



宜昌人福药业
YICHANG HUMANWELL

人福医药

对乙酰氨基酚甘露醇注射液

(芬强®)

宜昌人福药业有限责任公司

2024年 7月



宜昌人福药业
YICHANG HUMANWELL

人福医药

目录

CONTENTS

01 药品基本信息

02 安全性信息

03 有效性信息

04 创新性信息

05 公平性信息



01 药品基本信息

- ◆ **通用名称:** 对乙酰氨基酚甘露醇注射液
- ◆ **适应症:** 本品适用于辅助阿片类镇痛药缓解成人术后中重度疼痛。
- ◆ **用法用量:** 本品每6小时给予500mg，单次给药的最大剂量为500mg，每天最大给药剂量为2000mg。
- ◆ **中国大陆首次上市时间:** 2022.01
- ◆ **全球首个上市国家/地区及上市时间:** 美国 (2010.11)
- ◆ **目前大陆地区同通用名药品的上市情况:** 化药3类
- ◆ **注册规格:** 100ml:1000mg
- ◆ **是否为OTC药品:** 否

- ◆ **参照品建议:** 酒石酸布托啡诺注射液

➤ **参照品建议理由:**

- (1) 布托啡诺为医保目录药品;
- (2) 均有术后镇痛适应症;
- (3) 布托啡诺于1978年在美国上市，于2007年中国上市，临床中属于多模式镇痛常用药物。

所治疗疾病基本情况: 术后疼痛是影响患者早期活动、快速康复最重要的原因之一，是临床最常见和最需紧急处理的症状。全世界每年有超3.1亿人接受手术治疗，80%以上的病人会经历急性术后疼痛，术后镇痛不足严重影响患者术后康复和生活质量。

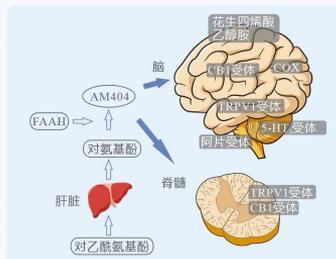
未满足的治疗需求: 与口服制剂相比，起效迅速，无首过效应，安全性较临床其他镇痛药品更优，弥补了**多模式镇痛的不足**。

大陆地区发病率、年发病患者总数:

2015-2020年，中国手术室内麻醉3575.61万例/年，年平均增长率为7.33%。据此估算，2024年中国手术室内麻醉病例达到约5500万例

02 安全性信息

作用机制独特，使用更安全 [1]



- NSAIDs药物抑制COX-2发挥药效，对COX-1的抑制会导致不良反应，如出血、恶心呕吐、肾功能损伤、肝脏损伤等。
- 对乙酰氨基酚的镇痛机制主要是通过其代谢产物N-乙酰酚胺（AM404）来发挥作用。
- 和非甾体类抗炎药（NSAIDs）不同，对乙酰氨基酚对环氧化酶（COX）的抑制作用较弱。**没有典型的非甾体抗炎药相关的不良反应(增加胃肠道出血、溃疡、心血管不良事件、肾功能不全风险)，使用人群广泛，儿童、老年及胃肠功能不全等各类特殊患者使用无相关限制。**

不良反应发生率和安慰剂无显著差异，安全性突出 [2]

- 试验组有 53 例（占比 51.46%）发生了 100 例次不良事件，对照组有 57 例（占比 55.34%）发生了 133 例次不良事件，两组间无明显差异（ $P > 0.05$ ）。其中与研究药物相关的不良事件，试验组 12 例（占比 11.65%）发生 18 例次，对照组 22 例（占比 21.36%）发生 39 例次，两组间无明显差异（ $P > 0.05$ ）。

类别	试验组(N=103) n% Events]	对照组(N=103) n% Events]	试验组VS对照组
任何不良事件	53(51.46) 100]	57(55.34) 133]	0.5764
任何严重不良事件	1(0.97) 3]	1(0.97) 2]	1.0000
与研究药物关系			
肯定有关	0(0.00) 0]	1(0.97) 1]	0.3161
很可能有关	0(0.00) 0]	3(2.91) 4]	0.0810
可能有关	12(11.65) 18]	19(18.45) 34]	0.1726
可能无关	30(29.13) 45]	35(33.98) 67]	0.4535
肯定无关	19(18.45) 37]	18(17.48) 27]	0.8560

- ◆ **不良反应发生情况：**截至目前，无不良反应报道。
- ◆ **说明书记载的安全性信息：**不良反应：常见(发生率>5%)且对乙酰氨基酚组高于安慰剂组的不良反应为恶心、呕吐、头痛和失眠。

1. Ohashi N, Kohno T. Analgesic Effect of Acetaminophen: A Review of Known and Novel Mechanisms of Action. Front Pharmacol. 2020 Nov 30;11:580289.

2. 对乙酰氨基酚注射液治疗术后中重度疼痛的随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床研究



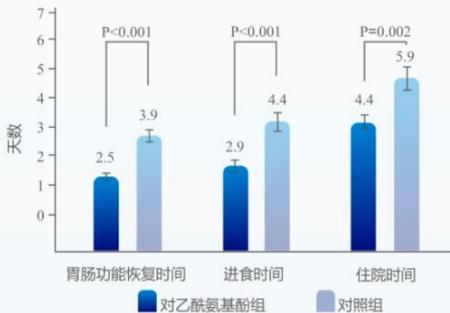
02 安全性信息

➤ 心血管事件风险较低 [1]

一项回顾性研究结果显示，与对乙酰氨基酚未暴露患者相比，**中等频次对乙酰氨基酚使用者发生任何心血管事件的风险均较低**

心肌梗死、卒中或任何心血管事件的HR (95%置信区间)		
心肌梗死	卒中	任何心血管事件
0.98 (0.76–1.27)	1.09 (0.86–1.38)	1.17 (0.99–1.34)

➤ 促进胃肠功能恢复 [2]



一项RCT研究结果显示，与安慰剂相比，接受静脉注射对乙酰氨基酚的**患者住院时间缩短，疼痛控制更好，胃肠功能恢复时间缩短，术后肠梗阻发生率更低。**

1. Hypertension. 2015 May;65(5):1008-14.
2. Curr Med Res Opin.2018

➤ 显著降低术后并发症 [3]

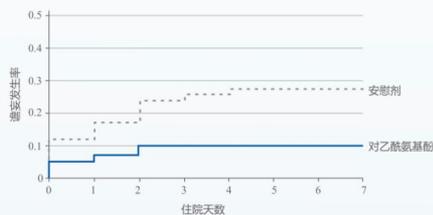
一项大样本回顾性研究结果显示，与口服对乙酰氨基酚组相比，静脉对乙酰氨基酚甘露醇注射液**术后并发症（如肠梗阻、呼吸抑制、恶心呕吐）显著降低**

Table 3. Unadjusted outcomes comparing IV and oral acetaminophen.

	IV acetaminophen ^a (n = 31,133)	Oral acetaminophen ^a (n = 29,884)	Difference (95% CI)	p-value
Length of stay (days), mean ± SD	4.4 ± 5.0	5.7 ± 7.4	-1.3 (-1.4 to -1.2)	<.0001
Hospitalization costs (\$), mean ± SD	12,710.2 ± 13,813.0	15,563.1 ± 22,035.6	-2,852.9 (-3,143.5 to -2,562.2)	<.0001
Daily morphine equivalent dose (mg), mean ± SD	23.1 ± 41.9	22.3 ± 35.3	0.86 (0.24 to 1.48)	.007
Complications				
			Odds ratio (95% CI)	
Bowel obstruction, n (%)	1,422 (5)	1,905 (6)	0.70 (0.66 to 0.75)	<.0001
Nausea/vomiting, n (%)	609 (2)	739 (3)	0.79 (0.71 to 0.88)	<.0001
Respiratory depression, n (%)	1,524 (5)	2,528 (9)	0.56 (0.52 to 0.60)	<.0001

^aSubjects in each cohort were included, regardless of additional pain management.

➤ 减少术后谵妄发生率 [4]



一项RCT研究结果显示，在接受**心脏手术**的老年患者，术后在ICU内静脉注射对乙酰氨基酚，联合静脉注射丙泊酚和右美托咪定，**可显著降低术后谵妄的发生率，并缩短ICU的住院时长。**

3. Surg Endosc. 2018;32(8):3432-3438. Sep;34(9):1549-1555
4. JAMA. 2019 Feb 19;321(7):686-696.



03 有效性信息

◆ 有效缓解术后疼痛，减少24h吗啡使用量^[1]

- 试验类型：单个样本量足够的RCT；
- 试验对照药品：安慰剂；
- 试验阶段：上市前；
- 在术后中重度疼痛患者中开展一项随机、安慰剂对照III期临床研究，103例患者接受对乙酰氨基酚注射液，103例患者接受安慰剂。

FAS集结果为，试验组和对照组24小时内吗啡总用量分别为 (10.20 ± 0.99) mg、 (12.85 ± 0.96) mg，组间比较 $P < 0.05$ ；

PPS 集的结果提示，试验组和对照组 24 小时内吗啡总用量（最小二乘均值和标差误差）分别为 (9.77 ± 1.01) mg、 (12.96 ± 0.97) mg，最小二乘差异试验组减对照组为 -3.19 mg，试验组 24 小时内吗啡总用量明显少于对照组 ($P < 0.05$)

✓ **结果提示使用对乙酰氨基酚注射液后能明显减少24小时内吗啡总用量并增加镇痛效果。**

1.对乙酰氨基酚注射液治疗术后中重度疼痛的随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床研究



03 有效性信息-国内指南/诊疗规范推荐

区域	发表时间	指南名称	推荐内容
中国	2017年	中国2017成人手术后疼痛处理专家共识	联合外周神经阻滞和/或伤口局麻药浸润的多模式镇痛； 代替或联合NSAIDs药物+阿片类药物 及其他类药物的多模式镇痛；
中国	2019年	中国加速康复外科围手术期药物治疗管理医药专家共识	ERAS围术期镇痛最优方式是采取多模式镇痛，以减少术后对阿片类药物的需求，多模式镇痛方案包括： 对乙酰氨基酚或者NSAIDs + 阿类药物或者曲马多； 对乙酰氨基酚+一种NSAIDs + 阿片类药物或曲马多；
中国	2018年	中国骨科常见疼痛管理临床实践指南	术前以对乙酰氨基酚或选择性COX-2抑制剂联合或不联合阿片类药物或镇静催眠、抗焦虑药进行预防性镇痛； 术后轻中度疼痛可口服对乙酰氨基酚及NSAIDs药物
中国	2020年	普通外科围手术期疼痛管理上海专家共识	推荐阿片类药物分别与NSAIDs类药物和(或)对乙酰氨基酚等合用做多模式镇痛。
中国	2020年	中国老年患者膝关节手术围手术期麻醉管理指导意见	麻醉前实施多模式镇痛，选择对乙酰氨基酚、COX-2抑制剂等对血小板功能影响小的药物；NSAIDs和对乙酰氨基酚均具有口服和静脉制剂，可用于轻至中度术后疼痛。 对乙酰氨基酚可能更适合老年患者。
中国	2020年	新生儿疼痛评估与镇痛管理专家共识	术后通过口服或直肠对乙酰氨基酚可减少联合吗啡的用量
中国	2021年	老年患者围手术期多模式镇痛低阿片方案中国专家共识	建议将对乙酰氨基酚作为 老年个体化镇痛方案的一线基础用药 ，胃肠吸收功能正常者口服对乙酰氨基酚可用于术前镇痛，静脉制剂建议切皮前30min开始输注； 建议 将对乙酰氨基酚作为心脏手术后多模式镇痛的基本组成部分 ； 对乙酰氨基酚是多模式低阿片镇痛的重要组成部分， 建议术后规律口服、静脉使用对乙酰氨基酚，尽量与NSAIDs合用 ；



03 有效性信息-国内指南/诊疗规范推荐

区域	发表时间	指南名称	推荐内容
美国	2016年	Management of Postoperative Pain:A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society,the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine,and the American Society of Anesthesiologists'Committee on Regional Anesthesia,Executive Committee,and Administrative Council(美国术后疼痛管理指南)	对乙酰氨基酚为开胸术、开腹手术、全髋关节置换术、剖宫产手术的多模式镇痛药物之一，联合或替代NSAIDs药物； 冠状动脉旁路移植术、脊椎融合术的多模式镇痛药物之一 (NSAIDs药物未推荐)；
英国	2009年	Consensus statement on the anticipation and prevention of acute postoperative pain:multidisciplinary RADAR approach(英国术后急性疼痛预测及预防共识)	建议围手术期给予对乙酰氨基酚和NSAIDs提供多模式镇痛，减少阿片类药物剂量和阿片类药物相关不良事件，同时减少术后疼痛强度； 静脉注射扑热息痛快速起效，是成人、老年人和儿童有效、安全、可靠的止痛选择。 凝血、肾病、胃病和哮喘患者应考虑用对乙酰氨基酚代替非甾体抗炎药； 与口服剂量相比，静脉注射对乙酰氨基酚可达到更快、更高和更可预测的血浆药物水平，具有更大的生物利用度，对镇痛效果没有明显的上限效应。
美国	2020年	Acetaminophen in Total Joint Arthroplasty:The Clinical Practice Guidelines of the American Association of Hip and Knee Surgeons American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, American Academy of Orthopaedic Surgeons,Hip Society,and Knee Society(美国对乙酰氨基酚在全关节置换术中的应用共识)	推荐口服或静脉对乙酰氨基酚用于全关节置换术的围术期镇痛(中等推荐：口服由于证据少，静脉由于价格高)； 口服或静脉对乙酰氨基酚不会增加并发症风险(强推荐)。
欧洲	2018年	Postoperative pain management in children:Guidance from the pain committee of the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA Pain Management Ladder Initiative)(儿童术后疼痛管理：欧洲儿科麻醉学会疼痛委员会)	推荐 口服或静脉对乙酰氨基酚 用于儿童腹腔镜疝气修补术、包皮环切术、扁桃腺切除术、阑尾切除术、四肢骨折的术中及术后镇痛的基础镇痛药物之一； 推荐剂量为 <10kg:7.5mg/kg;>10kg:15mg/kg;
法国	2021年	PROSPECT guideline for tonsillectomy:systematic review and procedure-specific postoperative pain management Recommendations(法国儿童扁桃体切除术指南)	基本镇痛方案应包括 术前或术中使用对乙酰氨基酚和NSAIDs ,术后继续使用 (Grade D)
国际	2019年	WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents (世界卫生组织成人和青少年癌痛药物治疗及放射治疗管理指南)	对于患有癌症相关疼痛的成年人(包括老年人)和青少年，对乙酰氨基酚被推荐在疼痛管理开始阶段(单独或联合)，维持疼痛缓解(联合阿片类药物)使用。



04 创新性信息

- ◆ **创新点：对乙酰氨基酚作用机制与常见的非甾体抗炎药不同，使用更安全**

与选择性COX-2抑制剂和非选择性NSAIDs的比较

药理作用	对乙酰氨基酚	选择性COX-2抑制剂	非选择性NSAIDs
镇痛作用	有活性	有活性	有活性
退热作用	有活性	有活性	有活性
抗炎作用	有轻度活性 (-)	有活性	有活性
抗血小板作用	低活性作用 (-)	无	有活性
是否造成胃、小肠损伤	低活性 (-)	低活性	有活性
阿司匹林性哮喘	弱活性 (-)	无	有活性
对血压的影响	(变量数据)	血压升高	血压升高
对肾功能的影响	对比所有非甾体抗炎药更小 (-)	可造成肾功能受损	可造成肾功能受损
增加血栓形成的风险	无 (-)	有风险	有风险

- ◆ **创新带来的疗效和安全性方面的优势：**

1. **安全性突出，作用机制独特**，被国内外多方指南/共识的推荐为**术后多模式镇痛的一线用药**。
2. 可显著降低术后谵妄的发生率，并缩短ICU的住院时长^[1]。
3. **使用人群广泛，老人、小儿等特殊人群使用优势明显**。英国发布的共识^[2]建议：由于静脉注射对乙酰氨基酚的快速起效、耐受性、可及性和易用性，使其成为成人、老年人和儿童的有效、安全、可靠的镇痛选择。对于凝血功能障碍、肾病、胃病和哮喘患者，应考虑使用对乙酰氨基酚代替非甾体抗炎药。

1.Subramaniam B, Shankar P, Shaefi S. Effect of Intravenous Acetaminophen vs Placebo Combined With Propofol or Dexmedetomidine on Postoperative Delirium Among Older Patients Following Cardiac Surgery: The DEXACET Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Feb 19;321(7):686-696.

2.Vickers A, et al. Consensus statement on the anticipation and prevention of acute postoperative pain: multidisciplinary RADAR approach. Curr Med Res Opin. 2009 Oct;25(10):2557-69.



05 公平性信息（一）

➤ 弥补目录短板

- 1.该产品可填补国内术后多模式镇痛的空白。
- 2.可显著降低老年患者术后谵妄的发生率。

➤ 临床管理难度较低

- 1.常规处方管理，不会增加管理难度。
- 2.适用人群广泛，安全性高。
- 3.静脉输液剂型无需溶解及稀释，能减少配液安全及医护人员工作负担。

➤ 所治疗疾病对公共健康的影响：

- (1) 本品可有效缓解术后中重度疼痛，安全性高，加速患者术后康复、缩短住院时间，加快病床周转，极大减轻医疗资源负担；
- (2) 本品对于老人、小儿等特殊人群使用优势明显，弥补了术后多模式镇痛的空白，对于整体医疗水平的提升有积极作用。

➤ 缩短住院周期，减轻患者疾病负担

- 1.该产品为术后多模式镇痛的基本用药，与阿片类药物联合使用，可显著降低阿片类药物的用量及不良反应，可促进患者术后快速康复，减少镇痛药需求^[1]，缩短住院时间^[2,3]，
- 2.可减少术后镇痛药品的用量，节约医保基金支出，在参保人可承受范围之内。

[1]Naime Y,TuncerUS,Ruhiye R,et al.[J].International journal of medical sciences,2012,9(5):327-333.

[2]Aryaie AH,Lalezar S,SergentWK,etal.DJ].Surgical Endoscopy,2018.

[3]Cooke F E smunsho Aiop,etalARandoe.obiean,PactocContoleatiaof taerosAcdamioneanonHasptalenghofsyn obeene das ndangong e Gatetonylobeatsngey,20128293006