

“管制藥品局”吩坦尼穿皮貼片劑50微公克/小時 Fentanyl Transdermal Patch 50 μ g/hr “NBCD”

衛署藥製字第051717號

【成分含量】每片(20cm²)含吩坦尼(fentanyl) 5.0毫克。

【劑型】穿皮貼片劑能提供持續72小時的fentanyl全身運送，fentanyl是種強效類鴉片止痛劑。

【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。

【用法用量】依文獻記載，本藥須由醫師處方使用。本品的劑量隨病患狀況不同而異，在使用後應該定時評估，本品釋放fentanyl至全身循環的速率相當於50 μ g/hr，亦即每天釋放出1.2mg的fentanyl。

起始劑量的選擇

吩坦尼穿皮貼片劑起始劑量的選擇，端賴病患過去使用類鴉片藥物之用藥史，包括對類鴉片藥物之耐受性及目前健康情況及用藥狀況而定。

成人
從未使用過類鴉片藥物者，應以最低劑量的fentanyl穿皮貼片劑25 μ g/h為起始劑量。

鴉片藥物耐受者，由口服或靜脈注射類鴉片藥物轉換成吩坦尼穿皮貼片劑：

參考等止痛劑量換算(表一)和依每日嗎啡劑量推算而得的吩坦尼穿皮貼片劑推薦劑量(表二)。

兒童

吩坦尼穿皮貼片劑只能用於對類鴉片藥物有耐受性的病童，該病童須正接受至少相當於45mg口服嗎啡的每日劑量。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，參考等止痛劑量換算(表一)和依每日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。表一中所有藥物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. 表二為24小時內所需的口服嗎啡之劑量與吩坦尼穿皮貼片劑的劑量轉換推薦表，利用表二，可由morphine的24小時劑量推算出相對應的吩坦尼穿皮貼片劑劑量。

表一：等止痛劑量轉換表：

藥名	等值止痛劑量 (mg)	
	肌肉注射*	口服
morphine	10	30 (重覆給藥)** 60 (單次給藥或間歇給藥)
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。口服建議劑量，則由注射給藥轉換成口服給藥而得。

**根據慢性疼痛病人的臨床經驗，嗎啡之口服/肌肉注射止痛效力為1:3。

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

表二：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⁽¹⁾

24小時嗎啡口服劑量 (mg/day)	吩坦尼穿皮貼片劑劑量 (μ g/h)
<135(成人)	25
45-134(兒童) ²	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換算之吩坦尼穿皮貼片劑劑量大於25 μ g/h時，成人及兒童有相同的換算方式。

吩坦尼穿皮貼片劑最大止痛效果的初步評估，不能在使用後24小時之內評估。這是由於初次使用吩坦尼穿皮貼片劑，fentanyl 的血中濃度在24小時之內會逐漸增高。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。

劑量調整與持續治療

吩坦尼穿皮貼片劑應每72小時更換一次，其劑量應個別調整至達到滿意的止痛效果為止。如果初次劑量的投與未能有效止痛，則3天後應提高劑量。因此，劑量調整可每3天作一次評估。正常情況下，每次吩坦尼穿皮貼片劑的增量應以25 μ g/h為單位，但同時亦須考量附加止痛劑之需求(口服嗎啡90mg/day相當於吩坦尼穿皮貼片劑25 μ g/h)及病患疼痛狀況。病患有時可能需要周期性補充短效止痛劑，以解除其“突發性”疼痛。當所需止痛劑量超過吩坦尼穿皮貼片劑 300 μ g/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。

吩坦尼穿皮貼片劑停藥

如需停用吩坦尼穿皮貼片劑，則逐漸以其他類鴉片藥物取代，須從低劑量開始且慢慢的增加劑量。這是因為fentanyl濃度在吩坦尼穿皮貼片劑移除後會逐漸降低，fentanyl血中濃度須17小時或更久才降低50%。一般而言，類鴉片止痛劑應以漸進方式停藥，以避免戒除症狀。

類鴉片藥物戒除症狀(見【副作用】欄)有可能發生於某些轉換或調整劑量的病人。

【禁忌】(依文獻記載)

已知對fentanyl或貼片內黏貼物質過敏之病患，禁用fentanyl穿皮貼片劑。

【警語及注意事項】(依文獻記載)

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

曾發生嚴重副作用的病患，在fentanyl穿皮貼片劑移除後，至少應觀察24小時，因為fentanyl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%。

fentanyl穿皮貼片劑無論使用前後，均應放置於兒童無法觸及處。

fentanyl穿皮貼片劑不能分割、切開或以任何方式破壞，因為這可能會破壞fentanyl的緩釋劑型。

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fentanyl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fentanyl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fentanyl穿皮貼片劑用於已有類鴉片藥物耐受性的病人(見【用法用量】欄之成人和兒童起始劑量選擇)。

呼吸抑制：如同所有的強效類鴉片藥物，有些患者使用fentanyl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，呼吸抑制可能持續至fentanyl穿皮貼片劑移除之後。當fentanyl穿皮貼片劑劑量提高，呼吸抑制之機率亦隨之增加(請參見【過量】欄之呼吸抑制)。中樞神經系統活化藥物會加強呼吸抑制效應(請參見【相互作用】欄)。

慢性肺部疾病：慢性肺阻塞或有其他肺部疾病之患者，使用fentanyl穿皮貼片劑可能會產生較嚴重的副作用。因為這類患者，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。

藥物依賴性：類鴉片藥物的重覆使用，病患會對藥物產生耐受性，並產生心理與生理上對藥物的依賴。但因正常醫療行為而引起的成癮性則十分少見。

顱內壓升高：對於因為CO₂滯留較敏感而易導致顱內效應的患者，在使用fentanyl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fentanyl穿皮貼片劑尤應注意。

心臟疾病：Fentanyl會造成心跳減慢，因此有心跳過慢之心律不整疾病之患者應小心使用fentanyl穿皮貼片劑。

肝臟疾病：Fentanyl主要經由肝臟代謝成非活性代謝物，因此肝臟疾病可能會延緩其排除。對肝硬化患者而言，fentanyl穿皮貼片劑單一劑量的投與，雖然fentanyl血中濃度較高，但是其藥物動力學不變。肝功能受損的病人使用fentanyl穿皮貼片劑，應注意是否有fentanyl中毒徵兆，必要時降低fentanyl穿皮貼片劑之劑量。

腎臟疾病：少於10% fentanyl會以原型自腎臟排出。不同於morphine的是，fentanyl穿皮貼片劑沒有活性代謝物自腎臟排出。腎衰竭病患以靜脈注射給予fentanyl，fentanyl之分佈體積會因透析而改變，因而影響其血中濃度。腎功能受損之病患給予fentanyl穿皮貼片劑，注意是否有fentanyl中毒之情況，必要時可降低劑量。

發燒/外在溫度：藥物動力學模型顯示若皮膚溫度增加到40°C，fentanyl血中濃度會增加約三分之一。因此，發燒病人應監測類鴉片藥物副作用，且必要時須調整fentanyl穿皮貼片劑劑量。應告知所有的病人，fentanyl穿皮貼片劑黏貼部位不能曝露於直接外部熱源，如加熱墊、電毯、加熱水床、加熱燈、密集光浴、熱水瓶、芬蘭蒸氣浴及熱循環水療。

與其它藥物的交互作用：fentanyl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，可能會造成fentanyl血漿濃度增加，致使療效和不良反應增加或延長，且可能造成嚴重的呼吸抑制。此種情況下，特殊的病人照顧和觀察是適當的。因此，不建議fentanyl穿皮貼片劑併用CYP3A4抑制劑，除非病人是被密切監護的。病人，特別是正接受fentanyl穿皮貼片劑和CYP3A4抑制劑者，須監護其有無出現呼吸抑制徵象，且必要時須調整劑量。

老年人的使用：由靜脈注射fentanyl之資料顯示，老年人的清除率(clearance)下降、使半衰期延長、且對藥品之敏感度高於年輕人。在fentanyl穿皮貼片劑的研究中顯示，雖然老年人之fentanyl血中濃度較高，但其fentanyl藥物動力學與年輕人無顯著差異。老年人在使用fentanyl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。

兒童的使用：未研究兩歲以下兒童之fentanyl穿皮貼片劑使用情形。fentanyl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【用法用量】欄)。為保護兒童免於意外攝入，選擇fentanyl穿皮貼片劑使用部位要小心(見【使用/處理注意事項】欄)，並密切監測貼片的黏著性。

【藥物交互作用】依文獻記載

併用其他中樞神經抑制劑，例如：類鴉片藥物，鎮靜劑、催眠劑、全身麻醉劑、phenothiazines、安神劑、骨骼肌鬆弛劑、鎮靜類抗組織胺、酒精性飲料，皆會加成其抑制作用，可能發生換氣不足、低血壓、過度鎮靜作用或昏迷。因此當併用這些藥物需特別照顧病人並觀察。

Fentanyl是種高清除藥物，主要是藉由CYP3A4被快速且大量代謝。fentanyl穿皮貼片劑與CYP3A4抑制劑併用，可能造成fentanyl血漿濃度增加，因而會增加或延長藥品的療效及副作用，且會造成嚴重的呼吸抑制。在這種情況下，須對病人作特殊照顧及觀察是有必要的。不建議併用CYP3A4抑制劑與fentanyl穿皮貼片劑，除非病人是被密切監測的。

單胺氧化酶抑制劑(Monoamine Oxidase Inhibitors, MAOI):不建議須併用MAOI的病人使用fentanyl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的作用或加強serotonergic作用。

【懷孕及授乳期婦女】(依文獻記載)

懷孕婦女使用fentanyl穿皮貼片劑未有充分的資料。動物試驗曾顯示某些生殖毒性(見“臨床試驗前安全性數據”)。

未知對人類的潛在危險性為何。懷孕期間不能使用fentanyl穿皮貼片劑除非確實有必要。哺育母乳期間不建議使用fentanyl穿皮貼片劑，因為fentanyl會穿過胎盤且可能會造成新生兒呼吸抑制。Fentanyl會排泄到人體乳汁內，可能對新生兒/嬰兒造成鎮靜/呼吸抑制。因此，哺乳婦女不建議使用fentanyl穿皮貼片劑。

【對駕駛能力與機械操作的影響】

fentanyl穿皮貼片劑可能會降低須執行較具危險性工作性質的人(如：駕車、機械操作)之精神和/或生理能力。

【副作用】(依文獻記載)

臨床試驗數據：

一個多中心、雙盲、隨機分組、以安慰劑為對照組的fentanyl穿皮貼片劑臨床試驗(FEN-EMA-1)，受試者為有臀部或膝蓋骨關節炎所誘發之嚴重疼痛且需要並等待換關節的病人(年齡超過40歲)。病人接受6周的fentanyl穿皮貼片劑治療，從25 μg/h開始給藥，以25 μg/hr的增加速度調整劑量以達到充裕的疼痛控制，最大劑量為100 μg/hr。治療之前有為期一周的washout期間，且其後的逐漸減量期間不超過12天。無論因果關係為何，雙盲治療期間≥1%的病人有通報，且fentanyl穿皮貼片劑組的報告頻率高於安慰劑組的副作用，如表三所列。

表三：無論因果關係為何，在雙盲治療期間 $\geq 1\%$ 的病人有通報，且fentanyl穿皮貼片劑組的通報頻率高於安慰劑組的副作用

身體系統/器官分級 不良事件用詞	fentanyl穿皮貼片劑 ^a (%) (N=216)	安慰劑 (%) (N=200)
代謝及營養異常		
厭食	1.4	0.5
精神異常		
嗜眠	22.2	4.0
失眠	10.2	7.0
焦慮	3.2	0.5
抑鬱	1.4	0
神經系統異常		
眩暈	12.5	5.5
肌肉非自主性收縮	6.5	3.0
Hypoaesthesia	1.4	0.5
眼睛異常		
結膜炎	1.9	1.0
心臟異常		
心悸	3.7	1.0
呼吸、胸及中隔異常		
呵欠	5.1	2.0
鼻炎	2.3	1.0
胃腸異常		
噁心	44.9	19.0
嘔吐	29.6	2.5
便秘	10.2	1.5
厭食	4.6	0
腹痛	3.3	2.0
消化不良	2.8	2.5
口乾	2.8	1.0
皮膚和皮下組織異常		
搔癢病	8.3	3.0
皮膚異常	1.4	0.5
腎臟及泌尿系統異常		
泌尿道感染	1.4	1.0
一般異常和給藥部位狀況		
感覺體溫變化	7.4	2.0
多汗	7.4	1.0
疲倦	6.5	3.0
不舒服	3.7	1.5
流行性感冒樣疾病	2.3	0.5
周邊水腫	2.3	0.5
虛弱	2.3	0
藥物戒除症狀	1.4	0

a: 劑量為25 $\mu\text{g}/\text{h}$ 。

兒童及青少年使用fentanyl穿皮貼片劑治療，所發生的不良反應與成人所觀察到的不良反應相同。兒童使用類鴉片藥物減輕與嚴重疾病有關的疼痛，未發現其危險性會超過預期，且二歲兒童依照指示使用fentanyl穿皮貼片劑未有任何僅發現於兒童的危險性。兒童臨床試驗常被報告的不良反應為發燒、嘔吐及噁心。

上市後資料

fentanyl穿皮貼片劑所有適應症在全球上市後，使用期間源於自動通報且符合最低標準的不良藥物反應。這些不良藥物反應係依後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。

下列頻率反應源於自發性報告的不良藥物反應的通報比率，不代表臨床試驗或流行病學研究所得之較為準確的估計。

表四：藥物不良反應的上市後報告

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。
代謝及營養異常
極罕見：厭食。
精神病學異常
極罕見：抑鬱、混亂狀態、幻覺、情緒欣快、情緒激動、失眠。
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、嗜眠、暈眩、頭痛、震顫、感覺倒錯。
心臟異常
極罕見：心跳過快、心跳過慢。
腎臟及泌尿異常
極罕見：尿滯留。
血管異常
極罕見：低血壓、高血壓。
呼吸、胸及橫膈異常

極罕見：呼吸抑制（包括呼吸窘迫、窒息及、呼吸緩慢（見【過量】欄）、換氣不足、呼吸困難）。

胃腸異常

極罕見：噁心、嘔吐、便秘、腹瀉、消化不良、口乾。

皮膚及皮下組織異常

極罕見：疹、紅斑、蕁麻疹、流汗增加。

生殖系統及胸部異常

極罕見：喪失性功能。

一般異常及給藥部位狀況

極罕見：藥物戒除症狀、虛弱、給藥部位反應。

如同其它類鴉片止痛劑，重覆使用fentanyl穿皮貼片劑會發生耐受性、生理依賴及精神依賴（見【警語及注意事項】欄）。某些病人由原先使用的類鴉片止痛劑轉換成fentanyl穿皮貼片劑或突然停止治療，可能會發生類鴉片藥物戒除症狀（如噁心、嘔吐、腹瀉、焦慮及發抖）（見【用法用量】欄）。

【過量】（依文獻記載）

症狀

Fentanyl過量之症狀即為藥理作用增強，最嚴重的作用即為呼吸抑制。

治療

處理呼吸抑制之方式，包括立刻除去fentanyl穿皮貼片劑，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超過拮抗劑的作用時間。靜脈注射拮抗劑之時間間隔應小心選擇，因為必須避免貼片移除後重覆麻醉的可能性。必要時，naloxone可重覆給藥或以連續性靜脈滴注方式給予。麻醉止痛效果的逆轉，可能造成急性疼痛復發及catecholamine釋出。

如果臨床上需要，可能必須施以口咽通氣管或氣管內插管及氧氣以建立與維持呼吸道，並協助及控制其呼吸。此外，必須維持病患適當的體溫與液體的攝取。

如果有嚴重或持續性低血壓發生，則應考慮是否有血容積過低的情況，並給予病患適當的液體靜脈注射治療。

【藥理特性】（依文獻記載）

藥效學：Fentanyl是一種類鴉片止痛劑，主要作用在 μ -鴉片接受器。主要作用為止痛與鎮靜。對未曾使用過類鴉片藥物的患者而言，fentanyl之最低有效止痛之血清濃度為0.3~1.5ng/ml，當血清濃度高於2ng/ml時，副作用發生之機率增高。最小作用濃度及發生毒性的濃度會隨著耐受性的增加而增加。耐受性產生之快慢因個人而有極大的差異。

藥物動力學：在貼上fentanyl穿皮貼片劑貼片的72小時內能持續不斷地釋放fentanyl至全身循環。Fentanyl相當穩定的釋出速率取決於聚合釋出膜（copolymer release membrane）與fentanyl擴散至皮膚的速率。第一次貼上fentanyl穿皮貼片劑後，血清中fentanyl濃度逐漸上升，通常在12-24小時後即達到高峰，並維持定值至72小時。Fentanyl血中濃度與fentanyl穿皮貼片劑大小成正比。重覆每72小時給藥計畫，病人之後如使用相同大小的貼片便能達到一個穩定血中濃度值。使用fentanyl穿皮貼片劑24小時後將其撕下，fentanyl血清濃度會逐漸下降，17小時後（區間為13-22小時）約降低50%。使用fentanyl穿皮貼片劑72小時後，平均最終半衰期為20-25小時。fentanyl穿皮貼片劑撕下後，fentanyl似乎仍能持續自皮膚被吸收，這可說明停止使用fentanyl穿皮貼片劑後，fentanyl之血中濃度之下降較靜脈輸注（IV infusion）為慢。

老年人，惡病質或衰弱病患，其fentanyl之清除率（clearance）下降，故藥品之最終半衰期會因此延長。依體重來調整，兒童病人的清除率比成人高約20%。決定兒童病人的建議劑量要將這些發現列入考量。Fentanyl主要由肝臟代謝，約75%的fentanyl大部分是以代謝物型式排除於尿中，少於10%以原型排出。大約有9%的劑量隨糞便排出，主要是以代謝物的形式。未與血漿蛋白結合之fentanyl約占13-21%。

臨床試驗前安全性資料

如同其它類鴉片止痛藥物，fentanyl體外試驗顯示其在哺乳細胞培養分析有致遺傳突變作用，僅發生於達細胞毒性濃度且併有代謝活化作用。Fentanyl在活體齧齒類研究及細菌分析未有致遺傳突變作用。未有長期動物研究以瞭解fentanyl形成腫瘤的可能性。對雌鼠所作的某些研究顯示有生育力降低及胚胎死亡率。這些發現與母體毒性有關，不是fentanyl對發育中胚胎的直接作用。未有致畸胎作用的證據。

【藥劑學特性】（依文獻記載）

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

其它組成物：複合層【控釋膜（EVA copolymer）、黏著層Silicone、離型層（FCD/polyester）】、背襯層（polyester /EVA）。

配伍禁忌：未知。

有效期間：二年。

貯存的特殊注意事項：密封包裝貯於25℃以下。置於兒童無法觸及處。

包裝：每片20cm²，100片以下鋁箔袋盒裝。

吩坦尼穿皮貼片劑使用方法

於上軀幹或上臂找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。使用貼片前要将貼藥部位（最好是無毛髮生長的區域）的毛髮剪除（勿用刮除方式剔除）。如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、乳液或任一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。

從密封包裝內取出吩坦尼穿皮貼片劑要立刻將其貼上。將保護層自貼片移除後，把貼片貼上皮膚，並用手掌用力緊壓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。避免碰到貼片的黏著層。之後以清水洗手。吩坦尼穿皮貼片劑可連續貼足72小時。新的貼片要貼在與前一片不同的位置。同一部位的皮膚必須相隔數日才可再貼上一片新貼片。

【用過貼片的處理】

1. 使用過的吩坦尼穿皮貼片劑，應對黏後放入原包裝紙袋，繳回（醫院）藥局銷毀。
2. 如有未曾使用剩下之貼片應退還（醫院）藥局。
3. 貼上貼片後或移除貼片後只能用水洗手。

製造廠：德山製藥股份有限公司

廠址：嘉義縣民雄鄉民雄工業區中山路38號

委託者：行政院衛生署管制藥品管理局製藥工廠

委託者地址：台北縣三峽鎮大同路287號

電話：（02）26711034