

2023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： 丹曲林钠胶囊

企业名称： 武汉恒信源药业有限公司

申报信息

申报时间	2023-07-11 14:01:26	药品目录	药品目录外
------	---------------------	------	-------

一、基本信息

药品申报条件：

- 1.2018年1月1日至2023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。但仅因为转产、再注册等原因,单纯更改通用名的药品除外。符合本条件的新冠抗病毒用药可按程序申报。
- 2.2018年1月1日至2023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.纳入《国家基本药物目录(2018年版)》的药品。
- 4.2023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》以及《第一批鼓励仿制药品目录》《第二批鼓励仿制药品目录》的药品。
- 5.2023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》所收录罕见病的药品。

药品通用名称(中文、含剂型)	丹曲林钠胶囊	医保药品分类与代码	XM03CAD017E001010180963
药品类别	西药	是否为独家	否
药品注册分类	化学药品新增适应症		
核心专利类型1	无	核心专利权期限届满日1	-
核心专利类型1	无	核心专利权期限届满日1	-
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部注册规格	25mg		
上市许可持有人(授权企业)	武汉恒信源药业有限公司		
说明书全部适应症/功能主治	1、用于各种原因引起的上运动神经元损伤所遗留的痉挛性肌张力增高状态,如脑卒中、脑外伤、脊髓损伤、脑性瘫痪、多发性脑血管硬化等。2、用于需要麻醉或手术的已知或强烈怀疑恶性高热易感患者,术前使用以预防或减轻恶性高热症状的进展。用于恶性高热危象后预防恶性高热症状复发。		
说明书用法用量	口服。应在医师指导下应用。1、各种原因引起的上运动神经元损伤所遗留的痉挛性肌张力增高状态一般情况下,起始量可用25mg(1粒),一日1次,以后每周逐渐增加,最高至50mg(2粒),一日3次。2、恶性高热术前:手术前一天或两天,口服4-8mg/kg/天,分3-4次,在择期手术前3-4小时用最少量的水服用最后一剂。防止恶性高热危象复发:在出现恶性高热危象后,给予4-8mg/kg/天,分4次口服,用药1-3天以防止恶性高热复发。		
所治疗疾病基本情况	恶性高热:具有罕见、难以识别、起病急、病情进展迅速、抢救不及时病死率高等特点。流行病学资料有限,统计时未能纳入所有MH病例。据不完全统计,我国MH病死率高达73.5%。痉挛:估计大约有1/3的脑卒中患者、60%的重度多发性硬化患者、60-80%的脑瘫患者以及75%的重度创伤性脑损伤后身体残疾的患者会发生需要专门治疗的痉挛。大多数痉挛患者失能,生活质量受到影响。		
中国大陆首次上市时间	2019-08	注册证号/批准文号	国药准字H20194062
全球首个上市国家/地区	美国	全球首次上市时间	1974-01
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	恶性高热:注射用丹曲林钠,2020年上市,非医保,配制繁琐、备药时间长,不便于临床使用。胶囊剂对比注射剂:使用方便、价格低廉。痉挛:同领域其他药品直接作用于中枢神经系统,如:西洋类、巴氯酚、替扎尼定,上市时间久远,医保药品,对中枢神经副作用较大;或注射用肉毒素,会造成长期的肌肉松弛效果,进而可能引发吞咽困难或呼吸困难。丹曲林钠胶囊直接作用于骨骼肌,是唯一非中枢神经抑制剂类抗痉挛口服药品,无依赖性、致幻性。		
企业承诺书	↓ 下载文件 企业承诺书.pdf		

药品修改前法定说明书	↓ 下载文件 丹曲林钠胶囊药品说明书-20190823.jpg
药品修改后法定说明书	↓ 下载文件 丹曲林钠胶囊药品说明书-20230425.jpg
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	↓ 下载文件 丹曲林钠药品注册证书.pdf
申报药品摘要幻灯片（含经济性/价格费用信息）	↓ 下载文件 丹曲林钠介绍含经济性.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	↓ 下载文件 丹曲林钠介绍不含经济性.pptx

参照药品信息

说明：

- 1、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。
- 2、中成药：一律填写日均费用。
- 3、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）急抢救、麻醉、检验等用药，请按一个治疗周期计算次均费用。
（3）肿瘤、罕见病用药统一按365天用药计算年费用。
（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0.8m²。
② 成人：18周岁及以上，体重60公斤，体表面积1.6m²。

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)
注射用丹曲林钠	否	20mg	600	用于预防时,本品的推荐剂量是2.5 mg/kg	次均费用	-	4800

参照药品选择理由： 恶性高热：丹曲林钠是唯一特效药；目前只有两个剂型，胶囊及注射剂。痉挛：为唯一直接作用于骨骼肌的非中枢神经抗痉挛口服药。

其他情况请说明： -

联系人信息

联系人	程旭	联系电话	15810534909
-----	----	------	-------------

二、有效性信息

试验类型1	其他
试验对照药品	Dantrolene sodium capsules
试验阶段	上市前

对主要临床结局指标改善情况	中国健康受试者在空腹和餐后条件下，单次口服 1 粒受试制剂丹曲林钠胶囊（诺菲克®）与 1 粒参比制剂 Dantrolene sodium capsules（Dantrium®），基于主要 PK 参数 C _{max} 、AUC _{0-t} 和 AUC _{0-∞} 的几何均值比（GMR）的 90% 置信区间均落在 80.00%~125.00% 的范围内，受试制剂与参比制剂具有生物等效性，且安全性和耐受性良好。
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）	↓ 下载文件 丹曲林钠胶囊生物等效性临床研究报告.pdf
试验类型2	其他
试验对照药品	无
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	①体温在给药后30min降至38°C；之后一直持续维持在36°C可控制的水平。②服药50分钟后，患者直肠温度由105.3°F降至101.3°F。服药2小时后，患者僵硬消退，PaCO ₂ 由65.3mmHg降至31.2mmHg。③患者首次使用丹曲林钠有效预防了恶性高热危象发生，入院第四天出现恶性高热后，患者再次使用丹曲林钠，PaCO ₂ 降至28.7 mmHg，腋窝温度降至38.1°C。（中文翻译请在批注模式下查看）
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）	↓ 下载文件 恶性高热试验类型2证明文件.pdf
试验类型3	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	无
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	①与没有使用丹曲林钠的患者相比，丹曲林钠使受试者死亡率从30.8%降至9.6%；②恶性高热患者观察研究中总死亡率53.4%，使用丹曲林钠的患者群体中死亡率为24.1%，丹曲林钠有效降低了恶性高热患者的死亡率。（中文翻译请在批注模式下查看）
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）	↓ 下载文件 恶性高热试验类型3证明文件.pdf
试验类型4	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	安慰剂
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	①在14名受试者中，在肌肉力量没有明显减少的情况下，对被动拉伸、阵挛和反射过度的抵抗力有统计学意义上的显著降低。②与安慰剂相比，丹曲林在减少痉挛方面是有效的，在脊髓病变患者中最为明显。大多数患者耳鸣减少甚至消失，患者下肢总屈肌或伸肌痉挛的强度减弱，被动拉伸阻力减小。大多数截瘫和四肢瘫痪患者服用丹曲林后功能恢复较好。（中文翻译请在批注模式下查看）
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）	↓ 下载文件 痉挛试验类型4证明文件.pdf
试验类型5	单臂临床实验
试验对照药品	无
试验阶段	上市后

对主要临床结局指标改善情况	几乎所有使用丹曲林钠患者的痉挛症状和肌肉控制能力都得到缓解。（中文翻译请在批注模式下查看）
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）	↓ 下载文件 试验类型5证明文件.pdf
试验类型6	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	安慰剂或其他抗痉挛药物或无对照
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	25 - 400mg/天剂量的丹曲林可减少肌肉张力增高、斜视、肌肉痉挛、屈肌痉挛、拉伸抵抗和肌腱高反射，改善肢体力量，增加关节运动能力，恢复神经功能和运动功能。其治疗效果优于安慰剂。截瘫或偏瘫痉挛患者也有类似的改善，且创伤性损伤患者的反应可能比血管原因导致的偏瘫患者恢复效果更好。（中文翻译请在批注模式下查看）
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）	↓ 下载文件 试验类型6证明文件.pdf
试验类型1	其他
试验对照药品	Dantrolene sodium capsules
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	中国健康受试者在空腹和餐后条件下，单次口服1粒受试制剂丹曲林钠胶囊（诺菲克®）与1粒参比制剂 Dantrolene sodium capsules（Dantrium®），基于主要PK参数C _{max} 、AUC _{0-t} 和AUC _{0-∞} 的几何均值比（GMR）的90%置信区间均落在80.00%~125.00%的范围内，受试制剂与参比制剂具有生物等效性，且安全性和耐受性良好。
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）	↓ 下载文件 丹曲林钠胶囊生物等效性临床研究报告.pdf
试验类型2	其他
试验对照药品	无
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	①体温在给药后30min降至38°C；之后一直持续维持在36°C可控制的水平。②服药50分钟后，患者直肠温度由105.3°F降至101.3°F。服药2小时后，患者僵硬消退，PaCO ₂ 由65.3mmHg降至31.2mmHg。③患者首次使用丹曲林钠有效预防了恶性高热象发生，入院第四天出现恶性高热后，患者再次使用丹曲林钠，PaCO ₂ 降至28.7 mmHg，腋窝温度降至38.1°C。（中文翻译请在批注模式下查看）
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）	↓ 下载文件 恶性高热试验类型2证明文件.pdf
试验类型3	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	无
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	①与没有使用丹曲林钠的患者相比，丹曲林钠使受试者死亡率从30.8%降至9.6%；②恶性高热患者观察研究中总死亡率53.4%，使用丹曲林钠的患者群体中死亡率为24.1%，丹曲林钠有效降低了恶性高热患者的死亡率。（中文翻译请在批注模式下查看）

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）	↓ 下载文件 恶性高热试验类型3证明文件.pdf
试验类型4	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	安慰剂
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	①在14名受试者中，在肌肉力量没有明显减少的情况下，对被动拉伸、阵挛和反射过度的抵抗力有统计学意义上的显著降低。②与安慰剂相比，丹曲林在减少痉挛方面是有效的，在脊髓病变患者中最为明显。大多数患者耳鸣减少甚至消失，患者下肢总屈肌或伸肌痉挛的强度减弱，被动拉伸阻力减小。大多数截瘫和四肢瘫痪患者服用丹曲林后功能恢复较好。（中文翻译请在批注模式下查看）
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）	↓ 下载文件 痉挛试验类型4证明文件.pdf
试验类型5	单臂临床实验
试验对照药品	无
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	几乎所有使用丹曲林钠患者的痉挛症状和肌肉控制能力都得到缓解。（中文翻译请在批注模式下查看）
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）	↓ 下载文件 试验类型5证明文件.pdf
试验类型6	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	安慰剂或其他抗痉挛药物或无对照
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	25 - 400mg/天剂量的丹曲林可减少肌肉张力增高、斜视、肌肉痉挛、屈肌痉挛、拉伸抵抗和肌腱高反射，改善肢体力量，增加关节运动能力，恢复神经功能和运动功能。其治疗效果优于安慰剂。截瘫或偏瘫痉挛患者也有类似的改善，且创伤性损伤患者的反应可能比血管原因导致的偏瘫患者恢复效果更好。（中文翻译请在批注模式下查看）
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）	↓ 下载文件 试验类型6证明文件.pdf

如适应症或功能主治发生重大变化，是否有临床试验数据支持：上述试验类型2和3，充分说明了丹曲林钠治疗恶性高热的有效性 & 安全性。上述试验类型1，显示了丹曲林钠胶囊与原研药品的一致性。国内外诊疗指南中，也有充分数据支持丹曲林钠治疗恶性高热的有效性 & 安全性。

临床指南/诊疗规范推荐情况1	中国防治恶性高热专家共识（2020版）：恶性高热多发生于应用挥发性吸入麻醉药之后，起病急、病情进展迅速、病死率高（73.5%）。恶性高热重在预防和早期发现。目前治疗恶性高热的针对性药物是丹曲林钠，丹曲林钠应尽早使用，尽量争取在骨骼肌发生溶解损害之前使用。
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）	↓ 下载文件 中国防治恶性高热专家共识2020.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况2	中国脑性瘫痪康复指南(2015)第八部分：丹曲林可改善腱反射和减轻剪刀步（1个II级证据）。有报道丹曲林对痉挛、运

动和肌力均无明显影响（1个Ⅰ级证据）；丹曲林可减轻痉挛，虽然粗大运动功能无改善，但日常生活活动能力有显著提高（1个Ⅱ级证据）。推荐：①丹曲林可改善腱反射、剪刀步和日常生活活动能力（推荐强度B级）。②丹曲林可缓解脑瘫的痉挛（推荐强度B级）。

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）

[↓ 下载文件](#) 中国脑性瘫痪康复指南2015版.pdf

临床指南/诊疗规范推荐情况3

中国脑卒中防治指导规范（2021年版）15.中国脑卒中康复指导规范 二、功能障碍与康复（三）肌痉挛康复：对广泛痉挛性肌张力增高患者可口服解痉药，如丹曲林。

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）

[↓ 下载文件](#) 中国脑卒中防治指导规范2021年版.pdf

临床指南/诊疗规范推荐情况4

中国脑卒中早期康复治疗指南（2017）：痉挛影响肢体功能时，可使用丹曲林等口服抗痉挛药物（Ⅱ级推荐，B级证据）。

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）

[↓ 下载文件](#) 中国脑卒中早期康复治疗指南2017.pdf

临床指南/诊疗规范推荐情况5

Early Identification, Intervention and Management of Post-stroke Spasticity: Expert Consensus Recommendations（consideration 最后一段）：口服抗痉挛药物如丹曲林对全身性痉挛有系统的作用。（中文翻译请在批注模式下查看）

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）

[↓ 下载文件](#) 卒中后痉挛的早期识别干预和管理专家共识建议2021.pdf

临床指南/诊疗规范推荐情况1

中国防治恶性高热专家共识（2020版）：恶性高热多发生于应用挥发性吸入麻醉药之后，起病急、病情进展迅速、病死率高（73.5%）。恶性高热重在预防和早期发现。目前治疗恶性高热的针对性药物是丹曲林钠，丹曲林钠应尽早使用，尽量争取在骨骼肌发生溶解损害之前使用。

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）

[↓ 下载文件](#) 中国防治恶性高热专家共识2020.pdf

临床指南/诊疗规范推荐情况2

中国脑性瘫痪康复指南(2015)第八部分：丹曲林可改善腱反射和减轻剪刀步（1个Ⅱ级证据）。有报道丹曲林对痉挛、运动和肌力均无明显影响（1个Ⅰ级证据）；丹曲林可减轻痉挛，虽然粗大运动功能无改善，但日常生活活动能力有显著提高（1个Ⅱ级证据）。推荐：①丹曲林可改善腱反射、剪刀步和日常生活活动能力（推荐强度B级）。②丹曲林可缓解脑瘫的痉挛（推荐强度B级）。

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）

[↓ 下载文件](#) 中国脑性瘫痪康复指南2015版.pdf

临床指南/诊疗规范推荐情况3

中国脑卒中防治指导规范（2021年版）15.中国脑卒中康复指导规范 二、功能障碍与康复（三）肌痉挛康复：对广泛痉挛性肌张力增高患者可口服解痉药，如丹曲林。

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）

[↓ 下载文件](#) 中国脑卒中防治指导规范2021年版.pdf

临床指南/诊疗规范推荐情况4	中国脑卒中早期康复治疗指南（2017）：痉挛影响肢体功能时，可使用丹曲林等口服抗痉挛药物（II级推荐，B级证据）。
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）	↓ 下载文件 中国脑卒中早期康复治疗指南2017.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况5	Early Identification, Intervention and Management of Post-stroke Spasticity: Expert Consensus Recommendations（consideration 最后一段）：口服抗痉挛药物如丹曲林对全身性痉挛有系统的作用。（中文翻译请在批注模式下查看）
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）	↓ 下载文件 卒中后痉挛的早期识别干预和管理专家共识建议2021.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）	-



三、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	最常见不良反应：嗜睡、头晕、无力、全身不适、疲乏和腹泻，可通过低起始剂量逐渐递增至最佳疗效剂量范围来避免。严重腹泻时可能需要临时停药。如果恢复给药后腹泻复发，应终止治疗。长期使用可能引起肝肾功能损害。禁忌：1.对本品中任何成份过敏者。2.肝肾功能障碍。3.功能性痉挛状态。4.关节病变及外伤后肌痉挛。5.35岁以上及应用雌性激素的妇女。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	药品上市后未检索到各国家或地区药监部门5年内发布的安全性警告和撤市信息。丹曲林钠说明书中有黑框警告提示，本品可能存在潜在的肝毒性，但报告肝毒性的病例中大多数都伴有混杂因素，如有并发疾病和/或同时使用潜在肝脏毒性药物，故本品肝毒性依据不充分；本品说明书提示患者监测肝功能。此外，国外一项长达25年的丹曲林钠回顾性队列研究结果显示，口服丹曲林钠在报告的剂量范围内没有产生严重的不良反应，耐受性良好。
相关报导文献	↓ 下载文件 25年的ADR队列研究.pdf

四、创新性信息

创新程度	丹曲林钠胶囊是临床唯一可用于预防和治疗恶性高热、防止复发的口服特效药。其作用于肌浆网的Ca ²⁺ 释放通道，控制Ca ²⁺ 的释放，从而降低患者体温，改善患者体内循环。本品抑制骨骼肌肌浆网上RyR1的活性，降低Ca ²⁺ 释放，发挥抗痉挛作用；且其对快肌纤维和慢肌纤维均能发挥作用。丹曲林钠直接作用于骨骼肌而不是中枢神经系统，无药物依赖性、致幻性；相较注射用肉毒素，丹曲林钠胶囊迟发性不良反应更少，作用更精准。
创新性证明文件	↓ 下载文件 主要创新点证明文件1986年综述.pdf
应用创新	1.大幅降低恶性高热患者死亡率。2.显著提升上运动神经元损伤患者的生活质量和行为能力。3.适用于5岁以上儿童患者。4.口服给药，患者服用方便，依从性好，不存在注射剂临床配置操作复杂的问题。5.有效期3年，便于贮存与运输，间接降低患者的用药成本。

应用创新证明文件	↓ 下载文件 丹曲林钠胶囊药品说明书-20230425.pdf
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	恶性高热多发生于应用挥发性吸入麻醉药之后，起病急、病情进展迅速、病死率高（73.5%），一旦发生，抢救费用高昂且成功率很低，在国际上受到高度重视。恶性高热重在预防和早期发现，丹曲林钠是唯一可用于预防恶性高热的特效药，可大幅降低患者死亡率。本品特别有利于痉挛患者的功能康复，对患者肢体功能恢复和提高患者生活质量有较大帮助，极大减轻了患者生理和心理痛苦，以及由此产生的家庭和社会负担。
符合“保基本”原则描述	恶性高热的易感人群一般具有异常高代谢的特征，多在使用挥发性吸入麻醉药之后发生恶性高热，且该类人群通常合并亚临床遗传性肌肉疾病。易感人群使用丹曲林钠预防和治疗恶性高热，死亡率显著降低，同时用药周期短且费用可控，患者获益度高。丹曲林钠是唯一直接作用于骨骼肌的抗痉挛口服药，可替代目录内作用于中枢神经系统的抗痉挛药品，避免中枢神经系统的不良反应。可保障参保人员合理用药需求，满足保基本原则。
弥补目录短板描述	填补目录中预防和治疗恶性高热的药品空白，使用方便、价格低廉。目录中现有痉挛治疗药物均直接作用于中枢神经系统，中枢神经系统不良反应发生率较高。本品直接作用于骨骼肌，避免中枢神经系统不良反应，弥补目录中该类产品不足，能够更好满足临床实际需求。
临床管理难度描述	说明书适应症明确，用法用量明确，不存在临床滥用或超说明书用药可能。