

• 药事管理 •

FDA 对处方药说明书[患者须知]的要求

萧惠来

国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100038

摘要: 美国食品和药品管理局 (FDA) 于 2013 年 9 月发布了“人用处方药和生物制品说明书[患者须知]部分内容和形式(草案)”的指导原则。介绍其中对[患者须知]内容和形式的要求并说明其产生的背景, 特别是法律依据。目前我国处方药说明书专业性很强, 没有设置[患者须知]项目, 也无针对患者的说明书。综述了 FDA 该指导原则的主要内容, 期望为打开我国说明书直面患者的大门起到一定的积极作用。

关键词: 处方药说明书; 美国食品和药品管理局; 患者须知; 指导原则

中图分类号: R95

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)04-0434-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.04.026

Requirements by FDA for patient counseling information section of prescription drug labeling

XIAO Hui-lai

Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

Abstract: FDA issued “Guidance for Industry Patient Counseling Information Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format (Draft)” in September of 2013. This paper introduces the requirements for the content and format of patient counseling information section and explains its background, especially the legal basis. In our country the prescription drug labeling is very professional and does not include patient counseling information section. There is also no patient labeling. This paper introduces the main contents of the guidance of FDA. It is expected to play an active role in opening the door of our labeling directly toward patients.

Key words: prescription drug labeling; FDA; patient counseling information; guidance

美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2013 年 9 月发布了“人用处方药和生物制品说明书[患者须知]部分内容和形式(草案)”的指导原则^[1]。本文介绍其主要内容并说明其产生的背景, 特别是法律依据。我国处方药说明书没有设[患者须知]项目, 而且专业性很强, 一般患者不容易读懂。说明书如何同患者沟通, 使患者获得安全有效用药的信息, 或许可以从 FDA 的做法得到启示。

1 对[患者须知]要求的由来

美国在 2006 年 1 月发布了对处方药说明书内容和形式要求的新法规即美国联邦法规 21 篇 201 部分第 56 (d) 节和 57 节 (21 CFR 201.56 (d) 和 201.57)^[2-3], 取代了 1979 年的旧规定。新规定试图使医护人员较容

易进入、阅读和使用处方药说明书资料, 从而促进临床医生使用说明书, 做出处方的决定。说明书形式的改变包括增加介绍性处方资料即“处方资料要点 (highlights)”和“详细处方资料 (FPI)”的“目录 (contents)”。要点包括从 FPI 选择的医护人员最常参考并认为最重要的资料。目录则列出 FPI 的项目和小项。新规定也对 FPI 做了重新排序和重新组织, 对 FPI 内容做了较小改变以及对说明书形式图的最低要求做出规定。新规定在 FPI 中创建了最后一项, 即第 17 项[患者须知]。并规定, “该项应包括患者安全有效用药必要的信息, 如有关被迫或合用可能具有有害相加作用的其他药物的注意事项。该项应参考任何 FDA 批准的患者说明书, 这种患

收稿日期: 2014-02-09

作者简介: 萧惠来 (1939—), 男, 教授, 主要从事药品审评工作。Tel: (010) 68585566-586 E-mail: penglai8051@aliyun.com

者说明书全文应在该项之后直接重印或另外附于处方药说明书。”直接印在该项之后或附于处方药说明书的任何 FDA 批准的患者说明书字体最小应为 8 点,而分发给患者的用药指南的字体大小则不应小于 10 点^[3-4]。21 CFR201.56 (d) 和 201.57 是在 FPI 中增加[患者须知]项目的法律依据。

FDA 为落实上述新法规于同年 1 月发布了“人用处方药和生物制品的说明书实施新的内容和形式的要求(草案)”指导原则,并于 2013 年 9 月发布最终版本^[5]。FDA 认识到这些新规定的范围宽泛和复杂,为便于申请人修订已批准产品的说明书以及为申请人起草在新药申请(new drug application, NDA)或生物制品许可证申请(biologics license application, BLA)时提交新产品说明书,而发布该指导原则。该指导原则指出,“FPI 的[患者须知]项是为医疗专业人员撰写的并且应包含正在开处方、分发药品或给药时传递给患者的重要资料。而 FDA 批准的患者说明是为患者撰写的,直接向患者提供有关所开处方药品的资料。FDA 认为这两种方式都是向患者提供资料的重要手段。”FDA 批准的患者说明书是指由 FDA 审查和批准的,给患者提供信息并拟分发给处方药患者的任何说明书。另外,该指导原则还指出,新法规规定单独设立[患者须知]项,替代旧法规规定的说明书[注意事项]中的“供患者用资料小项(precautions, information for patients)”并将原该小项删除。

FDA 为确保说明书[患者须知]项清楚、有用和资料丰富并尽可能使内容和形式一致,于 2013 年 9 月发布了“人用处方药和生物制品说明书[患者须知]部分内容和形式(草案)”指导原则,提供给注册药品申请人参考。该指导原则指出,“[患者须知]部分应概述,咨询时如在门诊医生开处方,在医院护士执行医嘱或在药房药剂师传递信息时,医护人员应传递给患者(如合适,或护理人员)的信息。”并指出说明书中设置这一专项的目的是强调患者向医护人员咨询的重要性。

2 对[患者须知]内容的要求

处方药说明书[患者须知]部分的内容和形式通常与 FDA 批准的患者说明书,如包装内患者说明书、用药指南和使用说明不同。[患者须知]部分应包括医护人员告诉患者安全和有效用药的重要资料。因此,其内容应囊括 FDA 批准的患者说明书讨论的所有问题。处方药说明书的[患者须知]和 FDA 批准的患者说明书,连同医生和患者的对话,对处方药的安全和有

效使用都是必要的并且可相互补充。

2.1 应说明参考 FDA 批准的患者说明书

如果产品有 FDA 批准的患者说明书,在[患者须知]部分应说明,要参考这类说明书。这样可提醒医护人员,已有批准的患者说明书并建议患者阅读。这种说明应出现在[患者须知]的初始部分并应指出 FDA 批准的患者说明书的类型。其说明的用语可有下列选择:建议患者阅读 FDA 批准的患者说明书(患者信息);建议患者阅读 FDA 批准的患者说明书(使用说明);建议患者阅读 FDA 批准的患者说明书(患者信息和使用说明);建议患者阅读 FDA 批准的患者说明书(用药指南);建议患者阅读 FDA 批准的患者说明书(用药指南和使用说明)。

2.2 应包括的内容

2.2.1 资料范围 [患者须知]一般的重点是严重的药物风险以及在某些情况下患者如何减轻或处理这些风险。在某些情况下,还应包括医护人员传递给患者的其他相关信息,如关键的给药方法说明、特有的贮存方法和操作说明。此外,还可能包括医护人员传递给患者的其他重要信息,如对患者没有风险的常用药物的作用可能很重要,因为它可能令人担忧或可能影响依从性,如使用血管紧张素转换酶抑制剂所致的咳嗽。

[患者须知]部分往往不包括说明书中讨论的所有风险,而只包括安全有效用药关键的风险和适合医护人员-患者讨论的风险。这些风险通常包括告诉患者的最重要的风险以及患者需要采取措施,如与处方医生联系、立即停止用药或寻求紧急医疗的风险。说明书其他部分只是提供给处方医生或其他医护人员的信息资料,通常不应出现在[患者须知]部分,如正确选择患者的资料、实验结果的解释或与住院患者正确给药相关的问题。

2.2.2 描述方法 [患者须知]应概述讨论的每项问题,以便利于医护人员和患者的讨论并应包括适合咨询讨论的细节。其重点和细节通常不同于 FPI 中其他部分讨论的相关问题或风险。[患者须知]的资料不应以简单用药风险表的形式出现,也不应是说明书其他部分整段的重复。只有在非常罕见的情况下,[患者须知]部分会包括说明书其他部分没有讨论的全新观点。

像说明书其他部分,如[黑框警告]、[警告和注意事项]所用方法一样,[患者须知]部分的资料应以临床的相对重要性即在患者首先出现的最重要的一些问题排序。因此,提出讨论的问题可反映或不反

映在整个 FPI 中先后出现的次序即在[患者须知]中,[警告和注意事项]讨论的问题可能出现在[用法用量]讨论的问题之前。

[患者须知]部分的资料通常应使用主动语态描述,如“建议患者……”,而不用被动语态,如“应该建议患者……”,以便给患者较明确的指导。

2.2.3 资料类型

(1) 重要的不良反应和其他风险 [患者须知]部分应概述传递给患者的重要不良反应和其他风险。如果合适,应当包括风险的识别、患者自我处理建议、自我监测方法以及何时与医护人员联系、寻求紧急帮助或停药。如严重过敏反应一项的描述应包括,如果出现任何过敏反应的体征或症状,建议患者停用 X 药并立即就医[见[警告和注意事项](5.X)]。最常见不良反应表不应包括在[患者须知]中。然而,如果它属于最重要的不良反应,如出现在[警告和注意事项]中或其出现的风险传递给患者是重要的如使用利福平可使尿液变色,这种常见不良反应则应包括在其中。

(2) 禁忌 虽然禁忌是处方决策必不可少的,然而它们通常不适于已做出处方决策的患者咨询讨论。但是,开始治疗后出现的某些禁忌症如发生急性感染有必要包括在[患者须知]中。

(3) 药物相互作用 如果相互作用或其他药物或食品的影响涉及重要风险在[黑框警告]、[禁忌]或[警告和注意事项]部分提及,应包括在[患者须知]中。此外,如果患者自行合用可能出现的相互作用如与食物或非处方药或膳食补充剂的相互作用,应包括在[患者须知]中。所有已知药物相互作用的列表通常不应包括在[患者须知]部分,因为处方时一般由医生做出合用两种药物的决定。罕见情况下,一种药物有多种严重药物相互作用如华法林或某些抗逆转录病毒药物),在[患者须知]部分有必要采用宽泛用语的建议,告诉患者全部风险。相互参照将使医护人员注意说明书其他部分更详细的讨论。

(4) 妊娠和哺乳期用药 与药物相互作用采用的方法一样,若资料涉及重要风险在[黑框警告]、[禁忌]或[警告和注意事项]中提及,妊娠和哺乳期用药风险的讨论应包括在[患者须知]中。若药物没有这种风险,妊娠或哺乳期使用的一般建议如“建议女性患者告诉处方医生是否怀孕或计划怀孕”,不应包括在[患者须知]中。此外,如果在[特殊人群用药]部分提及妊娠暴露的纪录,获得的纪录应包括在[患者须知]中,并

可能找到必定纪录相关资料的妊娠小节相互呼应。

(5) 配制与给药 药物正确配制和用法的详细描述一般应出现在[用法用量]部分,而[患者须知]部分应概述与咨询对话相关的要点,如在二次用药重要性的描述中,应告诉患者初始治疗后,第二次使用 X 药对杀死孵出的任何活虱子是必要的,见[用法用量](2.X)。

[患者须知]部分一般不应包括患者自我给药的典型给药方案,如 30 mg 片剂,每 12 h 一次,口服的说明。然而,如果有安全有效用药必须遵循的具体说明,应简单概述如何自我给药的建议。具体资料可包括,如药物与高脂餐同服的说明或非典型的给药方案如泼尼松的逐渐减量方案。在用法说明中,建议患者整胶囊吞服 X 药,不得掰开、咀嚼或压碎。告诉患者 X 药胶囊壳不吸收,大便中可见。

如果产品有 FDA 批准的患者说明书,包括自我给药的详细说明如使用说明,其详细资料在[患者须知]部分不应逐字重复。在[患者须知]部分开头出现的“参考”描述中,应提醒医护人员,建议患者阅读 FDA 批准的患者说明书。

对于自我注射给药的药物,有关适当的意外应急处理资料,通常会包含在 FDA 批准的患者说明中。[患者须知]部分应包括针对医护人员,建议患者遵循意外应急处理建议的描述,但不应概述或重复 FDA 批准的患者说明中出现的资料。

(6) 风险评估和减低策略(REMS)计划部分 限制分销的产品 有关包括限制分销的 REMS 计划的现有程序,应包括在[患者须知]中,同时要仅仅简短描述该计划直接影响患者的要点,如要求加入该计划、只能从加入该计划的药店购买该药。如果没有限制分销直接影响患者的内容,有关 REMS 计划的资料不应出现在[患者须知]部分。

(7) 贮存和操作说明 罕见情况下,可能适合医护人员与患者咨询讨论的重要而非典型的贮存或操作资料应包括在[患者须知]中,如在操作说明中,建议患者,可能生育的妇女不应处理断裂或破碎的 X 药片,因为 X 药可能损害男性胎儿[见[警告和注意事项](5.X)]。像配制和给药说明一样,在[患者须知]部分的如何供应和贮存项和 FDA 批准的患者说明书中的正确贮存和操作项中,可讨论同样问题,但讨论的重点应反映资料所在说明书那部分的目的。

(8) 其他类型 某些产品根据产品的治疗或药理学类别,对[患者须知]部分有其他特殊要求如全身用抗菌药物产品。

2.3 不应包括的内容

[患者须知]部分的目的是方便医护人员与患者讨论,而不是用作医护人员的讨论脚本。为此,并不是所有与用药相关的资料都应包括在[患者须知]中。一般不应包括在[患者须知]中的资料可能包括药物的适应症或用途和缺乏背景的一般建议。这些建议会被认为是任何医护人员-患者讨论的标准构成如“讨论 X 药的风险和获益”;可适用于任何药物的一般建议如“告诉患者把 X 药保存在儿童够不到的地方”,除非特别关系到某种产品,如必须把含阿片类药物的贴剂保存在远离儿童和宠物的地方;与处方决定有关的资料,如 X 药禁用于有血栓栓塞事件史的患者;常规贮存或操作资料,通常要在发药时传递给患者,如要把口服溶液存放在家用冰箱中;医学术语的定义或描述,如抗精神病药恶性综合征体征和症状的列表、使用抗精神病药可能的严重不良反应,不需要向医护人员读者解释;图表,如与给药有关的插图或照片。

3 对[患者须知]形式的要求

[患者须知]部分除应符合 21 CFR 201.56 (d) 和 201.57 (d) 的形式要求外,尚应符合下列要求。

3.1 小标题

在参考任何 FDA 批准的患者说明书的说明之后,应以一致的形式介绍[患者须知]部分的资料,以便提高其可读性和实用性。建议使用小标题,组织和区分[患者须知]内讨论的问题,因为它们可使读者迅速地明确主要观点。小标题名称应该明确每一项讨论的重点,如小标题采用“急性肝功能衰竭”而不是用简单的“肝脏”。

因为每个讨论的标题通常是 1 或 2 个短的语句,小节编号如 17.1、17.2 通常不必要,也不推荐。此外,小节编号可造成多余的长度,而且小节编号可造成多余的长度以及[患者须知]和目录的凌乱并且对说明书其他部分如[警告和注意事项]的小节标题可能是多余的。

3.2 相互呼应

因为[患者须知]的资料通常概述说明书其他部分的资料,因此应采用相互呼应的方法,以便引导读者注意更详细的讨论。然而,如果说明书讨论相关问题的其他部分,包括的资料较[患者须知]部分

少,则没有相互呼应的必要。

3.3 附加 FDA 批准的患者说明书

如果 FDA 批准的患者说明书紧接在 FPI 之后, FDA 批准的患者说明书不应被分配小节编号,而用其他格式技术与 FPI 隔开,如水平线或分页。

4 结语

美国通过处方药说明书中的[患者须知]部分,告知医护人员应传递给患者的安全有效用药的信息,并且通过患者说明书直接告诉患者应如何合理用药。而我国说明书还没有类似的与患者间接或直接沟通的方式,因此有必要从法规和指导原则不同层面建立这种联系。另外,建议临床医生在没有出现这种联系之前,参考 FDA 的上述指导原则从处方药说明书中摘取必要的信息或径直从 FDA 批准的英文说明书的[患者须知]获取资料转告患者,以便保障患者安全有效用药。同时这也有助于缓解当前紧张的医患关系。

参考文献

- [1] FDA. Guidance for Industry patient counseling information section of labeling for human prescription drug and biological products — content and format [EB/OL]. (2013-09-17) [2014-02-01]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/UCM368602.pdf>.
- [2] Administrative Committee of the Federal Register. 21 CFR201.56(d) [EB/OL]. (2013-04-01) [2014-02-01]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=201.5>.
- [3] Administrative Committee of the Federal Register. 21 CFR201.57 [EB/OL]. (2013-04-01) [2014-02-01]. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=201.56&utm_campaign=google2&utm_source=fdasearch&utm_medium=website&utm_term=21%20cfr%20201.56&utm_content=1.
- [4] Administrative Committee of the Federal Register. 21 CFR208.20 [EB/OL]. (2013-04-01) [2014-02-01]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=208&showFR=1&subpartNode=21:4.0.1.1.8.2>.
- [5] FDA. Guidance for industry labeling for human prescription drug and biological products — implementing the new content and format requirements [EB/OL]. (2013-02-22) [2014-02-01]. <http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm065010.htm>.