

原研与国产仿制左氧氟沙星注射液说明书的对比分析

李桂丹^{1*}, 何心^{2#} (1.黑龙江中医药大学药学院, 哈尔滨 150040; 2.黑龙江省医院药学部, 哈尔滨 150036)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)25-3598-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.25.43

摘要 目的:为提高国产仿制左氧氟沙星注射液说明书的信息质量提供建议。方法:将原研左氧氟沙星注射液药品说明书与20份3种不同酸根的国产仿制左氧氟沙星注射液药品说明书中警告、适应症、用法用量、儿童用药、药物相互作用、毒理学、药理学等内容进行对比分析。结果与结论:21份药品说明书中适应症、用法用量和药动学的标注率较高,均为100%。国产仿制盐酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐左氧氟沙星注射液药品说明书警告中肌腱损伤的标注率分别为30.00%、0、33.33%,适应症中抗菌谱的标注率分别为10.00%、0、33.33%,药物相互作用的具体结果标注率分别为10.00%、0、66.67%,毒理学标注率分别为70.00%、85.71%、33.33%,均低于原研药100%的标注率。3种国产仿制左氧氟沙星注射液药品说明书用法用量、儿童用药及毒理学项目均缺少临床试验数据,药动学项目缺少肝肾功能损伤者及特殊人群药动学参数。建议左氧氟沙星注射液国产仿制药企业完善药品说明书的具体内容;药品说明书监管部门应完善对药品说明书的审批管理;医师和药师应严格按相应药品说明书的信息对照使用。

关键词 左氧氟沙星;说明书;原研药;仿制药;对比分析

Comparative Analysis of the Instructions of Original and Domestic Generic Levofloxacin Injections

LI Guidan¹, HE Xin² (1.College of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2.Department of Pharmacy, Heilongjiang Provincial Hospital, Harbin 150036, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide suggestions for improving the quality of the instructions of domestic generic Levofloxacin injections. METHODS: A set of instructions of original Levofloxacin injection and 20 sets of instructions of domestic generic Levofloxacin injections (with three kinds of acid radicals) were compared and analyzed in warning, indications, dosage and administration, medication for children, drug interactions, toxicology, pharmacokinetics, etc. RESULTS & CONCLUSIONS: The rate of recording indications, dosage and administration and pharmacokinetics among the 21 sets of instructions is high, up to 100%. Among the instructions of domestic generic Levofloxacin hydrochloride injection, Levofloxacin lactate injection and Levofloxacin mesylate injection, the rates of mentioning a tendon injury in the warning section are 30.00%, 0 and 33.33% respectively; those of recording antibacterial spectrum in the indications section are 10.00%, 0 and 33.33% respectively; those of recording the specific results of drug interactions are 10.00%, 0 and 66.67% respectively; and those of recording toxicological information are 70.00%, 85.71% and 33.33% respectively, all of which are lower than the recording rates of 100% for the instructions of original one. In the instructions of domestic generic Levofloxacin injection, there is a lack of clinical trial data in the sections of dosage and administration, medication for children and toxicology and of pharmacokinetic parameters for patients with impaired liver/kidney function and special population in the pharmacokinetics section. It is suggested that the manufacturers of domestic generic Levofloxacin injections should improve the specific contents of the instructions; the instructions regulatory authorities should improve the administration of instructions examination and approval; and doctors and pharmacists should strictly follow the instructions.

KEYWORDS Levofloxacin; Instructions; Original drug; Generic drug; Comparative analysis

左氧氟沙星为氧氟沙星的左旋体,为喹诺酮类抗菌药物,通过抑制细菌DNA旋转酶的活性而发挥抗菌作用,其抗菌活性约为氧氟沙星的2倍^[1-3],具有抗菌谱广、抗菌作用强的特点。其注射液被广泛应用于临床。目前我国市售的左氧氟沙星注射液有原研药和国产仿制药两类,国产仿制药由于制备过程药物溶解度和使用过程药物生物利用度的不同有盐酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐这3种不同酸根,其中,乳酸盐较盐酸盐和甲磺酸盐体内生物利用度高,盐酸盐中左氧氟沙星溶解度更好。三者的用药情况无本质区别,但国产仿制左氧氟沙星注射液与原研药相比其药品说明书存在很大差异。药品说明书是提供药品有效性、安全性的重要资料,是医师开具处方和药师审核处方的重要依据,具有法律作用^[4-6]。说明书数据的

缺少和差异以及内容的缺少和差异均会给临床用药带来很大的安全隐患。笔者通过对比3种不同酸根左氧氟沙星注射液国产仿制药和原研药说明书的内容,分析我国仿制药说明书撰写的不足之处,提出改进建议,以期为提高国产仿制左氧氟沙星注射液说明书的信息质量提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

在国家食品药品监督管理局数据查询系统查询左氧氟沙星注射液注册信息,时间截至2016年2月18日。共查询到112条注册文号,其中,盐酸左氧氟沙星注射液76条,乳酸左氧氟沙星注射液28条,甲磺酸左氧氟沙星注射液4条。依据不同生产厂家不同酸根的原则,通过随机程序随机收集市售的国产左氧氟沙星注射液说明书20份,其中盐酸根类10份(以下简称盐酸盐),乳酸根类7份(以下简称乳酸盐),甲磺酸根类3份(以下简称甲磺酸盐)作为国产仿制药的考察样本。原研左氧氟沙星注射液中文说明书1份,由第一三共制药(北京)有限公司提供,作为原研药的考察样本。

* 硕士研究生。研究方向:药剂学、临床药学。E-mail: 1479913169@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学、药剂学。电话: 0451-87131500。E-mail: hexinharbin@126.com

1.2 方法

对“1.1”项下的资料进行对比统计,分析警告、适应证、用法用量、儿童用药、药物相互作用、毒理学、药动学等内容的书写标注情况。

2 结果

2.1 说明书主要项目的标注情况

原研及国产仿制左氧氟沙星注射液说明书中对考察内容完全没有标注按未标注统计,其他情况按照标注统计。21份左氧氟沙星注射液说明书主要项目的标注情况见表1。

表1 21份左氧氟沙星注射液说明书主要项目的标注情况

Tab 1 The recording of key sections in the 21 sets of instructions of Levofloxacin injections

标注项目	原研		盐酸盐		乳酸盐		甲磺酸盐	
	标注数	标注率,%	标注数	标注率,%	标注数	标注率,%	标注数	标注率,%
警告	1	100	9	90.00	6	85.71	2	66.67
适应证	1	100	10	100	7	100	3	100
用法用量	1	100	10	100	7	100	3	100
儿童用药	1	100	8	80.00	6	85.71	3	100
药物相互作用	1	100	10	100	6	85.71	3	100
毒理学	1	100	7	70.00	6	85.71	1	33.33
药动学	1	100	10	100	7	100	3	100

由表1可知,“适应证”“用法用量”“药动学”这3项内容原研药和不同酸根的仿制药标注率较高、标注情况较好,而“警告”“儿童用药”“药物相互作用”“毒理学”这几项内容的标注率原研药要高于国产仿制药。

2.2 说明书各项目的详细标注情况

21份药品说明书各项目的详细标注情况见表2。

2.2.1 警告的标注差异 通过对比21份药品说明书警示的标注,发现在内容上有很大区别。由表2可知,原研药说明书警告内容标注较为详细,而国产仿制药标示内容不够全面,特别是“肌腱损伤”“老年患者慎用”这2项内容的标注率较低,有些仿制药说明书仅标注了“未进行试验或不确定”。

2.2.2 适应证的标注差异 适应证标注内容应包括感染种类、引发感染菌种、具体感染治疗疗程。由表2可知,原研药说明书的适应证标注内容更加详细,不仅细分了感染种类,还说明了造成感染的具体菌种和具体感染治疗疗程。虽然国产仿制药说明书中感染种类的标注率均为100%,但具体菌种及具体感染治疗疗程标注率均较低。

2.2.3 用法用量标注差异 用法用量标注内容应该包括临床试验数据、用药频次、滴注时间限制、肾功能正常用药说明、儿童用药调整、肾功能不全用药说明等。由表2可知,原研药的说明书中分为肾功能正常患者的剂量和疗程、儿科患者的剂量和疗程、肾功能不全患者的剂量调整,按照肾功能水平细化了给药的剂量和疗程,并详细写明了各情况用量的临床试验数据。而国产仿制药说明书只简单标注了成人的给药剂量,缺少特殊人群的剂量调整数据。另外,原研药说明书标注了每日1次的给药频次,并标注了滴注限制时间;而国产仿制药说明书标注的给药频次为每日2次的概率较高,有些说明书并未标注滴注限制时间。

2.2.4 儿童用药标注差异 由表2可知,原研药说明书标注了导致儿童肌肉骨骼疾病的临床分析数据。此外,原研药说明书中标注了用于儿科吸入性炭疽(暴露后)患者,并未对儿童应用此药进行全面禁止。而国产仿制药关于此项内容的标注仅少数说明书给出动物实验数据,并未给出临床试验数据,还有些只标注了“对小儿的安全性尚未确立”,未给出临床试验结果和动物实验结果,全面否定了儿童用药。

2.2.5 药物相互作用标注差异 相互作用应列出与该药产生

表2 21份药品说明书各项目的详细标注情况

Tab 2 The recording in details of all sections in the 21 sets of instructions

标注内容	详细内容	原研		盐酸盐		乳酸盐		甲磺酸盐	
		标注数	标注率,%	标注数	标注率,%	标注数	标注率,%	标注数	标注率,%
警告	严禁食品、饲料加工	1	100	2	20.00	0	0	1	10.00
	肌腱损伤	1	100	3	30.00	0	0	1	33.33
	老年患者慎用	1	100	6	60.00	6	85.71	1	33.33
	未进行试验或不确定	0	0	2	20.00	0	0	0	0
适应证	感染种类	1	100	10	100	7	100	3	100
	引发感染菌种	1	100	1	10.00	0	0	1	33.33
	具体感染治疗疗程	1	100	1	10.00	0	0	1	33.33
	用法用量	临床试验数据	1	100	0	0	0	0	0
	用药频次每日1次	1	100	1	10.00	0	0	1	33.33
	滴注时间限制	1	100	6	60.00	5	71.43	2	66.67
	肾功能正常用药说明	1	100	1	10.00	0	0	1	33.33
	儿童用药调整	1	100	1	10.00	0	0	1	33.33
	肾功能不全用药说明	1	100	1	10.00	0	0	1	33.33
	儿童用药	临床数据	1	100	0	0	0	0	0
	动物实验	1	100	7	70.00	5	71.43	3	100
	用于吸入性炭疽	1	100	1	10.00	0	0	1	33.33
	尚未确立禁用或未书写	0	0	3	30.00	2	28.57	0	0
	药物相互作用	相互作用的药物	1	100	10	100	6	85.71	3
	详细的相互作用结果	1	100	1	10.00	0	0	2	66.67
	合并用药注意	1	100	10	100	6	85.71	3	100
	毒理学	动物实验	1	100	7	70.00	6	85.71	1
	临床试验	1	100	0	0	0	0	0	0
	药动学	吸收参数	1	100	10	100	7	100	3
	分布情况	1	100	10	100	7	100	3	100
	代谢情况	1	100	10	100	7	100	3	100
	排泄情况	1	100	10	100	7	100	3	100
	肾功能损害者药动学参数	1	100	6	60.00	0	0	1	33.33
	肝功能损害者药动学参数	1	100	6	60.00	0	0	1	33.33
	特殊人群药动学参数	1	100	5	50.00	0	0	1	33.33

相互作用的药物,并说明相互作用的结果及合并用药的注意事项。由表2可知,原研药与国产仿制药说明书中均标注了与其相互作用的药物,但是原研药说明书标注的药物更加全面,还标注了药物具体的相互作用结果,而国产仿制药说明书对具体的作用结果标注率均较低。在3种酸根注射液中,甲磺酸盐产品说明书对具体作用结果标注率相对较高。

2.2.6 毒理学标注差异 药物的毒理学研究内容应该包括动物实验说明、临床试验说明等。由表2可知,原研药说明书中标注了关于此药毒理学研究的动物实验和临床试验结果;而国产仿制药说明书中缺少临床试验数据,有些标注了动物实验数据,还有一些完全没有标注此项内容。在3种酸根注射液中,乳酸盐产品说明书对动物实验的标注率较高。

2.2.7 药动学标注差异 药动学参数不仅应包括药物的吸收、分布、代谢、排泄过程的重要动力学参数,还应包括药物在肝肾功能损害者体内的动力学参数、特殊人群体内的动力学参数。由表2可知,原研药说明书从吸收、分布、代谢、排泄、肾脏损害、肝脏损害、特殊人群这些方面均标注了各情况下药动学参数,而国产仿制药说明书中对肾脏损害、肝脏损害、特殊人群药动学参数标注率均较低。

3 讨论与分析

3.1 说明书考察项目的标注

说明书中警告、适应证、用法用量、儿童用药、药物相互作用、毒理学、药动学等内容是体现说明书信息质量的重要内容。国外药品说明书的标注很重视这些内容,特别是儿童用

药和毒理学研究关乎患者的生命安全,标注应更加详细。药品说明书是临床治疗用药的指导性文件,因此其文字表述必须严谨、准确^[7],但国产仿制药与原研药相比,这些内容的标注还存在差距。建议应通过进一步的研究来完善国产仿制左氧氟沙星注射液说明书标注的内容,提高说明书的信息质量。

3.2 警告的标注

“警示语”是对药品严重不良反应及其潜在的安全性问题的警告,一般包括药品禁忌、注意事项及剂量过量等需提示用药人群特别注意的事项。有该方面内容的,应当在说明书标题下以醒目的黑体字注明^[8]。原研药说明书警告内容标注较为详细,大大提高了用药的安全性,而国产仿制药说明书标注内容不够全面,增加了用药风险。

3.3 适应证的标注

原研药说明书的适应证标注更加详细,为临床医师和药师遴选药物提供了重要参考。而国产仿制药说明书的适应证范围标注更加广泛,例如原研药中并没有标注适用于败血症,而江苏某厂家国产仿制药说明书中标注了适用于败血症。这种不具体、广泛的标注会造成原研药与仿制药适应证的混淆,会导致抗菌药物的滥用。目前,我国抗生素的滥用情况比较严重^[9-10],这种适应证标注的不具体会加剧此药的耐药性。为避免抗生素的滥用,国产仿制药说明书应重视适应证范围的标注,增加具体的抗菌谱。

3.4 用法用量的标注

原研药说明书中按照肾功能水平细化了给药的剂量和疗程,并详细说明了各情况用量的临床试验数据,给出了循证医学数据,提高了药物应用的安全性和有效性。而国产仿制药说明书只简单标注了成人的给药剂量,缺少特殊人群的剂量调整数据。另外,原研药标注了每日1次的给药频次,而大多数的国产仿制药说明书标注的给药频次为每日2次。给药频次的不同会造成医师应用药物的混淆,不利于临床安全合理用药。

3.5 儿童用药的标注

儿童患者的用药安全在我国医药保健工作中占有重要地位^[11]。左氧氟沙星注射液原研药说明书标注了导致儿童肌肉骨骼疾病的临床分析数据,证明了左氧氟沙星有导致儿童肌肉骨骼疾病的风险。而国产仿制药关于此项内容的标注并未给出数据说明,全面否定了儿童用药。儿童作为一特殊群体,由于其生长发育过程中的特殊性,其用药的安全性和有效性也一直备受关注^[12],对于此项内容,循证医学的临床试验数据结果很重要。国产仿制药说明书应加强此项内容的完善,监管部门应加强儿童用药临床数据的监管审批。

3.6 药物相互作用的标注

左氧氟沙星注射液原研药与国产仿制药的说明书均标注了与其相互作用的药物。药品说明书中提供的药物相互作用信息对指导临床正确联合用药起着关键作用,其缺失或阐述不完整将给临床用药带来困难^[13]。此项内容未标注的企业应该关注此项内容的标注;监管部门应该加强此项内容的审核批准管理,提高审核标准。

3.7 毒理学的标注

毒理学研究包括临床毒理学和非临床毒理学研究。左氧氟沙星注射液原研药的说明书通过大量的数据结果说明此药的毒性情况,为临床用药提供了循证医学的证据。而国产仿制药说明书中缺少此项意义重大的内容,使临床医师和药师无法全面评估此药的用药风险。毒理学研究关乎患者生命安全,应该引起重视。

3.8 药动学的标注

左氧氟沙星注射液原研药的说明书标注了各情况下药动学参数,而国产仿制药说明书只简单地标注了药动学参数。

药动学参数是个体化给药的主要参考依据,没有具体的药动学参数,对于特殊人群及肝肾功能损害者的个体化给药将无法顺利进行。

4 结语

4.1 国产仿制左氧氟沙星注射液说明书存在的问题

不同酸根的国产仿制左氧氟沙星注射液说明书与原研药对比,在警告、适应证、儿童用药、毒理学方面均存在差异,包括给药频次与原研药不一致、缺少儿童用药临床试验数据和毒理学临床试验数据、适应证中缺少抗菌谱的说明。这些问题会对临床用药造成很大的潜在危险,存在用药安全隐患。

4.2 对于国产仿制药企业的建议

药品生产企业应自觉提高药品说明书的信息质量,参照原研药说明书完善仿制药说明书的具体内容,加强临床试验数据和毒理学资料的管理,完善说明书中的临床试验内容,重视临床数据的真实性和可靠性,跟踪调查临床使用情况。对于抗菌药物给予具体的抗菌谱说明,为临床用药提供更方便利用的循证医学证据。

4.3 对于监管部门的建议

为了加强我国仿制药与原研药说明书的一致性管理,使我国仿制药说明书更具科学性和安全性、更加规范化,药品监管部门应该加强对我国仿制药说明书的审批管理,严格按照相关制度审批仿制药说明书,完善法律制度,提高审核标准,特别对临床试验数据和毒理学的监管应更加严格。

4.4 对于医护人员的建议

医师和药师应严格按相应药品说明书的信息对照使用,在使用过程中发现内容有缺少时应向药品生产企业反馈。

参考文献

- [1] 单爱莲,赵桂元,钱思源.左氧氟沙星不良反应的国内外文献个案调查与分析[J].中国临床药理学杂志,2012,28(3):212.
- [2] 胡琰,胡健.注射用头孢曲松钠与左氧氟沙星注射液的配伍稳定性考察[J].中国药房,2015,26(5):617.
- [3] 伍彬.左氧氟沙星临床应用研究进展[J].中国药业,2010,19(3):61.
- [4] 张蔚.门诊超药品说明书用药的调查分析[J].中国医院用药评价与分析,2010,10(2):186.
- [5] 黄少燕,朱俊峰,谢晓露.我院67份滴眼液说明书标注项的调查与分析[J].中国药房,2015,26(13):1868.
- [6] 任晓东,张龙,魏友霞,等.药品说明书的歧义现象及解决对策[J].中国药房,2015,26(22):3150.
- [7] 陈华彪.30组同成分不同厂家或规格注射剂药品说明书调查分析[J].中国药房,2015,26(10):1437.
- [8] 洪兰,朱俊怡.国内外药品说明书和标签管理中有关警示语的比较研究[J].中国药房,2014,25(33):3161.
- [9] 李福长,刘梨平.我国抗生素滥用现状及对策[J].临床合理用药杂志,2014,7(9):175.
- [10] 罗伟华.浅析我国抗生素滥用的现状及对策研究[J].北方药学,2013,10(11):85.
- [11] 张丹,李根,陈夏静,等.我院儿童适用药品的说明书标注信息的调查与分析[J].中国药房,2015,26(22):3153.
- [12] 夏东胜.我国药品说明书儿童用药标示问题分析及风险控制建议[J].中国医院药学杂志,2014,34(22):1946.
- [13] 龚海虹,林志强.原研与国产仿制抗菌药物药品说明书的对比分析[J].中国药房,2015,26(1):141.

(收稿日期:2016-03-21 修回日期:2016-07-08)

(编辑:余庆华)