



对乙酰氨基酚甘露醇注射液

艾瑞扬®

江苏恒瑞医药股份有限公司

2023.7



CONTENTS 目录

01 药品基本信息

03 有效性信息

05 公平性信息

02 安全性信息

04 创新性信息

1. 药品基本信息

国家食品药品监督管理局已批准对乙酰氨基酚片剂、栓剂、口服溶液、颗粒剂、糖浆、干混悬剂、滴剂、胶囊、灌肠液以及肌注的对乙酰氨基酚注射液上市，恒瑞申报的为**国内首个可静脉注射的注射液**。

【药品申报条件】2017年1月1日至2022年6月30日期间，经国家药监部门批准上市的通用名药品。

【通用名】对乙酰氨基酚甘露醇注射液。

【医保药品分类与代码】XN02BED358B002010101445。

【是否为独家】否。

【药品类别】西药。

【注册规格】50ml:500mg。

【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】用输液管或输液泵每6小时给予500mg，每天最大剂量为2000mg（详见说明书）。

【中国大陆首次上市时间】2022/1/30。

【全球首次上市时间】2010/11/2。

【全球首次上市国家】美国。

【批准文号】国药准字H20223028。

【是否为OTC】否。

【参照药品建议】无。

【参照药品选择理由】1.对乙酰氨基酚的镇痛机制为代谢生成n-乙酰酚胺(AM404)，进而作用于大脑中TRPV1受体和CB1受体，作用机制独特，无同类药品。2.对乙酰氨基酚甘露醇注射液是国内目前唯一可以用于缓解术后疼痛的静脉注射对乙酰氨基酚，无可对照制剂。

【未满足的治疗需求】是首个可静脉注射的对乙酰氨基酚注射液，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，弥补了中国临床多模式镇痛的不足。

【大陆地区住院手术量】2022年我国住院患者手术人次约为8100万，其中术后中重度疼痛人次约4000万。



2. 安全性信息

不良反应情况和说明书收载的安全性信息

【不良反应】

最为常见（发生率≥5%）并且对乙酰氨基酚组高于安慰剂组的不良反应包括恶心、呕吐、头痛和失眠。

【禁忌】

对乙酰氨基酚禁用于：

已知对对乙酰氨基酚或静脉输液中任一成份过敏的患者。

严重肝功能损伤或重度活动性肝病者。

【注意事项】

包括严重肝损伤、严重的皮肤反应、错误用药的风险、过敏和超敏反应、高阴离子间隙代谢性酸中毒（HAGMA）等方面的注意事项。

【药物相互作用】

诱导或调节肝细胞色素酶CYP2E1的物质可能会改变对乙酰氨基酚的代谢，增加潜在的肝毒性等，详见说明书。

药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果

通过查询国家药品监督管理局网站，自本品上市以来未发布关于对乙酰氨基酚甘露醇注射液的安全性警示、黑框警告，撤市等安全性信息。对本品获批上市以来的安全性数据进行综合评估，对乙酰氨基酚甘露醇注射液在已获批的适应症中获益-风险比仍保持有利。

[1]对乙酰氨基酚甘露醇注射液药品说明书

2. 安全性信息

试验组与安慰剂组不良事件、不良反应发生率相当，体现出对乙酰氨基酚甘露醇注射液不会造成额外的不良反应发生，具有良好的安全性。

- 研究期间，试验组有 83 例受试者发生 252 例次不良事件，发生率为 70.94%；对照组有 87 例受试者发生 253 例次不良事件，发生率为 73.11%；组间差异无统计学意义 (P=0.7724)

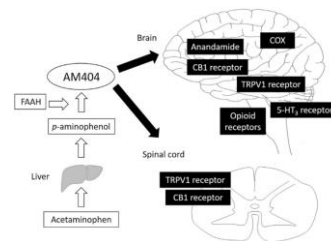
	试验组(n=117)		对照组(n=119)		P值
	例次	发生率 (%)	例次	发生率 (%)	
不良事件	252	83(70.94)	253	87(73.11)	P=0.7724
导致脱落的不良事件	1	1(0.85)	5	3(2.52)	P=0.6218
严重不良事件	3	3(2.56)	1	1(0.84)	P=0.3676
不良反应	39	25(21.37)	59	32(26.89)	P=0.3629
导致脱落的不良反应	0	0(0.00)	4	2(1.68)	P=0.4979
与药物有关的严重不良事件	0	0(0.00)	1	1(0.84)	P=1.0000

对乙酰氨基酚甘露醇注射液作用机制与常见的非甾体抗炎药不同，使用更加安全。

之前认为对乙酰氨基酚通过抑制环加氧酶诱导镇痛。但近年来研究发现，对乙酰氨基酚的主要镇痛机制是代谢生成n-酰基酚胺(AM404)，进而作用于大脑中TRPV1受体（瞬时受体电位香草酸亚型1）和CB1受体。并且对乙酰氨基酚代谢物AM404可通过脊髓背角c纤维末端的TRPV1受体直接诱导镇痛^[1]。

和非甾体抗炎药(NSAIDs)不同，对乙酰氨基酚对外周环氧化酶(COX)无显著作用，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）。

2014年，美国对乙酰氨基酚静脉注射剂上市后的安全性报告显示：静脉注射对乙酰氨基酚耐受性良好，没有任何患者报告的不良反应，没有观察到术后常见的恶心、呕吐、头痛和失眠 [2]。



[1] 对乙酰氨基酚注射液用于辅助吗啡术后镇痛的有效性及安全性的两阶段研究多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照临床试验

[2] Ohashi N, Kohno T. Frontiers in Pharmacology, 2020, 11.

[3] Ubaldo C, et al. Pharmacotherapy the Journal of Human Pharmacology & Drug Therapy, 2015, 34(5):345-395.

2.安全性信息

对乙酰氨基酚作用机制不同于阿片类镇痛药，无药物依赖，与阿片类药物联用，可减少阿片类药物用量，降低阿片类药物相关不良反应发生率。

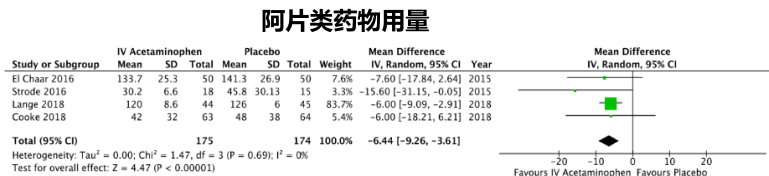


Fig. 3 Random-effect meta-analysis of opioid consumption (morphine equivalent dose, MED) after bariatric surgery

一项Meta分析研究结果表明在减肥手术后静脉注射对乙酰氨基酚可有效降低 24 小时后的疼痛评分和术后阿片类药物剂量 [1]。

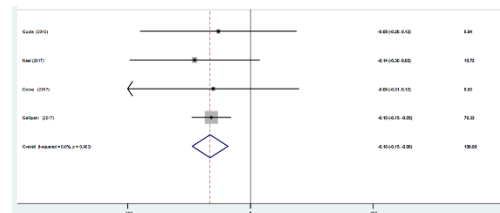
Table 3. Adverse medication effects by group.

Outcome, No. (%)	1 mg Hydromorphone	1 g Acetaminophen	Difference (95% CI)
Nausea*	8/43 (19)	1/40 (3)	16 (4 to 28)
Vomiting [†]	6/43 (14)	1/40 (3)	11 (0 to 23)
Pruritus	3/103 (3)	2/103 (2)	1 (-3 to 5)

*Refers only to patients who did not have nausea or vomiting before study medication and then developed nausea within 120 minutes of receiving study medication.
[†]Refers only to patients who did not have nausea or vomiting before study medication and then developed vomiting within 120 minutes of receiving study medication.

一项RCT研究表明，急诊科患者应用氢吗啡酮恶心和呕吐的发生率明显高于对乙酰氨基酚组 [2]。

一项META分析研究表明静脉对乙酰氨基酚可显著减少全关节置换术后疼痛和阿片类药物消耗，减少不良反应。 [3]



[1] Lee Y, Yu J, Doumouras AG, Ashoorian V, Gmora S, Anvari M, Hong D. Intravenous Acetaminophen Versus Placebo in Post-bariatric Surgery Multimodal Pain Management: a Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Obes Surg*. 2019 Apr;29(4):1420-1428.

[2] Barnaby DP, Chertoff AE, Restivo AJ, Campbell CM, Pearlman S, White D, Bijur PE, Gallagher EJ. Randomized Controlled Trial of Intravenous Acetaminophen Versus Intravenous Hydromorphone for the Treatment of Acute Pain in the Emergency Department. *Ann Emerg Med*. 2019 Feb;73(2):133-140.

[3] Yang L, Du S, Sun Y. Intravenous acetaminophen as an adjunct to multimodal analgesia after total knee and hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2017 Nov;47:135-146.

3. 有效性信息



与对照药品疗效方面优势和不足：

对乙酰氨基酚甘露醇注射液Ⅲ期临床试验研究显示^[1]：

- ✓ 临床试验显示对乙酰氨基酚甘露醇组相对于安慰剂组，吗啡节俭率约为 29% (PPS 分析结果)，均与 FDA 原研研究的 33%接近。
- ✓ 临床试验显示对乙酰氨基酚注射液可以降低疼痛程度-时间曲线下面积(AUC)，但与对照组安慰剂相比，无显著性差异。
- ✓ 对乙酰氨基酚注射液可以降低PCA泵按压总次数和有效按压次数，分析PPS，与对照组安慰剂相比，有显著性差异。



《技术评审报告》中关于本药品有效性的描述：

一项中国人的多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照试验，共入组受试者348例，分别接受对乙酰氨基酚甘露醇注射液325mg/次、500mg/次，生理盐水治疗。

第一阶段骨科手术亚组中分析PPS，500mg剂量组中的骨科手术患者相对与安慰剂组，前者吗啡消耗量 $11.59 \pm 5.70\text{mg}$ 较后者吗啡消耗量 $16.57 \pm 11.23\text{mg}$ 减少率达到30%。325mg组中骨科手术患者相对与安慰剂组，前者吗啡消耗量 $13.87 \pm 6.39\text{mg}$ 较后者吗啡消耗量 $16.57 \pm 11.23\text{mg}$ 减少率约为18.8%。

第二阶段分析FAS，试验组（对乙酰氨基酚500mg/次）首次研究药物给药后24h内吗啡总用量为 $8.72 \pm 7.70\text{mg}$ ，对照组首次研究药物给药后24h内吗啡总用量为 $11.15 \pm 9.19\text{mg}$ 。分析PPS，试验组首次研究药物给药后24h内吗啡总用量为 $8.31 \pm 7.04\text{mg}$ ，对照组首次研究药物给药后24h内吗啡总用量为 $11.72 \pm 9.89\text{mg}$ 。

综上，对乙酰氨基酚甘露醇注射液在给药后24h内明显减少吗啡用量，具有组间统计学差异。

[1]对乙酰氨基酚注射液用于辅助吗啡术后镇痛的有效性及安全性的两阶段研究多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照临床试验

3. 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	<ul style="list-style-type: none"> •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	<ul style="list-style-type: none"> •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 + 阿片类药物或者曲马多; •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	<ul style="list-style-type: none"> •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	<ul style="list-style-type: none"> •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	<ul style="list-style-type: none"> •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	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	<ul style="list-style-type: none"> •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;
中国	2020年	新生儿疼痛评估与镇痛管理专家共识	<ul style="list-style-type: none"> •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

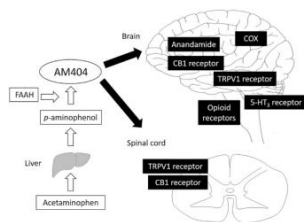
3.有效性信息-国外指南/诊疗规范推荐

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)	<ul style="list-style-type: none"> •对乙酰氨基酚为开胸术、开腹手术、全髌关节置换术、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)	<ul style="list-style-type: none"> •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)	<ul style="list-style-type: none"> •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)	<ul style="list-style-type: none"> •推荐口服或静脉对乙酰氨基酚用于儿童腹股沟疝气修补术、包皮环切术、扁桃体切除术、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 <10 kg: 7.5mg/kg ; >10 kg: 15 mg/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)	<ul style="list-style-type: none"> •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)	<ul style="list-style-type: none"> •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。

4. 创新性信息

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^[1-2]

对乙酰氨基酚的主要镇痛机制是代谢生成n-乙酰基酚胺(AM404)，进而作用于大脑中TRPV1受体（瞬时受体电位香草酸亚型1）和CB1受体。并且对乙酰氨基酚代谢物AM404可通过脊髓背角c纤维末端的TRPV1受体直接诱导镇痛^[1]。对外环氧化酶(COX)无显著作用，出血、恶心呕吐、肾功能损伤等不良反应大大降低。



针对凝血障碍、肾病等特殊人群具有用药优势^[3]

静脉注射扑热息痛（对乙酰氨基酚）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。

substance addiction and dependence, although the risk for addiction is supposed to be low in this setting".
Monitoring and vigilance are necessary to avoid excessive sedation and severe respiratory depression/asphyxia. Nausea and vomiting are extremely frequent and one one of the leading causes for delayed rehabilitation and recovery of patients in ambulatory surgery.^[10-12] Postoperative nausea and vomiting should be actively treated with antiemetics given alone or in combination depending on risk factors.^[10]

Concomitant recommendation
Opoids should be individually titrated against patient pain, because of significant interpatient variability, to provide optimal analgesia while incurring the lowest adverse effects.

Concomitant recommendation
The requirement of active or IV paracetamol together with an sedative, especially and use of one another, is an effective, safe and reliable analgesic option for reducing the elderly and children. Paracetamol should be used instead of NSAIDs in patients with comorbidities (especially, gastroenteric and cardiac). IV paracetamol use be necessary (and safety) administered by more senior nurses or staff while waiting for specialist input to administer an opioid in alcohol. It controlled drug. While NSAIDs could be more effective because of their risk of gastrointestinal bleeding and other side-effects, they can be added to opioids or to IV paracetamol as part of a multimodal regimen. If patients are not already maintained on paracetamol or NSAIDs, it can provide analgesic-sparing effects.

采用更高的创新工艺技术使得药物更加稳定，更加便于利用^[4-5]

在制剂工艺上采用甘露醇，盐酸半胱氨酸，磷酸氢二钠，氢氧化钠和/或盐酸，注射用水多种辅料来促进对乙酰氨基酚的溶解和维持溶液的稳定性。

- 1.对乙酰氨基酚为本品中的活性成分；
- 2.盐酸半胱氨酸作为稳定剂，主要用于防止药物降解；
- 3.磷酸氢二钠作为 pH 缓冲剂，可以使溶液 pH 处于相对稳定状态，从而减少了其他原辅料处于局部偏酸偏碱的溶液中，防止了主药及辅料降解；
- 4.氢氧化钠和/或盐酸作用是调节pH
- 5.甘露醇主要用于调节注射液渗透压，且有促进对乙酰氨基酚溶解的作用。

[1] Ohashi N, Kohno T. Frontiers in Pharmacology, 2020, 11.

[2] Ubaldino C, et al. Pharmacotherapy the Journal of Human Pharmacology & Drug Therapy, 2015, 34(5):345-395.

[3] Vickers A, Bali S, Baxter A, Bruce G, England J, Heafield R, Langford R, Makin R, Power I, Trim J. Curr Med Res Opin. 2009 Oct;25(10):2557-69.

[4] 傅超美, 王世宇. 药用辅料学[J]. 中国中医药出版社, 2008.

首个静脉注射剂型的对乙酰氨基酚，起效迅速^[6-8]

对乙酰氨基酚甘露醇注射液是我国首个静脉注射剂型的对乙酰氨基酚，与口服制剂相比，起效迅速（约5min），15min达到Cmax，无首过效应，平均血清浓度高出70%，平均Tmax快30分钟。

[5] Heart, Lung and Vessels. 2015; 7(2): 121-132

[6] WJ Kollöffel, et al. Pharmacy World & Science Pws, 1996, 18(1):26.

[7] 罗秋波, 等. 新药与临床, 1987(3).

[8] 王孝文. 中国新药杂志, 2015(18):52-57+71.

5.公平性信息（一）

提高医疗资源利用率

相关研究证实对乙酰氨基酚由于安全性更优，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]，不仅减轻了患者的疾病负担，同时提升了病床周转率，促进医疗资源的有效利用。

弥补目录短板

1.目前市场及目录内无用于缓解术后疼痛的对乙酰氨基酚静脉注射剂型，对乙酰氨基酚甘露醇注射液可填补空白，满足临床未满足的需求。

2.对乙酰氨基酚甘露醇注射液对外周环氧化酶(COX)无显著作用，出血、恶心呕吐、肾功能损伤等不良反应大大降低^[4-5]，对特殊人群具有用药优势，弥补目录内药品安全性不足。

临床管理难度较低

- 1.说明书适应症表述清晰，限制要求明确，医保经办审核方便；
- 2.国内外多部指南针对静脉注射对乙酰氨基酚的适用领域、人群、剂量、注意事项等进行推荐，给予了丰富的临床使用建议，因此对乙酰氨基酚甘露醇注射液的临床管理难度较低。
- 3.静脉输液剂型无需溶解及稀释，减少配液安全及医护人员工作负担。

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

[2] Aryaie A H, Lalezari S, Sergent W K, et al. [J]. Surgical Endoscopy, 2018.

[3] Cooke F E, Samuels J D, Alfons P, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Intravenous Acetaminophen on Hospital Length of Stay in Obese Individuals Undergoing Sleeve Gastrectomy[J]. Obesity Surgery, 2018, 28:2998-3006.

[4] Ohashi N, Kohno T. Frontiers in Pharmacology, 2020, 11.

[5] Ubaldo C, et al. Pharmacotherapy the Journal of Human Pharmacology & Drug Therapy, 2015, 34(S1):345-395.