**药物警戒快讯第7期（总第219期）**

**日本在帕博利珠单抗产品说明中增加暴发性肝炎和肝衰竭提示**

　　日本厚生劳动省（MHLW）及药品和医疗器械管理局（PMDA）近期宣布修改帕博利珠单抗（pembrolizumab，商品名：可瑞达Keytruda）的产品说明，增加有关暴发性肝炎（fulminant hepatitis）和肝衰竭的提示。

　　帕博利珠单抗在日本的获批适应症目前为：恶性黑色素瘤、不可切除的晚期或复发性非小细胞肺癌、复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤、化疗后进展的不可切除的尿路上皮癌、化疗后进展的晚期或复发性微卫星不稳定性高（MSI-H）实体瘤（仅限于难治性或对标准治疗不耐受的患者）、不可切除的或转移性肾细胞癌、复发性或转移性头颈部癌、化疗进展的不可切除的晚期或复发性 PD-L1阳性食管鳞状细胞癌。

　　鉴于在帕博利珠单抗用药患者中收到了暴发性肝炎和肝衰竭的报告，MHLW/PMDA在咨询专家后认为，有必要对该产品的产品说明进行修改。在过去3个财政年度间，日本共收到29例肝衰竭报告（其中5例怀疑用药与事件之间存在合理的因果关联性），迄今已有18例死亡（其中3例怀疑用药与事件后死亡之间存在合理的因果关联性）。上述报告中包括7例暴发性肝炎病例（其中2例怀疑用药与事件之间存在合理的因果关联性），迄今已有6例死亡（其中2例怀疑用药与事件后死亡之间存在合理的因果关联性）。

　　**PMDA要求帕博利珠单抗的产品说明做如下修改：**

　　1.在“重要注意事项（IMPORTANT PRECAUTIONS）”项下有关肝损害和硬化性胆管炎的提示部分增加“暴发性肝炎、肝衰竭”；

　　2.在“具有临床意义的不良反应（Clinically Significant Adverse Reactions）”项下的“肝功能损害、肝炎、硬化性胆管炎”部分增加“暴发性肝炎、肝衰竭”。

　　（日本药品和医疗器械管理局PMDA网站）

　　原文链接如下：

　　https://www.pmda.go.jp/files/000241104.pdf

　　**澳大利亚发布应对带状疱疹疫苗病毒感染风险的安全措施**

　　2021年6月2日，澳大利亚治疗药品管理局（TGA）针对带状疱疹疫苗Zostavax的播散性水痘带状疱疹病毒感染的致命风险发出新的警告。为管理该风险，在Zostavax的产品信息中新增了黑框警告，包括使用疫苗前的预筛查和基于风险的评估，以及对疑似病例的管理。

　　Zostavax是一种水痘-带状疱疹病毒减毒活疫苗，用于预防50岁及以上患者的带状疱疹，以及预防60岁及以上患者与该病毒相关的神经疼痛。该疫苗已被澳大利亚列入了针对70至79岁人群的国家免疫规划中。水痘-带状疱疹病毒是引起水痘和带状疱疹的病毒。水痘-带状疱疹病毒的感染可局限于局部皮肤，但也可能以更严重、更广泛的形式，影响更广泛的身体区域，广泛感染称为播散性水痘带状疱疹病毒感染。Zostavax最常见的不良事件是注射部位的反应，如发红、疼痛和肿胀。严重反应非常罕见，如播散性水痘带状疱疹病毒感染。

　　TGA一直密切监测播散性水痘带状疱疹疫苗株感染的报告，并针对接种Zostavax疫苗后发生的三起死亡事件发布了若干安全性警示。对这一安全性问题的调查发现，Zostavax的获益仍然大于风险，但需要进行风险控制。

　　Zostavax的资助者默沙东被要求开展以下活动: 向医护人员提供患者警报卡，并分发给每个接受Zostavax的患者(于2021年6月25日完成)；向Zostavax的所有供应商提供冰箱贴纸，贴在药品存放的冰箱上(2021年6月25日完成)；写信告知医护人员黑框警告声明的内容(2021年5月28日完成)；更新当前的风险管理计划和定期安全更新报告，包括对该风险的考虑。

　　**给消费者的信息**

　　Zostavax的消费者药品信息（CMI）增加以下黑框警告:

　　Zostavax是一种活疫苗，不应用于免疫系统薄弱的人群，以免因感染疫苗病毒而导致严重疾病和死亡。

　　如果你正在服用的药物可能会削弱免疫系统，包括高剂量的皮质类固醇或抗癌药物，或其他治疗，请告知医生。

　　如果你在接种疫苗后感到不适，应该寻求医疗关注，并告诉医生你最近接受了Zostavax。

　　如有下列情况，请立即就医:

　　在接种疫苗2 - 4周内出现水痘样皮疹

　　感到不舒服

　　发烧。

　　给医护人员的信息

　　**Zostavax的产品信息（PI）增加以下黑框警告:**

　　在使用Zostavax减毒活疫苗后，患者因疫苗株(Oka)导致的播散性水痘带状疱疹病毒感染(VZV)的情况很少。在澳大利亚有疫苗相关的播散性水痘带状疱疹病毒感染而导致死亡的报告，包括使用低剂量免疫抑制药物的患者。随着免疫抑制程度的增加，风险增加。

　　Zostavax禁忌使用于目前或近期因原发或获得性疾病或药物治疗导致严重免疫功能低下的患者(见4.3禁忌症)。

　　在使用任何剂量的Zostavax之前，需要进行仔细的预筛查和基于风险的评估。如果可以，评估应包括医疗专家会诊和潜在的VZV抗体筛查。在获得建议和/或结果之前，不要接种。

　　澳大利亚免疫接种手册包含了对免疫功能低下或有免疫功能低下风险的患者使用Zostavax的具体指导。如果不能确定患者的免疫功能低下程度和接种疫苗是否安全，不要接种疫苗，并寻求进一步的专家建议。

　　任何在接种疫苗后2至4周出现播散性水疱(水痘样)皮疹的患者，或感到不适或发烧的患者，应立即就医，并确保医护人员了解最近的疫苗接种史。

　　如果免疫抑制患者因疏忽接种了疫苗，应告知患者有播散性VZV感染的可能性，如果出现怀疑VZV感染的症状，应寻求医疗建议，以便考虑进行抗病毒治疗。

　　如果最近接受Zostavax治疗的人怀疑感染了播散性VZV，医疗保健专业人员应:

　　?尽早咨询临床微生物学家或传染病医生，进行适当的诊断测试

　　?在适当的情况下，在等待试验结果的同时启动适当的经验性抗病毒治疗

　　?如可行，应与治疗专家协商停止免疫抑制。

（澳大利亚TGA网站）

　　原文链接如下：

　　tga.gov.au/alert/zostavax-vaccine-2

**澳大利亚更新安非他酮说明书中血清素综合征风险**

　　2021年7月2日，澳大利亚治疗产品管理局（TGA）发布消息更新安非他酮说明书中血清素综合征风险。医务人员被告知，含安非他酮产品的产品信息 (PI) 文件已更新：如果该药物与其他已知与血清素综合征相关的药物（包括选择性血清素再摄取抑制剂 (SSRIs) 和血清素去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRIs)）联合治疗时，有关血清素综合征风险的警告。如果临床上需要与其他血清素能药物联合治疗，建议仔细观察患者的体征。

　　安非他酮是儿茶酚胺（去甲肾上腺素和多巴胺）的神经元再摄取的选择性抑制剂，对吲哚胺（5-羟色胺）的再摄取影响最小，对单胺氧化酶没有抑制作用。

　　目前有两种含有安非他酮的产品被列入澳大利亚治疗用品登记册——Zyban SR（安非他酮缓释制剂） 和 Contrave 8/90（盐酸纳曲酮与盐酸安非他酮的缓释片）。

　　当与戒烟咨询结合使用时，Zyban SR 可作为一种短期辅助疗法，用于治疗戒烟人的尼古丁依赖症。安非他酮增强患者戒烟能力的机制尚不清楚。然而，据推测，这种作用是由去甲肾上腺素能和/或多巴胺能机制介导的。

　　Contrave 8/90 含有安非他酮和纳曲酮，作为低热量饮食和增加体力活动的辅助手段，用于控制成年患者（≥18 岁）体重的初始体重指数（BMI）：≥ 30 kg/m2（肥胖），或≥ 27 kg/m2 至 < 30 kg/m2（超重），存在一种或多种体重相关的合并症（例如，2 型糖尿病、血脂异常或可控制的高血压）。

　　安非他酮产品的 PI 文件的“特殊警告和使用注意事项”部分已更新，添加信息如下：

　　**血清素综合征**

　　当安非他酮与已知与血清素综合征相关的药物（包括选择性血清素再摄取抑制剂 (SSRIs) 或血清素去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRIs)）共同给药时，曾报道过发生血清素综合征。如果临床上需要与其他血清素能药物联合治疗，建议仔细观察患者的体征，特别是在治疗开始和剂量增加期间。

也有过量服用导致血清素综合征的报道。

　　“与其他药物的相互作用和其他形式的相互作用”部分更新后添加了以下信息：上市后数据显示安非他酮与 SSRIs 和 SNRIs 之间可能存在药效学相互作用，导致血清素综合征风险增加。

　　澳大利亚的不良事件报告

　　截至 2021 年 6 月 17 日，已向澳大利亚治疗产品管理局报告了 6 例与安非他酮相关的血清素综合征病例。

　　**给医务人员的信息**

　　如果临床上需要与其他血清素能药物（包括 SSRIs 和 SNRIs）联合治疗，建议仔细观察患者的体征，特别是在治疗开始和剂量增加期间。

　　**血清素综合征的体征和症状可能包括：**

　　\* 精神状态变化（例如：激动、幻觉、昏迷）

　　\* 自主神经不稳定（例如：心动过速、血压不稳定、体温过高）

　　\* 神经肌肉异常（例如：反射亢进、不协调、僵硬）

　　\* 胃肠道症状（例如：恶心、呕吐、腹泻）。

　　如果患者同时使用其他已知与血清素综合征相关的药物治疗，应该教育他们有关血清素综合征的体征和症状，并指导他们在怀疑自己正在经历任何这些影响时去咨询医务人员。

（澳大利亚TGA网站）

　　原文链接如下：

　　https://www.tga.gov.au/publication-issue/bupropion-and-serotonin-syndrome