK抑制剂）中的另外两种关节炎治疗药物巴瑞替尼（baricitinib）和乌帕替尼（upadacitinib）增加新的和更新的警告。巴瑞替尼和乌帕替尼还没有在类似托法替布的大型安全性临床试验中进行研究，因此它们的风险没有得到充分评估。然而, 由于这2种药物与托法替布的作用机制相同，FDA认为它们可能具有如托法替布安全性试验所示的相似风险。

　　另外两种JAK抑制剂鲁索替尼（ruxolitinib）和菲卓替尼（fedratinib）不用于治疗关节炎和其他炎症，所以不在对托法替布、巴瑞替尼和乌帕替尼处方信息进行更新的要求之内。鲁索替尼和菲卓替尼用于治疗血液疾病，被要求对其处方信息进行不同于上述药物的更新。如果FDA了解到任何额外的安全信息或数据，需要更新这些药物的处方信息，会采取进一步的行动并告知公众。

　　托法替布、巴瑞替尼和乌帕替尼被用于治疗某些严重的，慢性的和进行性炎症疾病。托法替布是第一个在2012年就获得批准上市的药物。这三种药物都被批准单独或与其他药物共同用于治疗类风湿关节炎(RA)。类风湿关节炎是一种机体攻击自身关节，导致疼痛、肿胀、关节损伤和功能丧失的疾病。托法替布还被批准用于治疗以下疾病：银屑病关节炎，这是一种导致关节疼痛和肿胀的疾病；溃疡性结肠炎，是一种累及结肠的慢性炎症性疾病; 多关节病程幼年特发性关节炎，一种儿童关节炎。托法替布、巴瑞替尼和乌帕替尼通过降低免疫系统的活性来发挥作用；过度活跃的免疫系统可致类风湿关节炎、银屑病关节炎、溃疡性结肠炎和多关节病程幼年特发性关节炎。上述3种药物的剂型包括速释片、缓释片(随着时间的推移将药物释放到体内) 和溶液剂。这些药物的常见副作用包括上呼吸道感染，例如感冒和鼻窦感染、支气管炎、头痛、咳嗽、胆固醇水平升高、高血压、肌酶水平升高、皮疹、恶心、腹泻、痤疮、唇疱疹和带状疱疹。

　　当FDA首次批准托法替布上市时，要求生产企业辉瑞对服用甲氨蝶呤的类风湿关节炎患者进行安全性临床试验，以评估严重心脏相关事件、癌症和感染风险。该试验研究了两种剂量的托法替布(5mg，每日2次，这是RA的批准治疗剂量，以及更高的剂量，10mg，每日2次)，与同样用于治疗该疾病的TNF抑制剂进行比较，参与试验的患者年龄要求在50岁以上，且至少有一种心脏病的风险因素。FDA对最终试验结果的审查显示，与TNF抑制剂治疗的患者相比，托法替布2个剂量组治疗的患者发生严重心脏相关事件（例如心脏病发作或中风）、癌症、血栓和死亡的比例更高。重要的是，与TNF抑制剂相比，2种剂量的托法替布都有更高的血栓风险和死亡率，而之前的中期结果显示，只有高剂量的托法替布才有上述风险。对于癌症，与TNF抑制剂治疗的患者相比，托法替布治疗的患者发生淋巴瘤的几率更高。与使用TNF抑制剂治疗的患者相比，托法替布治疗的目前吸烟或过去曾吸烟患者肺癌发生率更高。目前吸烟或有吸烟史的患者总体癌症风险额外增加。

　　其他JAK抑制剂尚未在类似的大型安全性临床试验中进行研究，因此这些药物的风险尚未得到评估。然而，由于它们与托法替布具有相同的作用机制，FDA认为这些药物可能具有与托法替布安全性试验类似的风险。

　　FDA要求对托法替布、巴瑞替尼和乌帕替尼说明书进行修订，增加黑框警告（FDA最重要的警告），以纳入包括严重心脏相关事件、癌症、血栓和死亡风险的安全性信息。对医务人员的建议包括在开始或继续治疗前，考量对个体患者的获益和风险。此外，为了确保这三种药物对接受它们治疗的患者的获益大于风险，FDA将所有批准的临床使用限制在对一种或多种TNF抑制剂反应不充分或不能耐受的特定患者。处方信息的多个部分和患者用药指南也将进行修改。

**致患者信息**

　　正在服用托法替布、巴瑞替尼和乌帕替尼的患者，如果目前吸烟或有过去吸烟史，或有心脏病发作史，在过去曾有其他心脏病发作，中风，或血栓史，可能会提高发生与这类药物相关的严重不良反应的风险，应将上述风险因素告知负责的医务人员。开始服用这些药物的患者也应将这些风险因素告知负责的医务人员。如果有任何可能提示心脏病发作、中风或血栓的症状，请立即寻求紧急帮助，包括：

　　\* 胸部不适持续几分钟以上，或者消失后又出现

　　\* 胸部、喉部、颈部或下颌剧烈的紧绷、疼痛、压迫或沉重感

　　\* 手臂、背部、颈部、下颌或胃部不寻常的疼痛或不适

　　\* 呼吸短促，无论是否伴有胸部不适

　　\* 突然全身冷汗

　　\* 恶心或呕吐

　　\* 感觉头昏眼花

　　\* 身体某一部分或一侧的虚弱

　　\* 口齿不清

　　\* 嘴角下垂

　　\* 腿或手臂肿胀

　　\* 腿部疼痛或压痛，或在疼痛或肿胀的腿部或手臂，皮肤发红或脱色

　　使用这些药物治疗会增加患某些癌症的风险，包括淋巴瘤和肺癌，所以如果出现以下症状和体征：颈部、腋窝或腹股沟淋巴结肿大；经常感觉疲惫；发烧；盗汗；持续的或加重的咳嗽；呼吸困难；声音沙哑或喘息；或者不明原因的体重下降等，请告知负责的医务人员。如有任何问题或担忧，请与医务人员沟通。

　　患者每次收到托法替布、巴瑞替尼和乌帕替尼的处方时，请阅读患者用药指南。药物指南将更新关于使用药物的最新和重要信息，并解释患者需要了解的重要事项，包括副作用，药物用途，如何正确服用和储存，以及在服药时需要注意的其他事项。

**致医务人员信息**

　　在开始或继续使用托法替布、巴瑞替尼和乌帕替尼治疗之前，医务人员应考虑个体患者的获益和风险，尤其适用于目前吸烟或有过去吸烟史的患者、有其他心血管风险因素的患者、恶性肿瘤患者、以及除已成功治疗的非黑素瘤皮肤癌外的已知恶性肿瘤患者。向患者提供上述药物的获益和风险的忠告，并建议他们在出现心脏病发作、中风或血栓症状和体征时尽快就医。

**对医务人员的额外信息还包括：**

　　\* FDA要求对Janus激酶(JAK)抑制剂托法替布、巴瑞替尼和乌帕替尼的主要心血管不良事件、恶性肿瘤、血栓和死亡的风险增加提出新的和更新的警告。

　　\* 上述药物的使用限制在对一种或多种TNF抑制剂反应不充分或不能耐受的特定患者。

　　\* 鼓励患者阅读他们收到的每份处方的用药指南，其中解释了药物的安全性风险，并提供了其他重要信息。

　　（美国食品药品管理局FDA网站）

　　原文链接：

　　https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death