



宜昌人福药业
YICHANG HUMANWELL

盐酸氢吗啡酮缓释片 (锐宁®)

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：**盐酸氢吗啡酮缓释片 **注册规格：**4mg、**8mg (主规格, 适合临床实际使用)**、32mg
- ◆ **适应症：**成人重度疼痛。 **中国大陆首次上市时间：**2023年12月29日
- ◆ **用法用量：**未定期服用阿片类药物患者的用法用量：**大多数患者的起始剂量应为每24小时8mg**，且不得超过8mg。
定期服用阿片类药物患者的用法用量：应根据正在服用的阿片类药物的日剂量以及止痛效果估算起始剂量。
- ◆ **目前大陆地区同通用名药品的上市情况：**国内独家、化药3类
- ◆ **全球首个上市国家/地区及上市时间：**2004年12月 丹麦

◆ 大陆地区发病率、年发病患者总数：

2022年中国恶性肿瘤新发病例估计为482.47万

[1]初诊癌症患者的疼痛发生率约为25%，而晚期癌症患者的疼痛发生率可达60%-80%，其中1/3的患者为重度癌症疼痛[2]。

◆ 所治疗疾病基本情况：

- 疼痛分为：**慢性疼痛 (≥3月)**、急性疼痛 (<3月)
- 疼痛按照疼痛程度分为：轻度疼痛、中度疼痛、重度疼痛。
- **癌性疼痛(以下简称癌痛)一般都为慢性疼痛**，逐渐发展为顽固性疼痛，逐渐对镇痛药物耐受，需多种药物进行轮替治疗。会严重影响患者的日常活动、生活自理能力、社会交往能力和整体生活质量[3]。
- **强效控缓释阿片类药物通常用于中重度癌痛维持治疗**，速释阿片类药物进行剂量滴定或处理急性疼痛。

[1] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231

[2] 癌性疼痛诊疗规范(2018年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(10): 937-944.

[3] 癌痛合理用药指南, 国家卫生健康委员会合理用药专家委员会, 2021



01 药品基本信息

- ◆ **参照药品建议：**盐酸羟考酮缓释片10mg **(市场份额最大，10mg为常见规格，大多数患者起始剂量为10mg)**。

【参照药品选择理由】

- 属于医保目录产品，同治疗领域、同适应症、同剂型，如右图所示。
- 多部指南推荐 **(WHO 《Cancer pain relief》、《癌症疼痛诊疗规范》等)**，**氢吗啡酮或羟考酮可有效替代吗啡治疗癌痛**。
- 我公司盐酸氢吗啡酮缓释片**三期临床试验参照药物是盐酸羟考酮缓释片**。
- 多中心横断面研究表明羟考酮当前在临床上应用最为广泛^[1]。根据米内网数据显示，2022年中国阿片类口服制剂药物中，**羟考酮缓释片市场占比23.14%，用量排名第一**。
- 羟考酮缓释片费用经济，时间更近。

药品	是否阿片类药物	适应症	剂型
吗啡缓释片	是	重度癌痛患者镇痛	缓释片剂
氢吗啡酮缓释片	是	适用于治疗 成人重度疼痛	缓释片剂
羟考酮缓释片	是	用于治疗 严重 到需要长期持续、每天按时使用阿片类药物治疗、且替代治疗(例如：非阿片类药物或速释阿片类药物)不能充分缓解的疼痛	缓释片剂
美沙酮片	是	适用于慢性、 中度至重度剧烈疼痛 和剧烈咳嗽病人，主要用于 癌症病人镇痛	片剂
芬太尼透皮贴	是	用于治疗 中度到重度慢性疼痛 以及那些只能依靠阿片样镇痛药治疗的难消除的疼痛	贴剂
氢吗啡酮注射液	是	用于需要使用阿片类药物镇痛的患者	注射剂
氨酚曲马多片	弱阿片+对乙酰氨基酚	用于 中度至重度急、慢性疼痛 的短期治疗	片剂
氨酚羟考酮片	强阿片+对乙酰氨基酚	适用于严重程度足以需要使用阿片类镇痛剂且缺乏其他替代治疗的 中、重度疼痛的治疗	片剂



02 安全性信息

◆ 不良反应发生情况和说明书收载的安全性信息：

- 本品自上市以来，未监测到药品不良反应报告。
- 十分常见的不良反应(>10%)：便秘、恶心、呕吐。
- 常见的不良反应(≥1%至10%)：食欲减退、头晕、乏力、排尿困难、肝功能异常、瘙痒、心悸。

◆ 与目录内同类药品安全性方面的主要优势：

- 氢吗啡酮镇痛强度是吗啡的5-10倍，羟考酮的3-5倍（见表1），**用药剂量更小，不良反应更少。**
- 氢吗啡酮缓释制剂释药平稳，血药浓度波动小。
- **具备防滥用工艺**，避免流弊。
- 患者依从性高，一日一片。
- 可优先用于**中重度肝功能不全患者**。（见表2）癌痛患者接近70%肝功能受损，氢吗啡酮代谢产物无活性，推荐优选氢吗啡酮进行镇痛治疗。
- 耐受性高。研究表明[1]，一年长期重复给氢吗啡和吗啡进行对比，在日常活动、心情、行走、正常工作方面效果好。

表1.锐宁®盐酸氢吗啡酮缓释片的口服转换表^[2]

阿片类药物	口服起始剂量	口服转化系数	等效日用量(片)
氢吗啡酮	8mg	1	1
吗啡	10mg	0.2	4
羟考酮	10mg	0.5	2

表2.肝肾功能不全患者的临床应用及给药方式对比表

药物	临床应用	中给药方式调整
氢吗啡酮	较为安全 密切监测	中重度肝肾功能不全降低初始剂量， 延长给药时间
吗啡	谨慎应用 监测患者神志	给药间隔时间延长为原来两倍
羟考酮	谨慎应用 监测毒副反应	起始剂量可以调整为 原来的2/3~1/2

GFR (ml/min)	剂量调整为原剂量的百分比		
	氢吗啡酮	吗啡	羟考酮
> 50	100%	100%	100%
10-50	75-100%	50-75%	50%
< 10	25-50%	25-50%	禁用

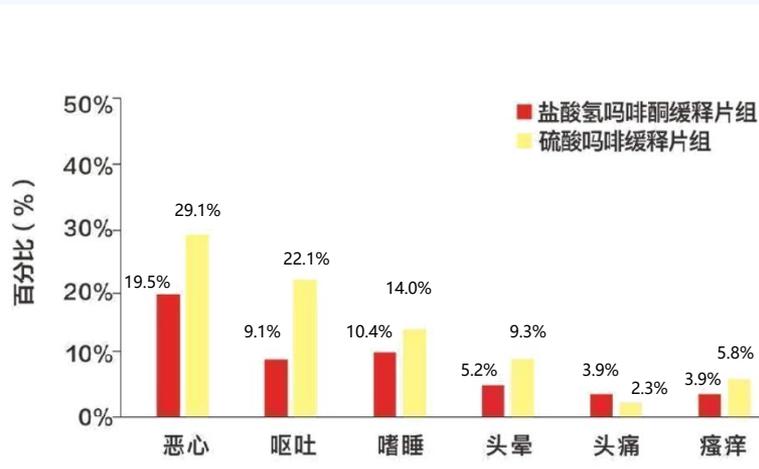
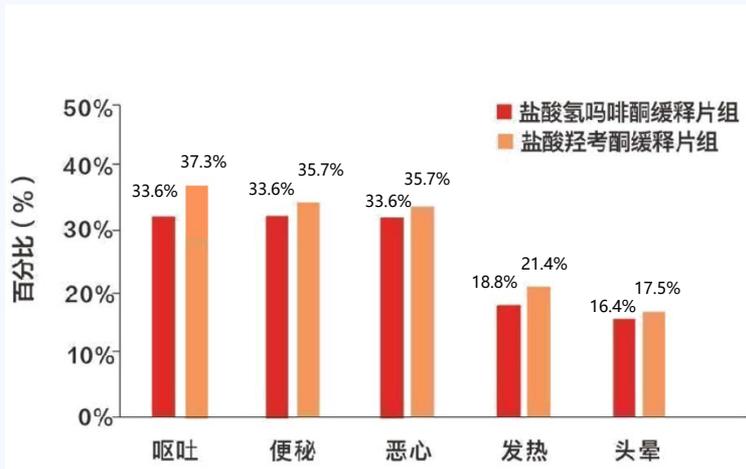
[1]An open-label, 1-year extension study of the long-term safety and efficacy of once-daily OROS® hydromorphone in patients with chronic cancer pain. [J]. BMC Palliative Care, 2009.

[2]参考国内外药品说明书和国内III期临床试验。



02 安全性信息

◆ 临床试验中与对照药品安全性对比：不良反应发生率氢吗啡酮缓释片低于羟考酮缓释片，优于吗啡缓释片



- 不良事件发生率：氢吗啡酮：86.7% 羟考酮：92.9%
- 两组患者便秘、恶心、呕吐的发生率相当，均为阿片类药物常见的不良反应^[1]

不良事件发生率：

恶心：19.5% vs 29.1%

呕吐：9.1% vs 22.1%

嗜睡：10.4% vs 14.0%

- 盐酸氢吗啡酮缓释片的呕吐、恶心和嗜睡的发生率

较低，耐受性好^[2]

1. Yu S, Shen W, Yu L, et al. Safety and Efficacy of Once-Daily Hydromorphone Extended-Release Versus Twice-Daily Oxycodone Hydrochloride Controlled-Release in Chinese Patients With Cancer Pain: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study[J]. Journal of Pain, 2014, 15(8):835-844.

2. Hanna M, Thipphawong J, Bennett M I. A randomized, double-blind comparison of OROS(R) hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain[J]. BMC Palliative Care, 2008, 7(1):17.



03 有效性信息

◆ 临床试验中与对照药品疗效对比：使用氢吗啡酮缓释片后疼痛评分低于羟考酮缓释片，优于吗啡缓释片

➢ III期临床试验-对照羟考酮缓释片

主要指标：维持期末次给药结束后，24h内疼痛最重的程度评分变化

主要疗效指标	分析集	组间差值 LSmean (95%CI)	试验组 (Mean±SD)	对照组 (Mean±SD)
过去24h内疼痛最严重程度	全分析集 (FAS)	0.04 [-0.46~0.54]	-0.7±2.13	-0.8±2.24
	维持期全分析集 (mFAS)	-0.16 [-0.70~0.37]	-0.9±2.22	-0.8±2.26
	符合方案集 (PPS)	-0.17 [-0.75~0.40]	-1.0±2.25	-0.9±2.29

➢ **结论：**盐酸氢吗啡酮缓释片用于中重度癌痛治疗效果非劣于盐酸羟考酮缓释片。

➢ 多中心III期随机双盲(双假)主动对照、平行水平组、等效试验^[1]

主要指标：过去24小时最痛评分 (BPI评分)

发表年份	研究国别	研究人群		疗效指标
		研究人群	样本数量	
2008	国际多中心	≥18岁中重度癌痛患者	氢吗啡酮：77 吗啡：86	主要疗效指标 过去24小时最痛评分 (BPI评分) 氢吗啡酮：3.5 vs 吗啡：4.3 LS均值差：-0.8 (95%CI：-1.6~-0.01) 拒绝等效性假设，疗效结果利于氢吗啡酮

➢ **结论：**氢吗啡酮缓释片与吗啡缓释片不具有疗效等效性，且结果利于氢吗啡酮缓释片。

03 有效性信息

◆ 各癌痛临床指南对氢吗啡酮缓释片都予以强烈推荐

发表时间	指南名称	制定者	推荐内容
2024	成人癌痛指南	美国国立综合癌症网络 (NCCN)	每日一次氢吗啡酮缓释片与每日两次羟考酮控释片临床疗效具有非劣效性。其效果与羟考酮或吗啡相似。
2023	阿片类药物用于成人癌痛治疗指南	美国临床肿瘤学会 (ASCO)	选择最合适阿片类药物应基于药代动力学特性等因素。
2022	癌痛药物治疗临床指南修订版	日本姑息医学协会	基于多项研究数据, 建议使用吗啡 (1A, 强烈建议, 证据级别高)、氢吗啡酮 (1B, 强烈建议, 证据级别中等)、羟考酮 (1B, 强烈建议, 证据级别中等) 治疗中重度癌痛。
2018	成人癌痛患者管理临床实践指南	欧洲肿瘤内科学会 (ESMO)	口服羟考酮或氢吗啡酮, 是口服吗啡的有效替代。
2018	成人和青少年癌痛药物和放射治疗管理指南	世界卫生组织 (WHO)	镇痛药物的选择应个体化给药, 推荐多种阿片类药物轮替给药。
2012	使用阿片类药物治疗癌痛的询证建议	欧洲姑息治疗学会 (EAPC)	口服吗啡是治疗中重度癌痛的首选药物, 但没有证明其优越性。羟考酮、氢吗啡酮和芬太尼等阿片类药物为替代吗啡提供更多选择。



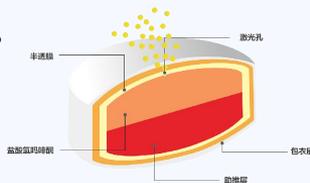
04 创新性信息

◆ 创新点:

口服渗透泵缓释系统, 平稳有效缓释, 安全防滥用

◆ 该创新带来的疗效或安全性方面的优势:

- 1.是目前国内**唯一使用防滥用的阿片类镇痛口服药品**。
- 2.释药呈零级动力学。
- 3.平稳可控: 释药速率恒定, 血药浓度平稳。
- 4.强效持久: **每日一次给药**, 提高患者用药依从性。



◆ 专利信息

- 1.一种合成氢吗啡酮的方法 (CN108164540B)
- 2.一种氢吗啡酮酸式盐的精制工艺 (CN103408553B)

提取溶剂	样品状态	室温提取率	煮沸提取率
水	未破坏片剂	0.4%	0.5%
	破坏后碎片及粉末	24.2%	26.8%
0.2%小苏打水	未破坏片剂	0.5%	0.8%
	破坏后碎片及粉末	24.2%	31.9%
40%乙醇溶液	未破坏片剂	0.0%	1.1%
	破坏后碎片及粉末	12.8%	23.2%
食用醋	未破坏片剂	0.4%	0.5%
	破坏后碎片及粉末	25.8%	35.9%



剪刀破坏



研钵破坏



咖啡机破坏

盐酸氢吗啡酮缓释片在不同溶剂不同条件下提取率较低, 且破坏后并不易被提取, 具有防滥用的特性



05 公平性信息（一）

◆ 弥补目录短板

- 1.国内**唯一**具有**防滥用**功能的口服阿片类药物。
- 2.国内**唯一**24h长效口服阿片类缓释制剂。
- 3.国内**唯一**释药呈零级动力学的缓释制剂。
- 4.国内镇痛作用**最强**的口服阿片类药物。
- 5.可优先用于**中重度肝功能不全患者**。

◆ 符合保“基本”原则

- WHO将阿片类镇痛药的临床使用水平作为衡量各国安宁疗护服务发展水平的主要评判指标。IMS数据显示，2018-2022年美国共82款制剂产品，国内仅有10多款制剂，远不能满足患者用药需求，特别是耐药患者的轮替治疗。
- **WHO已将氢吗啡酮纳入《基本药物目录》。**

◆ 所治疗疾病对公共健康的影响

- 24小时的缓释阿片类药物，极大的提高了患者的治疗依从性。
- 进入医保，能极大提高癌痛患者用药可及性。
- 氢吗啡酮是《NCCN成人癌痛指南》全程管理5A目标的理想用药。
- 防流弊防滥用，满足监管需求和促进社会稳定。

- ◆ **临床管理难度：**按照麻精药品管理办法统一管理，其防滥用技术**极大地避免了滥用和流弊，降低了临床管理风险。**