

• 审评规范 •

处方药说明书[药物过量]撰写要点和案例分析

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: 处方药说明书是重要的沟通工具, 关系到药品的正确使用与患者的用药安全。介绍我国、美国食品药品监督管理局和欧盟药品管理局对处方药说明书[药物过量]项目撰写要点的有关要求, 并从报送到国家食品药品监督管理总局药审中心的说明书样稿中选取 11 个典型案例, 分析目前我国药品注册过程中该项目存在的问题。结果发现基本内容缺失是该项目存在的主要问题, 以此为鉴并且避免这些问题的出现对规范药品说明书撰写和有效监管大有裨益。

关键词: 处方药; 药品说明书; 药物过量; 药品监管; 案例分析

中图分类号: R956.13 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2015)03-0251-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.03.004

Writing highlights and case analysis of overdose section of labeling for prescription drug

XIAO Hui-Lai

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

Abstract: The labeling for Prescription drug is an important communication tool, that is related to the correct use and drug safety of patients. The writing highlights of overdose section of labeling for prescription drug required by CFDA, FDA and EMA are described. 11 typical cases are selected from the labeling drafts submitted to CFDA CDE for registration, and current problems of the section in process of drug registration of our country are analyzed. That lack of basic content is the main problem is found. Taking this as a lesson and avoiding these problems is of greater advantage to standardization of drug labeling and itseffective supervision.

Key words: prescription drug; labeling; overdose; drug administration; case analysis

处方药说明书是重要的沟通工具, 关系到药品的正确使用与患者的用药安全; 需要用清楚而有益的方式, 向医护人员提供安全和有效用药必需的详细处方资料^[1]。处方药说明书[药物过量]项目主要介绍该药品过量引起的急性毒性反应、中毒剂量和救治措施。药物过量往往会引起严重的毒性反应, 甚至危及生命。不言而喻该项目关系到患者的安危, 应引起足够重视。本文首先介绍我国、美国食品药品监督管理局(FDA)和欧盟药品管理局(EMA)对处方药说明书[药物过量]项目撰写要点的要求; 然后以此为标准, 从报送到国家食品药品监督管理总局药审中心(以下简称“药审中心”)的说明书样稿中选取 11 个典型案例, 分析目前我国药品注册报送的说明书样稿存在的问题, 从正反两方面阐述如何写

好说明书该项目, 期望对说明书撰写者有帮助, 也对说明书监管有益。

1 [药物过量]撰写要点

1.1 我国的要求

我国“化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则^[2]”规定“[药物过量]详细列出过量应用该药品可能发生的毒性反应、剂量及处理方法。未进行该项实验且无可靠参考文献的, 应当在该项下予以说明。”

2004 年, 药品审评中心曾拟定“化学药品、生物制品说明书指导原则(第二稿)”, 该指导原则虽然没有正式公布实施, 但有重要参考价值。该指导原则要求: [药物过量] 本项应对急性药物过量的症状、体征和实验室阳性发现进行描述, 同时应提供

收稿日期: 2015-02-09

作者简介: 萧惠来, 男, 教授, 研究方向为药品审评。E-mail: penglai8051@aliyun.com

治疗的一般原则。本项内容应尽量依据人体研究数据。如果没有可利用的人体数据,可采用适宜的动物和体外试验数据。本项应提供下述特定信息:与药物过量有关的症状、体征和实验室检查阳性发现;与用药相关的并发症(如,器官毒性或延迟性酸中毒)。与毒性或致死性相关的体液中的药物浓度;生理状态改变对药物排泄的影响,如尿液 pH 值;影响药物量效关系的因素,如耐受性。与药物过量症状有关的单药剂量或可能致命的单药剂量。药物是否能经透析或其他血液净化方法清除。推荐在药物过量时采用一般治疗措施和支持重要器官功能的特殊措施,如有效的解毒剂、催吐、洗胃和强制性利尿等。

1.2 FDA 的要求

FDA《美国联邦法规》21 篇 201 部分第 57 节(21CFR201.57)^[3]规定,[药物过量]该项应以人的数据为依据。如果得不到人的数据,适当的动物和体外数据也可采用。应提供下列具体资料:

同药物过量有关的体征、症状和实验室发现;用药可能出现的并发症(如,器官毒性或延迟性酸中毒);与毒性或死亡有关的生物分泌物中的药物浓度;影响药物排泄的生理变量(如,尿液 pH 值);影响药物剂量反应关系的因素(如,耐受性)。如果适用于药物过量,在“临床药理学”项中提供的药动学资料在这也可引用;可能与药物过量症状有关的单次给药量和可能威胁生命的单次给药量;药物是否可透析;推荐的一般治疗程序和支持生命功能的具体措施(如,已证实有效的解毒药、洗胃、强迫利尿或每个毒物控制中心采用的常规措施)。这些建议应以获得的具体药物数据或药理学相关药物的经验为依据。不应提供缺乏具体药物或药物类别数据的不可靠的建议。

1.3 EMA 的要求

EMA“产品特性概要指导原则(SmPC)”^[4]要求:[药物过量]根据所有可获得的信息(包括患者意外摄入、误用和自杀企图),描述不同剂量药品的急性症状和体征以及可能的后遗症。考虑所有有关证据,描述人过量的处理,如,监测或使用特殊的激动剂/拮抗剂、解毒剂或增加药品排除的方法,如透析消除。然而,不应该有任何其他药品的推荐剂量(如解毒剂),因为可能引起与其他产品 SmPC 的矛盾。如果合适,应描述基于遗传因素的对抗措施。

特殊人群的附加资料 对特殊人群(如老年人、

肾功能不全患者、肝功能损害患者、合并其他疾病等)的特殊观察说明。如果有特殊的儿科考虑,应该设一个标题为“儿科人群”的小项。特别要提示儿童摄入可致命药品/制剂规格的特有剂量。

2 典型案例分析

本文从近年来在我国注册申报的处方药说明书样稿中收集了 53 例不符合我国“化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则”^[2]基本要求的案例。这些案例包括多种临床应用类别的药物,如抗菌药、抗肿瘤药、心血管系统用药、神经和精神系统用药、呼吸系统用药和免疫系统用药等。包括新药申请、仿制药申请、进口药品申请、补充申请和再注册申请,几乎囊括了所有药品注册申报的类别。其中新药申请 12 例、仿制药生产申请 18 例、补充申请 17 例。进口药和国产药各 20 和 33 例,涉及国内 12 个省和直辖市;进口药不乏大型跨国公司产品。

下文按照处方药说明书[药物过量]项目的主要内容,分毒性反应、中毒剂量和救治措施 3 类分别叙述典型案例的问题。每类首先介绍存在的共同问题,然后列举典型案例加以详细说明。每个案例首先列出注册报送的说明书样稿[药物过量]的相关内容,然后在讨论中分析存在的具体问题,多数还给出经药审中心审核后修改的结果。

2.1 毒性反应

毒性反应描述不符合要求的处方药说明书样稿有 32 例,占不合格样稿总数的 60%;其中存在的问题又分为人体研究数据不合格和动物实验数据不完善两个方面。

2.1.1 人体研究数据不合格 在报送的样稿中,不符合要求的人体研究数据共 24 例,占不合格样稿总数的 45%。这类案例存在的主要问题表现为没有提供人体研究数据(14 例,占不合格样稿的 26%)、中毒表现描述不真实、不完整、不具体和没有及时更新。

案例 1 盐酸美金刚片

[药物过量] 对症治疗。(笔者按:这就是申报该项目的全部内容)

讨论 没有提供临床中毒表现。经药审中心审核后,补充了下列有关中毒表现的内容:“从临床研究和上市后经验中获得的药物过量经验有限。症状:较大的药物过量(每天分别服用 200 mg 和 105 mg,共服用 3 天),出现的以下任一症状:疲倦、虚弱和/或腹泻或无症状。在服药低于 140 mg 或剂量不详

的患者中,出现中枢神经系统(混乱、睡意、嗜睡、眩晕、兴奋、攻击行为、幻觉和步态异常)和/或胃肠道反应(呕吐和腹泻)。药物过量最极端的个案中,患者服用了总量达 2 000 mg 的美金刚后出现中枢神经反应(昏迷 10 天,其后出现复视及兴奋)。患者接受了对症治疗及血浆除去法治疗。患者治愈后未遗留永久性后遗症。另有一例严重药物过量患者同样生还并被治愈。患者口服了高达 400 mg 的美金刚,服药后出现中枢神经系统反应(包括不安、精神病性症状、视幻觉、惊厥前兆、嗜睡、木僵和意识障碍)。”

案例 2 注射用奥沙利铂

[药物过量] 药物过量尚无解毒剂可供使用。出现用药过量时,不良反应会加剧,应开始血液学监测,并进行对症治疗。

讨论 没有提供临床中毒表现。经药审中心审核后,补充了下列有关中毒表现的内容:“除血小板减少外,过量使用奥沙利铂的预期并发症包括超敏反应、骨髓抑制、恶心、呕吐、腹泻和神经毒性。目前,已有几例有关过量使用奥沙利铂的病例报告。其中观察到的不良反应为:4 级血小板减少($< 25\,000/\text{mm}^3$)不伴出血、贫血、感觉神经病变(如感觉异常、感觉迟钝、喉痉挛和面部肌肉痉挛)、胃肠道系统反应(如恶心、呕吐、口腔炎、肠胃气胀、腹胀和 4 级肠梗阻)、4 级脱水、呼吸困难、哮喘、胸部疼痛、呼吸衰竭、严重心动过缓以及死亡。”

案例 3 尼洛替尼胶囊

[药物过量] 尚无药物过量的病例报告。当过量发生时,应密切观察患者并给予适当的支持治疗。

讨论 早在 2010 年 6 月 FDA 公布的本品说明书就有“已有过量报告”的描述,而本次 2011 年补充申请申报中仍称“尚无药物过量的病例报告”。经药审中心审核后,改为:“已有药物过量的病例报告,有人将不明剂量的尼洛替尼胶囊与酒精和其他药物一起吞服,结果导致中性粒细胞减少、呕吐和困倦。当过量发生时,应密切观察患者并给予适当的支持治疗。”

案例 4 芬太尼透皮贴剂

[药物过量] 症状 芬太尼过量时表现为其药理作用的延伸,最严重的影响为呼吸抑制。治疗……

讨论 中毒表现描述不完整。经药审中心审核后改为:“症状 芬太尼过量时表现为其药理作用的延伸,最严重的影响为呼吸抑制。芬太尼过量的症

状包括呼吸困难或呼吸表浅,疲乏、极度瞌睡或镇静状态,不能正常思考、说话或行走,感觉虚弱、眩晕或意识模糊。”

2.1.2 动物实验数据不完善 在没有可利用的人体数据情况下,又没有提供适宜的动物试验数据或动物试验数据不具体,则不符合有关要求。在报送的样稿中,这类案例共有 8 例,占不合格样稿总数的 15%。

案例 5 注射用亚胺培南西司他丁钠

[药物过量] 尚无有关处理本品治疗过量的特殊资料。亚胺培南/西司他丁钠盐可通过血液透析清除,但在剂量过大时这种措施对处理本品药物过量是否有用尚不得而知。

讨论 在没有提供人体毒性资料情况下,又没有提供动物试验的资料,而原研厂说明书中提供了下列有关动物的资料^[5]:“在小鼠给与 751 到 1359 mg/kg,研究了亚胺培南-西司他定钠(比例 1:1)的静脉注射的急性毒性。给药后 45 min 内迅速产生共济失调和出现阵挛性惊厥。所有剂量组在 4~56 分钟内出现死亡。大鼠 771~1583 mg/kg,给药后 5~10 分钟内出现本品的静脉注射的急性毒性。在所有剂量组,雌鼠活动减少、呼吸缓慢、死前上睑下垂伴有阵挛性惊厥;在雄鼠,所有剂量水平可见上睑下垂而在除最低剂量(771 mg/kg)外,都出现震颤和阵挛性惊厥。在另外的大鼠研究中,在所有最低剂量(550 mg/kg)雌鼠出现共济失调、呼吸缓慢和活动减少;死前出现阵挛性惊厥。雄鼠在所有剂量出现震颤,在两个最高剂量(1 130 和 1 734 mg/kg)可见阵挛性惊厥和上睑下垂。给与 771~1734 mg/kg,在 6 和 88 分钟之间发生死亡。”

2.2 中毒剂量

没有提供毒性反应剂量的 43 有个,占不合格样稿总数的 81%,可见这类问题比较突出。

案例 6 秋水仙碱片

[药物过量] 过量时的临床症状:急性—通常发生在急性过量后的 24~72 小时,发热:可能是过量的最早症状……

讨论 没有提供中毒剂量,而 FDA 核准的同品种说明书中详细描述了中毒剂量,内容如下:“秋水仙碱引起明显毒性的确切剂量不清楚。仅服用 7 mg,超过 4 天,即可引起死亡,而服用超过 60 mg 的患者却幸免于死。服用过量秋水仙碱 150 例患者回顾发现,低于 0.5 mg/kg 不引起死亡,但往往呈

现轻度中毒,如,胃肠道症状;0.5到0.8 mg/kg有较严重的反应,如,骨髓抑制;超过0.8 mg/kg的患者100%死亡。”^[6]

案例7 卡马西平片

[药物过量] 体征和症状 过量引起的体征和症状,主要发生在中枢神经系统、心血管系统、呼吸系统等。……

讨论 没有提供中毒剂量。经药审中心审核后增加下列内容:“已知的最小致死剂量:成人3.2 g(一名24岁的女性死于心脏停搏,一名24岁的男性死于肺炎和缺氧性脑病);儿童4 g(一名14岁的女孩死于心脏停搏)、1.6 g(一名3岁的女孩死于吸入性肺炎)。首发体征和症状在1~3小时后出现。”

2.3 救治措施

救治措施不符合要求的共25例,占不合格样稿总数的47%。主要表现为没有提供救治措施(7例,占不合格样稿总数的13%)、没有提供透析或其他血液净化方法(7例)、处理方法不完善、救治方法太抽象不具体、没有及时更新、描述不清和不真实。

案例8 茶碱缓释片

[药物过量] 药物过量可以出现惊厥、甚至昏迷,应立即就医进行处理。

讨论 没有提供具体的救治原则。经药审中心审核后改为:“药物过量可以出现惊厥、甚至昏迷。出现茶碱中毒症状后,首先要减量或停药,给予对症处理和支持疗法。纠正低血钾,以稳定病人心血管和神经系统功能。内服活性炭可减少药物吸收,加快茶碱的清除。如中毒症状严重,对症治疗无效时,要采用血液透析方法,迅速降低血浓度。”

案例9 氢溴酸西酞普兰片

[药物过量] 毒性…… 治疗 对于西酞普兰,尚无已知的特殊解毒药。应给与对症及支持治疗。应考虑使用活性炭、有渗透作用的泻药(如,硫酸钠)和胃排空。如果出现意识障碍,则应该对患者进行气管插管。监测ECG和生命体征。患有充血性心力衰竭/缓慢性心律失常的患者、已使用延长QT间期的合并药物的患者、或者存在代谢异常(如,肝损伤)的患者,如果过量使用本品,最好进行ECG监测。

讨论 没有提供透析或其他血液净化方法的资料。而FDA批准的同品种说明书中提供了下列相关资料:“过量的处理 建立和维持通畅的气道,保证充分换气和供氧。应考虑洗胃使胃排空并给与

活性炭。建议在一般对症和支持治疗同时,严密观察以及监测心脏和生命体征。由于西酞普兰分布容积大,强迫利尿、透析、血液灌流和换血不可能有益。没有针对本品的特效解毒药。在处理药物过量中,应考虑可能涉及多种药物。医生应考虑与毒物中心联系,了解任何过量治疗的追加信息。”^[7]

案例10 盐酸美金刚片

[药物过量] 对症治疗。

讨论 没有提供具体救治措施。经药审中心审核后增加了下列相关内容“处理:对症治疗。对中毒或药物过量没有专门的解毒剂。标准临床程序包括去除活性成分,如洗胃、活性炭(防止潜在的肠肝循环)、尿酸化功能、如必要进行强制利尿。如果出现全身性的中枢神经系统(CNS)过度刺激的症状和体征,应考虑进行谨慎的对症治疗。”

案例11 丁丙诺菲透皮贴剂

[药物过量] 症状:…… 治疗:从病人的皮肤除去所有贴剂,建立并维持一通畅的呼吸气道,协助和控制呼吸并保持足够的体温和体液平衡。可使用氧气,进行输液,使用加压药和采取其他的支持性措施。特定的阿片类拮抗剂,如纳洛酮,可能拮抗丁丙诺啡的作用。纳洛酮静脉注射的剂量在5至12 mg范围之内,纳洛酮的起效可能在30分钟或更长的时间。保持良好的通风比纳洛酮的治疗更重要。

讨论 提供的治疗措施不够具体与完善。经药审中心审核后修改为:“用药过量治疗 在用药过量的情况下,如有必要,首先应重新建立一个维持一通畅的呼吸气道,用于协助或控制呼吸。采用其他支持性措施(包括吸氧、给予血管升压类药物)以治疗循环性休克和肺水肿等症状,心脏骤停或心律失常将需要给予加强型生命支持技术治疗。纳洛酮对丁丙诺啡产生的呼吸抑制可能无任何逆转作用。在治疗丁丙诺啡用药过量期间,高剂量纳洛酮的极限值是10~35 mg/70 kg,纳洛酮起效可能会延迟30分钟或更长时间。还可以使用盐酸多沙普仑(一种呼吸兴奋剂)。立即去除本品,因为预计逆转作用持续时间将小于本品丁丙诺啡的作用持续时间,小心监测直至患者重新建立可靠的自主呼吸。即使在症状改善期间,仍然需要进行医疗监测,因为还存在继续从皮肤中吸收丁丙诺啡的延长作用的可能性。去除本品之后,12小时内(范围是10~24小时)丁丙诺啡的平均浓度大约降低50%,表观终末半衰期为26小时。由于表观终末半衰期较长,需要

对患者进行监测或治疗至少 24 小时。对阿片类药物产生身体依赖性的个体中,给予阿片受体拮抗剂可能增强急性戒断症状。戒断症状的严重性取决于心理依赖程度和拮抗药物的剂量。如果决定使用阿片受体拮抗剂治疗身体依赖性患者的严重呼吸抑制症状,则在开始时应小心给予拮抗剂,随后逐渐增加的剂量应小于拮抗剂常用剂量。”

3 结语

注册报送的说明书样稿[药物过量]存在的主要问题是该项目的中毒表现、中毒剂量和救治措施 3 个基本内容的缺失,尤其是中毒剂量缺失最多见(占本文样本的 81%)。其次是没有说明透析或其他血液净化方法的治疗效果。其他问题是中毒表现和救治措施描述不真实、不完整、不具体和没有及时更新。一个品种上述 3 项基本内容的两项或 3 项都不符合要求的现象也时有发生。这些问题波及临床应用和注册申报的多种类别。这也从一个侧面反映药品说明书撰写者对[药物过量]项目不够重视。

药品说明书[药物过量]项关系到患者的安危甚至生命,药品生产厂商应按照国家法规,参考 FDA 和 EMA 的有关规定和指导原则认真起草和修订,及时为预防、诊断和救治药物过量,提供丰富、可靠而真实的资料。建议药品监管部门加强相关法规建设,尽快制定和公布该项目的撰写细则并加大监管力度,以确保用药者安全。

参考文献

- [1] 王玉珠, 萧惠来. 处方药说明书中[适应症]项目的撰写要点和实例分析 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(1): 17-22.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则 [EB/OL]. (2006-05-10) [2015-01-17]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0055/10528.html>.
- [3] Administrative Committee of the Federal Register. 21 CFR 201.57 [EB/OL]. (2013-04-01) [2015-02-05]. 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] EMA. Guideline on summary of product characteristics (SmPC) [EB/OL]. (2009-01-12) [2015-02-05]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000254.jsp&mid=W00b01ac058008c34c.
- [5] Merck. The prescribing information for PRIMAXIN I.V. (imipenem and cilastatin for injection) [EB/OL]. (2009-08-26) [2015-02-05]. http://www.accessdata.fda.gov/drug_satfda_docs/label/2009/050587s072,050630s0351bl.pdf.
- [6] AR Holding Co Inc. The prescribing information for Colcrys (colchicine, USP) tablets for oral use [EB/OL]. (2009-07-30) [2015-02-05]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022351bl.pdf.
- [7] Forest Labs. The prescribing information for Celexa (citalopram hydrobromide) tablets [EB/OL]. (2012-12-03) [2015-02-05]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020822s0431bl.pdf.