**药物警戒快讯**

**加拿大修改伊布替尼产品专论警示脑血管意外风险**  
     加拿大卫生部在2020年7月的Health Product InfoWatch中发布消息，宣布修改伊布替尼（商品名：亿珂）的加拿大产品专论，在“警告和注意事项”“上市后药品不良反应”和“患者用药信息”中增加有关脑血管意外的风险的提示。  
     伊布替尼为布鲁顿酪氨酸激酶（BTK）的小分子抑制剂，目前在加拿大有片剂和胶囊剂，用于慢性淋巴细胞性白血病、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症、慢性移植物抗宿主病成年患者的治疗。  
　　**致医务人员的关键信息：**  
　　● 已有与伊布替尼使用相关的脑血管意外（包括死亡）、短暂性脑缺血发作、以及缺血性中风（包括死亡）的病例报告，报告的病例中有合并房颤和/或高血压者，也有不合并房颤和/或高血压者，但伊布替尼与上述事件的因果关联性尚未确立。  
　　●建议定期监测可能导致上述事件发生的情况，并给与适当治疗。  
   　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　（Health Canada网站）  
   原始链接：  
　　<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/july-2020.html?a>  
  
**加拿大警告替格瑞洛心动过缓和房室传导阻滞风险**  
　　加拿大卫生部最近评估了有心动过缓病史的患者使用替格瑞洛后会发生缓慢性心律失常(心动过缓)恶化、以及心脏脉冲传导部分或完全阻滞（二度和三度房室传导阻滞）的风险。该安全性评价是由国际上发表的使用替格瑞洛后患者出现二度和三度房室传导阻滞的报告触发的。  
　　心动过缓是指心率缓慢且不规则，每分钟小于60次。在二度和三度房室传导阻滞中，心脏脉冲(电信号)从上心房向下心室的传导出现了部分或完全中断，从而导致了心动过缓。  
　　替格瑞洛已于2011年在加拿大上市，目前有60毫克和90毫克规格的片剂。替格瑞洛与低剂量的乙酰水杨酸（阿司匹林）一起服用，可以降低中风、心脏病发作或死于心脏病或血管疾病的风险。最近有过心脏病发作或严重胸痛(不稳定型心绞痛)的病人可服用替格瑞洛90毫克片。心脏病发作后需要长时间治疗(一年以上)的患者可服用60毫克替格瑞洛片。在2014-2019年间，加拿大开出了约200万张替格瑞洛的处方。  
　　加拿大卫生部审查了来自加拿大现有的警戒数据库、国际数据库和出版的文献，对心动过缓恶化风险的回顾集中在18例有心动过缓病史的国际病例报告中。在评估的时候，加拿大卫生部没有收到在有心动过缓病史的患者中使用替格瑞洛导致心动过缓恶化的加拿大患者病例。在18例国际病例报告中，15例报告发现可能与替格瑞洛的使用有关，1例报告可能不相关，2例报告没有足够的信息可以进行评价。在这些报告中评估心动过缓的恶化跟是否使用替格瑞洛有关是具有挑战性的，因为存在很多影响因素，包括患者存在其他疾病（18例报告中均存在）和患者是否服用了除替格瑞洛外的其他药物（在半数以上的病例报告中都有出现）。18例报告中，1例患者死亡，但由于缺乏信息，不能确定患者死亡和替格瑞洛之间存在关联性。  
　　加拿大卫生部还评估了替格瑞洛的二度或三度房室传导阻滞风险。在评估过程中，服用替格瑞洛的加拿大患者中有2例报告了二度或三度房室传导阻滞的风险。此次评估主要集中于44例有或无心动过缓病史的患者(2例加拿大，42例国际)，这些患者在服用替格瑞洛时发生了二度或三度房室传导阻滞。44例报告中，发现2例很可能与使用替格瑞洛有关，40例（包括2例加拿大病例）可能有关，1例可能无关，1例没有足够的信息进行评价。在这些报告中评估房室传导阻滞跟是否使用替格瑞洛有关是具有挑战性的，因为存在很多影响因素，包括患者存在其他疾病(44例报告中均存在)和患者服用了除替格瑞洛外的其他药物(在半数以上的病例报告中都有出现)。44例报告中，9例患者死亡。在9例死亡报告中，3例报告发现可能与使用替格瑞洛有关，1例可能不相关，5例没有足够的信息进行评价。在3例死亡结果被认为可能与替格瑞洛使用有关的报告中，评估死亡是否与替格瑞洛使用有关具有挑战性，因为患者存在其他疾病（如冠状动脉疾病）也可能会导致死亡。  
　　加拿大卫生部还评估了科学文献中4项以人群为基础的研究，以确定使用替格瑞洛与心动过缓恶化和二度或三度房室传导阻滞风险之间的关联性。除了从上述病例报告中获得的信息外，加拿大卫生部对这些研究的评估没有发现任何额外的信息。此外，美国替格瑞洛说明书安全性信息已经更新，纳入了包括房室传导阻滞在内的心动过缓风险。  
　　加拿大卫生部评估后认为，使用替格瑞洛和心动过缓（包括二度和三度房室传导阻滞）的风险之间可能存在关联性。加拿大卫生部将与替格瑞洛生产企业合作，更新替格瑞洛的产品安全性信息，并将这些风险告知医务人员和患者。  
　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　（Health Canada网站）  
　　原始链接：  
     <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00241>  
　　  
**加拿大警示JAK抑制剂的静脉血栓栓塞风险**  
　　2020年6月18日加拿大卫生部发布信息称，经安全性评估，加拿大卫生部认为使用托法替布（商品名Xeljanz、Xeljanz XR）与静脉血栓栓塞事件之间存在关联性；此外，使用鲁索替尼（商品名Jakavi）与静脉血栓栓塞事件也可能存在关联性。加拿大卫生部已经与托法替布的生产企业合作，更新产品说明书的安全性信息，以纳入静脉血栓风险、新的使用限制以及监测血栓指标的提示；加拿大卫生部还将与鲁索替尼的生产企业合作，更新产品说明书的安全性信息，以纳入静脉血栓风险。  
　　Xeljanz自2014年在加拿大上市，目前规格包括5mg和10mg的片剂；Xeljanz XR自2018年在加拿大上市，规格为11mg的缓释片。托法替布用于在其他药物不起效时治疗炎症性疾病，如类风湿关节炎、银屑病关节炎、溃疡性结肠炎等。Jakavi自2012年开始在加拿大上市，目前有5mg、10mg、15mg和20mg的片剂。鲁索替尼用于治疗某些罕见的血液系统癌症，如原发性骨髓纤维化和真性红细胞增多症。2014年至2019年，在加拿大共开出约10万张托法替布和4万张鲁索替尼处方。  
　　一项正在进行的大型安全性研究的早期结果显示，服用托法替布患者发生静脉血栓栓塞的风险增加。鉴于另一个JAK抑制剂巴瑞替尼的产品信息中已有严重静脉血栓栓塞的安全警告，此次安全评估聚焦于加拿大销售的其他JAK抑制剂（托法替布和鲁索替尼）的安全性发现。  
　　正在进行托法替布的安全研究显示，如果每天两次服用高剂量10mg托法替布，则会增加肺部血凝块和死亡的风险。这项研究是在50岁及以上的风湿性关节炎患者中进行的，并且至少有一种心血管危险因素。加拿大卫生部的评估集中于服用托法替布的51例静脉血栓栓塞的病例(8例加拿大病例和43例国际病例)。在51例病例中，发现38例可能与使用托法替布有关，3例不太可能有关，10例没有足够的信息进行评估。在51例报告中，有2例死亡可能与使用托法替布有关。病例报告中描述的患者也有可能增加静脉血栓栓塞风险的炎症性疾病。  
　　加拿大卫生部还评估了8例使用鲁索替尼的加拿大患者静脉血栓栓塞的病例。在这8例报告中，有3例显示可能与鲁索替尼有关。在这8例报告中，有1例死亡，但报告没有包含足够信息将死亡与使用鲁索替尼关联起来。病例报告中描述的患者也有可能增加静脉血栓栓塞风险的血液疾病。从已发表文献中，没有获得病例报告或将静脉血栓栓塞事件与使用托法替布和/或鲁索替尼关联起来的信息。美国食品药品管理局和欧洲药品管理局已将静脉血栓栓塞的风险列入托法替布的产品安全信息中。  
　　加拿大卫生部针对此次评估得出结论，静脉血栓栓塞事件的风险与使用托法替布之间存在关联，因此托法替布应避免用于血栓风险增加的患者，并应停止用于有血栓征象的患者。对于溃疡性结肠炎患者，托法替布应以最低剂量和最短用药时间使用。托法替布的产品说明书已经更新，以纳入上述新的安全性信息。加拿大卫生部发布了一则健康产品风险通报，向加拿大公民及医务人员通报了使用托法替布可导致血栓形成的风险。  
　　加拿大卫生部评估还发现鲁索替尼和静脉血栓栓塞事件之间可能存在联系。加拿大卫生部将与生产企业合作，更新鲁索替尼的产品说明书，以纳入静脉血栓形成风险。  
　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　（Health Canada网站）  
原始链接：  
　　<https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00240#references>