• 审评规范 •

FDA 对阿片类镇痛药说明书的两则新要求

萧惠来

国家食品药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100038

摘要: 为了更合理地使用阿片类镇痛药, 2013年1月美国食品药品监督管理局(FDA)公布了“防滥用的阿片类药物——评价和说明书”指导原则(草案), 2014年4月FDA发布了给缓释/长效(ER/LA)阿片类药物申请者持有者的公开信。概要介绍这两个文件中对防滥用阿片类药物说明书的防滥用性质描述的要求, 对ER/LA阿片类药物安全性资料更新的要求, 希望通过这两个文件对我国药品生产企业相应说明书的起草和更新有所启发和帮助, 防止药物滥用及不良反应。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 阿片类镇痛药; 药物滥用; 药品说明书

中图分类号: R956 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2014)04-0289-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.04.001

Two new requirements of FDA for opioid analgesic labeling

XIAO Hui-Lai

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

Abstract: In order to rationally use opioid analgesics, FDA released the “Guidance for Industry Abuse-Deterrent Opioids-Evaluation and Labeling-Draft” in January, 2013 and issued an open letter to ER/LA opioid application holders in April, 2014, which introduces the requirements for the descriptions of abuse-deterrent properties in abuse-deterrent opioid labeling in the guidance. The requirements for the ER/LA opioid analgesics safety labeling change in the letter are introduced in this paper. It is expected that the two new requirements of FDA on the labeling are helpful to the drug production enterprises drafting and updating the corresponding labeling and also have the inspiration to the drug regulatory organizations in our country.

Key words: FDA; opioid analgesics; drug abuse; labeling

阿片类镇痛药在临床上主要用于急性剧痛和慢性中重度癌痛, 但吸毒者多把它们作为毒品使用。这些药品的滥用和误用产生了日益严重的公共卫生问题。近年来, 随着阿片类药物品种和处方量的增多, 也越来越多地用于非医疗领域。据统计, 美国每年非医疗用途使用的阿片类药物价值 725 亿美元^[1]。在药物滥用问题上, 阿片类镇痛药首当其冲。2011年的全球药品报告指出, 尽管全球可卡因、海洛因及大麻的需求呈下降趋势, 但是阿片类处方药的滥用却在上升。2011年欧洲药物和药物成瘾监测中心年报也显示了类似情况^[2]。新的防滥用阿片类制剂可不同程度地阻止该类药被用作毒品。

美国食品药品监督管理局(FDA)为鼓励、支持和加速生产商研发可遏制滥用的阿片类产品, 于

2013年公布了“防滥用的阿片类药物——评价和说明书”指导原则(草案)^[3]。为了更加安全有效地使用缓释/长效(ER/LA)阿片类药物, 今年FDA发布了对ER/LA阿片类药物更新安全性资料的要求^[4]。而目前我国还没有相应的专项文件。本文介绍FDA这两项新要求的主要内容, 希望对国内加强这两类药物监管有所启发, 以及起草和修订说明书有所帮助。

1 FDA对防滥用阿片类药物说明书的要求^[3]

由于防滥用阿片类制剂的减少滥用的作用是相对的, 而不是绝对的, 加之是一种新的技术, 为此FDA对这类药物说明书防滥用性质的描述提出下列规范要求, 以确保其科学性和真实性, 避免夸大其作用反而造成药物滥用, 并鼓励进一步深入研究。

收稿日期: 2014-05-21

作者简介: 萧惠来, 男, 教授, 主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

1.1 以往的要求

在药品说明书中包括已被证实的产品防滥用性质的资料,对告知卫生保健人员、患者群和公众预期的或实际的滥用可能性至关重要。因此,FDA鼓励药品申请人提交的说明书,描述产品物理化学、生理学、药效学、药动学和(或)正式上市后研究的结果以及恰当地显示其防滥用性质的特点。

FDA对实际减少滥用或与滥用相关的不良事件的某些阿片类药物产品可能防滥用性质的资料已有限定。当可预料或实际已看到产品可能防滥用的性质,可导致明显减少该产品的滥用可能性时,这些资料连同这些资料显示的确切特点,应包括在产品说明书中。这种资料应尽可能清楚且易懂地描述。说明书防滥用性质的描述应基于强而有说服力的准确数据和分析,以及产品防滥用性质的任何特点和减少滥用的可能性,应清楚而合理地描述。

说明书防滥用文字应该描述产品具体的防滥用性质以及为防滥用开发产品所针对的具体滥用途径。如限制滥用者粉碎片剂和提取阿片类药物,如果有资料支持,可标记为限制吸食或注射的操作。然而,对这种确切而不是误导的特性,可能有必要给予适当警告。如说明书中有必要说明:产品滥用性质只是使滥用更困难而不是不可能,以及这些性质不能防止其他形式的滥用(如整片吞服)。FDA也可根据进行研究类型或那些研究准确预测实际效应的程度,要求警告。如当根据上市前研究获得支持产品减少滥用可能性的数据,FDA合理的预测而不是确定减少滥用时,说明书可包括如下描述:本资料基于上述实验和临床研究,并不能准确预测产品实际的滥用可能性。与产品相关的实际滥用方式的上市后研究正在进行中,根据其研究结果,本资料可能被更改。过去FDA已有要求防滥用研究的描述,譬如可有下列表述:尚不清楚研究的临床意义,产品可能防滥用性质确实减少产品滥用可能性“没有证据”。

FDA鼓励申请人根据相关科学和技术进展开发防滥用制剂。FDA希望随着防滥用技术的改进,将允许与那些改进相称的有关防滥用的描述。另一方面,FDA担心滥用者可能适应防滥用制剂并找到克服它们的方法。因此,FDA对这些产品说明书将采取灵活而自适应的方法。如果滥用者能克服某种技术,使其对防滥用不再有明显效果,FDA可要求修订说明书。

1.2 防滥用性质的4级描述

一般可按下列4级描述产品可能防滥用的性质。1级:用滥用的物理化学屏障制成产品;2级:预计产品在处理时将减少或阻断阿片类药物的效应;3级:预计产品将导致滥用明显减少;4级:已经证实产品在社区减少滥用。评价防滥用阿片类药物研究可分为4类:1类是实验室破坏和提取研究,2类是药动学研究,3类是临床滥用可能性研究,4类是上市后研究。

上述防滥用性质的级别通常与上述4类研究评价数据相关。然而,为了尽可能提供产品防滥用性质的全部特点,FDA一般期望申请人提供1、2和3类研究数据,以便适合1、2或3级的防滥用描述。如单独的1类数据可能不足以支持1级描述;为确保1级描述不产生误导,可能需要2或3类数据(或两者都需要)。即便如此,为了符合防滥用,某些拟阻止滥用的产品并不一定需要4类研究的每一类资料。一个实例是阿片类药物的前药,有1和2类的研究数据表明它不能被滥用,因为口服后直至在胃肠道或全身循环中被代谢之前没有活性。根据这些数据,可获得防止经注射或吸入滥用相关的1和(或)2级描述的批准,可能不要求进行3类研究。

防滥用阿片类药物制剂产品说明书的目的是:准确反映防滥用制剂对产品滥用的预期或已知的影响的现有数据,同时也准确地传递其影响的任何不确定性。正如下面的讨论,可用于特定产品描述的级别将取决于所进行的研究类型及其研究结果。FDA不能提供足以支持各种类型描述影响程度的具体指南。因此,将依据提供的数据,按个案原则评估说明书描述。

1级:使用滥用物理化学屏障制成产品的描述
1级描述的实例可能是:这些数据表明,完整的制剂在咖啡研磨器被磨碎后,所得到的颗粒大小使吸入极其困难;当这些粒子被加热,它们形成不能吸入注射器或吹入的胶状物。因此看来,注射或吸食处理的药品将很困难。然而,这种产品仍有可能通过口服途径滥用。这种描述之后可适当承认,实验室研究数据不能完全预测实际滥用的可能性;上市后的研究正在进行中且根据其研究结果,可能修订该资料。

2级:预计产品被处理后,将减少或阻断阿片类药物作用的描述
如果药动学数据也可用于证明产品防止滥用。2级描述的实例可能是:这些数据

表明,在完整产品在适于注射的溶剂中加热并且注射产生的溶液时,阿片受体拮抗剂成分释入全身循环,在药动学的暴露水平,对于阿片耐受个体可导致阻断阿片受体激动剂作用,或减轻到中等程度的阿片类戒断症状。然而,这种产品仍可通过口服途径滥用。在这种描述之后可适当承认,实验室和临床研究数据不可能完全预测实际滥用的可能性,上市后研究正在进行中且根据其研究结果,该资料可被修正。

3 级: 预计产品将导致滥用有意义减少的描述

如果适当设计、实施和分析人滥用可能性研究的数据可表明,有意义程度的减少滥用可能性。如果申请人寻求预期会导致滥用有意义减少的3级描述,那么这种描述一般将需要1、2和3类研究的数据支持。FDA认为降低对药物的“喜欢”一般都可能导致滥用有意义的减少。然而,1和2类研究的数据应作为进行3类研究的基础并将对认识3类研究结果,提供重要的支持性信息。如果3类研究的数据是可靠的,3级说明书描述和3类研究的设计、实施和结果数据可包含在产品说明书中。

3级描述的实例可能是:这些数据表明,包含在产品制剂中的阿片受体拮抗剂成分,在适于注射的产品溶液被加热及其产生的溶液被胃肠外注射时,可导致欣快和“喜欢”降低。根据这些发现,该产品的特有制剂可导致胃肠外注射滥用的减少。然而,这种产品滥用仍然是可能的,包括当产品被粉碎后,通过口服或鼻吸滥用。这种描述之后可适当承认,实验室和临床研究数据不能完全预测实际滥用的可能性,上市后的研究正在进行中且根据其研究结果,可能修改这些信息。

4 级: 已证明减少社区滥用产品的描述 如果从各种来源的上市后数据可以证明,产品防滥用的性质可产生持续性的相关滥用减少。这些数据包括合理设计、实施和分析正式上市后研究的数据,以及产品滥用补充来源的数据(如关于处方药的黑市价格)。FDA正在考虑正式研究再加上各种辅助数据,这些辅助数据来源可以接受并可提供产品制剂已对其滥用有实际影响。FDA预测将需要1、2、3和4类研究数据(包括正式研究和支持性数据),支持4级描述。在产品说明书中可描述所有这些研究的综合结果,包括具体的研究设计、实施、分析和研究数据。

4级描述的实例可能是:这些数据表明,与没

有防滥用性质的同样的阿片类药物制剂比较滥用、过量和死亡水平,这种阿片类药物在社区环境中的滥用减少。这种滥用减少似乎是防止被处理产品胃肠外注射和吸食产品的特有制剂所致。然而,这种产品的滥用仍然是可能的,并且这种产品的防滥用性质不能阻止整个制剂吞服的滥用。这种描述之后可适当承认:如果适用,上市后研究正在进行中,根据其研究结果,可能修正这些信息。

2 FDA对ER/LA阿片类镇痛药安全性资料更新的要求^[4]

FDA要求ER/LA阿片类镇痛药安全性资料按下列规定更新。下文括号内的序号是FDA规定的说明书中固定的序号。

2.1 警示语

警告: 成瘾、滥用和误用; 威胁生命的呼吸抑制; 意外暴露; 新生儿阿片类药物戒断综合征以及与酒精的相互作用(只有出现同酒精相互作用的产品,才最终警告)

成瘾、滥用和误用

该药可使患者和其他用药者遭受阿片类成瘾、滥用和误用的风险,这可导致过量和死亡。在处方前应评估每位患者的风险并且应定期监测所有患者的这些行为状态的发展[见警告和注意事项(5.1)]。

威胁生命的呼吸抑制

使用该药可出现严重的威胁生命或致命的呼吸抑制。应监测呼吸抑制,尤其在用药初期或剂量增加后。应告知患者整个制剂(片剂或胶囊)吞服;压碎、咀嚼或溶解制剂,可引起致命剂量的迅速释放和吸收[见警告和注意事项(5.2)]。

意外暴露

同样剂量的给药意外,特别是儿童,可能导致致命的过量[见警告和注意事项(5.2)]。

新生儿阿片戒断综合征

对妊娠期间需要阿片类药物治疗的患者,要意识到婴儿可能需要治疗新生儿阿片戒断综合征。妊娠期间母亲长期使用,可导致威胁生命的新生儿戒断综合征,需要按照新生儿学专家制定的方案处理[见警告和注意事项(5.3)]。

与酒精的相互作用(该小标题和文字只有与酒精有相互作用的产品,才包括在黑框警告中)

告诉患者在服用本品时,勿饮用含酒精的饮料或使用含酒精的处方或非处方药。本品与酒精同服可导致本品血浆浓度升高和致命过量[见警告和注

意事项 (5.4)]

2.2 适应症和用途 (1)

本品适用于严重疼痛的处理, 这种疼痛完全需要每天、连续不断的长期阿片类药物治疗而不能选择替代治疗。

使用限制

因为阿片类药物有成瘾、滥用和误用的风险, 甚至在推荐剂量以及因为缓释阿片类药物制剂有过量和死亡的较大风险, 而保留用于替代治疗方案(如非阿片类镇痛药或即刻释放的阿片类药物) 无效或不耐受的患者, 否则将不足以提供足够的疼痛治疗。本品不用作必要时的 (prn) 镇痛药。

2.3 用法用量 (2)

2.3.1 初始给药 (2.1) 本品 (制剂) 必须每次用足够的水服用完整的制剂, 以确保放入口中后立即整个吞服 [见患者须知 (17)]。压碎、咀嚼或溶解本制剂可导致无法控制的活性阿片类药物的产生并可导致过量或死亡 [见警告和注意事项 (5.2)]。

作为首个阿片类镇痛药使用本品: 每次 X mg, 每 X 小时 1 次, 口服。

非耐受阿片类镇痛药的患者使用本品: 非耐受阿片类镇痛药患者的初始剂量是每次 X mg, 每 X 小时 1 次, 口服。而耐受阿片类药物患者初始剂量, 1 周或更长的时间, 分别为吗啡, 每天至少 60 mg, 口服; 芬太尼透皮贴剂, 每小时 25 mg; 羟考酮, 每天 30 mg, 口服; 氢吗啡酮, 每天 8 mg, 口服; 羟吗啡酮, 每天 25 mg, 口服; 或等效剂量镇痛作用的其他阿片类药物。非耐受阿片类镇痛药的患者使用更高的初始剂量, 可能引起致命的呼吸抑制。

从其他口服阿片类药物转换为本品: 在开始本品治疗时, 应停用所有其他连续不断使用的阿片类药物。

有换算数据的产品应包括下列资料: 虽然口服和注射等值表易于获得, 但不同阿片类药物及其产品相对效力在患者间变异很大。因此, 低估患者 24 h 口服活性阿片类药物的需要和提供急救药物 (如即刻释放的阿片类药物) 要好于高估 24 h 口服活性阿片类药物需要和处理不良反应。在本品开放标记的滴定期间, 患者从先前的阿片类药物转换为使用本品, 可使用表 1 作为本品初始剂量的指南。使用表 1 资料时应考虑下列事项: 这不是等效镇痛剂量表; 该表的换算系数只用于从一种所列口服阿片类镇痛药换算为本品; 该表不能用于从本品换算为另

一种阿片类药物, 因为这样会导致高估新阿片类药物剂量并可能导致致命的过量。

用表 1 计算估计的本品剂量: 对使用单一阿片类药物的患者, 应计算阿片类药物现在的每日总量, 然后每日总剂量乘以换算系数, 计算出近似的口服活性阿片类药物的每日剂量。如果分次给予每日总量, 应紧接上面的句子立即给予说明 (每日剂量应每 12 h 各半)。对于给予 1 个以上阿片类药物的患者, 计算每种阿片类药物近似的口服活性阿片类药物剂量并计算总量, 获得大约总的活性阿片类药物每日剂量。如果每日总剂量分次给予, 应紧接上面的句子立即说明 (每日剂量应每 12 h 各半)。对给予固定比例的阿片类药物/非阿片类镇痛药的患者, 仅换算这些产品的阿片类药物组分。剂量总是四舍五入, 如果必要应提供本品规格。

表 1 本品的换算系数

Table 1 Conversion factors to tradename

先前口服的阿片类药物	近似的口服转换系数

从单一阿片类药物换算为某药的举例。步骤 1: 计算阿片类药物的每日总量 (在这种情况下, 插入名称和以前阿片类药物的剂量方案) 以前的阿片类药物 XX mg × 每天次数 = 以前阿片类药物每日总剂量 XX mg。步骤 2: 根据现有阿片类药物每日总剂量, 参照表 1 计算近似的口服活性阿片类药物的等效剂量以前的阿片类药物每日总剂量 (XX mg) × 换算系数 = 每日口服活性阿片类药物 (XX mg)。步骤 3: 计算每 X 小时给予的近似的本品初始剂量。四舍五入, 如必要提供合适的本品制剂规格。每 X 小时 XX mg 本品。应保证密切观察和频繁滴定, 直至新阿片类药物疼痛处理稳定。在患者转换用本品后, 应监测患者的阿片戒断体征和症状或过度镇静/毒性。不是转换表的产品, 则应包括从其他阿片类药物转换或切换为本产品, 从最低剂量滴定的所有患者的说明。

从美沙酮转换为本品 从美沙酮转换为其他阿片受体激动剂时, 密切监测特别重要。美沙酮和其他阿片受体激动剂之间, 与以前剂量暴露作用的比例变化很大。美沙酮半衰期长, 在血浆中可蓄积。

如果提供任何其他产品的具体转换说明, 应插在此处。

2.3.2 滴定和维持治疗 (2.2) 单独滴定本品达到充分镇痛而不良反应最低的剂量。不断重复评估接受本品的患者,评价其疼痛控制和不良反应相对发生率的维持,以及动态监测成瘾、滥用或误用。在调整镇痛需要量期间(包括最初的滴定),处方者、医疗团队的其他成员、患者和护理人员或家属之间的频繁沟通是重要的。长期治疗过程中,应定期重复评估所需阿片类镇痛药的维持量。

如果能提供滴定方案的具体建议,可插在此处(如每 X 小时增加 X mg,每 X~X 天 1 次,使本品剂量达到充分镇痛的需要。)

疼痛加重的患者可能需要增加本品剂量或可能需要使用即刻释放的镇痛药的适当剂量的急救药物。如果剂量稳定后疼痛加重,应在增加本品剂量之前,尝试确定疼痛加重的原因。

如果观察到不能接受的阿片类药物相关不良反应可降低剂量。应调整剂量,达到疼痛控制和阿片类药物相关不良反应之间的合理平衡。

2.4 警告和注意事项 (5)

2.4.1 成瘾、滥用、误用 (替代“滥用可能性”小节) (5.1) 本品含有活性阿片类药物属于表 II 管制药品。作为阿片类药物,本品使用者面临成瘾、滥用和误用的风险 [见药物滥用和依赖性 (9)]。作为缓释产品,如本品可在较长的一段时间释放阿片类药物,由于存在较大量的活性阿片类药物,过量和死亡风险就更大。虽然任何个人成瘾的风险是未知的,但可出现在合理处方本品的患者以及非法获得该药物的人。成瘾可能发生在推荐的剂量以及该药被误用或滥用时。

处方本品前应评估每位患者的阿片类药物成瘾、滥用或误用风险,并监测所有接受本品的患者,这些行为或状态的进展。风险增加见于有物质滥用(包括药物或酒精成瘾或滥用)或精神疾病(如重度抑郁症)个人或家族史的患者。然而,这些风险的可能性不应妨碍对任何患者合理处理疼痛的本品处方。可给风险增加的患者开处方。但是,如缓释阿片类药物制剂用于这些患者必须加强对本品风险和合理使用的指导,同时加强对成瘾、滥用和误用体征的监测。

通过压碎、咀嚼、鼻吸入或注射溶解的产品,滥用或误用可导致活性阿片类药物释放失去控制,并可导致过量和死亡 [见过量 (10)]。

2.4.2 威胁生命的呼吸抑制 (现在包括“意外暴露”

小节) (5.2)

即使按照建议使用,也有用缓释阿片类药物造成严重的、危及生命或致命的呼吸抑制的报告。使用阿片类药物所致呼吸抑制,若没有立即诊断和处理可导致呼吸骤停和死亡。呼吸抑制的处理可包括密切观察、支持治疗和阿片受体拮抗剂的使用,这取决于患者的临床状态 [见过量 (10)]。阿片类药物呼吸抑制所致二氧化碳 (CO₂) 潴留,可加重该药的镇静作用。

虽然严重的、危及生命或致命的呼吸抑制可发生在使用本品过程中的任何时间,但在治疗之初和增加剂量之后这种风险最大。在本品开始治疗和增加剂量后应密切监测患者呼吸抑制。为降低呼吸抑制的风险,本品合理的剂量和滴定至关重要 [见用法用量 (2)]。患者从另一种阿片类产品转换为本品时,高估本品剂量可导致首剂的致命过量。

本品意外服用,甚至一次给药,尤其是儿童,可导致活性阿片类药物的呼吸抑制和死亡。

2.4.3 新生儿阿片类药物戒断综合征 (新增) (5.3) 妊娠期需要阿片类药物治疗的患者应知道婴儿可能需要新生儿阿片类药物戒断综合征的治疗。妊娠期母亲长时间使用本品,可导致新生儿戒断体征。新生儿戒断综合征与成人阿片类戒断综合征不同,可能威胁生命并需要根据儿科专家制定的方案处理。

新生儿阿片类戒断综合征表现为烦躁、活动过度和异常睡眠模式,高声哭叫、震颤、呕吐、腹泻和增重不足。新生儿阿片类戒断综合征发作、持续时间和严重程度取决于使用的具体阿片类药物、用药持续时间、母亲最后用药时间和数量以及新生儿药物消除速率。

2.4.4 与中枢神经系统抑制药的相互作用 (取代“与中枢神经系统抑制药和违禁药物的相互作用”以及“与酒精相互作用”小节) (5.4) 本节仅包括与酒精相互作用的产品。在本品治疗期间,患者不得饮用含酒精的饮料或服用含酒精的处方或非处方药品。酒精与本品同服可导致活性阿片类药物血浆浓度升高和潜在致命的过量 [见临床药理学 (12.3)]。

如果本品与酒精或其他中枢神经系统 (CNS) 抑制药(镇静药、抗焦虑药、催眠药、抗精神病药、其他阿片类药物)合用的结果可产生低血压、深度镇静、昏迷、呼吸抑制和死亡。

服用 CNS 抑制药的患者使用本品时应评估 CNS 抑制药使用持续时间和患者反应,包括发展到 CNS 抑制的耐受程度。此外,应评价患者使用酒精

或引起 CNS 抑制的违禁药品。如果决定开始使用本品, 本品用量为每次 X mg, 每 X 小时 1 次, 应监测患者的镇静和呼吸抑制体征并考虑合用的 CNS 抑制药使用低剂量 [见物相互作用 (7.X)]。

2.4.5 老年人、恶病质和虚弱患者用药 (5.5) 老年人、恶病质或虚弱的患者更易发生威胁生命的呼吸抑制, 因为与较年轻或较健康的患者相比, 他们的药动学和清除率可能有改变。应密切监测这类患者, 特别是当开始使用和滴定本品时以及抑制呼吸的其他药物合用时 [见警告和注意事项 (5.2)]。

2.5 药物相互作用 (7)

2.5.1 酒精 (与酒精相互作用的产品包括在本小节内) (7.1) 酒精与本品同时使用可导致活性阿片类药物血浆水平升高和致命的过量。应指导患者在本品治疗期间不要同饮酒精饮料或同服含酒精的处方药或者非处方药 [见临床药理学 (12.3)]。

2.5.2 中枢神经系统抑制药 (7.X) 本品与其他中枢神经系统抑制药, 包括镇静药、催眠药、安定药、全身麻醉药、吩噻嗪类药物、其他阿片类药物以及酒精同时使用, 可增加呼吸抑制、深度镇静, 昏迷和死亡的风险。接受 CNS 抑制药和本品的患者应监测呼吸抑制、镇静和低血压。当考虑与上述任何药物联合治疗时应减少一种或两种药物的剂量 [见用法用量 (2.2) 以及警告和注意事项 (5.4)]。

2.5.3 影响细胞色素 P450 同工酶的药物 (本小节仅包括对细胞色素 P450 同工酶有影响的产品) (7.X) CYP3A4 和 2D6 抑制剂: 因为 CYP3A4 同工酶在活性阿片类药物代谢中起重要作用, 抑制 CYP3A4 活性的药物可使活性阿片类药物清除减少, 这可能导致活性阿片类药物血浆浓度升高和效应增强或延长。如果与 CYP 2D6 和 3A4 抑制剂同时使用, 这些作用可更加明显。如果有必要与本品合用, 应频繁监测患者呼吸抑制和镇静效应并考虑调整剂量, 直至达到稳定的药物效应 [见临床药理学 (12.3)]。CYP3A4 诱导剂: CYP450 3A4 诱导剂可以诱导活性阿片类药物的代谢, 因此可使该类药清除减少, 这可能导致活性阿片类药物血浆浓度降低、疗效减弱, 在对活性阿片类药物已产生身体依赖性的患者还可发生戒断综合征。如果有必要与本品合用, 应监测阿片类药物戒断体征并考虑调整剂量, 直至达到稳定的药物效应 [见临床药理学 (12.3)]。

2.6 特殊人群用药 (8)

妊娠 (8.1) 在妊娠期长期使用阿片类镇痛药

可导致新生儿戒断综合征 [见警告和注意事项 (5.3)]。

致畸作用——妊娠 C 类。在孕妇没有足够和良好对照的研究。只有当可能的益处超过对胎儿可能的风险时, 才在妊娠期使用本品。接下来是具体药物的非临床资料。

3 结语

在我国阿片类镇痛药也有被吸毒者用作毒品的问题。王彦昌^[5]报道, 哌替啶是青岛市药物滥用排位第 2 位的药品, 部分来自医院, 因此医院的麻醉药品流失是一个不可忽视的问题。一些贩毒及吸毒者不择手段地到医院非法获得药品。FDA 公布的防阿片类药物滥用的指导原则草案^[3]给我国新药研究人员提示一个新的研究方向, 即研制防滥用阿片类药物新制剂, 遏制阿片类镇痛药在我国和国外的滥用。该指导原则中对防滥用阿片类药物说明书防滥用性质描述的要求, 是一种对说明书事前管理的手段, 可保证特殊药品说明书的科学性和准确性, 防范说明书内容的夸大宣传, 这对我国生产企业和监管部门都会有所启发。

FDA 对 ER/LA 阿片类镇痛药安全性资料更新的要求, 对我国相应产品的生产企业更新说明书有直接参考价值。近年来全球药品监管机构对药品说明书安全性信息更新的这种主动要求急速增长^[6], 也应引起我国生产企业和监管部门的足够重视。

参考文献

- [1] 中国食品药品监管杂志编辑部. 阿片类镇痛药: 严峻的滥用与非医疗用途现状 [J]. 中国食品药品监管杂志, 2011(12): 4.
- [2] 中国食品药品监管杂志编辑部. 处方药成瘾治疗: 任重道远 [J]. 中国食品药品监管杂志, 2012(2): 5.
- [3] FDA. Abuse-Deterrent Opioids-Evaluation and Labeling-Draft [S/OL]. (2013-01-09) [2014-05-12]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064981.htm>.
- [4] FDA. Letter to ER/LA opioid application holders—ER/LA Opioid Analgesic Class Labeling Supplement Approval [S/OL]. (2014-04-16) [2014-05-12]. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm363722.htm>.
- [5] 王彦昌. 阿片类药物滥用 380 例临床分析 [J]. 中华腹部疾病杂志, 2004, 4(12): 884-885.
- [6] 翁新愚, 陈玉文, 毕开顺. 从一起诉讼案件分析药品说明书的安全性信息修订问题 [J]. 中国新药与临床杂志, 2013(12): 20-25.