

不同两性霉素B脂质制剂说明书的异同点分析

李飒¹,梅隆¹,张曦¹,周硕²,张威^{1*}

1. 首都医科大学附属北京积水潭医院 药剂科,北京100035;2. 北京外企人力资源服务有限公司,北京100020

【摘要】说明书是药师自主学习药品知识的重要资料,也是药师日常工作中最为便捷的工具,特别在审方环节中可以作为参考材料。学习和区分同类不同产品说明书中的异同点,不仅可提升药师的工作能力,而且有助于知识点的信息传递。本文以抗真菌药物两性霉素B脂质制剂为例,识别说明书中不同制剂的作用机制、适应证、用法用量及药物警戒风险点等,为药师通过继续教育提升技能提供参考。

【关键词】说明书;两性霉素B脂质制剂;继续教育

【中图分类号】R95;R978.5

【文献标识码】A

【文章编号】1672-3384(2023)11-0025-04

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2023.11.005

Analysis of similarities and differences in the package insert of different amphotericin B lipid complex

LI Sa¹, MEI Long¹, ZHANG Xi¹, ZHOU Shuo², ZHANG Wei^{1*}

1. Department of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100035, China; 2. Beijing Foreign Enterprise Human Resources Service Co., Ltd., Beijing 100020, China

【Abstract】 Package insert is one of the vital resources for pharmacists self-studying, and is the most convenient tool in daily practice, especially in the prescription review process. Learning and distinguishing the similarities and differences in the package inserts of similar products can not only enhance the working capabilities of pharmacists but also facilitate the transfer of knowledge points. Taking the package inserts of amphotericin B lipid complex as an example, this paper identifies the mechanism of action, indications, dosage, and drug warning points of different formulations, so as to provide a reference for pharmacists to improve their skills through continuing education.

【Key words】 package insert; amphotericin B lipid complex; continue education

每个医院临床应用的药品至少上千种,除了创新药、经典老药,也有不断拓展新用的药品。药师在审方或调剂中发现疑问时,最便捷的工具就是药品说明书。看明、读懂、会用品说明书是药师的基本技能之一,特别是对一药多品多规的情形,如经典老药两性霉素B剂型包括粉针剂、阴道泡腾片及脂质体等,改良为脂质制剂后达到增效减毒的作用,但脂质制剂剂型复杂,其安全应用需要药师学习跟进并掌握更多的知识点。本文以两性霉素B脂质制剂为例,识别说明书中不同制剂的作用机制、适应证、用法用量及药物警戒风险点等,为药师提升技能提供参考。

1 两性霉素B脂质制剂的特点

注射用两性霉素B分为两性霉素B去氧胆酸盐^[1](普通粉针剂)和3种脂质形式制剂。脂质剂型包括两性霉素B脂质体^[2]、两性霉素B脂质复合物^[3]和两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物^[4]。三者虽均属两性霉素B脂质制剂,但不同脂质制剂产品在脂质成分的化学组成、物理形式、制备材料、工艺及包封状况不同而显著影响药物的功能特性,给药剂量、药动学和不良反应存在很大差异。脂质制剂的目标剂量远高于普通制剂,临床上不能仅以两性霉素B的标示量(mg)来

*通信作者:张威,硕士,主任药师,研究方向:临床药学和药事管理。E-mail: zhangwei133@sina.com

转换或替换。如果药品名称混淆可能会导致临床用药混乱,甚至因剂量不当而发生不必要的事故。目前两性霉素B脂质制剂国内已有多种制剂上市,脂质体的进口和国产各种制剂之间具有异同点,面临潜在的用药安全风险,因此,需要充分了解其说明书中不同制剂的作用机制、适应证及用法用量等,才能保障安全用药。

1.1 作用机制

两性霉素B包裹在脂质体中,其胆固醇成分可增强药物的稳定性,使活性成分在疏水层中保留最大量,同时脂质体对真菌细胞膜的亲和力高,靶向释放改善其组织分布而发挥杀菌作用。其抗真菌谱可覆盖常见念珠菌、隐球菌、毛霉菌和烟曲霉等,比三唑类和棘白菌素类更广谱,尤在一些新型抗真菌药物如泊沙康唑和艾沙康唑不可及可以使用。但脂质体作为特殊剂型,因其成品包封形式不同,给药后在体循环中存在包封和游离(非包封)两性霉素B的量也不同,一般包封率以两性霉素B脂质体优于两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物和两性霉素B脂质复合物。

1.2 适应证

国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)和FDA批准的两性霉素B脂质制剂适应证基本接近,主要用于对两性霉素B敏感的侵袭性真菌病和内脏利什曼病的挽救治疗。FDA批准的两性霉素B脂质制剂说明书中明确指出,其还可用于因肾损伤或药物毒性而不能使用有效剂量两性霉素B普通制剂或已接受过两性霉素B普通制剂治疗无效者^[2]。进口两性霉素B脂质体中文版说明书中仅提及对肾功能损伤的患者无需调整剂量或给药频率,国产两性霉素B脂质体说明书中则描述为轻中度

肾功能损伤者仍可选用,重度肾功损伤者则需延长给药间期或减量,应用其最小有效量。可见,两性霉素B脂质体的适应证在FDA批准的说明书上比国内NM-PA批准的更为宽泛,因此,临床在选用时需要注意相关的超说明书用药风险,从管理的角度做好必要的备案。

1.3 用法用量

梳理目前国内已上市3种两性霉素B脂质制剂的说明书后发现,同一通用名但不同生产厂家的产品在说明书中的用法用量描述有区别,见表1。

FDA批准的说明书中提及,针对疑似真菌感染的中性粒细胞缺乏伴发热患者的随机双盲对照研究发现,两性霉素B脂质体的给药剂量每日剂量可达3.0 mg/kg,而两性霉素B普通制剂每日不能超过0.6 mg/kg,间接印证了脂质剂型的剂量优势。国内已上市两性霉素B脂质制剂的起始剂量从大到小排序为进口两性霉素B脂质体>两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物>国产两性霉素B脂质体。两性霉素B脂质体国产与进口的初始剂量相差10倍,国产两性霉素B脂质体的剂量与普通制剂接近,包封状态和包封率的区别会影响给药剂量和药物疗效,因此,尽管《注射用两性霉素B脂质体生物等效性研究技术指导原则》^[5]提出给药剂量≤3 mg/kg为临床常用的起始剂量和临床剂量范围内的敏感剂量,但应明确不同产品间的差异。2003年和2008年国内曾出现过进口两性霉素B脂质体(商品名为安浮特克),虽然其不属于真正意义上的脂质体,但在当时却被冠以两性霉素B脂质体的中文通用名称。目前已无法查询到该产品过往的进口注册信息,但如果进行该类药物的临床综合评价,需注意相关问题,以免带来不适宜的分析结果。

表1 国内已上市两性霉素B脂质制剂的说明书用法用量

药品名称	规格	起始剂量 [mg/(kg·d)]	剂量递增	维持剂量 [mg/(kg·d)]	累积总量
两性霉素B脂质体(国产)	10 mg(1万单位, 按两性霉素B计)	0.1	第2天起逐日递增0.25~ 0.50 mg/kg	1~3	—
两性霉素B脂质体(进口)	50 mg(5万单位)	1.0	按需递增至3.0 mg/(kg·d)*	—	3~4周内1.0~ 3.0 g
两性霉素B胆固醇硫酸酯 复合物	50 mg	3.0~4.0	若无改善或真菌感染恶化, 可增至6.0 mg/(kg·d)	—	—

注:表1中未涉及内脏利什曼病相关用法用量;*表示毛霉病5 mg/kg,每日1次,56 d,深部感染、长期化疗或中性粒细胞缺乏者用药更长,FDA说明书中性粒细胞缺乏伴发热经验治疗3 mg/(kg·d),系统性真菌感染3~5 mg/(kg·d),HIV感染的隐球菌性脑膜炎6 mg/(kg·d);—表示未提及

1.4 药动学

尽管两性霉素B脂质制剂在国内已上市多年,但现有的血药浓度测定研究多是基于两性霉素B总体的血药浓度,即不区分药品是否有脂质包封,其药动学特征呈现非线性特点,相关数据并不完整。两性霉素B脂质制剂的国外药动学相关研究数据见表2^[6]。

可见3种不同两性霉素B脂质制剂的药动学参数存在差异,同种制剂不同剂量组的 C_{max} 和AUC等呈剂量相关性。目前上市的国产脂质制剂尚未进行人体药动学研究,也未见仿制药一致性评价相关信息。

1.5 限定日剂量

抗真菌治疗往往疗程较长,因此在抗菌药物专项管理和按疾病诊断相关分组(diagnosis related groups, DRG)/按病种分值付费(diagnosis-intervention packet, DIP)模式下的合理用药会受到影响。限定日剂量(defined daily doses, DDD)作为药物利用单位的指标,研究药物使用的合理性,但WHO以往并未区分两性霉素B普通制剂和脂质制剂的实际给药日剂量的差距,DDD均为35 mg^[7]。但近日WHO已在其官网公示,两性霉素B脂质制剂的DDD为210 mg^[8],普

通制剂的DDD仍为原值,脂质制剂DDD的调整使药物利用评价更科学,调整后DDD将于2024年起执行。

1.6 进口和国产两性霉素B脂质制剂的异同

目前国内上市的脂质制剂包括脂质体和脂质复合物2种,其中,通用名称为两性霉素B脂质体有国产和进口2种,但说明书中相关信息如规格和适用人群等均有差异,见表3。如果因国家医保药品谈判或集中采购使医院处方集中收录多种类型的制剂时,药师审核医嘱、制定个性化方案以及患者安全用药教育等方面将会面临识别问题,这时需要考虑不同厂家的两性霉素B制剂在各组织部位中浓度的不同,如两性霉素B脂质复合物>两性霉素脂质体>两性霉素B普通制剂^[6],并结合其肾毒性和输液反应,从药品全生命周期药物警戒的角度,遵循不同厂家的说明书使用。

2 讨论

2.1 临床治疗的等效替换关系

药师需要掌握说明书中不同脂质制剂的药学特性,不能仅以两性霉素B的碱基剂量进行不同产品或不同厂家之间产品的替换或转换,特别是患者在不同

表2 两性霉素B脂质制剂国外药动学相关研究数据

药品名称	商品名	给药剂量 [mg/(kg·d)]	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$)	$t_{1/2}$ (h)	V_{ss} (L/kg)	CL (mL/h·kg)
两性霉素B脂质体	AmBisome	1.0	≈12.2	≈60	≈7.0	≈0.14	≈17
		2.5	≈31.4	≈197	≈6.3	≈0.16	≈22
		5.0	≈83.0	≈555	≈6.8	≈0.1	≈11
两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物	Amphotec	3.0	2.6	29	27.5(100.0~153.0)	3.80	105
		4.0	2.9	36	28.2(100.0~153.0)	4.10	112
两性霉素B脂质复合物	Abelcet	5.0	≈1.7	≈14	≈173.4	≈131.00	≈436

注: V_{ss} 表示稳态分布容积;CL表示清除率

表3 进口和国产两性霉素B脂质体的异同

药品名称	规格 (mg)	适用人群	输注时长	输注浓度 (mg/mL)	输注条件	终端 滤器	贮存	有效期 (月)
两性霉素B脂质体(进口)	50	1个月至18岁 儿童及成人	测试剂量1 mg, 10 min内 缓慢输注,观察30 min 后,输注30~60 min。 每日剂量>5 mg/kg时 输注2 h	0.20~2.00	单独输注或 冲管(5% 葡萄糖注 射液)后 输液	≥1.0 μm	密闭,不超过 25℃	36
两性霉素B脂质体(国产)	10	10岁以上儿童 及成人	滴速不得大于30滴/min, 前2 h监测体温等,每 剂输注至少6 h	≤0.15	输液瓶遮光	未要求	遮光,密闭, 冷藏保存 (2℃~10℃)	24

医院转诊等情况下需要格外注意。国家药品监督管理局药品审评中心发布的《注射用两性霉素B脂质体生物等效性研究技术指导原则》^[5]将有助于开展相关研究,期待不同厂家制剂的相关评估报告和数据的发布,尽早用以指导选择适宜的剂量。

2.2 脂质体的质量控制风险评估策略

脂质体属于高风险且难以仿制的产品,从研发、生产到使用全过程,药师更应关注其质量特性对用药安全性和有效性的影响,包括^[9]①脂质体药物的类型、给药途径和治疗目的;②脂质体药物的组成、结构形态和完整性;③脂质体药物的粒径及其分布、表面电荷;④脂质体药物的包封率和稳定性;⑤脂质体药物表征方法的准确性和适用性;⑥脂质体药物的释药行为等,才可使药品全生命周期监管持续落地。

2.3 限定日剂量和使用强度管理数据需要及时更新

抗感染药物多是基于中度感染用药获得相应的DDD值,以每日治疗为基础,一般不考虑治疗期的持续时间。对于高起始剂量、低维持剂量的药物,如总疗程超过1周,则DDD值以维持剂量为基础;如短于1周则根据平均日剂量获得。面临更多的改良型新药如脂质剂型,其DDD值需要调整,WHO的更新数据将会起到引领作用。

2.4 说明书在日常工作和继续教育中的学习应用

推动药师队伍高质量可持续发展是全球行业共识,一线药师的知识和技能提升方式也在不断转型、优化和拓展,如从学习培训后的书面考试逐步过渡到采用客观结构化临床考试(objective structured clinical examination, OSCE),通过模拟实践场景来测试药师解决问题的能力等,逐渐形成对知识、技能和态度并重的评估,从两性霉素B脂质制剂的异同案例的学习可以看出,终身学习应成为药师的基本素质,保持、提高和拓宽其知识和服务能力,并在其职业生涯中持续保有其专业素质,更需要药师自主学习,或按需学习,应对丰富的信息资源挑战。说明书应该是药师自主学习过程中最为重要的工具之一。

综上所述,药师在应用不同两性霉素B脂质制剂时,需要根据说明书明确区分。审方中发现超说明书用药时考虑备案管理和知情同意,以降低医疗风险。随着制剂工艺技术的不断改进,未来两性霉素B普通制剂及其不完整的脂质制剂可能会陆续退出市场,但

两性霉素B脂质体因其活性成分的临床地位和应用安全性的提升,仍将在抗真菌治疗领域中占有一席之地^[10]。国家药品监督管理局药品审评中心目前又受理了3个脂质体仿制药^[11],面对市场纷杂下的应用安全,即便有AI技术的融入和应用,仍需药师把好关,将药品相关信息传递到位才能正确实现医师的医疗意图,提升患者的就医感受。

【参考文献】

- [1] FDA. Amphotericin B [EB/OL]. (1987-04-13) [2023-06-29]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=062728>.
- [2] FDA. AmBisome® amphotericin B liposome for injection [EB/OL]. (1997-11-08) [2023-06-27]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=050740>.
- [3] FDA. Abelcet (amphotericin B, dimyristoylphosphatidylcholine, dl-and dimyristoylphosphatidylglycerol, dl-injection) [EB/OL]. (1995-11-20) [2023-06-29]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=050724>.
- [4] FDA. Amphotec (amphotericin B lipid complex) [EB/OL]. (1996-11-22) [2023-06-29]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=050729>.
- [5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 注射用两性霉素B脂质体生物等效性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2022-11-21) [2023-06-29]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2632ab1dd04f3024e23c934d6b1574d4>.
- [6] Facts & Comparisons. Drug facts & comparisons [M]. 60th edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 1712-1714.
- [7] WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD index [EB/OL]. (2023-01-23) [2023-06-14]. https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=J02AA01.
- [8] WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD index [EB/OL]. (2023-05-11) [2023-06-14]. https://www.whooc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_ddds/?order_by=5.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《脂质体药物质量控制研究技术指导原则》(征求意见稿)和《脂质体药物非临床药代动力学研究技术指导原则》(征求意见稿)意见的通知 [EB/OL]. (2023-03-14) [2023-07-14]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/dba2cad673aa44a1db42c2fcb37538b>.
- [10] 两性霉素B脱氧胆酸盐临床合理应用专家共识编写组, 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华医学会细菌感染与耐药防控专业委员会. 两性霉素B脱氧胆酸盐临床合理应用专家共识(2022)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(16): 1173-1183.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 两性霉素B受理品种目录浏览 [EB/OL]. (2023-03-08) [2023-06-18]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/b40868b5e21c038a6aa8b4319d21b07d>.

收稿日期: 2023-07-20

本文编辑: 任洁