



“管制藥品廠”吩坦尼穿皮貼片劑25微公克/小時

“PPCD” Fentanyl Transdermal Patch 25µg/h

衛署藥製字 第 050018 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-02-03

【特殊警語】

危及生命的呼吸抑制：使用fentanyl穿皮貼片可能發生嚴重、危及生命或致命的呼吸抑制風險。應監測病人是否發生呼吸抑制狀況，特別是於開始用藥時或增加劑量後。由於呼吸抑制的風險，本品禁用於做為需要時使用的鎮痛劑、已知未具Opioid類藥品耐受性的病人、急性疼痛及術後疼痛。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

吩坦尼穿皮貼片劑劑量 (µg/h)	主成分表面積 (cm ²)	貼片內的Fentanyl含量 (mg)
25	10	2.5
50	20	5.0

1.2 賦形劑

賦形劑凝膠：Hydroxyethylcellulose、Ethanol、Propylene glycol、Purified water。

其它組合物：複合層【控釋膜(EVA copolymer)、黏著層 Silicone、離型層(FCD/Polyester)】、背襯層(Polyester/EVA)墨水(在背襯層)：紅色/綠色印刷墨水

*Polyester = Polyethylene terephthalate

**EVA = ethyl vinyl acetate

每一個 patch 在使用 72 小時之時間內，所釋放之酒精總量小於 0.2ml。

1.3 劑型

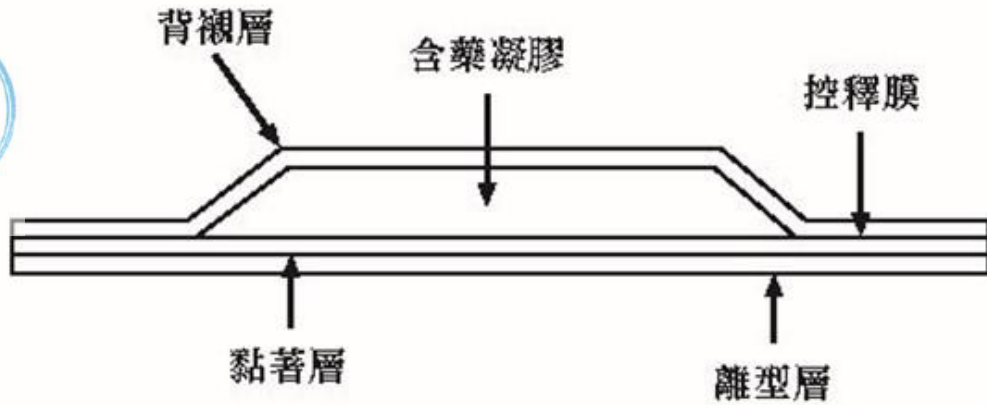
穿皮貼片劑

穿皮貼片劑能提供持續 72 小時的 fentanyl 全身釋放，fentanyl 是一種強效的類鴉片止痛劑。

1.4 藥品外觀

吩坦尼穿皮貼片劑為一透明圓角長方形之貼片，包括背襯層、含藥凝膠及複合層(控釋膜、黏著層、離型層)。

如下示意圖：



2 適應症

需要使用類鴉片製劑控制的慢性疼痛和頑固性疼痛。

3 用法及用量

3.1 用法用量

本藥須由醫師處方使用。

吩坦尼穿皮貼片劑的劑量應依照病患的個別狀況而定，並在使用後定時進行評估。

吩坦尼穿皮貼片劑釋放 fentanyl 至全身循環的速率約為 25、50 μ g/h，即每天約釋出 0.6、1.2mg 的 fentanyl。(見1.1有效成分及含量)。

起始劑量的選擇

吩坦尼穿皮貼片劑起始劑量的選擇須依據病患目前的類鴉片藥物使用情形。建議吩坦尼穿皮貼片劑用於已出現類鴉片藥物耐受性的病人。而其它須考慮的因素包括病人目前的健康情況及用藥狀況(包括體型、年齡及虛弱程度和對類鴉片藥物的耐受程度)。

成人

對類鴉片藥物有耐受性的病人

類鴉片藥物的耐受者由口服或靜脈注射之類鴉片藥物轉換成吩坦尼穿皮貼片劑時，請參考下方的**等止痛劑量換算**。隨後於必要時，可依病人的反應和補充止痛劑需求往上或往下調整劑量。(以 12 μ g/h 或 25 μ g/h 的速度增加以達到吩坦尼穿皮貼片劑的最低合適劑量)。

未使用過類鴉片藥物的病人

一般來說，不建議使用 Fentanyl 穿皮貼片於未使用過類鴉片藥物之病人，應優先考慮其他替代之給藥途徑，例如：口服、腸外等。倘未使用過類鴉片藥物之病人有使用 Fentanyl 穿皮貼片治療之需求時，建議應從較低劑量的快速釋放型類鴉片藥物(morphine、hydromorphone、oxycodone、tramadol、codeine) 開始使用，以避免用藥過量。當上述藥物使用劑量達到與 Fentanyl 穿皮貼片鎮痛劑量相當(釋放速率達到12 μ g/hour 或25 μ g/hour) 時，始可開始使用 Fentanyl 穿皮貼片。Fentanyl 穿皮貼片起始劑量及後續之劑量均應以12 μ g/hour 或 25 μ g/hour 為單位進行調整，並依病人的反應及補充止痛劑需求調至最低合適劑量。

另未使用過類鴉片藥物之病人倘經評估不適合以口服等方式給藥，且 Fentanyl 穿皮貼片是唯一適合的治療選擇時，建議以12 μ g/hour 作為最低給藥之起始劑量，並應密切監測病人情況，因為即使由最低起始劑量給藥，仍有發生嚴重或危及生命換氣不足之可能性。

吩坦尼穿皮貼片劑用於未使用過類鴉片藥物之病人的臨床經驗有限。在認為未使用過類鴉片藥物之病人適合接受吩坦尼穿皮貼片劑治療的情況下，建議此類病人從低劑量的快速釋放型類鴉片藥物(morphine、hydromorphone、tramadol、codeine)開始使用，而起始劑量及後續之劑量調

整均應以 12µg/h 或 25µg/h 為單位，並依病人的反應及補充止痛劑需求調至吩坦尼穿皮貼片劑的最低合適劑量。(見下方的**等止痛劑量換算**) (亦可見**5.1警語/注意事項**之未使用過及未有類鴉片耐受性的情形)。

兒童

吩坦尼穿皮貼片劑僅能使用於對類鴉片藥物有耐受性的病童(年齡為 2-16 歲)，該病童須正接受至少相當於每日 30 mg 的口服嗎啡劑量。欲將病童自口服或靜脈注射類鴉片藥物轉換成吩坦尼穿皮貼片劑時，請參考等止痛劑量換算(表一)和依每日口服嗎啡劑量推算而得的吩坦尼穿皮貼片劑推薦劑量(表二)。

等止痛劑量換算

1. 計算先前 24 小時所需之止痛劑用量。
2. 根據表一，將上述劑量轉換成具有相等止痛效力之口服嗎啡劑量。表一中所有的肌肉注射和口服劑量皆被視為與 10mg 嗎啡肌肉注射有相等的止痛效力。
3. 利用表二，可由具相等止痛效力的 24 小時 morphine 劑量推算出相對應的吩坦尼穿皮貼片劑劑量。
 - a. 表二適用於需要由其他鴉片類藥物治療轉換為吩坦尼穿皮貼片劑的成人患者(口服 morphine 與 fentanyl 穿皮貼片的轉換比率約為 150 : 1)。

表 1：等止痛劑量轉換表

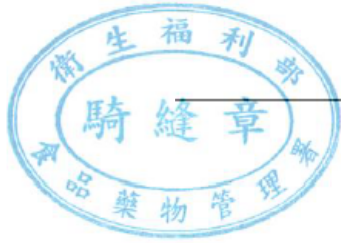
藥名	等止痛劑量(mg)	
	肌肉注射*	口服
morphine	10	30(重覆給藥) ** 60(單次給藥或間歇性給藥)
Hydromorphone	1.5	7.5
methadone	10	20
oxycodone	15	30
levorphanol	2	4
oxymorphone	1	10(直腸投與)
diamorphine	5	60
pethidine	75	-
codeine	130	200
buprenorphine	0.4	0.8(舌下給藥)

*根據單一劑量研究，表一所列藥物之肌肉注射劑量，係與嗎啡比較其相對強度而得。口服劑量則是由注射給藥轉換成口服給藥的建議而得。

**嗎啡之口服 / 肌肉注射止痛效力是根據慢性疼痛病人的臨床經驗。

參考文獻：Foley KM. The treatment of cancer pain : NEJM 1985 ; 313(2) : 84-95。

表 2：依每日嗎啡口服劑量推算而得的吩坦尼穿皮貼片劑建議劑量



24 小時嗎啡口服劑量 (mg/day)	吩坦尼穿皮貼片劑劑量 ($\mu\text{g}/\text{h}$) ²
30-44(兒童)	12
45-134(兒童)	25
<135(成人)	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

¹臨床試驗係利用表列口服嗎啡每日劑量區間來換算出吩坦尼穿皮貼片劑的劑量。

²當換算之吩坦尼穿皮貼片劑劑量大於 $25\mu\text{g}/\text{h}$ 時，成人及兒童有相同的換算方式。

不能在使用後 24 小時之內初步評估吩坦尼穿皮貼片劑的最大止痛效果。此延遲情況是由於初次使用貼片時，fentanyl 的血中濃度在 24 小時之內會逐漸增加。

病患先前所使用的止痛療法須在初次使用吩坦尼穿皮貼片劑達到止痛效果之際逐漸停用。

劑量調整與維持治療

$12\mu\text{g}/\text{h}$ 的劑量可以用來作劑量調整。吩坦尼穿皮貼片劑貼片應每 72 小時更換一次，其劑量應個別調整至止痛效果與耐受性間達成平衡。如果初次劑量的投與未能有效止痛，3 天後應提高劑量。因此，劑量可每 3 天調整一次。某些使用此給藥間隔的患者可能在第三天無法達到適當的止痛效果，並且可能需要在 48 小時就更換吩坦尼穿皮貼片劑貼片而非 72 小時。藉由在 72 小時前更換貼片而縮短給藥間隔可能會導致血中 fentanyl 的濃度增加(見 11.藥物動力學特性)。因為未有經過研究，兒童及青少年不建議給藥間隔少於 72 小時。正常情況下，每次吩坦尼穿皮貼片劑的增量應以 $12\mu\text{g}/\text{h}$ 或 $25\mu\text{g}/\text{h}$ 為單位，並同時考量附加止痛劑之需求(口服嗎啡 $45/90\text{ mg}/\text{day}$ \approx 吩坦尼穿皮貼片劑 $12/25\mu\text{g}/\text{h}$)及病患疼痛狀況。當劑量大於 $100\mu\text{g}/\text{h}$ 時可能會用一片以上的吩坦尼穿皮貼片劑貼片。病患有時可能需要周期性補充短效止痛劑以解除“突發性”疼痛。當所需的吩坦尼穿皮貼片劑止痛劑量超過 $300\mu\text{g}/\text{h}$ 時，某些病人可能需要額外或以其他方式給予類鴉片藥物。

停用吩坦尼穿皮貼片劑

如需停用吩坦尼穿皮貼片劑，應逐漸以其他類鴉片藥物取代(須從低劑量開始且緩慢的增加劑量)。這是因為 fentanyl 的濃度在吩坦尼穿皮貼片劑移除後會逐漸降低，fentanyl 的血中濃度須要 17 個小時或更久才能降低 50%。一般而言，類鴉片止痛劑應以漸進方式停藥以避免發生戒斷症狀。

某些病人在轉換或調整劑量後可能會發生類鴉片藥物的戒斷症狀(見8.1臨床重要副作用/不良反應)

表二不適用從吩坦尼穿皮貼片劑轉換成其它療法，以避免高估新止痛藥物的劑量，進而導致過量

4 禁忌

已知未具Opioid類藥品耐受性的病人。

已知對fentanyl 或貼片內黏貼物質過敏之病患禁止使用吩坦尼穿皮貼片劑。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

因為短時間內的使用無法作適當的劑量調整，而且可能會導致嚴重或危及生命的換氣不足，故急性或術後疼痛切勿使用吩坦尼穿皮貼片劑。

曾發生嚴重副作用的病患，在吩坦尼穿皮貼片劑移除後，至少應觀察 24 小時，因為 fentanyl 的 血中濃度係逐漸下降，約 17 小時後(平均 13-22 小時)才會降至原來的 50%。

吩坦尼穿皮貼片劑使用前後均應放置於兒童無法觸及之處。

不要切割吩坦尼穿皮貼片劑貼片。不應使用曾以任何方式被分割、裁剪或損壞的貼片。

未使用過及未有類鴉片耐受性的情形

未使用過類鴉片藥物的病人使用吩坦尼穿皮貼片劑當作起始類鴉片藥物治療曾與極罕見的顯著呼吸抑制和/或死亡案例有關。即使未使用過類鴉片藥物的病人使用最低劑量的吩坦尼穿皮貼片劑當作起始治療，仍有發生嚴重或危及生命的換氣不足之可能性。建議將吩坦尼穿皮貼片劑用於已有類鴉片藥物耐受性的病人(見3.1用法用量之成人和兒童的起始劑量選擇)。

呼吸抑制

如同所有的強效類鴉片藥物，有些患者使用吩坦尼穿皮貼片劑後會有顯著呼吸抑制的現象，因此應注意觀察病人是否有這些反應。必須注意的是，呼吸抑制可能會持續至吩坦尼穿皮貼片劑貼片移除之後。當吩坦尼穿皮貼片劑的劑量提高，呼吸抑制之機率亦會隨之增加。(見9.過量中關於呼吸抑制的陳述)。具中樞神經系統活性的藥物會加強呼吸抑制效應(見7.交互作用)。

血清素症候群

將吩坦尼穿皮貼片劑與其他會影響到血清素神經傳導系統的藥物併用時應謹慎。

曾有併用 opioid 類藥品與作用於血清素系統之藥品，發生危及生命之血清素症候群之通報案例，在建議劑量範圍內使用亦可能發生。

作用於血清素系統之藥品包括：選擇性血清回收抑制劑(SSRIs)、血清素與正腎上腺素回收抑制劑(SNRIs)、三環抗憂鬱劑(TCAs)、triptan 類藥品、5-HT₃ 受體拮抗劑、mirtazaphine、trazodone、tramadol、單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)、linezolid 及靜脈注射甲基藍(methylene blue)等。儘管在建議劑量內使用，仍可能會產生致命性的血清素症候群。血清素症候群之症狀可能包括精神狀態改變(如：躁動、幻覺、昏迷)，自律神經失調(如：心搏過速、血壓不穩、體溫過高)，神經肌肉系統異常(如：反射過度、協調困難、僵直)，可能伴隨腸胃道症狀(如：噁心、嘔吐、腹瀉)。症狀通常發生於藥品併用後幾小時至幾天內，但也可能延後發生。若懷疑病人發生血清素症候群，應停用本藥。

腎上腺功能不全：

曾有使用 opioid 類藥品發生腎上腺功能不全之通報案例，多數案例發生於使用 opioid 類藥品超過 1 個月後。腎上腺功能不全可能以非特異性的症狀表現，包括：噁心、嘔吐、厭食、疲倦、虛弱、眩暈及低血壓等。

若懷疑病人發生腎上腺功能不全，應盡速進行相關檢查，倘經確診，應停用原本的 opioid 類藥品並持續使用皮質類固醇治療直至腎上腺功能恢復。另可嘗試使用其他不同成分之 opioid 類藥品，因有些案例於更換其他不同成分之 opioid 類藥品後，未再出現腎上腺功能不全之情形。惟依現有資訊尚無法認定，是否有特定的 opioid 類藥品發生腎上腺功能不全的風險較高。

併用 benzodiazepine 類藥品或其他中樞神經系統抑制劑：

Opioid 類藥品與 benzodiazepine 類藥品或其他中樞神經系統抑制劑(包括酒精)併用，可能導致重度鎮靜 (profound sedation)、呼吸抑制、昏迷及死亡之風險，故僅限於其他治療方式均無法達到預期效果時，方可考慮併用，且應使用最低有效劑量及最短治療時間，並嚴密監測病人是否有呼吸抑制及鎮靜等相關症狀。

與其它藥物的交互作用

與 CYP3A4 抑制劑的交互作用

吩坦尼穿皮貼片劑與 cytochrome P450 3A4(CYP3A4)抑制劑(如 ritonavir、ketoconazole、itraconazole、troleandomycin、clarithromycin、nelfinavir、nefazodone、verapamil、diltiazem 和 amiodarone)併用可能會增加 fentanyl 的血中濃度，進而導致療效和不良反應增加或延長，而且可能會造成嚴重的呼吸抑制。在此種情況下，特殊的病人照顧和觀察是適當的。因此，不建議將 fentanyl 穿皮貼片劑與 CYP3A4 抑制劑併用，除非病人是被密切監護的。須監控病人(特別是正接受吩坦尼穿皮貼片劑和 CYP3A4 抑制劑者)有無出現呼吸抑制的徵象，必要時須調整劑量。

5.2 藥物濫用及依賴性

類鴉片藥物的重覆使用可能會造成耐受性、心理與生理上的依賴性。但因正常醫療行為而引起的成癮性則十分少見。Fentanyl 與其他鴉片類促效劑有相似的濫用形式。濫用或有意誤用吩坦尼穿皮貼片劑可能會造成過量和/或死亡。類鴉片藥物濫用的高風險患者仍可適當地以緩釋型類鴉片製劑治療；無論如何，需監控此類患者的濫用或成癮徵象。

5.3 操作機械能力

吩坦尼穿皮貼片劑可能會降低執行危險性工作者(如：駕車或機械操作)之精神和/或生理能力。

5.5 其他注意事項

貼片移轉時的偶然曝露

因同睡一張床或與使用貼片者有親密的身體接觸而使 fentanyl 貼片意外移轉到無需使用貼片者(特別是兒童)的皮膚時，可能會導致無需使用貼片者的鴉片類藥物過量。應提醒患者，若發生偶然的貼片移轉，此移轉的貼片應立即由無需使用貼片者的皮膚上移除(見9.過量)。

腸胃道

鴉片類藥物會增加腸胃道平滑肌的收縮頻率並降低其推進性收縮，進而導致腸胃道推進時間的延長，這可能就是 fentanyl 會造成便秘的原因。應提醒患者考慮使用防止便秘的方法和預防性瀉劑。長期便秘的患者要特別小心。若發生或疑似麻痺性腸阻塞，應停止使用吩坦尼穿皮貼片劑。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

未有充分關於懷孕婦女使用吩坦尼穿皮貼片劑的資料。在動物試驗中曾顯示具有某些生殖毒性(見 10.3 臨床前安全性數據)。縱使作為靜脈麻醉劑的 fentanyl 曾被發現在人類早期懷孕時會穿過胎盤，但對於人類的潛在危險性仍屬未知。母親在懷孕期間長期使用吩坦尼穿皮貼片劑的新生嬰兒曾被報導有新生兒戒斷症狀。

懷孕期間不能使用吩坦尼穿皮貼片劑，除非確實有必要。

6.2 哺乳

不建議在分娩期間使用吩坦尼穿皮貼片劑，因為吩坦尼穿皮貼片劑不應用於控制急性或術後疼痛(見5.1警語/注意事項)。此外，由於 fentanyl 會穿過胎盤，在分娩時使用吩坦尼穿皮貼片劑可能會導致新生兒的呼吸抑制。Fentanyl 會排泄到人體乳汁內且可能會對新生兒造成鎮靜/呼吸抑制。因此，哺乳婦女不建議使用吩坦尼穿皮貼片劑。

6.4 小兒

未研究兩歲以下兒童使用吩坦尼穿皮貼片劑的情形。吩坦尼穿皮貼片劑只能用於對類鴉片藥物有耐受性的兩歲以上兒童(見3.用法及用量)。

為避免兒童意外攝入，要小心選擇吩坦尼穿皮貼片劑的使用部位(見14.病人使用須知)，並密切監測貼片的黏著性。

6.5 老年人

由 fentanyl 靜脈注射的研究資料顯示，老年人有清除率(clearance)下降、半衰期延長且對藥品敏感度高於年輕患者的可能。老年人使用吩坦尼穿皮貼片劑時，應注意是否有 fentanyl 中毒的徵兆，必要時可降低劑量(見11.藥物動力學特性)。

6.6 肝功能不全

由於 Fentanyl 主要經由肝臟代謝成非活性代謝物，因此肝功能不全可能會延緩其排除。肝功能受損的病人使用吩坦尼穿皮貼片劑應注意是否有 fentanyl 中毒的徵兆，必要時應降低吩坦尼穿皮貼片劑的劑量。

6.7 腎功能不全

少於 10%的 fentanyl 會以原型自腎臟排出。不同於 morphine，吩坦尼穿皮貼片劑沒有活性代謝物會由腎臟排出。腎功能受損之病患給予吩坦尼穿皮貼片劑應注意是否有 fentanyl 中毒之情況，必要時應降低劑量(見11.藥物動力學特性)。

6.8 其他族群

慢性肺部疾病

有慢性阻塞性肺病或其他肺部疾病患者使用吩坦尼穿皮貼片劑可能會產生較嚴重的副作用。因為此類患者使用類鴉片藥物可能會減少呼吸驅動力及增加呼吸道之阻力。

顱內壓升高

對於 CO₂ 滯留較敏感的患者在使用吩坦尼穿皮貼片劑時應特別小心，應注意是否有顱內壓升高，意識受損或昏迷的現象。腦瘤患者使用吩坦尼穿皮貼片劑尤應注意。

心臟疾病

Fentanyl 可能會造成心跳減慢，因此有心跳過慢之心律不整疾病的患者應小心使用吩坦尼穿皮貼片劑。

發燒/外在加熱

藥物動力學模型顯示，若皮膚溫度增加到40°C，fentanyl的血中濃度會增加約三分之一。因此，發燒的病人應監測類鴉片藥物副作用，且必要時須調整吩坦尼穿皮貼片劑的劑量。與溫度相關的Fentanyl釋放增加有造成過量和死亡的可能性。健康受試者的試驗顯示加熱吩坦尼穿皮貼片劑系統會將fentanyl的平均AUC和C_{max}值分別增加120 %和61 %。應告知所有病人fentanyl穿皮貼片劑黏貼部位不能直接曝露於外部熱源，如加熱墊、電毯、加熱水床、加熱燈、密集日光浴、

熱水瓶、長時間的熱水浴、芬蘭蒸氣浴及熱循環水療。

7 交互作用

併用其他中樞神經抑制劑(例如：類鴉片藥物、鎮靜劑、安眠劑、全身麻醉劑、phenothiazines、精神安定劑、骨骼肌鬆弛劑、鎮靜類抗組織胺和酒精性飲料)可能會加成其抑制作用，亦可能發生換氣不足、低血壓、過度鎮靜作用、昏迷或死亡。因此，當吩坦尼穿皮貼片劑與這些藥物併用時，需特別照顧病人並進行嚴密觀察。

Fentanyl(一種高清除率藥物)會藉由 CYP3A4 被快速且大量的代謝。

Fentanyl 貼片與 CYP3A4 抑制劑併用可能會造成 fentanyl 的血中濃度增加，因而增加或延長藥品的療效及副作用，此外，也可能會造成嚴重的呼吸抑制。在這種情況下，對病人作特殊照顧及觀察是有必要的。不建議將 CYP3A4 抑制劑與 fentanyl 貼片併用，除非病人是被密切監控的(見5.1警語/注意事項)。與 CYP3A4 誘導劑(如：rifampicin、carbamazepine、phenobarbital、phenytoin)併用可能會降低 fentanyl 的血中濃度及其治療效果，此時可能需要調整 fentanyl 穿皮貼片的劑量。停用 CYP3A4 誘導劑的治療後，誘導劑的作用會漸漸降低並使 fentanyl 的血中濃度增加，進而導致治療效果和副作用的增加及延長，並造成嚴重的呼吸抑制。在這種情況下，應小心監控並於需要時調整劑量。

單胺氧化酶抑制劑(Monoamine Oxidase Inhibitors · MAOI)

不建議併用 MAOI 的病人使用吩坦尼穿皮貼片劑。曾被報告過之嚴重及不可預測的 MAOI 交互作用包括加強類鴉片藥物作用或 serotonergic 作用。因此，在結束 MAOI 治療後的 14 天內不應使用吩坦尼穿皮貼片劑。

血清素活性藥品

臨床影響：併用有血清素活性的藥物可能因加成或協同藥效學作用而增加發生血清素症候群(一種可能危及生命的狀況)的風險。

介入處置：需要併用時請仔細觀察病人，特別是在治療起始和調整劑量期間。若懷疑有血清素症候群時，請停用藥品。

作用於血清素系統之藥品包括：選擇性血清素回收抑制劑(SSRIs)、血清素與正腎上腺素回收抑制劑(SNRIs)、三環抗憂鬱劑(TCAs)、triptan 類藥品、5-HT₃ 受體拮抗劑、mirtazapine、trazodone、tramadol、單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)、linezolid 及靜脈注射甲基藍(methylene blue)等。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

血清素症候群(serotonin syndrome)：曾有併用 opioid 類藥品與作用於血清素系統之藥品引起血清素症候群之通報案例【參見警語及注意事項】。

雄性激素缺乏

曾有長期使用 opioid 類藥品發生雄性激素缺乏之通報案例。

如同其它的類鴉片止痛劑，重覆使用吩坦尼穿皮貼片劑會發生耐受性、生理依賴性及心理依賴性(見5.1警語/注意事項)。

某些病人由原先使用的類鴉片止痛劑轉換成吩坦尼穿皮貼片劑或突然停止治療，可能會發生類鴉片藥物戒斷症狀如噁心、嘔吐、腹瀉、焦慮及發抖(見3.用法用量)。罕有報告指出母親在懷孕期間長期使用 DUROGESIC® 的新生兒會有新生兒戒斷症狀(見6.1懷孕及6.2哺乳)。

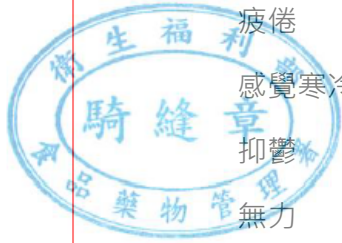
8.2 臨床試驗經驗

在一個多中心、雙盲、隨機分組、以安慰劑為對照組的 DUROGESIC® 安全性臨床試驗(FEN-EMA-1)中，216 位受試者至少使用過一次 DUROGESIC® 並以此提供安全性數據。這些受試者具

有臀部或膝蓋骨關節炎所誘發之嚴重疼痛且需要並等待置換關節(年齡超過 40 歲)。病人接受 6 週的 DUROGESIC® 治療，從 25 µg/h 開始給藥，並以 25 µg/h 的增加速度調整劑量以達到充分的疼痛控制(最大劑量為 100 µg/h)。在接受 DUROGESIC® 治療的受試者中，通報率 ≥1% 且發生率高於安慰劑組的藥物不良反應列於表一。

表 1：在一個雙盲、以安慰劑為對照組的 DUROGESIC® 臨床試驗中，使用 DUROGESIC® 治療的受試者，通報率 ≥1% 且發生率高於安慰劑組的藥物不良反應

系統/器官分類	DUROGESIC® %	安慰劑 %
副作用	(N=216)	(N=200)
代謝和營養異常		
厭食	4.6	0
精神異常		
失眠	10.2	6.5
神經系統異常		
困倦	19.0	2.5
頭昏眼花	10.2	4.0
失眠	10.2	6.5
心臟異常		
心悸	3.7	1.0
腸胃異常		
噁心	40.7	16.5
嘔吐	25.9	2.5
便秘	8.8	1.0
上腹痛	2.8	1.5
口乾	2.3	0
皮膚和皮下組織異常		
多汗	6.5	1.0
搔癢	3.2	2.0
疹	1.9	1.0
肌肉骨骼和結締組織異常		
肌肉痙攣	4.2	1.5
一般異常和使用部分狀況		



疲倦	6.5	3.0
感覺寒冷	6.5	2.0
抑鬱	3.7	0.5
無力	2.3	0
四肢水腫	1.4	1.0

在十一個以 DUROGESIC[®] 治療慢性惡性腫瘤疼痛或非惡性腫瘤疼痛的臨床試驗(包含 FEN-EMA-1 試驗)中，使用 DUROGESIC[®] 治療的受試者(N=1854)，通報率 \geq 1%且未列於表一的藥物不良反應列於表二。所有的受試者至少使用過一次 DUROGESIC[®] 並以此提供安全性數據。

表 2：在 11 個 DUROGESIC[®] 臨床試驗中，使用 DUROGESIC[®] 治療的受試者，通報率 \geq 1%的藥物不良反應

系統/器官分類	DUROGESIC [®] %
副作用	(N=1854)
免疫系統異常	
過敏	1.0
精神異常	
焦慮	2.5
意識不清	1.7
幻覺	1.2
神經系統異常	
頭痛	11.8
震顫	2.6
感覺異常	1.8
腸胃異常	
腹瀉	9.6
腹痛	2.9
皮膚和皮下組織異常	
紅斑	1.2
腎臟和泌尿系統異常	
尿液滯留	1.4

在以上的臨床試驗數據中，使用 DUROGESIC[®] 治療的受試者(N=1854)，通報率 $<$ 1%的藥物不良反應列於表三。

表 3：在 11 個 DUROGESIC® 臨床試驗中，使用 DUROGESIC® 治療的受試者，通報率 < 1% 的藥物不良反應

系統/器官分類

副作用

精神異常

迷失方向

情緒興奮

神經系統異常

感覺遲鈍

眼睛異常

瞳孔縮小

心臟異常

發紺

呼吸、胸和縱膈異常

呼吸抑制

腸胃異常

下腸阻塞

皮膚和皮下組織異常

皮膚炎

過敏性皮膚炎

接觸性皮膚炎

濕疹

皮膚異常

肌肉骨骼和結締組織異常

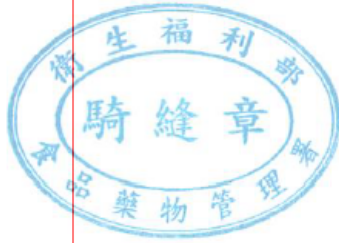
肌肉抽動

生殖系統和乳房異常

勃起障礙

性功能障礙

一般異常和使用部位狀況

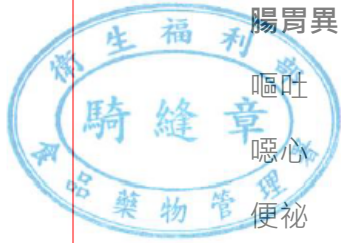


使用部位皮膚炎
 使用部位濕疹
 使用部位過敏
 使用部位反應
 藥物戒斷症狀
 類流感疾病

在三個臨床試驗中，使用 DUROGESIC[®] 治療的兒童受試者(小於 18 歲；N=289)，通報率 \geq 1%的所有藥物不良反應列於表四。雖然這個兒童臨床試驗的納入條件限制受試者至少須滿兩歲，但仍有兩位受試者在滿 23 個月即接受第一劑的 DUROGESIC[®] 治療。

表 4：在三個 DUROGESIC[®] 臨床試驗中，使用 DUROGESIC[®] 治療的兒童受試者，通報率 \geq 1%的藥物不良反應

系統/器官分類	DUROGESIC [®] % (N=289)
副作用	
免疫系統異常	
過敏	3.1
代謝和營養異常	
厭食	3.8
精神異常	
失眠	5.5
焦慮	3.8
憂鬱	2.1
幻覺	1.7
神經系統異常	
頭痛	16.3
困倦	5.2
頭昏眼花	2.1
震顫	2.1
感覺遲鈍	1.0
呼吸、胸和縱膈異常	
呼吸抑制	1.0



腸胃異常	
嘔吐	33.9
噁心	23.5
便秘	13.5
腹瀉	12.8
腹痛	8.7
上腹痛	3.8
口乾	2.1
皮膚和皮下組織異常	
搔癢	12.8
疹	5.9
多汗	3.5
紅斑	3.1
肌肉骨骼和結締組織異常	
肌肉痙攣	1.7
腎臟和泌尿系統異常	
尿液滯留	3.1
一般異常和使用部位狀況	
四肢水腫	4.5
疲勞	2.1
使用部位反應	1.4
無力	1.4

8.3 上市後經驗

DUROGESIC[®]的所有適應症在全球上市後使用經驗期間源於自動通報且符合最低通報標準的藥物不良反應如表五所列。這些藥物不良反應係依下述定義來排列其頻率:

極常見	$\geq 1/10$
常見	$\geq 1/100$ 且 $< 1/10$
不常見	$\geq 1/1,000$ 且 $< 1/100$
罕見	$\geq 1/10,000$ 且 $< 1/1,000$
極罕見	$< 1/10,000$ (包括個案報告)

下列頻率反映源於自發性報告的不良藥物反應通報比率，且不代表比臨床試驗或流行病學研究有

更準確的估計。

表 5: DUROGESIC® 上市後使用經驗期間藉由頻率分類從主動通報比率找出的藥物不良反應

免疫系統異常

極罕見

過敏性休克、過敏性反應、類過敏性反應

精神異常

極罕見

激動

神經系統異常

極罕見

抽搐(包括陣攣性抽搐及大發作)、記憶缺失

心臟異常

極罕見

心跳過快、心跳過慢

血管異常

極罕見

低血壓、高血壓

呼吸、胸及橫膈異常

極罕見

呼吸窘迫、窒息、呼吸緩慢、換氣不足、呼吸困難(見9.過量)

胃腸異常

極罕見

腸阻塞、消化不良

一般異常及給藥部位狀況

極罕見

感覺體溫改變

9 過量

症狀

Fentanyl 過量之症狀主要為其藥理作用之增強，最嚴重的作用即為呼吸抑制。

治療

處理呼吸抑制的方式包括立刻除去吩坦尼穿皮貼片劑貼片，並以生理或言語刺激病患，接著應給予專一性的類鴉片藥物拮抗劑如 naloxone。藥物過量所造成的呼吸抑制可能會超過類鴉片拮抗劑的作用時間。應小心選擇靜脈注射拮抗劑之時間間隔，因為貼片移除後仍有重覆麻醉的可能性。必要時，可重覆給予或連續輸注 naloxone。麻醉止痛效果的逆轉可能會造成急性疼痛復發及 catecholamines 釋出。

如果臨床狀況需要，可能必須施以口咽氣管或氣管內插管並給予氧氣和呼吸輔助或控制以建立與維持呼吸道。必須維持病患適當的體溫與液體的攝取。

如果發生嚴重或持續性的低血壓，則應考慮是否有血容積過低的情況，並給予病患適當的靜脈液體注射治療。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Fentanyl 為一種類鴉片止痛劑，主要作用在 μ -鴉片接受器。其主要治療作用為止痛與鎮靜。

10.2 藥效藥理特性

藥物治療學分類：類鴉片；phenylpiperidine 衍生物，ATC code：N02AB03

Fentanyl 是一種類鴉片止痛劑，主要作用在 μ -鴉片接受器。其主要治療作用為止痛與鎮靜。對未曾使用過類鴉片藥物的患者而言，fentanyl 之最低有效止痛血中濃度為 0.3~1.5ng/ml；當血中濃度高於 2ng/ml 時，副作用發生的頻率會增加。最小有效濃度及產生毒性的濃度會隨著耐受性的增加而增加。耐受性產生之快慢則因人而異。

10.3 臨床前安全性資料

如同其它的類鴉片止痛藥物，fentanyl 在哺乳細胞培養分析的體外試驗顯示具有致遺傳突變作用，但僅發生於達細胞

毒性濃度且併有代謝活化作用之情況。Fentanyl 在活體齧齒動物研究及細菌分析中未有致遺傳突變的證據。未有長期動物研究以瞭解 fentanyl 與腫瘤形成間相關的可能性。對雌鼠所作的某些研究顯示有生育力降低及胚胎死亡之作用。這些發現可能與母體毒性有關，而不是藥物對發育中胚胎的直接作用。未有致畸胎作用的證據。在一個為期兩年的大鼠致癌性研究中，當 fentanyl 的皮下劑量在雄鼠或雌鼠分別高達 33 μ g/kg/day 和 100 μ g/kg/day 時(分別為 100 μ g/h 貼片所達到的人類每日暴露量的 0.16 和 0.39 倍(根據 AUC_{0-24h}))，皆與腫瘤發生率的增加無關。

某些雌鼠試驗則顯示生育率下降和胚胎死亡。這些發現皆與母體毒性有關且不是藥物對胚胎發育的直接作用。未有證據顯示具致畸胎作用。

11 藥物動力學特性

吸收

吩坦尼穿皮貼片劑貼片在 72 小時內能持續不斷地釋放 fentanyl 至全身循環。Fentanyl 會以相對穩定的速率釋出。基質和皮膚(濃度較低)間的濃度差異會使藥物釋出。第一次使用吩坦尼穿皮貼片劑後，血清中的 fentanyl 濃度會逐漸上升，通常在 12-24 小時後達到高峰並維持定值至 72 小時。

Fentanyl 的血中濃度與吩坦尼穿皮貼片劑貼片的大小成正比。在第二次的 72 小時給藥週期結束前可達到穩定的血中濃度，而病人只要繼續使用相同大小的貼片就能維持此穩定血中濃度值。

藥物動力學模型指出在 24 小時後(而非建議的 72 小時使用間隔)使用一片新的貼片可能會使 fentanyl 的血中濃度增加 14%(區間為 0-26%)。

分布

Fentanyl 的血中蛋白質結合率約為 84%。

代謝

Fentanyl 是一種有高清除率的藥品且主要是在肝臟內由 CYP3A4 代謝。其主要代謝物(norfentanyl)不具活性。經由人類角化細胞測定和臨床研究得知皮膚似乎不會代謝經皮運送的 fentanyl，由穿皮系統釋出的 92%劑量會以原型進入全身循環中。

排除

使用吩坦尼穿皮貼片劑貼片 24 小時後將其撕下，fentanyl 的血中濃度會逐漸下降，約 17 小時後(區間為 13-22 小時)可降低約 50%。使用吩坦尼穿皮貼片劑 72 小時後，平均半衰期為 20-27 小時。吩坦尼穿皮貼片劑撕下後，fentanyl 似乎仍能持續自皮膚吸收，這可以用來說明停止使用吩坦尼穿皮貼片劑後，fentanyl 血中濃度之下降速度較靜脈輸注(IV infusion)為慢(半衰期約為 7 小時(區間為 3-12 小時))。

靜脈給予 fentanyl 後的 72 小時內，約有 75%的劑量會由尿液排出(大部分是代謝物，僅有少於 10%以原型排出)。大約有 9%的劑量會隨糞便排出(主要是代謝物)。

特殊族群：**老年人**

Fentanyl 的靜脈研究數據顯示老年患者的清除率可能會降低(半衰期亦會延長)，而且可能比年輕的患者對藥物更為敏感。一個DUROGESIC®的研究指出健康年長受試者的 fentanyl 藥物動力學與健康年輕受試者並無顯著上的差異(縱使傾向有較低的最大血中濃度和平均半衰期延長至大約 34 小時)。應密切監控老年患者是否出現 fentanyl 的中毒徵象，必要時可降低劑量(見6.特殊族群注意事項)。

兒童

未有 DUROGESIC®用於兩歲以下兒童的研究。在年紀較大的兒童研究中發現，兒童患者經體重校正後的清除率會比成人高出約 20%。這些發現曾在決定兒童患者的建議劑量時被列入考慮。吩坦尼穿皮貼片劑只能用於對類鴉片藥物有耐受性的兩歲以上兒童(見3.用法用量和6.特殊族群注意事項)。

肝功能不全

利用一個肝硬化患者的研究評估單次給予 50µg/h DUROGESIC®的藥物動力學。這些患者的 t_{max} 和 t_{1/2} 雖然沒有改變，但平均血中 C_{max} 和 AUC 值卻大約增加 35%和 73%。應嚴密監控肝功能不全患者是否有 fentanyl 的中毒徵象，必要時可降低吩坦尼穿皮貼片劑劑量(見6.特殊族群注意事項)。

腎功能不全

靜脈給予腎臟移植患者 fentanyl 的研究數據顯示 fentanyl 的清除率可能會降低。腎功能不全患者使用吩坦尼穿皮貼片劑時，應嚴密監控是否有 fentanyl 的中毒徵象，必要時可降低劑量(見6.特殊族群注意事項)。

12 臨床試驗資料

目前尚無資訊

13 包裝及儲存**13.1 包裝**

吩坦尼穿皮貼片劑被包裝於一個熔封的小袋且每盒含有五個小袋，100 片以下鋁箔袋盒裝。

13.2 效期

二年。

13.3 儲存條件

密封包裝貯於 25°C 以下。置於未開封之原包裝內。置於兒童無法觸及處。

14 病人使用須知

吩坦尼穿皮貼片劑須貼於軀幹或上臂一塊無刺激及放射線照射的平整皮膚表面。對年紀較小的兒童而言，上背部為較理想的部位，因兒童移除貼片的可能性最低。使用貼片前要將投與部位(最好是無毛髮生長的區域)的毛髮剪除(勿用刮的方式剔除)。若於使用貼片前欲清潔吩坦尼穿皮貼片劑投與部位的皮膚，用清水潔淨即可。不能使用肥皂、油、乳液或任何其它會刺激皮膚或改變膚質的物質。貼上貼片之前應使皮膚完全乾燥。使用前須檢查貼片的完整性，不要使用被剪過、分割或損壞的貼片。

從密封包裝內取出吩坦尼穿皮貼片劑要立刻將其貼上。將貼片自鋁箔袋內取出時，沿著封緘的邊緣找到預先切好的割痕，然後小心地撕開鋁箔袋。將離型層自貼片移除後，避免接觸到貼片的黏著層。把貼片貼上皮膚，並用手掌輕壓 30 秒，確保整片貼片完全與皮膚接觸，尤其要注意角落部位應緊密黏貼。然後用清水洗手。

吩坦尼穿皮貼片劑可連續貼足 72 小時。移除貼片後，新的貼片要貼在與前一片不同的位置。同一部

112.02.03

位的皮膚必須相隔數日才可再貼上一片新的貼片。

使用過的吩坦尼穿皮貼片劑應對黏後放入原包裝袋，繳回(醫院)藥局銷毀。

如有未使用之貼片應退還給(醫院)藥局。

貼上貼片或移除貼片後只能用清水洗手。

製造廠

德山製藥股份有限公司

嘉義縣民雄鄉民雄工業區福樂村中山路38號

藥商

衛生福利部食品藥物管理署管制藥
品製藥工廠

新北市三峽區大同路287號