

## 【 审评规范 】

## 中美两国氟喹诺酮类药物说明书更新的比较分析

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:** 收集并比较美国食品药品监督管理局 (FDA) 和我国国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 网站公布的、从 2008 年至今有关更新氟喹诺酮类药物说明书安全性信息的指令。结果发现我国发布的该方面指令较 FDA 的次数少, 涉及品种和内容均少于 FDA, 提示我国应加强和加速氟喹诺酮类药物和其他上市药品说明书的更新工作。

**关键词:** 氟喹诺酮类药物; 说明书; 更新; 指令; 国家食品药品监督管理总局; 美国食品药品监督管理局

**中图分类号:** R956.13      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-6376(2016)06-0919-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.06.002

## Comparative analysis on update of drug labels of fluoroquinolones in China and the United States

XIAO Hui-lai

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

**Abstract:** The directives on updated safety information of fluoroquinolones label issued on the FDA and CFDA websites from 2008 to date are collected and compared. Compared with FDA, the number of directives is less, the involving drugs are less and the content is less also in our country are found. It is suggested that the update of the postmarketing drug label should be strengthened and accelerated in our country.

**Key words:** fluoroquinolones; label; update; directive; CFDA; FDA

本文从美国食品药品监督管理局 (FDA) 和我国国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 网站, 收集了 2008 年至今公布的要求更新氟喹诺酮类药物说明书安全性信息的指令并加以比较分析, 目的是寻找两者的差异, 以便改进我国氟喹诺酮类药物和其他上市药物说明书的更新工作, 为合理用药保驾护航。

### 1 FDA 说明书的更新

本文收集到 FDA 网站从 2008 年至今有关氟喹诺酮类药物说明书更新的指令主要有下列 5 次。一般每份指令尽可能介绍指令所依据的新安全信息及其 FDA 的确认、要求修订的说明书内容并以 LEVAQUIN® (强生公司生产的左氧氟沙星口服制剂和注射剂) 为例, 说明生产厂家根据 FDA 指令所做的具体修订。采用这种叙述方式的目的是对 FDA 主动要求生产厂家更新说明书的全程有较深

入和具体的了解。

#### 1.1 FDA 2008 年要求增加有关肌腱炎和肌腱断裂的黑框警告

**1.1.1 增加黑框警告的依据和通知<sup>[1]</sup>** 虽然以前已把肌腱炎和肌腱断裂风险增加的警告加到氟喹诺酮类药物说明书中。然而, FDA 对医学文献和提交给 FDA 的不良事件报告系统 (AERS) 的上市后不良事件的当前评价, 确认氟喹诺酮类肌腱炎和肌腱断裂的严重报告仍以与以前类似的数字或更高的数字增加。

其肌腱炎和肌腱断裂最常累及跟腱, 而且跟腱断裂可能需要手术修复。肩袖、手、肱二头肌和拇指肌腱炎与肌腱断裂的也有报告。在 60 岁以上的患者中, 同时服用皮质类固醇药物的患者和肾脏、心脏或肺移植的, 发生氟喹诺酮类药物相关肌腱炎

收稿日期: 2015-09-19

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

和肌腱断裂的风险明显增加。跟腱断裂可在氟喹诺酮类药物使用期间或结束治疗后出现,已有长达完成治疗后数月出现的病例报告。跟腱断裂是严重的不良事件,通过合理使用氟喹诺酮类药物、选择患者和仔细监测,可避免或降低发生频率或严重性。为此,FDA在2008年7月8日通知全身用氟喹诺酮类抗菌药物生产商必须在说明书中增加黑框警告(相当于我国药品说明书中的警示语),说明在使用全身用氟喹诺酮类药物(片剂、胶囊、注射剂)的患者,发生肌腱炎和肌腱断裂风险增多的信息并且必须制定和分发给患者用药指南。用药指南是美国供患者用的说明书。如果FDA认定某些资料对预防严重不良效应必不可少,通过已知的产品严重副作用资料可告知患者用药决策或患者对用药说明的依从性对其有效性至关重要,将强制性要求药品生产商提供患者用的用药指南<sup>[2]</sup>。增加的黑框警告和用药指南要加强已经包含在氟喹诺酮类药物说明书中的现有的警告信息。

通知还指出氟喹诺酮类药物与肌腱炎和肌腱断裂风险增加相关。在60岁以上、在肾脏、心脏和肺移植受者以及合用类固醇治疗的患者,这种风险进一步增加。医生应告知患者,在肌腱疼痛、肿胀或炎症体征首次出现时,应停用氟喹诺酮类药物,避免运动和使用受累部位,并应立即同医生联系,改用非氟喹诺酮类抗菌药物。治疗或预防感染选用氟喹诺酮类药物,应限于证明或非常怀疑细菌所致的适应症。

**1.1.2 增加黑框警告的实例** 遵照FDA上述通知,LEVAQUIN<sup>®</sup>说明书<sup>[3]</sup>相关内容修订结果如下,除增加黑框警告外,还修订了警告和注意事项(5)[编号(5)是所有FDA核准的药品说明书的固定序号,下同]以及老年用药(8.5)的内容。

新增加了黑框警告,其内容为“警告:氟喹诺酮类药物(包括LEVAQUIN<sup>®</sup>),在所有年龄组,都与肌腱炎和肌腱断裂风险增加相关。这种风险在老年患者(通常超过60岁)、在使用皮质类固醇类药物的患者以及肾脏,心脏或肺移植的患者中进一步增加[见警告和注意事项(5.1)]。”

修订了原警告和注意事项(5)部分的肌腱作用(5.4)小节并将其提升为警告和注意事项(5)的首位小节,并将其更名为“肌腱病变和肌腱断裂(5.1)”,更新后该小节的内容为:“氟喹诺酮类药物(包括LEVAQUIN<sup>®</sup>)在所有年龄组都与肌腱炎和肌

腱断裂风险增加相关。这种不良反应最经常累及跟腱并且跟腱断裂可能需要手术修复。在肩袖、手、肱二头肌、拇指和其他肌腱部位的肌腱炎和肌腱断裂也已有报道。通常在年龄超过60岁的老年患者、服用皮质类固醇药物的患者以及肾脏、心脏或肺移植的患者发生肌腱炎和肌腱断裂的风险进一步增加。除了年龄和使用糖皮质激素之外的因素,包括剧烈的体力活动、肾功能衰竭和既往肌腱疾病(如类风湿关节炎),可单独增加肌腱断裂的风险。在没有上述危险因素使用氟喹诺酮类药物的患者,也已报告出现肌腱炎和肌腱断裂。肌腱断裂可以发生在治疗期间或完成治疗后,甚至直至完成治疗后数个月。如果患者发生肌腱疼痛、肿胀、炎症或断裂,应停用LEVAQUIN<sup>®</sup>。在首次出现肌腱炎或肌腱断裂体征时,应建议患者休息并建议同他们的医生联系,改用非喹诺酮类抗菌药[见不良反应(6.3);患者咨询信息(17.3)]。”

更新了老年用药(8.5)小节,更新后的内容为“老年患者在使用氟喹诺酮类药物(如LEVAQUIN<sup>®</sup>)时,发生严重肌腱损害(包括肌腱断裂)的风险增加。在合用皮质类固醇激素治疗的患者,这种风险进一步增加。肌腱炎和肌腱断裂可累及跟、手、肩或其他肌腱部位,并且肌腱断裂可以发生在治疗期间或完成治疗后,甚至直至完成治疗后数个月。在给老年患者,特别是用皮质类固醇激素的患者处方LEVAQUIN<sup>®</sup>时应谨慎。如果出现任何肌腱炎或肌腱断裂的症状,应告知患者这种潜在的副作用,并建议停用LEVAQUIN<sup>®</sup>和同医生联系[见黑框警告;警告和注意事项(5.1);不良反应(6.3)]。”

## **1.2 FDA 2011 年要求增加重症肌无力恶化安全性信息**

**1.2.1 增加重症肌无力恶化的通告<sup>[4]</sup>** FDA药品评价与研究中心(CDER)2011年2月发布,已批准氟喹诺酮类药物说明书安全性的变更,将新的安全信息——氟喹诺酮相关重症肌无力恶化的风险,加到已批准的7种品牌药的说明书黑框警告、警告和注意事项(5)和不良反应(6)中。

**1.2.2 增加重症肌无力恶化的实例<sup>[5]</sup>** 遵照FDA通告,LEVAQUIN<sup>®</sup>说明书增加了下列内容。

黑框警告增加了下列内容:“氟喹诺酮类药物(包括LEVAQUIN<sup>®</sup>),可使重症肌无力患者的肌无力恶化。有重症肌无力病史的患者,应避免使用LEVAQUIN<sup>®</sup>[见警告和注意事项(5.2)]。”

警告和注意事项(5)增加了重症肌无力恶化(5.2)小节,其内容为:“氟喹诺酮类药物(包括LEVAQUIN<sup>®</sup>)有神经肌肉阻断活性,可使重症肌无力患者的肌无力加重。上市后的严重不良事件(包括死亡、需要通气支持)与重症肌无力患者使用氟喹诺酮相关。有重症肌无力病史的患者,应避免使用LEVAQUIN<sup>®</sup>[见不良反应(6.3);患者咨询信息(17.3)]。”

### 1.3 FDA 2013年要求更新警告和注意事项中有关外周神经病变的内容

1.3.1 更新警告和注意事项的依据和通报<sup>[6]</sup> 周围神经病变是已明确的氟喹诺酮类药物的风险并已在2004年加到所有全身用(口服和注射)氟喹诺酮类药物说明书的警告或警告和注意事项中。周围神经病变的风险在这些产品的用药指南中也有描述。但FDA仍持续收到外周神经病变的报告,即使在这种不良反应加到氟喹诺酮类药物说明书之后。FDA最近对AERS数据库评价结果表明,虽然在每种销售的全身用氟喹诺酮类药物的说明书中描述了周围神经病变的风险,但是没有充分地说明其潜在的快速发作和永久性损害。

最近的AERS评价评估了2003年1月1日和2012年8月1日期间报告的有残疾后果的氟喹诺酮相关周围神经病变的病例。该评价表明,氟喹诺酮类药物的使用与致残的外周神经病变之间持续相关。然而,因为AERS是自发的报告系统,周围神经病变的发病率,特别是暴露于这些药物患者的永久性损害无法计算。开始氟喹诺酮类药物治疗后周围神经病变的发作迅速,往往在数天内发作。在一些患者中,尽管氟喹诺酮类药物停用一年多,症状仍持续存在。尽管出现神经症状,一些患者还继续使用氟喹诺酮类药物。FDA还没有确定产生周围神经病变的任何特定的危险因素。周围神经病变似乎与治疗持续时间或患者年龄无关。

为此,FDA在2013年8月15日药物安全通报中发布,FDA已要求生产厂商更新所有氟喹诺酮类抗菌药物的药品说明书警告/注意事项以及警告和注意事项部分和用药指南,以更好地描述外周神经病变的严重副作用。外周神经病变的风险只见于口服或注射氟喹诺酮类药物。尚不清楚用于耳和眼的该类药物的外用制剂,是否与这种风险相关。

通告还指出,如果患者出现周围神经病变的症状,应停用氟喹诺酮类药物并且患者应改用其他非

氟喹诺酮类抗菌药物,除非氟喹诺酮类药物继续治疗获益大于风险。周围神经病变是一种臂或腿上发生的神经紊乱。症状包括疼痛、烧灼感、麻刺感、麻木感、无力以及轻触觉、疼痛或温度、身体位置感变化。它可在氟喹诺酮类药物治疗期间的任何时间出现并可在停药后持续数月至数年或是永久存在。使用氟喹诺酮类药物的人出现任何周围神经病变症状,都应立刻告诉他们的医护人员。

1.3.2 更新警告和注意事项的实例<sup>[7]</sup> 遵照FDA的上述要求,LEVAQUIN<sup>®</sup>说明书更新了外周神经病变(5.8)小节,其内容如下:“在接受氟喹诺酮类药物(包括LEVAQUIN<sup>®</sup>)的患者,已报告出现影响小和/或大轴突的感觉或感觉运动性轴突多神经病变,导致感觉异常、感觉迟钝、触物感痛和乏力。症状可能在开始LEVAQUIN<sup>®</sup>治疗后很快出现并且可能不可逆。如果患者出现下列神经病变症状,应立即停用LEVAQUIN<sup>®</sup>:疼痛、烧灼感、麻刺感、麻木和/或乏力或其他感觉变化,包括轻触觉、疼痛、温度、位置感和振动感[见不良反应(6),患者咨询信息(17.3)]。”

### 1.4 FDA 2016年5月要求限制适应症<sup>[8]</sup>

FDA安全性评价表明,全身使用氟喹诺酮类药物(即片剂、胶囊、注射剂)与可能同时出现的致残和潜在的永久性的严重副作用相关联。这些副作用累及肌腱、肌肉、关节、神经和中枢神经系统。因此,要求更新所有氟喹诺酮类抗菌药物的说明书和用药指南,反映这一新的安全信息。

为此,2016年5月12日FDA药物安全通报告知,在有其他治疗选择的急性鼻窦炎、急性支气管炎和单纯性尿路感染的患者,与氟喹诺酮类抗菌药物相关的严重副作用一般大于受益。对于这些适应症的患者,氟喹诺酮类抗菌药物应仅限制用于没有替代选择的患者。

### 1.5 FDA 2016年7月要求更新黑框警告、警告和注意事项和适应症

1.5.1 该要求的依据和通报<sup>[9]</sup> FDA完成了各种抗菌药物在急性细菌性鼻窦炎(ABS)、慢性支气管炎细菌性感染急性发作(ABECB)和单纯性尿路感染(UTI)患者进行的安慰剂对照临床试验的结果评价。近年做了许多这种试验,而一些ABS和ABECB试验并没有显示受益超过安慰剂。一些试验显示ABS和ABECB治疗获益以及多数试验显示单纯性UTI治疗获益,但许多接受安慰剂的患者其

感染有临床消除。作为 FDA 常规安全监测的一部分, FDA 评价了氟喹诺酮类抗菌药物相关的上市后不良反应报告, 以便重新评价氟喹诺酮类抗菌药治疗这些疾病的风险和受益。搜索 1997 年 11 月至 2015 年 5 月的 FDA 的 FAERS 数据库, 确定 178 例看似健康的患者口服了氟喹诺酮类药物治疗 ABS、ABECB 或单纯性 UTI 并产生了致残和可能不可逆的不良反应, 出现了一系列临床症状。因为很难清楚地确定报告是否是治疗 ABECB 或单纯性 UTI 这两种适应症, 除了 ABS、ABECB 和单纯性 UTI 之外, 搜索扩大到包括“支气管炎”和“尿路感染”适应症。只有报告不良反应持续时间超过 1 个月并涉及两个或多个身体系统(如, 肌肉骨骼、外周神经系统、神经精神、感官、心血管和皮肤)的患者才被纳入评价。大多数不良反应主要影响肌肉骨骼系统、外周神经系统和中枢神经系统。大多数情况下(74%)患者是 30 至 59 岁。许多患者描述了残疾如何严重影响他们的生活, 包括失业和由此导致没有健康保险、大的医疗账单、财务问题、家庭紧张或离婚。FDA 收到报告时致残不良反应平均持续时间为 14 个月, 最长达 9 年。数例报告选择的不良反应或消失或改善; 其他病例报告反应恶化或继续。这些不良反应可能是永久性的。任何类型的长期疼痛是最常见的症状, 97% 病例报告疼痛与肌肉骨骼不良反应相关。持续的神经精神不良反应因影响就业和生活质量而令人痛心。

为此, FDA 在 2016 年 7 月 26 日的 FDA 药物安全通报中宣布, FDA 已批准变更全身用(口服或注射给药)氟喹诺酮类抗菌药说明书。这些药物与肌腱、肌肉、关节、神经和中枢神经系统致残的和潜在的永久性的副作用有关, 这些副作用可同时出现在同一个患者。因此, 修改了涉及这些严重安全问题的黑框警告。除了更新黑框警告的信息外, FDA 也更新了说明书警告和注意事项部分, 补充了这些安全性问题的信息。FDA 要求同时修订了患者用药指南, 说明与这些药物相关的安全问题。

FDA 表示说明书适应症及应用部分, 应有保留用于没有其他治疗选择的 ABS、ABECB 和单纯性 UTI 患者的限制使用的新的描述。说明不应给有其他治疗选择的 ABS、ABECB 和单纯性 UTI 的患者处方全身用氟喹诺酮类抗菌药, 因为这些患者的风险大于受益。FDA 认为, 氟喹诺酮类药物(如环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星和吉米沙

星)对敏感细菌引起的严重感染(如肺炎或腹腔内感染)的治疗, 受益大于风险, 它们作为一种治疗选择是合适的。FDA 指出, 氟喹诺酮类药物通过杀灭或停止致病菌的生长起作用。像其他抗菌药物一样, 氟喹诺酮类药物不能治疗其他健康人群的病毒性感染, 如普通感冒、流感、支气管炎。

**1.5.2 落实该要求的说明书实例<sup>[10]</sup>** 遵照 FDA 上述要求对 LEVAQUIN<sup>®</sup>说明书修订的项目包括黑框警告、适应症和应用(1)、用法用量(2)与警告和注意事项(5)。

相关项目修订后结果如下:

黑框警告修订为“**警告: 严重的不良反应包括肌腱炎、肌腱断裂, 周围神经病变, 中枢神经系统作用以及重症肌无力恶化。氟喹诺酮类药物包括 LEVAQUIN<sup>®</sup>, 与致残和潜在的不可逆的严重不良反应有关, 这些不良反应可同时出现[见警告和注意事项(5.1)], 包括: 肌腱炎和肌腱断裂[见警告和注意事项(5.2)]; 周围神经病变[见警告和注意事项(5.3)]; 中枢神经系统影响[见警告和注意事项(5.4)]。在患者有任何这些严重不良反应时, 应立即停用 LEVAQUIN<sup>®</sup>并应避免使用氟喹诺酮类药物(包括左氧氟沙星)[见警告和注意事项(5.1)]。氟喹诺酮类药物(包括 LEVAQUIN<sup>®</sup>), 可使重症肌无力患者肌肉无力加重。在有重症肌无力史的患者, 应避免使用 LEVAQUIN<sup>®</sup>[见警告和注意事项(5.5)]。因为氟喹诺酮类药物(包括 LEVAQUIN<sup>®</sup>)已与严重不良反应相关联[见警告和注意事项(5.1-5.14)], 仅保留用于没有替代治疗选择患者的下列适应症: 单纯性尿路感染[见适应症和应用(1.12)]; 慢性支气管炎急性细菌性感染发作[见适应症和应用(1.13)]; 急性细菌性鼻窦炎[见适应症和应用(1.14)]。**”

适应症和应用(1)中, 单纯性尿路感染(1.12)小节修订为“LEVAQUIN<sup>®</sup>用于治疗大肠埃希菌、肺炎克雷伯杆菌或腐生葡萄球菌所致单纯性尿路感染(轻、中度)。因为氟喹诺酮类药物(包括 LEVAQUIN<sup>®</sup>)已与严重不良反应[见警告和注意事项(5.1-5.15)]相关联, 并且因为一些患者的单纯性尿路感染是自限性的, 所以保留 LEVAQUIN<sup>®</sup>用于治疗没有替代治疗选择的单纯性尿路感染患者。”慢性支气管炎急性细菌性感染发作(1.13)小节修订为“LEVAQUIN<sup>®</sup>适用于治疗甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、

副流感嗜血杆菌或卡他莫拉菌所致的 ABECB。因为氟喹诺酮类药物（包括 LEVAQUIN<sup>®</sup>）已与严重不良反应[见警告和注意事项（5.1-5.15）]相关联，并且一些患者的 ABECB 是自限性的，所以保留 LEVAQUIN<sup>®</sup> 用于治疗没有其他治疗选择的 ABECB。”急性细菌性鼻窦炎：5 d 和 10~14 d 治疗方案（1.14）小节修订为“LEVAQUIN<sup>®</sup>适用于治

疗肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌所致的 ABS[见临床研究（14.4）]。因为氟喹诺酮类药物（包括 LEVAQUIN<sup>®</sup>）已与严重不良反应相关联[见警告和注意事项（5.1-5.15）]，并且一些患者的 ABS 为自限性的，所以保留 LEVAQUIN<sup>®</sup> 用于治疗没有其他治疗选择的 ABS”。

用法用量（2）中的表 1 修订为：

表 1 肾功能正常的成年患者的剂量

Table 1 Dosage in adult patients with normal renal function

| 感染类型                      | 每 24 h 剂量/mg | 疗程/d  |
|---------------------------|--------------|-------|
| 吸入性炭疽（暴露后），成人和儿童患者 >50 kg | 500          | 60    |
| 儿科患者 <50 kg 和 ≥6 个月       | 见下表 2 (2.2)  | 60    |
| 瘟疫，成人和儿童患者 >50 kg         | 500          | 10~14 |
| 儿科患者 <50 kg, ≥6 个月        | 见下表 2 (2.2)  | 10~14 |
| 复杂性尿路感染（cUTI）或急性肾盂肾炎（AP）  | 750          | 5     |
| 复杂性尿路感染（cUTI）或急性肾盂肾炎（AP）  | 250          | 10    |
| 单纯性尿路感染                   | 250          | 3     |
| 慢性支气管炎急性细菌性感染急性发作（ABECB）  | 500          | 7     |
| 急性细菌性鼻窦炎（ABS）             | 750          | 5     |
|                           | 500          | 10~14 |

警告和注意事项（5）中，致残和潜在的不可逆的严重不良反应，包括肌腱炎和肌腱断裂、周围神经病变和中枢神经系统影响（5.1）小节修订为“氟喹诺酮类药物（包括 LEVAQUIN<sup>®</sup>）已与不同身体系统致残的和潜在的不可逆的严重不良反应相关联。这些不良反应可在同一患者同时出现。常见的不良反应包括肌腱炎、肌腱断裂、关节痛、肌痛、周围神经病变和中枢神经系统影响（幻觉、焦虑、抑郁、失眠、严重头痛和意识模糊）。这些反应可在开始左氧氟沙星治疗后数小时到数周内出现。任何年龄或没有预先存在的危险因素的患者都发生过这些不良反应[见警告和注意事项（5.2, 5.3, 5.4）]。在首次出现任何严重不良反应体征或症状时，应立即停用 LEVAQUIN<sup>®</sup>。另外，在曾有任何与氟喹诺酮类药物相关的这些严重不良反应的患者，应避免使用氟喹诺酮类药物（包括 LEVAQUIN<sup>®</sup>）。”

## 2 我国说明书的更新

在 CFDA 网站 2008 年至今仅查到下列 1 份有关更新氟喹诺酮类药物说明书的指令。没有查到对所有氟喹诺酮类药物说明书修订的指令。

CFDA 曾于 2012 年 12 月 31 日发布“修订左氧

氟沙星口服和注射剂说明书的通知”<sup>[11]</sup>，要求对左氧氟沙星（包括盐酸左氧氟沙星、甲磺酸左氧氟沙星、乳酸左氧氟沙星）说明书相关警示语、不良反应和注意事项等项目按照要求进行修订（见附件）。附件中附有第一三共制药（北京）有限公司左氧氟沙星口服和注射剂说明书、左氧氟沙星口服和注射剂说明书、盐酸左氧氟沙星口服和注射剂说明书、甲磺酸左氧氟沙星口服和注射剂说明书和乳酸左氧氟沙星口服和注射剂说明书。

## 3 结语

上述 FDA 与 CFDA 2008—2016 年同期指令性氟喹诺酮类药物说明书更新要求的对比显示有以下 3 点不同：（1）FDA 更新指令为 5 次，我国仅为 1 次。FDA 更新的频次多，而我国的偏少。（2）FDA 指令涉及所有 FDA 批准的氟喹诺酮类药物，包括环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星和吉米沙星等。我国发出的指令仅针对左氧氟沙星一种，而我国批准的该类药品有诺氟沙星、培氟沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、环丙沙星、洛美沙星、氟罗沙星、依诺沙星、司帕沙星、克林沙星、加替沙星、芦氟沙星、托氟沙星、那氟沙星、

司氟沙星、吉米沙星等十余种。FDA 指令涉及所有这类药物，而我国仅涉及其中的一种。(3) FDA 指令涉及的新安全性信息先后有肌腱炎和肌腱断裂、重症肌无力恶化、外周神经病变、限制适应症以及肌腱、肌肉、关节、神经和中枢神经系统致残的和永久性的副作用和这些副作用可同时出现在同一个患者。而我国的指令涉及的新安全性信息偏少。这一对比提示，我国的氟喹诺酮类药物说明书可能需要补充一些安全性信息，而且该工作刻不容缓，以确保用药者的安全。

我国药品说明书安全性信息更新缓慢不仅限于氟喹诺酮类药物，还有一定的普遍性<sup>[12-14]</sup>。为改变这种面貌，建议进一步完善药品监管部门主动要求变更说明书的法规和实施细则；同时还应加强不良反应监测和其他收集新安全性信息的工作，及时把发现的新安全性信息科学、准确地转化为修订说明书的指令，而不是停留在一般的知识宣传上。另一方面，我国规定新药“申请人应当对药品说明书和标签的科学性、规范性与准确性负责”和“申请人应当跟踪药品上市后的安全性和有效性情况，及时提出修改药品说明书的补充申请”<sup>[15]</sup>。药品生产与研发企业应遵守我国的有关法规，自觉地及时更新药品说明书安全性资料。

#### 参考文献

- [1] FDA. Information for Healthcare Professionals: Fluoroquinolone Antimicrobial Drugs [EB/OL]. (2008-08-15)[2016-09-10]. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126085.htm>.
- [2] Administrative Committee of the Federal Register. 21 CFR 208 Medication Guide for Prescription Drug Products [EB/OL]. [2014-09-01][2016-09-10]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?cfrpart=208&showfr=1>.
- [3] Janssen Pharmaceuticals. The prescribing information for LEVAQUIN [EB/OL]. (2008-10-03)[2016-09-10]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/021721s020\\_020635s57\\_020634s52\\_lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021721s020_020635s57_020634s52_lbl.pdf).
- [4] Risk of fluoroquinolone-associated Myasthenia Gravis Exacerbation February 2011 Label Changes for Fluoroquinolones [EB/OL]. (2011-03-15)[2016-09-10]. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm247115.htm>.
- [5] Janssen Pharmaceuticals. The prescribing information for LEVAQUIN [EB/OL]. (2011-02-25)[2016-09-10]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/020634s058,020635s064,021721s0251bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020634s058,020635s064,021721s0251bl.pdf).
- [6] FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA requires label changes to warn of risk for possibly permanent nerve damage from antibacterial fluoroquinolone drugs taken by mouth or by injection [EB/OL]. (2013-08-15)[2016-09-10]. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm365050.htm>.
- [7] Janssen Pharmaceuticals. The prescribing information for LEVAQUIN<sup>®</sup> [EB/OL]. (2013-08-14)[2016-09-10]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/020634s065,020635s071,021721s0321bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/020634s065,020635s071,021721s0321bl.pdf).
- [8] FDA. FDA Drug Safety Communication FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together [EB/OL]. (2016-05-12)[2016-09-10]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM500591.pdf>.
- [9] FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects [EB/OL]. (2016-07-26)[2016-09-30]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM513019.pdf>.
- [10] Janssen Pharmaceuticals. The prescribing information for LEVAQUIN<sup>®</sup> [EB/OL]. (2016-07-26)[2016-09-10]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/020634s067,020635s073,021721s0341bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020634s067,020635s073,021721s0341bl.pdf).
- [11] 国家食品药品监督管理局. 关于修订左氧氟沙星口服和注射剂说明书的通知 [EB/OL]. (2012-12-31)[2016-09-10]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1706/78151.html>.
- [12] 萧惠来. 进口药品注册报送的说明书样稿中典型案例分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(9): 727-731.
- [13] 萧惠来. 注册报送的处方药说明书样稿中警示语缺陷的典型案例分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(11): 875-880.
- [14] 萧惠来. 2012年292例化学药品说明书样稿问题分析 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(5): 796-799.
- [15] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法 [EB/OL]. (2007-07-10)[2016-09-10]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24529.html>.