

国产与原研注射用头孢曲松钠药品说明书对比分析[△]

夏旭东^{1*}, 张雨², 杨雪¹, 夏明¹, 刘伟³, 李文武^{1#} (1.河南省食品药品评价中心, 郑州 450004; 2.郑州铁路职业技术学院药理学系, 郑州 450052; 3.郑州大学药学院, 郑州 450001)

中图分类号 R954 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)28-4025-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.28.41

摘要 目的:探讨国产注射用头孢曲松钠药品说明书的问题和不足,为药品监管部门、药品生产企业完善说明书内容管理提供参考。方法:选取齐鲁制药有限公司官方网站的英派琦说明书作为国产注射用头孢曲松钠药品说明书的代表,选取上海罗氏制药有限公司官方网站的罗氏芬说明书作为原研注射用头孢曲松钠药品说明书,对二者的结构和内容进行对比分析。结果:二者在说明书修订日期、成分、适应证、用法用量、不良反应、禁忌、注意事项、药物相互作用、警告等的结构基本一致,但内容上国产药说明书在特殊人群用药、不良反应描述、药物相互作用等方面没有原研药说明书描述的全面和详细。结论:建议药品监督管理部门及时督促相关制药企业修订药品说明书,落实相关法律规定,进一步规范、完善注射用头孢曲松钠说明书,特别是安全性信息;制药企业应强化第一责任人意识,承担相应法律规定和社会责任,主动收集药品上市后安全性信息,及时更新完善说明书内容,加强管理国产药说明书在不良反应、注意事项、药物相互作用、禁忌等方面的内容。

关键词 注射用头孢曲松钠;药品说明书;国产药;原研药;对比

Comparison and Analysis of the Instructions of Domestic and Original Ceftriaxone Sodium for Injection
XIA Xudong¹, ZHANG Yu², YANG Xue¹, XIA Ming¹, LIU Wei³, LI Wenwu¹ (1.Henan Food and Drug Reevaluation Center, Zhengzhou 450004; 2.Dept. of Pharmacy, Zhengzhou Railway Vocational and Technical College, Zhengzhou 450052, China; 3.College of Pharmacy, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for improving instruction contents by drug administration departments and pharmaceutical production enterprises through finding the problems and deficiencies of the instructions for domestic Ceftriaxone sodium for injection. METHODS: The instructions of Yingpaiqi were selected from Qilu Pharmaceutical Co., Ltd. website as the representative of domestic Ceftriaxone sodium for injection; the instructions of Rocephin were selected from Shanghai Roche Pharmaceutical Co., Ltd. website as the representative of original drugs. They were analyzed comparatively in terms of structure and content. RESULTS: The structure of domestic instruction was similar to that of original one in respects of revision date, components, indication, usage and dosage, ADR, contraindication, precautions, drug interaction, warning, etc.; but in content, some aspects of the domestic instruction, such as drug use of special population, ADR, drug interaction, were not provided a rather complete description. CONCLUSIONS: It is suggested that drug administration departments should timely urge relevant pharmaceutical enterprises to revise drug instructions and implement relevant laws and regulations and further standardize and improve the instructions of Ceftriaxone sodium for injection, especially the relevant safety information; pharmaceutical enterprises should strengthen the awareness of first responsibility and undertake relevant legal liability and social responsibility, collect drug safety information actively, update the content of instruction and strengthen the content management in terms of ADR, precaution, drug interactions, contraindication and so on.

KEYWORDS Ceftriaxone sodium for injection; Instruction; Domestic drug; Original drug; Comparison

药品说明书是载明药品重要信息的法定文件,是选用药品的法定指南,也是医师、药师、护师和患者治疗用药时的科学依据,还是药品生产、流通部门向医药卫生人员和人民群众宣传介绍药品特性,指导合理、安全用药和普及医药知识的主要媒介^[1]。目前,相同成分与给药途径的国产药与原研药说明书存在一定差异,体现在原研药说明书信息全面、详实,而国产药品说明书相对简单,部分安全性信息缺失或不全^[2-3]。笔者通过对国产与原研注射用头孢曲松钠药品说明书的对比分

析,发现国产注射用头孢曲松钠药品说明书的问题和不足,为药品监管部门、药品生产企业完善说明书内容提供参考。

1 注射用头孢曲松钠概述

注射用头孢曲松钠是第三代头孢菌素类抗生素,属国家基本药物和工伤医保甲类品种^[4],具有抗菌作用强、抗菌谱广、半衰期长(6~8 h)等优点,在临床中应用广泛,成为抗感染的理想药物。但其引发的不良反应/事件(ADR/ADE)也日益增多。2008年7月10日国家药品不良反应监测中心通报了注射用头孢曲松钠引起严重过敏反应情况^[5]。近几年国家药品不良反应监测中心发布的《国家药品不良反应监测年度报告》中,注射用头孢曲松钠的ADR/ADE报告数均排名靠前。

2 国内外上市批准情况

注射用头孢曲松钠原研药于1985年3月12日在美国批准

△ 基金项目:河南省科技攻关计划项目(No.142102310075)
* 主管药师,硕士。研究方向:药品安全性监测。E-mail: hnad-rxxd@163.com
通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:药械安全性监测。E-mail: hnadrlww@163.com

上市,原研公司为美国霍夫曼罗氏制药有限公司,商品名为罗氏芬。本文选取上海罗氏制药有限公司官方网站的罗氏芬说明书作为注射用头孢曲松钠原研药品说明书。

在国家食品药品监督管理局数据查询系统(<http://app1.sfda.gov.cn/datasearch/face3/dir.html>)查询注射用头孢曲松钠注册信息,时间截至2016年4月12日,共查询到321条注册文号,涉及生产企业107家^[6]。齐鲁制药有限公司是中国大型综合性现代化制药企业,科研实力较强,其注射用头孢曲松钠,商品名“英派琦”于2007年即核准上市。因此本文选取“英派琦”的说明书作为国产注射用头孢曲松钠药品说明书的代表。

3 说明书对比分析

查询齐鲁制药有限公司官方网站的英派琦说明书^[7],与上海罗氏制药有限公司官方网站的罗氏芬说明书^[8]进行对比分析,以期发现异同。

3.1 说明书修订日期

根据原国家食品药品监督管理局2006年颁布的《药品说明书和标签管理规定》^[9]以及同年颁布的《关于印发化学药品和生物制品说明书规范细则的通知》^[10],对企业修改药品说明书的相关规定为:药品生产企业应当主动跟踪药品上市后的安全性、有效性情况,需要对药品说明书进行修改的,应当及时提出申请修改;并且药品说明书核准日期和修改日期应当在说明书中醒目标示;修改日期为此后历次修改的时间;按时间顺序逐行书写。

对比发现,罗氏芬“说明书修订日期”项,核准日期:2006年11月26日,修改日期:2007年03月13日、2007年11月09日、2009年11月16日、2011年09月01日、2013年01月22日、2013年11月07日、2015年07月16日、2015年12月01日。英派琦的“说明书修订日期”项,核准日期:2007年02月28日,修改日期:2011年10月01日。

3.2 成分与适应证

罗氏芬与英派琦二者成分皆为头孢曲松钠,无其他辅料,二者“适应证”项主要内容基本一致,主要用于对本品敏感致病菌所致的感染,如呼吸道感染、尿路感染、胆道感染、腹腔感染、盆腔感染、皮肤软组织感染、骨和关节感染、败血症、脑膜炎、淋病等以及手术期感染预防。但罗氏芬说明书还提及可用于治疗肺炎、耳鼻喉、生殖系统感染以及播散性莱姆病(早、晚)。

3.3 用法用量

3.3.1 用法 给药途径差异:罗氏芬有3种,分别为肌内注射、静脉注射、静脉滴注;英派琦有2种,分别为肌内注射、静脉给药(仅静脉滴注)。

溶剂差异:肌内注射,罗氏芬溶剂仅为1%盐酸利多卡因,而英派琦为灭菌注射用水、氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液或1%盐酸利多卡因。静脉给药,除都可用氯化钠溶液、葡萄糖溶液作溶剂外,罗氏芬还可用6%葡聚糖注射液、6%~10%羟乙基淀粉静脉注射液作为溶剂。

3.3.2 用量 针对不同年龄段的人群以及需特殊用药指导的人群,罗氏芬规定的用药剂量更为详细,如对新生儿、婴儿及12岁以下儿童分别给出用药剂量;针对老年人用药作出说明;针对联合用药作出说明;针对脑膜炎、莱姆病、术前预防用药等作出专门剂量规定等。而英派琦则在上述几方面无描述或描述不足。

3.4 不良反应

罗氏芬与英派琦的“不良反应”项均包含消化道反应、实验室血液学检查异常、皮肤反应、罕见副反应、局部副作用等。但英派琦“不良反应”项缺少口腔炎、舌炎、粒细胞减少、溶血性贫血、肝肾功能异常、过敏性皮炎、荨麻疹、水肿、肝脏转氨酶升高、血肌酐增高、生殖道霉菌病、伪膜性肠炎及凝血

障碍、肾脏沉积等描述。

3.5 禁忌

二者说明书均指出:对头孢菌素类抗生素过敏者禁用。但罗氏芬说明书还指出不得用于高胆红素血症的新生儿和早产儿的治疗;如果新生儿需要(或预期需要)使用含钙的静脉输液包括静脉输注营养液治疗,则禁止使用本品。

3.6 注意事项

罗氏芬与英派琦注意事项共计14项,其中涉及罗氏芬13项、英派琦7项。二者共同项包括:给药前需进行过敏试验提示、涉及交叉过敏反应的提示、有胃肠道疾病史者用药提示、与含钙剂或含钙产品合并用药的提示、使用本品期间测定尿糖的提示等。此外,罗氏芬还对致溶血性贫血、致艰难梭菌性腹泻、新生儿使用、长期治疗监测全血细胞数、致胰腺炎、与相关药品联用、配制后存放时间及温度等进行提示;而英派琦没有提及。罗氏芬与英派琦说明书注意事项对比见表1。

表1 罗氏芬与英派琦说明书注意事项对比

Tab 1 Comparison on precaution of instructions between Rocephin and Yingpaiqi

注意事项	罗氏芬	英派琦
给药前进行过敏试验	√	√
交叉过敏反应	√	√
致溶血性贫血	√	
致艰难梭菌性腹泻	√	
胃肠道疾病史者慎用	√	√
严重肝损害或肝硬化者调整剂量	√	√
不得与含钙溶液混合或同时使用	√	√
不应用于可能发展为脑黄疽的新生儿(尤其是早产儿)	√	
长期治疗监测全血细胞数	√	
致胰腺炎	√	
对诊断的干扰,以酶法测定尿糖	√	√
禁止联用氨基糖苷类、万古霉素、氟康唑以及氨基糖苷类抗生素	√	
配制后溶液存放时间及温度	√	
哺乳期妇女慎用		√

注:“√”代表说明书中有相应内容

Note: the marker “√” means that there is corresponding content in the instructions

3.7 药物相互作用

罗氏芬与英派琦在用药期间和以后数天内应避免饮酒和服含乙醇的药物、禁止在静脉输液中加入红霉素、四环素、两性霉素B、血管活性药(间羟胺、去甲肾上腺素等)、苯妥英钠、氯丙嗪、异丙嗪、维生素B族、维生素C等方面描述一致。此外,罗氏芬还专门对与氯霉素合用有拮抗作用、不得与哈特曼氏以及林格氏等含钙的溶液混合或同时使用、与氨基糖苷类、万古霉素、氟康唑以及氨基糖苷类抗生素具不相容性等进行了提示。罗氏芬与英派琦说明书中药物相互作用项对比见表2。

表2 罗氏芬与英派琦说明书中药物相互作用项对比

Tab 2 Comparison on drug interactions of instructions between Rocephin and Yingpaiqi

药物相互作用	罗氏芬	英派琦
应用本品期间和以后数天内,应避免饮酒和服含乙醇的药物	√	√
与氯霉素合用有拮抗作用	√	
不得与哈特曼氏以及林格氏等含钙的溶液混合或同时使用	√	
与氨基糖苷类、万古霉素、氟康唑以及氨基糖苷类抗生素具不相容性	√	
在静脉输液中,禁止加入红霉素、四环素、两性霉素B、血管活性药(间羟胺、去甲肾上腺素等)、苯妥英钠、氯丙嗪、异丙嗪、维生素B族、维生素C等	√	√
本品的配伍禁忌药物较多,应单独给药	√	√

注:“√”代表说明书中有相应内容

Note: the marker “√” means that there is corresponding content in the instructions

3.8 警告

二者说明书警告语一致,皆为:“本品不能加入哈特曼氏以及林格氏等含钙的溶液中使用。本品与含钙剂或含钙产品合并用药有可能导致致死性结局的不良事件。”

4 讨论

4.1 说明书修订

药品说明书应根据品种安全性、有效性信息进行及时的更新才能更好地指导临床合理用药。对比显示,罗氏芬自核准之日起,共修改说明书8次;而英派琦自核准之日起仅修改1次,其修改频率远远低于罗氏芬。分析其原因,一是国内制药企业一般不重视产品仿制后的相关安全性研究,对上市后的不良反应监测和安全性信息收集相对滞后;二是我国药品说明书没有统一标准和强制管理措施^[1]。

4.2 用法用量

针对肌肉注射和静脉注射,罗氏芬与英派琦的溶剂选择范围略有差异。罗氏芬肌肉注射溶剂仅为1%盐酸利多卡因。针对不同年龄段人群及特殊人群用药剂量,罗氏芬则规定得更为详细,特别是对新生儿、婴儿及12岁以下儿童的用药剂量规定。这体现出原研药企业对上市前临床试验阶段不能覆盖的特殊人群,在上市后进行了持续的用药监测与分析研究。而国内制药企业在这方面行动相对滞后,对特殊人群用药数据的收集不足,甚至即便原研药说明书对该部分内容作了修改调整,仿制药说明书也没能及时跟进修改和完善。

4.3 不良反应

药品不良反应是药品安全性的重要体现,其描述越详细,越利于医师和患者提前采取措施规避或减少不良反应的发生,越有利于用药安全。与罗氏芬相比,英派琦说明书中“不良反应”项描述不够全面和详细。这种情况在大多数仿制药上面均有体现,分析其原因,一方面与国内制药企业对药品说明书和上市后安全性监测认识不到位有关,另一方面也与相关法律制度落实不到位有关。在《药品不良反应报告和监测管理办法》中明确指出“药品生产企业应当对收集到的药品不良反应报告和监测资料进行分析、评价,并主动开展药品安全性研究”^[11];需要对药品说明书进行修改的,应当及时提出申请修改^[10]。而现实情况是不少国内制药企业对药品说明书中安全性信息修改、完善意识淡薄,对不良反应监测意义认识不到位,对监测数据分析评价能力不足^[12-14]。

4.4 其他安全性信息

其他安全性信息如禁忌、注意事项、药物相互作用等,英派琦均没有罗氏芬陈述详尽。

此外,笔者还对收集到的国内其他制药企业注射用头孢曲松钠药品说明书进行对比发现,国内制药企业注射用头孢曲松钠药品说明书普遍存在着内容相对简单、安全性信息阐述不够或缺失等问题。这值得药品监督管理部门和国内制药企业给予重视,并及时进行修改、完善。需要提醒的是,虽然原研药企业在安全性、有效性研究及上市后安全监测等方面做了许多的工作,但不等于仿制药与原研药具有相同的效价与药动学参数、一致的用药安全边界以及相同的市场地位^[15]。

5 结语

药品说明书是药品最基本、最重要的信息源,具有医学和法律上的意义^[16]。通过对比国产与原研注射用头孢曲松钠药品说明书发现,国产注射用头孢曲松钠药品说明书在特殊人群用药、不良反应描述、药物相互作用等方面均没有原研药说明书描述得全面和详细。而这些内容是医师安全、合理用药的重要参考依据,如果这些项目内容不准确、不全面、缺乏指导价值,则可能造成药物的误用、滥用,甚至会增加ADR/ADE

的发生率。《国家药品不良反应监测年度报告》中注射用头孢曲松钠近几年的ADR/ADE报告数较多,其原因不能排除与药品说明书相关信息不全或缺失、对临床用药指导不到位有关。建议药品监督管理部门及时督促相关制药企业修订药品说明书,落实相关法规规定,进一步规范、完善注射用头孢曲松钠药品说明书,特别是安全性信息;制药企业应强化第一责任人意识,承担相应法律规定和社会责任,主动收集药品上市后安全性信息,及时更新完善说明书内容,加强管理国产药说明书在不良反应、注意事项、药物相互作用、禁忌等方面的内容。

参考文献

- [1] 吴余昌,徐德宇. 85份药品说明书信息缺陷的分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2014,14(12):1150.
- [2] 李天平,张志勇. 国内外非洛地平片药品说明书的对比分析[J]. 中国药房,2010,21(24):2291.
- [3] 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.
- [4] 百度百科. 注射用头孢曲松钠[EB/OL]. [2016-04-12]. <http://baike.baidu.com/link?url=TGU26IUeM9LKhl0OB-DV1RCc0SfhczBqlbFSecWKg-tl3h7wNIs2qGhr3cjs8-kt7uStbAkd3RbChc4ss0AWV-a>.
- [5] 国家药品不良反应监测中心. 警惕头孢曲松钠的严重过敏反应、头孢曲松钠临床使用中应注意的问题[EB/OL]. (2008-12-16) [2016-04-12]. http://www.cdr-adr.org.cn/xxbt_255/ypblfyxxbt/200812/t20081216_2814.html.
- [6] 国家食品药品监督管理总局. 注射用头孢曲松钠[EB/OL]. [2016-04-12]. <http://app1.sfda.gov.cn/datasearch/face3/base.jsp>.
- [7] 齐鲁制药有限公司. 注射用头孢曲松钠说明书[EB/OL]. [2016-04-12]. http://www.qilu-pharma.com/products_detail/&productId=59.html.
- [8] 上海罗氏制药有限公司. 注射用头孢曲松钠说明书[EB/OL]. [2016-04-12]. http://www.roche.com.cn/content/dam/roche_china/zh_CN/pdf/product/rocephin-CMO.pdf.
- [9] 国家食品药品监督管理局. 药品说明书和标签管理规定[EB/OL]. (2006-03-15) [2016-04-12]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24522.html>.
- [10] 国家食品药品监督管理局. 关于印发化学药品和生物制品说明书规范细则的通知[EB/OL]. (2006-05-10) [2016-04-12]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/10528.html>.
- [11] 国家食品药品监督管理总局. 药品不良反应报告和监测管理办法[EB/OL]. (2011-05-04) [2016-04-12]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/62621.html>.
- [12] 孙骏,魏臻,李明. 药品生产企业建立药品不良反应报告和监测管理制度的现状及思考[J]. 中国药物警戒,2014,11(1):8.
- [13] 樊迪. 加强药品生产企业药品不良反应监测的思考[J]. 中国药房,2012,23(42):3937.
- [14] 余超,高菁,周鹏,等. 江西省药品生产企业人员对药品不良反应监测认知情况的调查分析[J]. 中国药房,2014,25(12):1073.
- [15] 张继敏,平江. 我国药品说明书存在的问题[J]. 中国药物经济学,2013(7):400.
- [16] 谢璠,李光明. 药品包装与说明书中的用药安全隐患分析[J]. 临床合理用药杂志,2013,6(6):83.

(收稿日期:2016-01-25 修回日期:2016-09-01)

(编辑:余庆华)