附件1

已上市中药说明书安全信息项内容

修订技术指导原则

（征求意见稿）

一、概述

药品说明书是医师、药师和患者了解和使用药品的科学依据，对指导临床用药具有重要作用。部分中药虽已上市多年，但其说明书安全信息项内容仍存在不足或缺失，影响安全合理用药，亟需修订。为加强对已上市中药说明书的管理，保障公众用药安全，依据《药品注册管理办法》、药品上市后变更管理及药品说明书、标签管理的有关规定，制定本技术指导原则。

药品上市许可持有人（以下简称“持有人”）是药品说明书修订的责任主体，应在药品上市后主动开展研究，及时对药品说明书安全信息项内容进行修订。本技术指导原则为已上市中药说明书警示语、不良反应、禁忌、注意事项、特殊人群用药等安全信息项内容的修订提供基本思路与方法，具体的修订工作应当结合已上市中药的品种特点开展。

本技术指导原则是在遵循中医药理论指导，依据现行法规、标准体系以及当前对中药安全性方面的认知水平制定的。随着法规和标准的不断完善，以及科学认知的不断发展，本技术指导原则的相关内容将适时进行调整。

二、基本原则

（一）中医药理论指导

修订已上市中药说明书安全信息项内容，应当坚持“整体观念”和“辨证论治”等中医药理论的指导。积极挖掘并体现中医学、中药学专著中的安全用药思想，考虑“正治反治”、“有故无殒”、“药后调护”等中医药理论特色，吸纳基于病证特色的临床与基础研究成果，合理修订已上市中药说明书的安全信息项内容。

（二）全生命周期管理

持有人应当加强对已上市中药的持续管理，主动开展药品上市后研究，对药品的非临床研究、临床试验、上市后研究、不良反应监测等信息综合研判，进行风险获益权衡，依据研究结果和不良反应监测数据等修订说明书安全信息项内容。

（三）表述科学、规范、准确

已上市中药说明书安全信息项内容的文字表述应当科学、规范、准确。对疾病名称、中医证候、药学专业名词、药品名称、理化检查项目及结果等名词术语的表述，应当采用国家统一颁布或规范的专用词汇，度量衡单位应当符合国家标准的规定。不得含具有暗示性、误导性和不适当宣传的文字表述。

三、修订细则

随着已上市中药的广泛使用，其安全性信息不断累积，一些新的用药风险也被发现，此时需及时修订已上市中药说明书的安全信息项内容。中药说明书的警示语、【不良反应】、【禁忌】、【注意事项】、【特殊人群用药】等的修订侧重点有所不同，分别详述如下。

（一）警示语

当发现已上市中药存在严重不良反应或潜在的重要安全性问题而需要警示用药时，应当在说明书标题下以加粗的黑体字注明相关警示语。警示语用于强调的是特别重要的警告信息，除按照药品监督管理部门相关规定修订外，应综合分析药品风险后确定是否需要增加警示语。

1.与成份、剂量、疗程有关的警示语

示例：（1）本品含XXX，不可超剂量或长期服用。

（2）本品为中西药复方制剂，含化学药品成份

XXX。

2.与特殊用药人群有关的警示语

示例：（1）运动员慎用。

（2）孕妇、哺乳期妇女禁用。

（3）新生儿，婴幼儿禁用。

3.与不良反应有关的警示语

示例：本品不良反应包括过敏性休克，应在有抢救条件的医疗机构使用，用药后出现过敏反应或其他严重不良反应，须立即停药并及时救治。

4.与注意事项有关的警示语

示例：避免本品与含XXX的药品同时使用。

（二）不良反应

持有人应当对药品不良反应/事件报告、相关研究及文献资料进行分析评价，根据分析评价结果，及时采取有效风险控制措施，如修改标签、说明书等，减少和防止药品不良反应的重复发生。

1.【不良反应】项信息修订依据的数据及资料

1.1药品不良反应监测数据

持有人自主收集的、监测机构反馈的药品不良反应/事件报告，应根据《个例药品不良反应收集和报告指导原则》等技术文件，对其关联性、报告频次、严重程度及转归等进行分析评价。对于严重病例报告应当进行逐例评价，必要时可引入专家评价。若无确凿医学证据，原则上持有人不应降级初始报告人的关联性评价结果。

1.2 Ⅳ期临床试验及上市后临床研究收集的不良反应信息

（1）Ⅳ期临床试验。

（2）上市后临床研究（如真实世界研究）发现的药品不良反应/事件，应结合不良反应的发生率、严重程度及转归进行分析评价。

1.3文献资料或其他途径获知的不良反应信息

对上市后临床安全性研究、不良反应个案报道等文献进行分析评价。对于非独家品种，还应综合同品种的文献及说明书安全信息进行分析。

2.【不良反应】项信息的修订，一般应考虑的因素

2.1【不良反应】项未收载的不良反应/事件，如报告频次较多、在总体报告中占比较高（或发生率较高），一般应在【不良反应】项信息中提示。

2.2【不良反应】项已收载的不良反应/事件，如监测数据显示不良反应报告频次较同期明显增长，或在不良反应报告中占比明显增加；或新的临床研究数据、文献资料显示发生率较前明显增加；或目前数据显示其严重程度较前明显增加的，应根据风险情况给予必要的提示。

2.3撰写上市后不良反应信息时，可按照器官系统、严重性、报告频率的顺序或分类列出。由于上市后监测到的不良反应/事件通常不能准确判断其发生率，只列出不良反应/事件名称，不对发生率进行表述。

2.4对于涉及多个系统的一组症状的不良反应，通常应将相关症状组合在一起表述。示例：过敏或过敏样反应：皮肤潮红或苍白、皮疹、瘙痒、呼吸困难、心悸、紫绀、血压下降、口唇肿胀、喉头水肿、血压下降甚至休克等。以不同术语报告但医学意义相同时，建议进行合并，如心悸、心慌可合并为心悸。但对于同一医学现象的不同类型，建议使用特定的术语，例如，不同类型的皮疹，全身皮疹、斑丘疹、丘疹样皮疹、脓疱疹等无需合并，各自保留。

2.5对于严重不良反应/事件仅有个案报告的，可考虑“有XX不良反应的个案报告”的表述形式。

（三）禁忌

【禁忌】项内容包括禁止使用该药品的各种情形，包括年龄、性别、生理状态、疾病状态、伴随治疗、中医证候或体质等。【禁忌】项的修订主要基于传统中医药理论对禁忌的认识、现有安全性数据、资料的分析结果，在【禁忌】项中对可能产生严重伤害的情形进行限定。

1.疾病禁忌

当存在因特殊疾病状态而不宜使用已上市中药的情形时，该药品说明书【禁忌】中宜列明相关的疾病信息。

2.特殊人群禁忌

当部分人群因年龄、性别、生理状态或体质等因素使用已上市中药存在安全风险的，应当修订其说明书【禁忌】。如当监测到已上市中药可能引起严重过敏反应时，应当修订为：对本品或含XX成份过敏者，以及有严重过敏反应病史者禁用。

3.联合用药禁忌

当特殊伴随治疗、合并用药给已上市中药的应用带来明显用药风险时，应当在说明书【禁忌】中增加服药期间禁与含有XXX的中药/XXX类药品合用的内容。

4.其他禁忌

无论是国家药品监督管理局发布的已上市中药说明书修订公告中涉及的禁忌内容，还是因其他的用药风险而提出的相应禁忌内容，均应当通过修订相关已上市中药说明书【禁忌】得以体现。

（四）注意事项

【注意事项】主要提示使用药品时需注意的问题，包括因中医证候、患者体质或肝、肾功能异常等需慎用的情形，饮食的影响，需观察或监测的症状或实验室检查指标，以及出现不良反应等异常时的处理措施等。【注意事项】的修订主要基于现有安全性数据、资料的分析结果，如结果显示药品使用时涉及上述问题，而该问题在现行说明书中尚未提示时，应对【注意事项】内容进行修订补充。

具体修订可以从以下几个方面考虑。

1.所含药味或辅料方面的提示

当基础研究或监测发现已上市中药的安全性事件可能与所含药味或辅料相关时，应作出相关提示。中药和化学药品组成的复方制剂，应在该项下列出成份中化学药品的相关内容及注意事项。

示例：本品含有XXX，可能引起……，使用时注意……，症状严重者应停药并及时去医院就诊。

2.给药途径方面的提示

当安全性数据显示已上市中药存在的用药风险可能与给药途径相关时，应作出相关提示。

示例：本品为外用药，切忌内服。

3.用法用量方面的提示

当安全性数据显示用法用量不当可能产生用药风险时，应当作出相关提示。对于可能涉及滥用或药物依赖性的药品，或长期或过量用药可能增加风险的，应当给予明确提示，避免不合理服用。示例如下：

（1）本品不可过量、长期使用。

（2）本品为外用药，不宜长期大面积使用，使用中如有皮肤发痒、变红或其他不适等过敏现象时，应立即取下，症状严重者应去医院就诊。

4.潜在用药风险的提示

当需要对潜在用药风险的监护措施进行提示或对用药期间出现的不良事件进行提示时，可修订说明书【注意事项】，修订时应注意与【不良反应】中的内容相呼应。示例如下：

（1）上市后临床使用过程中观察到肝功能不全者使用

本品后出现肝损害加重的个案，建议肝功能不全者慎用。

（2）用药期间应定期监测肝生化指标，如出现异常，或出现全身乏力、食欲不振、厌油、恶心、上腹胀痛、尿黄、目黄、皮肤黄染等可能与肝损伤有关的临床表现时，应立即停药并到医院就诊。

5.药物相互作用方面的提示

已上市中药与其他药品联合用药可能存在用药风险时，应作出相关提示。示例如下：

（1）不宜在服用本品期间同时服用滋补性中药。

（2）本品含有XXX，XXX与含镁、铝、锌类药物合用时会发生络合作用，影响药物吸收。

6.中医药理论方面的特别提示

有关中医药理论方面的特别提示主要包括：因中医证候（含病机）或体质等因素需要慎用药者，以及将息法（涉及饮食宜忌、服用方法、护理等）、配伍等方面的使用注意。

7.实验室检查方面的提示

当临床观察发现，使用已上市中药后，患者的相关实验室检测指标发生变化，且该变化提示药品可能存在用药风险时，应当及时修订。

示例：本品可引起丙氨酸氨基转移酶的升高，用药期间需定期检查肝功能。

8.贮存方法的提示

贮存方法不当可能会影响药品有效性、安全性时，应作出相关提示。

示例：本品保存不当可能会影响药品质量，发现药液出现浑浊、沉淀、变色、结晶等药品性状改变以及瓶身有漏气、裂纹等现象时，均不得使用。

9.其他

当监测发现已上市中药对特殊工种（驾驶员、高空作业人员等）、运动员等的操作或行为有影响时，应作出相关提示。

示例：服药期间不得驾驶机、车、船，从事高空作业、机械作业及操作精密仪器。

对于非处方药，还应考虑增加保障患者自我药疗安全用药、影响药物疗效因素、特殊人群用药等注意事项内容。

（五）特殊人群用药

经不良反应监测或上市后评价，发现已上市中药可能会给孕妇、哺乳期妇女、儿童、老年患者带来用药风险时，可将有关信息在说明书【特殊人群用药】中予以说明、提示。

卢

四、进口中药、天然药物说明书安全信息项内容的修订

对于进口中药、天然药物，其说明书中的安全信息项内容除保留原产地说明书中的所有安全性信息并保持同步更新外，还应将上市后不良反应监测或上市后研究评价发现的相关安全性信息增加到说明书中。具体可参照本技术指导原则的有关要求执行。

五、参考文献

1.国家食品药品监督管理总局.中药、天然药物处方药说明书

撰写指导原则.2006年.

2.国家食品药品监督管理总局.中成药非处方药说明书规范

细则.2006年.

3.中华人民共和国药典.2020年版.

4.中华人民共和国药典临床用药须知.2015年版.

5.国家基本药物临床应用指南2009年版.（中成药卷）