

对某院在 PIVAS 配制的抗肿瘤药说明书用药信息标注情况的分析

陆雪芳¹ 黄兴振^{2*}

1. 广西医科大学第一附属医院药学部, 中国·广西 南宁 530021

2. 广西医科大学, 中国·广西 南宁 530021

摘要: 目的: 分析某院在 PIVAS 配制的抗肿瘤药说明书, 旨在为抗肿瘤药的合理使用提供参考信息。方法: 收集相关抗肿瘤药说明书, 对说明书中最新修改日期、溶媒的要求、贮藏条件和配制后的稳定性是否标注进行了汇总分析。结果: 共收集到 54 份抗肿瘤药说明书, 说明书最新修改日期年份在 2020—2023 年间占 96.2%; 对溶媒有要求标注率 82.7%; 有特殊要求标注需要预溶后再复溶标注率 58.1%; 原包装贮藏条件, 标注率 100%; 制备完成的输注液贮藏条件标注率 80.8%。结论: 规范抗肿瘤药品说明书的制定, 规范相关内容的标注, 有利于指导 PIVAS 更高效的工作, 保障患者的用药安全, 促进合理用药。

关键词: PIVAS; 抗肿瘤药; 药品说明书; 用药信息

Analysis of Medication Information Labeling in the PIVAS Prepared Anti-tumor Drug Instructions of a Certain Hospital

Xuefang Lu¹ Xingzhen Huang^{2*}

1. Pharmacy Department of the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, 530021, China

2. Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, 530021, China

Abstract: Objective: To analyze the anti-tumor drug instructions prepared by PIVAS in a certain hospital, aiming to provide reference information for the rational use of anti-tumor drugs. **Method:** Relevant anti-tumor drug instructions were collected, and a summary analysis was conducted on whether the latest modification date, solvent requirements, storage conditions, and stability after preparation were labeled in the instructions. **Result:** A total of 54 anti-tumor drug instructions were collected, with 96.2% of them being revised between 2020 and 2023; the requirement labeling rate for solvents is 82.7%; there are special requirements for labeling that require pre dissolution before re dissolution, with a labeling rate of 58.1%; original packaging storage conditions, with a labeling rate of 100%; the labeling rate of storage conditions for the prepared infusion solution is 80.8%. **Conclusion:** Standardizing the development of anti-tumor drug instructions and labeling relevant content is beneficial for guiding PIVAS to work more efficiently, ensuring patient medication safety, and promoting rational drug use.

Keywords: PIVAS; antitumor drugs; drug instructions; medication information

1 引言

据 WHO (World Health Organization) 2020 年全球癌症负担年报 (GLOBOCAN 2020) 报道: 2020 年全球范围内估计新发癌症病例 1930 万例和癌症死亡病例近 1000 万例; 到 2040 年, 全球癌症负担预计将达到 2840 万例, 比 2020 年增加 47%^[1]。国家癌症中心 2022 年发布的报告显示, 2016 年全国新发恶性肿瘤病例 406.4 万例, 相当于每分钟有 7.7 人确诊为癌症; 恶性肿瘤死亡病例约为 241.4 万例, 相当于每分钟有 4.6 人死于癌症^[2]。这就意味着抗肿瘤药物的使用会不断的增加, 而且抗肿瘤药不仅广泛用于癌症还用于一些非肿瘤疾病的治疗, 如环磷酰胺作为免疫抑制剂用于治疗多种自身免疫性皮肤病如系统性红斑狼疮、皮炎等^[3]。静脉输注给药作为抗肿瘤药物的最常用的一种给药方式, 也是大多数抗

肿瘤药物的最佳给药途径。肿瘤用药的不良反应发生率、严重不良反应发生的风险均高于其他类别的药物。2022 年严重药品不良反应 / 事件涉及化学药品中, 报告数量最多的为肿瘤用药占 35.1%, 按严重报告占本类别报告比例计算, 肿瘤用药的严重报告比例最高, 为 46.0%; 按照给药途径统计, 注射给药占 55.1%, 其中静脉注射给药占 90.6%^[4]。静脉给药直接进入人体血液循环, 相较于其他给药途径风险更高, 任何一环节出错都可能引起用药不良事件的发生^[5]。因此, 作为医护人员我们要从各个环节做好防范, 规避用药风险。

PIVAS (Pharmacy Intravenous Admixture Service) 即静脉用药调配中心是医疗机构由药师对医嘱进行适宜性审核后, 专业技术人员按照无菌操作要求, 在万级层流, 局部百级的洁净环境下对静脉用药集中调配, 使其成为可供临床直接静脉输注的成品输液的技术服务部门^[6]。药品说明书是一

种法定文件,载明了药品的基本信息,是为了引导医生、护士、药师和患者等合理使用药品,规避药品使用可能会出现的风 险,保障患者用药安全详细制定的说明书^[7]。

本研究收集了某医院 54 种在 PIVAS 配置的抗肿瘤药品说明书(包含同一个厂家不同规格,同名称不同厂家)对说明书中涉及相关内容的标注情况进行分析,以期为抗肿瘤药的合理使用提供参考信息。

2 材料与方 法

共收集到 54 种抗肿瘤药品说明书,包括传统的细胞毒性抗肿瘤药和新型抗肿瘤药^[7],其中注射液有 21 种,注射用粉针 33 种。对药品说明书中的最新修改日期、溶媒的要求、贮藏条件和配制后的稳定性是否标注进行了汇总分析。

3 结 果

3.1 说明书修改日期标注信息情况

说明书修改日期标准在“说明书修订日期”项下可见。除药品 A 说明书最新修改日期年份为 2015 年和药品 B 说明书最新修改日期年份为 2013 年外,其他药品说明书最新修改日期年份均在 2020—2023 年间,占 96.3%。

3.2 贮藏条件、配制液的保存及时限标注信息情况

52 份药品说明书在【贮藏】项下贮藏条件标注率 100%,但仅针对原包装的药品。在【贮藏】项下对“配制的溶液”及“制备完成的输注液”标注贮藏条件 42 份,80.8%,多为进口药品和新型抗肿瘤药;未标注 10 份。配制液的保存及时限一般在【用法用量】【贮藏】【注意事项】或【有效期】项下可见。对“配制的溶液”及“制备完成的输注液”即成品输注液有标注信息的有 41 份,占 78.8%。

54 份药品说明书在【贮藏】项下贮藏条件标注率 100%,但仅针对原包装的药品。在【贮藏】项下对“配制的溶液”及“制备完成的输注液”标注贮藏条件 44 份,81.5%,多为进口药品和新型抗肿瘤药;未标注 10 份。配制液的保存及时限一般在【用法用量】【贮藏】【注意事项】或【有效期】项下可见。对“配制的溶液”及“制备完成的输注液”即成品输注液有标注信息的有 42 份,占 77.8%。

3.3 溶媒(预溶的溶媒和稀释液)的要求标注信息情况

溶媒的要求标注一般在【用法用量】项下可见。对溶媒的要求有标注的有 46 份,占 85.2%,未标注 9 份;“是否预溶”(只针对注射用剂型)一般在【用法用量】项下可见。有特殊要求标注需要预溶后再复溶的有 18 份,占 54.5%。

4 讨 论

4.1 说明书修改日期标注信息情况

统计情况可见说明书最新修改日期显示在近四年内,说明本次收集的说明书基本保证是最新修订版本。大多数抗肿瘤药品的说明书显示在不断的修订(如贝伐珠单抗注射液,商品名:安维汀,说明书核准日期 2010 年 02 月,修改

日期最新为 2022 年 04 月,其间有 21 次更新),少部分药品说明书核准到修订只有一两次更新。由于抗肿瘤药物的特殊性,在杀死肿瘤细胞的同时对机体正常的细胞也会有损伤,重视收集药品上市后的各种相关信息,做好药品再评价工作,及时更新药品说明书,以确保患者和医护人员获得最新的药品安全性和有效性信息。

4.2 贮藏条件、配制液的保存及时限标注信息情况

药品贮藏条件影响药物的质量和药物的有效性^[9],根据药品说明书进行药品贮藏是保证药品质量安全有效的基础^[10]。原包装的药品应严格按照药品说明书进行贮藏,才能保证药品的安全与有效。对于复溶后的药品溶液和成品输注液我们更关注药品配制后的贮藏与稳定性,更应该保证从物理、化学和微生物学角度相关的质量。《静脉用药安全输注药护专家指引》推荐意见:配置后的注射剂药物应及时使用,如未能马上使用的,需关注储存的环境温度及可储存时长。药品的复溶后溶液和稀释配置成成品输注液后,药物的形态、浓度、pH 值、防腐剂的有效浓度等发生改变,不稳定因素随之增加,稳定时限也发生改变。鉴于抗肿瘤药物的特殊性,要求说明书要明确对复溶后溶液和输注用溶液的贮藏条件、保存及时限的标注,以指导 PIVAS 从配制到配送的工作,如是否需要避光、是否需要冷藏、配制后的稳定时限等等保证成品输注液的安全有效,减少不良反应的发生。统计分析发现配制液的保存及时限标注信息出处分散,一般在【用法用量】【贮藏】【注意事项】或【有效期】项下可见,没有统一的规定,给查阅工作带来不便。

4.3 溶媒(包括预溶溶媒和稀释液)的要求标注信息情况

溶媒的要求包括溶媒种类的要求和溶媒量的要求。药物溶解或稀释所用溶媒需注意相容性,原则上应参照说明书列出的溶媒种类与溶媒量进行配置^[5]。药物的稳定性受 pH 值、电解质等多方面因素的影响,溶媒选择不当药物溶解不完全、发生降解或浓度未达到治疗浓度都不能保证药物治疗效果和减少不良反应的发生。如注射用奥沙利铂(乐沙定)的说明书在【用法用量】项下明确提出必须用规定的溶液来溶解和稀释冻干粉末,不得用盐溶液配制或稀释,配制溶液时应使用注射用水或 5% 葡萄糖溶液,从微生物学和化学角度,配制的溶液必须立即用 5% 葡萄糖溶液稀释。

①预溶溶媒药品预溶用溶媒和稀释溶媒有时并非同一种液体,有些药品有专用的溶媒。如注射用洛铂要求用 5ml 灭菌注射用水溶解再用 5% 葡萄糖溶液稀释,注射用达卡巴嗪要求用 NS10~15mL 溶解后再用 5%GS250~500mL 稀释。提示我们审方药师要把好抗肿瘤用药第一关口^[11],配液药师必须严格遵循药品说明书进行配制静脉用输注液,以保证成品输注液的安全有效,保障患者用药安全。

②稀释液 药品说明书标注稀释溶媒有明确规定的严格按照执行。例如,注射用洛铂的药品说明书在注意事项下明确指出不能用氯化钠溶液溶解,这样可增加洛铂的降解;力扑素(注射用紫杉醇脂质体)在注意事项下指出:只能用 5%

葡萄糖注射液溶解和稀释，不可用生理盐水或其他溶液溶解、稀释，以免发生脂质体聚集。有些抗肿瘤药物对输注时间有明确规定，有些药物对配置终浓度有规定，这就要求合理的选择溶媒量。药物浓度过低、滴注时间过长，增加药物的不稳定因素；药物浓度过高、滴注时间缩短，会使机体血药浓度不平稳，或增加患者发生静脉炎或神经肌肉阻滞的可能。又如，注射用吉西他滨说明书标注静脉滴注 30min，延长输注时间可能增加毒性，就涉及对溶媒量的要求，溶媒量过大输注时间会延长；依托泊苷注射液静脉滴注时长不少于 30min 否则容易引起低血压，喉痉挛等过敏反应，配置终浓度 ≤ 0.25mg/mL（《药品说明书》）/ ≤ 0.4mg/mL（《马丁代尔大药典》）。同类抗肿瘤药物的溶媒要求也不一样，如铂类抗肿瘤药（见表 1）；同一成分药物不同的剂型对溶媒的要求和滴注时间也不一样，如紫杉类药物（见表 2）。

表 1 铂类抗肿瘤药物的溶媒

	顺铂	奈达铂	卡铂	洛铂	奥沙利铂
溶媒	NS300-500	NS	5%GS	5%GS	5%GS
			在 5%GS 最稳定	用 NS 溶解 增加降解	不得用盐溶液 配制和稀释

表 2 紫杉类药物配置的要求

	多西他赛注射液 [1mL : 20mg] (四川汇宇)	注射用紫杉醇脂质体 [30mg] (力朴素)	注射用紫杉醇 (白蛋白结合型) [100mg × 1 瓶] (齐鲁制药)
溶媒	5%GS/NS	5%GS	NS
预溶要求		10ml5%GS	20mlNS
终浓度	0.74mg/ml		5mg/ml
滴注时间	1h	3h	30min

综上所述，抗肿瘤药品说明书对溶媒要求的标注至关重要 PIVAS 工作人员必须严格按照说明书进行配制，从预溶到稀释所用的溶媒以及对量的要求都要严格实行。尽管药品上市前期药品生产企业会进行各项研究如稳定性的研究，如果对注射剂型清晰标注预融和稀释所用溶媒形成统一规范，如用何种溶媒多少剂量预溶，何种稀释溶媒多少剂量稀释或稀释至最终为多少浓度，将能更好的指导 PIVAS 静脉用药配制工作，更好的保证成品输液的质量，进一步保证患者用药安全有效。随着癌症治疗临床实践的快速发展，药品说明书也往往滞后，可根据具有高级循证医学证据的用法用量实施特殊情况下的合理用药。

5 结语

综上所述，药品说明书对临床合理用药具有重要的指导意义，所标注项目信息的准确性和是否详尽直接影响临床药物使用^[12]。抗肿瘤药物的特殊性，对静脉用药的各个环节要求更为严格。分析发现对于抗肿瘤药物的余液处理、发生药品或制备液与身体（眼睛或者皮肤）接触后的处理，很

多药品说明书未提及，建议完善信息，以防不备之需，我们在给患者提供用药服务的同时也要保护自身和环境的安全，降低职业暴露的风险。针对标注信息出处分散的现象，建议有关部门制定相关的法律法规形成统一的规范，更好的指导医护人员的准确快捷的查阅说明书指导临床用药。为确保静脉用药的安全、有效，促进合理用药，为了高效的开展静脉用抗肿瘤药物集中配置，提高工作效率，建议规范说明书的各项信息标注，完善药品说明书，在指导临床合理用药方面有重要意义。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA-Cancer J Clin,2021,71(3):209-249.
- [2] Rongshou Z, Siwei Z, Hongmei Z, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. Journal of the National Cancer Center,2022,2(1).
- [3] 中国医师协会皮肤科医师分会自身免疫性疾病组.环磷酰胺治疗自身免疫性皮肤病中国专家共识[J].中国皮肤杂志, 2021,54(9):765-770.
- [4] 国家药品不良反应监测年度报告(2022年)[J].中国药物警戒, 2023,20(6):712-719.
- [5] 伍俊妍,邱凯锋.静脉用药安全输注药护专家指引[J/OL].今日药学:1-23[2023-09-16].http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1650.r.20230118.1140.001.html
- [6] 刘冰,王海亮,靖丽君.即配即用药品在静脉用药调配中心集中调配的循证分析[J].临床合理用药,2023,16(13):108-111.
- [7] 夏旭东,张雨,杨雪,等.国产与原研注射用头孢曲松钠药品说明书对比分析[J].中国药房,2016,27(28):4025-4027.
- [8] National Health Commission. New anti-tumor drugs clinical practice guidelines[EB/OL]. (2021-12-20) [2022-04-01]. http://www.nhc.gov.cn/zygj/s7659/202112/0fbf3f04092b4d67be3b3e89040d8489.shtml
- [9] 李宵,安静,董占军.医院常用冷藏药品和冷冻药品的稳定性及贮藏条件[J].中国药房,2016,27(7):983-986.
- [10] 李灵琦,陈雨丹.静脉输注抗肿瘤药品说明书浅析[J].海峡药学,2021,33(4):185-188.
- [11] 赵爽,古瑞,宋燕青,等.某院静脉输注抗肿瘤药说明书使用事项标注情况分析[J].中国药物警戒,2021,18(10):978-980.
- [12] 邱季,朱文靖,许杰.我院266份静脉用药品说明书中配制方法和贮存时限的标注情况分析和建议[J].中国药房,2016,27(10):1433-1435.

作者简介: 陆雪芳(1982-),女,壮族,中国广西南宁人,本科,主管药师,从事医院药学研究。

通讯作者: 黄兴振(1981-),男,壮族,中国广西平果人,硕士,副教授、药剂教研室副主任,从事纳米递药系统的构建与评价研究。