

# 2024年国家医保药品目录调整 申报材料（公示版）



中国医疗保障

CHINA HEALTHCARE SECURITY

药品名称：羟考酮纳洛酮缓释片

企业名称：山东绿叶制药有限公司

## 申报信息

申报时间	2024-07-13 13:28:38	药品目录	药品目录外
------	---------------------	------	-------

### 一、基本信息

药品申报条件：

- 1.2019年1月1日至2024年6月30日(含，下同)期间，经国家药监部门批准上市的新通用名药品，仅因转产、再注册等单纯更改通用名的药品除外。
- 2.2019年1月1日至2024年6月30日期间，经国家药监部门批准，适应症或功能主治发生重大变化，且针对此次变更获得药品批准证明文件的通用名药品。
- 3.2024年6月30日前经国家药监部门批准上市，纳入《国家基本药物目录(2018年版)》的药品。
- 4.2024年6月30日前经国家药监部门批准上市，纳入卫生健康委等部门《首批鼓励研发申报儿童药品清单》《第二批鼓励研发申报儿童药品清单》《第三批鼓励研发申报儿童药品清单》《第四批鼓励研发申报儿童药品清单》以及《第一批鼓励仿制药品目录》《第二批鼓励仿制药品目录》《第三批鼓励仿制药品目录》的药品。
- 5.2024年6月30日前经国家药监部门批准上市，说明书适应症或功能主治中包含有卫生健康委《第一批罕见病目录》《第二批罕见病目录》所收录罕见病的药品。

药品通用名称(中文、含剂型)	羟考酮纳洛酮缓释片	医保药品分类与代码	申请中
药品类别	西药	是否为独家	否
① 药品注册分类	化学药品4类		
核心专利类型1	一种检测羟考酮纳洛酮缓释片中杂质含量的方法	核心专利权期限届满日1	2042-12
核心专利类型1	一种检测羟考酮纳洛酮缓释片中杂质含量的方法	核心专利权期限届满日1	2042-12
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部注册规格	每片含盐酸羟考酮5mg与盐酸纳洛酮2.5mg；每片含盐酸羟考酮40mg与盐酸纳洛酮20mg		
上市许可持有人(授权企业)	山东绿叶制药有限公司		
说明书全部适应症/功能主治	适用于成人需阿片类镇痛药才能充分控制的重度疼痛。加入阿片受体拮抗剂纳洛酮，通过阻断羟考酮对肠道阿片受体的作用来缓解阿片类药物引起的便秘症状。		
说明书用法用量	口服，以确定剂量每日两次(每12小时)给药。本品可在进食或非进食时服用，需用足量液体送服。必须整片吞服，不可掰开、碾碎或咀嚼。本品的镇痛疗效与盐酸羟考酮缓释制剂相当。用药剂量应按照个体患者的疼痛程度和敏感程度调整。对于从未使用过阿片类药物的患者，常用起始剂量为每12小时给予10 mg/5 mg羟考酮纳洛酮缓释片。当开始阿片类药物治疗和进行个体剂量调整时，可以使用较低规格，以便于剂量滴定。对于已使用过阿片类药物的患者，可以根据既往使用阿片类药物的经验，使用更高起始剂量。本品的最大日剂量为160mg盐酸羟考酮/80mg盐酸纳洛酮。最大日剂量仅适用于已经维持于稳定的日剂量且需要上调剂量的患者。对于肾功能不全和轻度肝损伤的患者，如果考虑上调剂量需要给予特别关注。对于需要更高剂量的患者，可考虑以相同时间间隔补充服用缓释盐酸羟考酮，缓释盐酸羟考酮最大日剂量400mg。在补充盐酸羟考酮剂量时，盐酸纳洛酮产生的肠道功能的受益可能会减弱。完全停用本品治疗并改用其他阿片类药物时，预期可能会出现肠道功能恶化。一些规律服用本品的患者需要备有速释镇痛药作为爆发痛的“解救药物”。本品为缓释制剂，因此不适用于治疗爆发痛。治疗爆发痛时，一次“解救药物”的剂量应当为盐酸羟考酮日剂量当量的六分之一。每天需要两次以上“解救”通常提示需要上调剂量。上调剂量时，应当每隔1-2日调整一次，每次调整的剂量梯度为5 mg/2.5 mg羟考酮纳洛酮缓释片，每日两次；或必要时2.5 mg/1.25 mg、10 mg/5 mg羟考酮纳洛酮缓释片，直至达到稳定剂量。目的是为必须进行镇痛治疗的患者确立个体化的每日两次给药剂量，以维持充分的镇痛作用并尽可能减少解救药物的使用。本品剂量确定后每日两次按固定的时间服用。大多数患者适合按照固定的频次(每12小时)均衡给药(早晨和晚上相同剂量)，而某些患者(取决于个体疼痛状态)可能获益于适合个体患者疼痛模式的非均衡给药。一般情况下，应选择最低的有效镇痛剂量。在非癌痛的治疗中，日剂量达到40 mg/20 mg羟考酮纳洛酮缓释片通常就足够了，但也可能需要更高的剂量。		
所治疗疾病基本情况	疼痛是人类的第五大生命体征，其中重度疼痛患者往往感到极度不适，引起或加重其焦虑、抑郁、乏力、失眠以及食欲减退等症状，显著影响患者的生活质量。疼痛的发生主要涉及伤害感受性疼痛的基本传导调制过程，和神经病理性疼痛机制。我国疼痛患者数量远超过3亿人，超过65%的患者为中重度疼痛。重度疼痛包括癌痛和非癌痛。其中，晚期癌症患者重度疼痛发生率高达50%。在102万例新发恶性肿瘤患者中，约1/3的患者为重度疼痛。		

患有里度疼痛及生率儿共高，住482刀例新及急性肿瘤患者中，约1/3的患者有里度疼痛。

中国大陆首次上市时间	2024-06	注册证号/批准文号	国药准字 H20244210、国药准字 H20244209
该通用名全球首个上市国家/地区	德国	该通用名全球首次上市时间	2006-05
是否为OTC	否		
同疾病治疗领域内或同药理作用药品上市情况	阿片类药物是临床常用的疼痛治疗药物，目前使用率较高的是盐酸羟考酮缓释片（2004年获批），硫酸吗啡缓释片（2008年获批），均为医保药品。服用阿片类药物引起的便秘是最常见的，并会持续发生于镇痛治疗的全过程。长期使用阿片类药物而导致的便秘发生率高达33%~97%。本品是一种包含固定剂量阿片受体激动剂羟考酮和阿片受体拮抗剂纳洛酮的新一代复方制剂。羟考酮发挥镇痛作用，与生物利用度约30%的吗啡相比，口服羟考酮缓释片的生物利用度高达87%。而纳洛酮由于口服生物利用率低，在不影响镇痛效果的同时，通过在肠壁的局部拮抗作用可对抗羟考酮引起的便秘。与单方羟考酮制剂及其他阿片类药物相比，按说明书规定口服羟考酮纳洛酮缓释片，能为重度癌痛和非癌痛类型的患者提供有效的镇痛，并缓解阿片类药物引起的肠功能障碍，提高患者生活质量，减少缓泻剂的应用，简化临床疼痛管理。本品联合使用“物理屏障”和“激动剂/拮抗剂组合”两种药学技术，降低药物滥用风险：①本品采用独特“锁药”技术，很难通过物理方式破碎，避免使用者通过磨碎、溶解、注射或粉碎吸入等方式滥用；②当本品被通过非胃肠道途径使用时，纳洛酮可阻断羟考酮的活性。		
企业承诺书	<a href="#">↓ 下载文件</a> 企业承诺书.pdf		
药品最新版法定说明书	<a href="#">↓ 下载文件</a> 说明书-盖章版.pdf		
所有《药品注册证书》（国产药品）或《进口药品注册证》（进口药品），包括首次上市的批准注册证明文件和历次补充注册、再注册批准证明文件，请扫描成一个文件后上传	<a href="#">↓ 下载文件</a> 注册证书-盖章版.pdf		
申报药品摘要幻灯片（含经济性/价格费用信息）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 羟考酮纳洛酮缓释片PPT1.pptx		
申报药品摘要幻灯片（不含经济性/价格费用信息）将要同其他信息一同向社会公示	<a href="#">↓ 下载文件</a> 羟考酮纳洛酮缓释片PPT2.pptx		

## 参照药品信息

说明：

- 参照药品原则上应为同治疗领域内临床应用最广泛的目录内药品，最终参照药品认定以专家评审意见为准。
- 中成药：一律填写日均费用。
- 西药：（1）慢性病用药，原则上计算日费用，如有治疗周期，标注治疗周期。  
（2）急救、麻醉、检验等用药，请按一个治疗周期计算次均费用。  
（3）肿瘤、罕见病用药原则上按365天用药计算年费用，如说明书中严格限定了治疗周期，可按治疗周期计算疗程费用，并予以说明。  
（4）其它情况请按说明书用法用量计算费用，并详细说明。  
（5）计算过程中如涉及以下指标，请统一按以下标准计算上述费用，如未按以下标准，请说明。  
① 儿童：18周岁以下，体重20公斤，体表面积0.8m<sup>2</sup>。  
② 成人：18周岁及以上，体重60公斤，体表面积1.6m<sup>2</sup>。

参照药品名称	是否医保目录内	规格	单价(元) ①	用法用量	费用类型 ①	疗程/周期	金额(元)
盐酸羟考酮缓释片	是	40mg	32.4	本品不是按需给药的	日均费用	无	64.8

镇痛药，每12小时服用一次。首次服用阿片类药物和阿片类药物不耐受的中重度疼痛患者，初始用药剂量一般为10毫克，每12小时服用一次。

参照药品选择理由： 盐酸羟考酮缓释片是临床治疗重度疼痛最常用的阿片类药物（艾昆纬2019~2023年数据显示盐酸羟考酮缓释片为口服阿片类药物中市场份额最高的），于2004年在中国获批上市，临床应用广泛。

其他情况请说明：-

## 二、有效性信息

试验类型1	其他
试验对照药品	羟考酮纳洛酮缓释片
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	在空腹及餐后的等效性研究中，本品（每片含盐酸羟考酮40mg与盐酸纳洛酮20mg）与参比制剂（每片含盐酸羟考酮40mg与盐酸纳洛酮20mg）的羟考酮及纳洛酮的主要PK参数（AUC <sub>0-t</sub> 和AUC <sub>0-∞</sub> 、C <sub>max</sub> ）的几何均值比值及其90%置信区间均落在等效范围（80.00%-125.00%）内，本品与参比制剂在中国慢性疼痛受试者空腹及餐后条件下单次口服给药生物等效。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 40mg的空腹和餐后等效性研究报告.pdf
试验类型2	其他
试验对照药品	羟考酮纳洛酮缓释片
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	在空腹及餐后的等效性研究中，本品（每片含盐酸羟考酮5mg与盐酸纳洛酮2.5mg）与参比制剂（每片含盐酸羟考酮5mg与盐酸纳洛酮2.5mg）的羟考酮及纳洛酮的主要PK参数（AUC <sub>0-t</sub> 和AUC <sub>0-∞</sub> 、C <sub>max</sub> ）的几何均值比值及其90%置信区间均落在等效范围（80.00%-125.00%）内，本品与参比制剂在中国健康受试者空腹及餐后条件下，单次口服给药生物等效。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 5mg的空腹和餐后等效性研究报告.pdf
试验类型1	其他

试验对照药品	羟考酮纳洛酮缓释片
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	在空腹及餐后的等效性研究中, 本品(每片含盐酸羟考酮40mg与盐酸纳洛酮20mg)与参比制剂(每片含盐酸羟考酮40mg与盐酸纳洛酮20mg)的羟考酮及纳洛酮的主要PK参数(AUC <sub>0-t</sub> 和AUC <sub>0-∞</sub> 、C <sub>max</sub> )的几何均值比值及其90%置信区间均落在等效范围(80.00%-125.00%)内, 本品与参比制剂在中国慢性疼痛受试者空腹及餐后条件下单次口服给药生物等效。
试验数据结果证明文件(外文资料须同时提供原文及中文翻译件)	<a href="#">↓ 下载文件</a> 40mg的空腹和餐后等效性研究报告.pdf
试验类型2	其他
试验对照药品	羟考酮纳洛酮缓释片
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	在空腹及餐后的等效性研究中, 本品(每片含盐酸羟考酮5mg与盐酸纳洛酮2.5mg)与参比制剂(每片含盐酸羟考酮5mg与盐酸纳洛酮2.5mg)的羟考酮及纳洛酮的主要PK参数(AUC <sub>0-t</sub> 和AUC <sub>0-∞</sub> 、C <sub>max</sub> )的几何均值比值及其90%置信区间均落在等效范围(80.00%-125.00%)内, 本品与参比制剂在中国健康受试者空腹及餐后条件下, 单次口服给药生物等效。
试验数据结果证明文件(外文资料须同时提供原文及中文翻译件)	<a href="#">↓ 下载文件</a> 5mg的空腹和餐后等效性研究报告.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况1	美国NCCN成人癌痛指南《Adult Cancer Pain》2024年: 在羟考酮纳洛酮复方制剂用于癌痛的研究表明, 长期使用可有效镇痛, 显著缓解阿片类药物引起的便秘
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节(外文资料须同时提供原文及中文翻译件)	<a href="#">↓ 下载文件</a> 美国NCCN成人癌痛指南2024年第二版.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况2	欧洲ESMO成人癌痛管理指南《Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines》2018年版: 对减少阿片类药物引起的便秘有潜在的作用。与仅口服盐酸羟考酮缓释片的患者相比, 口服盐酸羟考酮纳洛酮缓释片的患者报告肠功能有显著改善, 且镇痛效果未下降
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节(外文资料须同时提供原文及中文翻译件)	<a href="#">↓ 下载文件</a> 欧洲ESMO成人癌痛管理指南2018年版.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况3	欧洲ESMO癌症患者便秘管理指南《Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines》2018年版: 羟考酮纳洛酮缓释片可有效治疗中至重度疼痛, 并可有效治疗对正常泻药治疗无反应的阿片类药物引起的便秘
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节(外文资料须同时提供原文及中文翻译件)	<a href="#">↓ 下载文件</a> 欧洲ESMO癌症患者便秘管理指南2018年版.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况1	美国NCCN成人癌痛指南《Adult Cancer Pain》2024年: 在羟考酮纳洛酮复方制剂用于癌痛的研究表明, 长期使用可有效镇痛, 显著缓解阿片类药物引起的便秘
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节(外文资料须同时提供原文及中文翻译件)	<a href="#">↓ 下载文件</a> 美国NCCN成人癌痛指南2024年第二版.pdf

征的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	
临床指南/诊疗规范推荐情况2	欧洲ESMO成人癌痛管理指南《Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines》2018年版：对减少阿片类药物引起的便秘有潜在的作用。与仅口服盐酸羟考酮缓释片的患者相比，口服盐酸羟考酮纳洛酮缓释片的患者报告肠功能有显著改善，且镇痛效果未下降
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 欧洲ESMO成人癌痛管理指南2018年版.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况3	欧洲ESMO癌症患者便秘管理指南《Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines》2018年版：羟考酮纳洛酮缓释片可有效治疗中至重度疼痛，并可有效治疗对正常泻药治疗无反应的阿片类药物引起的便秘
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 欧洲ESMO癌症患者便秘管理指南2018年版.pdf

国家药监局药品审评中心《技术审评报告》中关于本药品有效性的描述	-
《技术审评报告》原文（可节选）	-
国家药监局药品审评中心《技术审评报告》中关于本药品有效性的描述	-
《技术审评报告》原文（可节选）	-



# 中国医疗保障

CHINA HEALTHCARE SECURITY

### 三、安全性信息

药品说明书载载的安全性信息	本品的常见（≥1%）不良反应包括：食欲减退、厌食、失眠、头晕、头痛、嗜睡、眩晕、潮热、腹痛、便秘、腹泻、口干、消化不良、呕吐、恶心、肠胃气胀等。药物禁忌：1.对本品活性成份或任何辅料过敏；2.重度呼吸抑制伴有低氧血症和/或高碳酸血症；3.重度慢性阻塞性肺疾病；4.肺源性心脏病；5.严重支气管哮喘；6.非阿片类药物引起的麻痹性肠梗阻；7.中度至重度肝功能损害。注意事项：1、本品为含麻醉药品羟考酮的复方制剂，应遵循麻醉药品相关法规要求。2、阿片类镇痛药（包括本品）可能会引起精神依赖（成瘾），因此对于有酒精和药物滥用史的患者使用本品治疗时，应密切注意。3、强烈禁止药物成瘾者滥用本品。4、不建议本品用于18岁以下的儿童和青少年。5、本品不适用于治疗戒断综合征等。药物相互作用：由于对中枢神经系统（CNS）的抑制作用，阿片类药物与苯二氮草类药物或相关镇静药物合用会增加镇静、呼吸抑制、昏迷和死亡的风险。应限制合用的剂量和持续时间。抑制CNS的药物包括但不限于：其他阿片类药物、抗焦虑药、催眠药和镇静剂（包括苯二氮草类药物）、抗抑郁药等。酒精可能会增强本品的药效学作用，应避免两者合用。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	-
相关报导文献	-

### 四、创新性信息

创新程度	本品是当前唯一在国内获批上市的、具有高技术壁垒的国产羟考酮纳洛酮缓释片，通过强阿片受体激动剂羟考酮、阿片受体拮抗剂纳洛酮的联合作用，在帮助患者控制疼痛的同时，有效降低阿片类药物引起的便秘，是临床重度疼痛治疗的
------	--

	显著进步。本品独特“锁药”技术，有效防止羟考酮被研磨、提取、转化，进而阻止药物滥用；此外，作用机制上，纳洛酮可拮抗羟考酮的活性，使滥用者无法获得欣快感并造成催促戒断反应，进一步降低滥用风险。
创新性证明文件	-
应用创新	-
应用创新证明文件	-
传承性（仅中成药填写）	-
传承性证明文件	-

## 五（一）、公平性信息

所治疗疾病对公共健康的影响描述	1、疼痛是人类的第五大生命体征，控制疼痛是患者的基本权益，也是医务人员的职责义务。我国慢性疼痛患者超过3亿人，且正以每年1000-2000万的速度增长，我国疼痛治疗需求呈逐年上升趋势。2、羟考酮纳洛酮缓释片复方制剂可在充分控制疼痛的同时有效缓解阿片类药物引起的便秘等肠道功能紊乱不良反应，因此本品的使用可进一步提高医疗机构癌痛治疗水平，积极改善癌症患者生活质量，保障医疗质量和医疗安全。
符合“保基本”原则描述	1、羟考酮纳洛酮缓释片为复方制剂，不仅能有效镇痛，还可缓解阿片类药物引起的便秘问题，提高患者生活质量，满足重度疼痛患者的治疗需求；2、本品药物经济性良好，临床治疗不增加患者额外经济负担，且会减轻护理负担，以及减少缓泻剂应用。
弥补目录短板描述	阿片类药物是治疗重度疼痛的常用药物。阿片类药物引起的便秘是最常见的副反应。羟考酮纳洛酮缓释片为复方制剂，相比现有目录内的药物，在强效镇痛的基础上，能有效缓解便秘，提高患者生活质量，弥补了目录的不足，为临床带来了更优的治疗选择。
临床管理难度描述	1、本品为含麻醉药品羟考酮的复方制剂，应遵循麻醉药品相关法规要求。用于癌症疼痛治疗时，应遵循“WHO癌症三阶梯止痛指导原则”。用于非癌症慢性疼痛治疗时，应遵循“强阿片类药物在慢性非癌痛治疗中的指导原则”的各项规定。2、本品的独特“锁药”技术，有效防止羟考酮被研磨、提取、转化，进而阻止药物滥用；此外，纳洛酮可拮抗羟考酮的活性，使滥用者无法获得欣快感并造成催促戒断反应，进一步降低滥用风险。