

国产克林霉素磷酸酯注射液药品说明书项目标注的调查^Δ

周 鹏^{1*},王 娇²,崔 岚^{1#}(1.昆明医科大学第二附属医院,昆明 650101;2.昆明医科大学海源学院,昆明 650106)

中图分类号 R954;R978.1;R195 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)27-3748-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.27.02

摘要 目的:为进一步规范国产克林霉素磷酸酯注射液的药品说明书提供参考。方法:根据《药品说明书和标签管理规定》《化学药品和生物制品说明书规范细则》等对2006年1月—2015年12月批准上市的国产克林霉素磷酸酯注射液药品说明书中各项内容进行调查和统计,并对不同批准文号药品说明书内容差异较大的项目进行重点分析。结果:所收集的25份克林霉素磷酸酯注射液药品说明书中,临床试验项目标注率为0,有效期项目标注率为44%,老年患者用药项目标注率为68%,药物过量项目标注率为76%,其余项目标注率均为100%。内容差异较大的项目主要是特殊人群用药、用法用量、不良反应、有效期、贮藏条件和注意事项。结论:国产克林霉素磷酸酯注射液药品说明书差异较大,部分内容不准确、不全面,缺乏科学性,可能会导致临床误用,给患者增加用药风险。建议国内生产企业参考国外原研药品说明书,进一步对药品说明书的内容加以修订、补充和完善;药品监督管理部门应加强对药品说明书的监管。

关键词 克林霉素磷酸酯注射液;药品说明书;调查分析

Investigation of the Item Labeling in the Instructions of Domestic Clindamycin Phosphate Injection

ZHOU Peng¹, WANG Jiao², CUI Lan¹ (1. The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China; 2. Haiyuan College of Kunming Medical University, Kunming 650106, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide reference for the instructions of domestic Clindamycin phosphate injection. **METHODS:** The contents in the instructions of domestic Clindamycin phosphate injection approved the listing from Jan. 2006 to Dec. 2015 were statistically investigated according to Regulation for Drug Package Inserts and Label Management and Regulatory Guidelines for Chemicals and Biologicals, and the items with great differences in different approval number were analyzed comparatively. **RESULTS:** The labeling rate of clinical experiment in the collected 25 instructions of domestic Clindamycin phosphate injection was 0, the labeling rate of validity was 44%, the labeling rate of use for elderly patients was 68%, the labeling rate of overdosage was 76%, and the labeling rate of others was 100%. The items with great differences were mainly special populations, usage and dosage, adverse reactions, validity, storage conditions and precautions. **CONCLUSIONS:** There are great differences in instructions of domestic Clindamycin phosphate injection, some items are inaccurate, incomplete and lack of scientificity, which may result in irrational drug use in patients and increase the risk of medication. It is suggested that the domestic enterprises should modify and perfect the contents of the instructions of domestic Clindamycin phosphate injections referring to the instructions of foreign brand name drug; and the drug regulatory department should strengthen the monitoring of drug instructions.

KEYWORDS Clindamycin phosphate injection; Drug instruction; Investigation and analysis

药品说明书是国家食品药品监督管理部门批准的法定文书,其内容完整性、规范性直接影响到药品能否被正确使用,在医学和法律上均具有重要意义。2006年,原国家食品药品监督管理局颁布了《药品说明书和标签管理规定》^[1]和《化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则》^[2](二者以下简称《规范细则》),目的在于规范药品说明书的内容和格式,使其更具准确性、科学性,以便更好地指导合理用药。本研究通过收集和调查国家食品药品监督管理部门批准上市的国产克林霉素磷酸酯注射液的药品说明

书,对比和分析不同批准文号药品说明书各项目之间的差异,并评估相关用药风险,以期为进一步规范国产克林霉素磷酸酯注射液的药品说明书提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

克林霉素磷酸酯注射液相关药品批准信息来源于国家食品药品监督管理局(CFDA)网站^[3]。克林霉素磷酸酯注射液药品说明书来源:(1)药品说明书原件;(2)药品生产企业官方网站;(3)MCDEX合理用药信息支持系统2014(四川美康医药软件研究开发有限公司,软件版本2.2.11.0)。

1.2 调查方法

以“克林霉素磷酸酯注射液”为关键词,在CFDA网站进入数据查询-药品-国产药品栏目进行搜索,结果共查询到118条记录(数据截至2015年12月7日)。收集2006年1月—2015年12月国家食品药品监督管理部门批准上市的克林霉素磷酸酯

^Δ 基金项目:“十二五”国家科技支撑计划课题(No.2013BAI06B04)

* 药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:0871-63402592。E-mail:zp198852209@sina.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:0871-63402929。E-mail:clyjs@163.com

注射液的批准文号、规格、生产企业等信息,并调查和统计每个批准文号药品说明书的各项内容,全部录入Excel表。根据《药品管理法》^[1]、《药品说明书和标签管理规定》和《规范细则》,对收集的全部克林霉素磷酸酯注射液药品说明书中各项目标注的完整性进行分析,并对不同批准文号药品说明书内容差异较大的项目进行重点分析。

2 结果

2.1 克林霉素磷酸酯注射液药品说明书各项目标注的完整性

共查询获得25个批准上市的国产克林霉素磷酸酯注射液批准文号,规格4种,生产企业19家。对收集的25份克林霉素磷酸酯注射液药品说明书进行统计和分析,结果显示,“有效期”“老年患者用药”“药物过量”等项目有不同程度的缺失,“临床试验”项目全部缺失,详见表1。

表1 25份克林霉素磷酸酯注射液药品说明书各项目标注的完整性

Tab 1 The integrity in items of 25 instructions of domestic Clindamycin phosphate injection

药品说明书项目	标注,份	标注率,%
药品名称	25	100
成分	25	100
性状	25	100
规格	25	100
批准文号	25	100
生产企业	25	100
适应证	25	100
用法用量	25	100
不良反应	25	100
贮藏	25	100
有效期	11	44
药动学	25	100
儿童用药	25	100
孕妇及哺乳期妇女用药	25	100
老年患者用药	17	68
药物相互作用	25	100
药物过量	19	76
临床试验	0	0
药理毒理	25	100
包装	25	100
执行标准	25	100
禁忌	25	100
注意事项	25	100

2.2 克林霉素磷酸酯注射液药品说明书内容差异较大的项目

对25份克林霉素磷酸酯注射液药品说明书内容差异较大的项目进行重点分析,详见表2(同一企业不同规格的克林霉素磷酸酯注射液药品说明书无差异,差异主要体现在不同企业的药品说明书之间)。

3 讨论

3.1 特殊人群用药

3.1.1 孕妇及哺乳期妇女用药 25份药品说明书对孕妇及哺乳期妇女用药均有标注,但详细程度差异较大,其中8份仅简单标注为“孕妇及哺乳期妇女使用本品应注意”。《规范细则》中指出,如果该项内容尚不清楚,应注明“尚不明确”,如无明显

表2 25份克林霉素磷酸酯注射液药品说明书内容差异较大的项目

Tab 2 Items with great differences in 25 instructions of domestic Clindamycin phosphate injection

药品说明书项目	差异分析
特殊人群用药	8份药品说明书“孕妇及哺乳期妇女用药”项目仅标注为“孕妇及哺乳期妇女使用本品应注意” 8份药品说明书无“老年患者用药”项 8份药品说明书“儿童用药”项目仅标注为“小于4岁儿童慎用”
用法用量	15份药品说明书在严重感染时的推荐用量为1.2~2.7 g/d 10份药品说明书在严重感染时的推荐用量为1.2~2.4 g/d
不良反应	8份药品说明书采用国外文献的描述:伪膜性结肠炎的发生时间可在用药初期,也可在停药后数周;本品可引起肾功能损害和血尿,极少数严重病例出现呼吸困难、过敏性休克、急性肾功能衰竭、过敏性紫癜、抽搐、肝功能异常、胸闷、心悸、寒战、高热、头晕、低血压、耳鸣、听力下降等 其余17份药品说明书无此描述
有效期	24个月(11份) 无(14份)
贮藏条件	遮光,密闭保存(15份) 遮光,密闭,在阴凉(不超过20摄氏度)处保存(10份)
注意事项	对于伪膜性结肠炎的治疗措施: 2份药品说明书描述为“先进行补充水、电解质、蛋白质;然后给甲硝唑口服,0.25~0.5 g,一日3次,无效时再选万古霉素口服0.125~0.5 g,每日4次进行治疗” 23份药品说明书描述为“如出现假膜性肠炎,可选用万古霉素0.125~0.5 g口服,一日4次进行治疗”

影响应注明“无”。该项信息较全的描述为“曾有报道静脉注射克林霉素磷酸酯0.6 g时,乳汁出现药量范围为0.7~3.8 mg/ml,可能在新生儿中产生不良反应,哺乳期妇女应禁止使用本品”。

3.1.2 儿童用药 儿童在机体解剖特点、器官功能、病理反应、神经系统及肝肾功能等方面都与成人有很大区别,处于不同阶段的儿童对药物的耐受性也是不一样的,若使用不当极易发生药物相关危害^[9]。25份药品说明书均对儿童用药进行了标注,其中8份仅简单标注为“小于4岁儿童慎用”。该项信息较全的描述为“一个月内的婴儿不宜用药。4岁以内婴儿慎用。儿童(新生儿到16岁)使用本品时应注意肝肾功能检测”。

3.1.3 老年患者用药 老年患者的组织器官及其功能随年龄增长存在生理性衰退过程,体液相对减少,脂肪增加,蛋白质合成减少,肝、肾功能也随年龄增长而衰退,药物清除率下降。在药效学方面,老年患者对药物特别敏感,因此其用药需慎重。25份药品说明书中此项的标注率为68%。该项信息较全的描述为“临床经验提示与抗生素有关的结肠炎和所见到的腹泻(由艰难梭状芽孢杆菌引起的)在老年人(>60岁)中发生较多,而且是比较严重的。因此,老年人使用本品时,应注意观察或检测这些病人所发生的腹泻”。

3.2 用法用量

用法用量是药品说明书中的核心内容,直接关系到用药安全及疗效。25份药品说明书中,15份在严重感染时推荐的用量为1.2~2.7 g/d,10份在严重感染时推荐的用量为1.2~2.4 g/d,同一药品在不同药品说明书中推荐的最大用量不尽相同,这无疑会给医师用药带来不便甚至困惑。调查还发现,同一生产企业不同规格的克林霉素磷酸酯注射液使用同一份药品说明书,给临床应用留下很大隐患,使用时稍有不慎就有可

能把剂量搞错。《规范细则》中明确提出:应特别注意药品用量与规格的关系,多种规格的药品使用一张药品说明书较易在用药剂量上发生混淆,增加临床用药的风险^[6-7]。

3.3 不良反应

25份药品说明书中均提到局部反应、胃肠道反应、过敏反应、造血系统反应等不良反应,其中8份药品说明书采用的是国外文献的描述,相对其他药品说明书对不良反应的描述更为详细和全面。药品说明书对克林霉素磷酸酯注射液可导致伪膜性结肠炎描述甚为简略。伪膜性结肠炎的表现没有特异性,诊断主要依靠病史、临床表现和结肠镜检查。如果药品说明书不能提供足够的警示,可能会影响医师对病情的判断。国外原研药品说明书多处、多次强调可能会导致伪膜性结肠炎,并将此风险添加到黑框警示中。此外,克林霉素磷酸酯注射液导致肾功能异常、血尿的问题相对突出^[8-9],但在4份药品说明书中对此未完全标出,建议生产企业在不良反应项目下增加“肾功能损害和血尿”的内容,这有利于降低用药风险。

3.4 贮藏条件与有效期

25份药品说明书标注的贮藏条件有两种:(1)遮光,密闭保存;(2)遮光,密闭,在阴凉(不超过20摄氏度)处保存。说明不同生产企业的药品稳定性存在差异,可能与其辅料、生产工艺和包装材料的不同有关,在该药的贮藏工作中应引起注意。有效期方面,11份标注为24个月,14份未标注。《药品管理法》明确规定未标明有效期的药品按照劣药论处,建议药品监督管理部门要求未标注有效期的企业补充相关内容,以保障患者用药安全。

3.5 注意事项

注意事项中均提到了若出现伪膜性结肠炎可以采取的治疗措施,其中23份药品说明书此方面描述不完善,仅为“如出现假膜性肠炎,可选用万古霉素0.125~0.5 g口服,一日4次进行治疗”,有2份药品说明书详细描述为“先进行补充水、电解质、蛋白质,然后给甲硝唑口服,0.25~0.5 g,一日3次,无效时再选万古霉素口服0.125~0.5 g,每日4次进行治疗”。相关描述内容对于重症患者治疗更加有利,可帮助患者渡过危险期,为后续药物治疗赢得时间。建议生产企业完善该项内容。

药品说明书是具有法律效力的文书,是医师和患者合理用药的重要参考依据。本次调查发现国产克林霉素磷酸酯注

射液药品说明书差异较大,部分内容不准确、不全面,缺乏科学性,可能会导致临床误用,给患者增加用药风险。建议国内生产企业参考国外原研药品说明书进一步对其药品说明书的内容加以修订、补充和完善。同时,各级药品监督管理部门对此应引起重视,加强对药品说明书的监管,以降低因药品说明书内容差异带来的用药风险。

参考文献

- [1] 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)[2015-12-09].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24522.html>.
- [2] 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)[2015-12-09].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0055/10528.html>.
- [3] 国家食品药品监督管理局.克林霉素磷酸酯注射液[EB/OL].[2015-12-09].<http://app1.sfda.gov.cn/datasearch/face3/base.jsp?tableId=25&tableName=TABLE25&title=%B9%FA%B2%FA%D2%A9%C6%B7&bcId=124356560303886909015737447882>.
- [4] 国家食品药品监督管理局.中华人民共和国药品管理法[EB/OL].(2001-02-28)[2015-12-09].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0784/23396.html>.
- [5] 吴春晓,陆彩虹.450份药品说明书中儿童用药的调查分析[J].吉林医学,2012,33(9):1 893.
- [6] 彭翠英,何周康.507份药品说明书内容现状调查分析[J].儿科药学杂志,2009,15(4):45.
- [7] 张俊,张黎明,朱兰.克林霉素磷酸酯注射液药品说明书所致用药风险定性评估[J].药物流行病学杂志,2012,21(3):105.
- [8] 国家药品不良反应监测中心.药品不良反应信息通报(第20期)警惕克林霉素注射剂的严重不良反应[EB/OL].(2009-03-24)[2015-12-09].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0027/36756.html>.
- [9] 国家药品不良反应监测中心.克林霉素注射剂安全性评价报告[R].2009.

(收稿日期:2015-09-30 修回日期:2016-08-04)

(编辑:周 箐)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅