“楊森” 多瑞喜穿皮貼片劑
Durogesic D-TRANS Transdermal Patch

12微公克/小時	12μg/h	衛署藥輸字第024870號
25微公克/小時	25μg/h	衛署藥輸字第024841號
50微公克/小時	50μg/h	衛署藥輸字第024842號
75微公克/小時	75μg/h	衛署藥輸字第024840號
100微公克/小時	100μg/h	衛署藥輸字第024797號

調劑本藥應依管制藥品專用處方箋為之

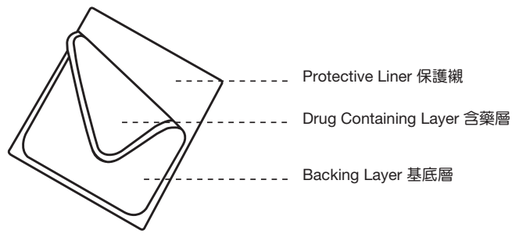
警語：危及生命的呼吸抑制

嚴重、危及生命或致死的呼吸抑制可能發生於使用DUROGESIC®時。應監測患者的呼吸抑制，特別是開始使用DUROGESIC®期間或增加劑量後。由於呼吸抑制的風險，DUROGESIC®禁用於做為需要時使用的鎮痛劑、對Opioid 類藥品無耐受性之病人、急性疼痛及術後疼痛（見【禁忌症和警語及注意事項】欄）。

【劑型及劑量】

DUROGESIC®貼片僅供經皮途徑使用。

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。



	DUROGESIC®劑量 (μg/h)	貼片尺寸 (cm^2)	貼片內的Fentanyl含量 (mg)
DUROGESIC®	12[1]	5.25	2.1
DUROGESIC®	25	10.5	4.2
DUROGESIC®	50	21.0	8.4
DUROGESIC®	75	31.5	12.6
DUROGESIC®	100	42.0	16.8

[1] 最低劑量為12 μg/h (然而，確切的劑量為12.5 μg/h)以便與125 μg/h的劑量作區隔，可使用多片貼片以處方該劑量。

賦形劑資訊，見【賦形劑明細】欄。

【臨床資訊】

【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】

本藥須由醫師處方使用。

DUROGESIC®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。應使用最低有效劑量。DUROGESIC®釋放fentanyl至全身循環的速率約為12、25、50、75及100μg/hour，即每天約釋出0.3、0.6、1.2、1.8及2.4 mg的fentanyl (見【劑型及劑量】欄)。

起始劑量的選擇

DUROGESIC®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DUROGESIC®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DUROGESIC®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 μg/hour或25 μg/hour的速度增加以達到DUROGESIC®的最低合適劑量)。

未使用過類鴉片藥物的病人

DUROGESIC®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DUROGESIC®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、oxycodone、tramadol、codeine)開始使用，而起始劑量及後續之劑量調整均應以12 μg/hour或25 μg/hour為單位，並依病人的反應及補充止痛劑需求調至DUROGESIC®的最低合適劑量。(見下方的***等止痛劑量換算***) (亦可見【警語及注意事項】欄之未使用過及未有類鴉片耐受性的情形)。

兒童

DUROGESIC®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DUROGESIC®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DUROGESIC®建議劑量(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10 mg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DUROGESIC®劑量。
   a. 表二適用於需要由其他鴉片類藥物治療轉換為DUROGESIC®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)
tramadol	100	120

*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 : N Engl J Med 1985;313 (2):84-95 and McPherson ML. Introduction to opioid conversion calculations. In: Demystifying Opioid Conversion Calculations: A Guide for Effective Dosing. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010:1-15.。

表2：依每日嗎啡口服劑量推算而得的DUROGESIC®建議起始劑量[1]

24小時嗎啡口服劑量 (mg/day)	DUROGESIC®劑量 (μg/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DUROGESIC®的劑量。
[2] 當換算之DUROGESIC®劑量大於25μg/h時，成人及兒童有相同的換算方式。

麻 janssen 管2

“楊森” 多瑞喜穿皮貼片劑
Durogesic D-TRANS Transdermal Patch

不能在使用後24小時之內初步評估DUROGESIC®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DUROGESIC®達到止痛效果之際逐漸停用。

劑量調整與維持治療

一般情況
- 每72小時更換一次貼片。
- 如果必須在72小時前更換貼片(如貼片掉落)，應於不同的皮膚位置貼一片相同劑量的貼片。這可能會導致血中濃度增加(見【藥物動力學特性】欄)，因此應嚴密監測患者的狀況。
- 當劑量大於100 μg/hour時，可能要用一片以上的DUROGESIC®貼片。
- 在治療期間的任何時間點，患者可能會需要周期性補充短效止痛劑以解除“突發性”疼痛。當所需的DUROGESIC®止痛劑量超過300 μg/hour時，有些患者可能需要額外或以其他方式給予類鴉片藥物。

初次使用貼片

在初次使用貼片期間，如果未能有效止痛：
- 於72小時後更換新的貼片時增加劑量(見下方【劑量調整】)。
- 某些使用72小時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小時就更換相同劑量的DUROGESIC®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【藥物動力學特性】欄)。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。

劑量調整
- 應依據補充止痛劑的平均每日用量個別調整劑量，直到止痛效果與耐受性間達成平衡。
- 通常都是以12 μg/hour或25 μg/hour的增量來調整劑量，但應同時考量補充止痛劑的需求(口服嗎啡45/90 mg/day ≈ DUROGESIC® 12/25 μg/hour)及病患的疼痛狀況。
- 增加劑量之後，患者可能需要長達6天才能達到新劑量濃度的平衡狀態。因此，患者應連續兩個72小時週期使用此較高劑量的貼片，然後才能進一步增加劑量。

維持治療
- 在上方【一般情況】中所陳述的原則也適用於維持治療期間。

停用DUROGESIC®

如需停用DUROGESIC®，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DUROGESIC®移除後會逐漸降低，fentanyl的血中濃度需要20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【不良反應】欄)。表一及表二不適用於從DUROGESIC®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。

【禁忌症】

已知對fentanyl或貼片內黏貼物質過敏之病患禁止使用DUROGESIC®。

DUROGESIC®禁用於急性或術後疼痛的處理，因為在短期使用的情況下並無調整劑量的機會，而且可能會發生嚴重或危及生命的換氣不足。

DUROGESIC®禁用於有明顯呼吸抑制現象的患者。

已知對Opioid類藥品無耐受性的患者。

【警語及注意事項】

曾發生嚴重不良反應的病患，在DUROGESIC®移除後，至少應觀察24小時或更久(依臨床症狀而定)，因為fentanyl的血中濃度係逐漸下降，約20至27小時後才會降至原來的50%。

DUROGESIC®使用前後均應放置於兒童無法觸及之處。

不要切割DUROGESIC®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DUROGESIC®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DUROGESIC®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，尤其是老年人或併有肝功能或腎功能不全的患者。產生耐受性的傾向會因人而異。建議將DUROGESIC®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DUROGESIC®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DUROGESIC®貼片移除之後。當DUROGESIC®的劑量提高，呼吸抑制之機率亦會隨之增加。(見【過量】欄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【交互作用】欄)。

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DUROGESIC®可能會產生較嚴重的不良反應。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。

藥物依賴性和潛在濫用

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。有物質濫用(包括藥物或酒精濫用或成癮)或精神疾病(如重鬱症)之個人或家族病史的患者，風險會升高。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DUROGESIC®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。

中樞神經系統症狀，包括顱內壓升高

對於CO_2滯留較敏感的患者在使用DUROGESIC®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DUROGESIC®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DUROGESIC®。

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DUROGESIC®應注意是否有fentanyl中毒的徵兆，必要時應降低DUROGESIC®的劑量(見【藥物動力學特性】欄)。

腎功能不全

少於10%的fentanyl會以原型自腎臟排出。不同於morphine，DUROGESIC®沒有活性代謝物會由腎臟排出。腎功能受損之病患給予DUROGESIC®應注意是否有fentanyl中毒之情況，必要時應降低劑量。目前尚未針對此病患族群評估過fentanyl的藥物動力學。(見【藥物動力學特性】欄)。

只有在效益超越風險的情況下才考慮進行治療。

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DUROGESIC®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DUROGESIC®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DUROGESIC®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。

血清素症候群

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，且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。

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類藥品超過一個月後。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，應儘速進行相關檢查，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份之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。

與其它藥物的交互作用

與CYP3A4抑制劑的交互作用

DUROGESIC®與cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)抑制劑併用可能會增加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，應密切監控和觀察病人的狀況。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DUROGESIC®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。(見【交互作用】-藥物動力學交互作用-細胞色素P450 3A4 (CYP3A4)抑制劑-介入處置欄)

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。

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【過量】欄)。

老年人的使用

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DUROGESIC®時，應注意是否有fentanyl中毒的徵兆，必要時可降低劑量(見【藥物動力學特性】欄)。

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DUROGESIC®。

兒童的使用

未研究兩歲以下兒童使用DUROGESIC®的情形。DUROGESIC®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)。

為避免兒童意外攝入，要小心選擇DUROGESIC®的使用部位(見【使用/處理注意事項】欄) ，並密切監測貼片的黏著性。

【交互作用】

根據其藥效學與藥物動力學特性，fentanyl可能會發生藥效學及藥物動力學交互作用。下表列出了各種不同類型的交互作用、相關的一般建議及範例。這些範例並未涵蓋所有藥物，因此，建議參閱與fentanyl併用之個別藥物的仿單中關於併用時之交互作用、可能風險及應採取之具體行動相關說明。

藥效學交互作用	
中樞神經系統(CNS)抑制劑，包括酒精和某些非法藥物	
發生機制	加成或協同藥效學作用
臨床影響	與DUROGESIC®併用可能會不成比例地增強中樞神經抑制作用。可能發生呼吸抑制、低血壓、過度鎮靜作用、昏迷或死亡。
介入處置	不建議將中樞神經抑制劑(包括酒精和某些非法藥物)與DUROGESIC®併用(見【警語及注意事項】欄)。將任何這些藥物與DUROGESIC®併用時，必須嚴密監控和觀察。
範例	其他中樞神經系統抑制劑，包括benzodiazepines與其他鎮靜劑/安眠藥、類鴉片藥物、全身麻醉劑、phenothiazines、精神安定劑、骨骼肌鬆弛劑、鎮靜類抗組織胺、以及酒精和某些非法藥物。
單胺氧化酶抑制劑(MAOI)	
發生機制	加成或協同藥效學作用
臨床影響	曾有與MAOIs發生嚴重及非預期之交互作用的報告，包括增強類鴉片藥物的作用或增強血清素活性作用。
介入處置	不建議將MAOIs與DUROGESIC®併用(見【警語及注意事項】欄)。DUROGESIC®不建議用於正在使用MAOIs或停止MAOIs治療後14天內的患者。
範例	Phenelzine、tranylcypromine與linezolid (亦見【血清素活性藥物】)。
血清素活性藥物	
發生機制	加成或協同藥效學作用
臨床影響	將fentanyl與血清素活性藥物併用可能會升高發生血清素症候群(一種可能危及生命的狀況)的風險。
介入處置	併用時應謹慎。應謹慎觀察病患的狀況，尤其是在剛開始治療與調整劑量期間(見【警語及注意事項】欄)。
範例	選擇性血清素回收抑制劑(SSRI)、血清素與正腎上腺素回收抑制劑(SNRI)、三環抗憂鬱劑(TCAs)、triptans、5-HT_3受體拮抗劑、以及會影響血清素神經傳導系統的藥物(如mirtazapine、 trazodone、tramadol)。

藥物動力學交互作用	
細胞色素P450 3A4 (CYP3A4)抑制劑	
發生機制	抑制fentanyl的代謝，因為fentanyl主要是透過CYP3A4代謝
臨床影響	將DUROGESIC®與CYP3A4抑制劑併用可能會導致fentanyl的血中濃度升高，從而增強或延長治療作用及不良作用，並可能導致嚴重的呼吸抑制。與強效CYP3A4抑制劑間交互作用的程度預期會高於與弱效或中效CYP3A4抑制劑間的交互作用。曾有在併用CYP3A4抑制劑與fentanyl穿皮貼片後發生嚴重呼吸抑制的病例報告，包括一個在併用中效CYP3A4抑制劑之後死亡的病例。 目前並不確知CYP3A4抑制劑與長期經皮投與fentanyl間之交互作用程度，但可能會高於與短期靜脈注射fentanyl間的交互作用。將弱效、中效或強效的CYP3A4抑制劑與短期靜脈注射fentanyl併用之後，fentanyl清除率降低的幅度通常都≤25%，不過，與ritonavir (一種強效的CYP3A4抑制劑)併用之後，fentanyl的清除率平均會降低67%。
介入處置	不建議將CYP3A4抑制劑與DUROGESIC®併用，除非效益超越不良反應增加的風險。 一般而言，患者在停止使用CYP3A4抑制劑治療之後，應等候至少2天再使用第一片DUROGESIC®貼片。然而，由於抑制作用的持續時間不盡相同，在使用第一片DUROGESIC®貼片之前，應先參閱該CYP3A4抑制劑之產品資訊中關於活性成分之半衰期與抑制作用之持續時間相關說明。 使用DUROGESIC®治療的患者在移除最後一片貼片之後，應等候至少1週再開始使用CYP3A4抑制劑治療。如果無法避免併用DUROGESIC®與CYP3A4抑制劑，應嚴密監測是否出現fentanyl之治療作用與不良作用增強或延長的徵兆或症狀(尤其是呼吸抑制)，如果認為需要，並應降低DUROGESIC®的劑量或中斷用藥。
範例	Amiodarone、clarithromycin、diltiazem、fluconazole、itraconazole、ketoconazole、nefazodone、nelfinavir、ritonavir、troleandomycin、verapamil及voriconazole
CYP3A4誘導劑	
發生機制	誘導fentanyl的代謝，因為fentanyl主要是透過CYP3A4代謝
臨床影響	將fentanyl穿皮貼片與CYP3A4誘導劑併用可能會導致fentanyl的血中濃度降低及治療效果降低。 停止使用CYP3A4誘導劑治療之後，誘導劑的作用會逐漸降低，這可能會導致fentanyl的血中濃度升高，從而增強或延長治療作用及不良作用，並可能導致嚴重的呼吸抑制。
介入處置	可能須調整DUROGESIC®的劑量。停止使用CYP3A4誘導劑治療之後，應小心監控並視需要調整劑量。
範例	carbamazepine、phenobarbital、phenytoin及rifampicin

【懷孕及哺乳】

懷孕

未有充分關於懷孕婦女使用DUROGESIC®的資料。在動物試驗中曾顯示具有某些生殖毒性(見【臨床前資訊】欄)。縱使作為靜脈麻醉劑的fentanyl曾被發現在人類懷孕期間會穿過胎盤，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DUROGESIC®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DUROGESIC®，除非確實有必要。

不建議在分娩期間使用DUROGESIC®，因為DUROGESIC®不應用於控制急性或術後疼痛(見【禁忌症】欄)。此外，由於fentanyl會穿過胎盤，在分娩時使用DUROGESIC®可能會導致新生兒的呼吸抑制。

哺乳

Fentanyl會排泄到人體乳汁內且可能會對被餵乳的新生兒造成鎮靜/呼吸抑制。因此，對授乳婦女不建議使用DUROGESIC®。

【對駕駛與操作機械能力的影響】

DUROGESIC®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。

【不良反應】

本節為不良反應。不良反應是基於對現有的不良事件資訊進行綜合性評估後，認定與fentanyl的使用具有合理相關性者。Fentanyl與不良事件之因果關係不能建立在個別情

況下。此外，因為臨床試驗的執行條件迥異，某藥品臨床試驗觀察到的不良反應發生率不能與另一個藥品臨床試驗直接相比，且可能無法反映在臨床實務中觀察到的發生率。

臨床試驗數據
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/hour開始給藥，並以25 μg/hour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/hour)。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三。

表3：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 不良反應	DUROGESIC® % (N=216)	安慰劑 % (N=200)
代謝和營養異常		
厭食	4.6	0
精神異常		
失眠	10.2	6.5
憂鬱	1.4	0
神經系統異常		
困倦	19.0	2.5
頭昏眼花	10.2	4.0
耳朵和內耳迷路異常		
暈眩	2.3	0.5
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
便祕	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
一般異常和使用部位狀況		
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≥1%且未列於表三的藥物不良反應列於表四。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4：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 不良反應	DUROGESIC® % (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五。

表5：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 不良反應
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(2-18歲；N=289)，通報率≥1%的所有藥物不良反應列於表六。

表6：在三個DUROGESIC®臨床試驗中，使用DUROGESIC®治療的兒童受試者，通報率≥1%的藥物不良反應

系統/器官分類 不良反應	DUROGESIC® % (N=289)
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
便祕	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

上市後數據
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七所列。這些藥物不良反應係依下述定義來排列其頻率：

極常見	≥1/10
常　見	≥1/100且<1/10
不常見	≥1/1,000且<1/100
罕　見	≥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7：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、降低意識清醒程度、失去意識
眼睛異常	
極罕見	視線模糊
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、胸及橫隔異常	
極罕見	呼吸窘迫、窒息、呼吸緩慢、換氣不足、呼吸困難(見【過量】欄)
胃腸異常	
極罕見	腸阻塞、消化不良
生殖系統及乳房異常	
極罕見	雄性激素缺乏
一般異常及給藥部位狀況	
極罕見	感覺體溫改變、發燒、給藥部位糜爛、給藥部位潰瘍

如同其它的類鴉片止痛劑，重覆使用DUROGESIC®會發生耐受性、生理依賴性及心理依賴性(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DUROGESIC®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【用法用量】欄)。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【懷孕及哺乳】欄)。

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。

【過量】
症狀與徵象
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DUROGESIC®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。

【藥理特性】
【藥效學特性】
藥物治療學分類：止痛藥、鴉片類藥物；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2 ng/ml時，不良反應發生的頻率會增加。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。

【藥物動力學特性】
吸收
DUROGESIC®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。藥物系統和皮膚(濃度較低)間的濃度差異會使藥物釋出。第一次使用DUROGESIC®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DUROGESIC®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。在穩定狀態下，給藥間隔中的AUC值與C_{max}值要比單次給藥後高出約40%。
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%)。
皮膚溫度升高可能會促進經皮給藥之fentanyl的吸收(見【警語及注意事項】欄)。在單次給藥的最初10小時期間，於DUROGESIC®貼片上覆蓋設定為低強度的加熱墊，藉以升高皮膚溫度，結果會使fentanyl的平均AUC值升高120%，並使加熱結束時的平均濃度升高61%。

分布
從分布體積大的現象來看(對患者靜脈注射給藥後為3至10 L/kg)，fentanyl會快速分布進入各種組織與器官之中。Fentanyl會蓄積於骨骼肌和脂肪，然後緩慢釋放進入血液。在一項針對使用fentanyl穿皮貼片治療之癌症患者所進行的研究中，血漿蛋白結合率平均為95% (範圍：77-100%)。Fentanyl可輕易通過血腦障壁。Fentanyl也會通過胎盤及分泌進入乳汁。

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DUROGESIC®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DUROGESIC® 72小時後，平均半衰期為20-27小時。DUROGESIC®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DUROGESIC®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：

兒童
未有DUROGESIC®用於兩歲以下兒童的研究。曾針對超過250位2至17歲並使用劑量為12至300 μg/hour之fentanyl貼片治療的兒童檢測fentanyl的濃度。依體重校正後，和11至16歲的兒童(預期清除率和成人相當)相比較，2至5歲之兒童的清除率(L/h/kg)會高出約80%，6至10歲的兒童則會高出約25%。這些發現曾在決定兒童患者的建議劑量時被列入考慮。DUROGESIC®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】和【警語及注意事項】欄)。

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【警語及注意事項】欄)。

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DUROGESIC®時，應嚴密監控是否有fentanyl的中毒徵象，必要時可降低劑量(見【警語及注意事項】欄)。

肝功能不全
利用一個肝硬化患者的研究評估單次給予50 μg/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DUROGESIC®劑量(見【警語及注意事項】欄)。
根據族群藥物動力學模型，針對併有不同等級之肝功能不全並使用fentanyl穿皮貼片治療的患者進行模擬的資料顯示，和肝功能正常(A級[Child-Pugh分數5.5])的患者相比較，B級(Child-Pugh分數=8)與C級(Child-Pugh分數=12.5)肝病患者中的穩定狀態AUC分別會高出約1.36倍與3.72倍。

【臨床前資訊】
致癌性及致突變性
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在活體囓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 μg/kg/day和100 μg/kg/day時(分別為100 μg/hour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。

生育力
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。

【藥劑學特性】
膩形劑明細
基底層(Backing layer)：polyester*/EVA**
含藥層(Drug layer)：polyacrylate adhesive
墨水(在背面)：橘色(12 mcg/h)/紅色(25 mcg/h)/綠色(50 mcg/h)/藍色(75 mcg/h)/灰色(100 mcg/h)印刷墨水
保護襯(Protective liner)：siliconized polyester
*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0.2 ml。

配伍禁忌
未知。

架貯期
二年。
有效期限請參見外盒。

貯存條件
貯於30°C以下。
遠離兒童視線及置於兒童無法觸及之處。

包裝
每片DUROGESIC®貼片被包裝於一個熔封的小袋且每盒含有五個小袋。

使用/處理注意事項
使用及更換貼片
- 紀錄貼上貼片的星期、日期與時間，以便提醒您何時必須更換貼片。
- 每片貼片都含有足以維持3天(72小時)的藥量。
- 每3天更換一次貼片。
- 一定要先移除舊貼片，再貼上新貼片。
- 一定要在每3天(72小時)的相同時間更換貼片。
- 如果使用超過一片以上的貼片，應於相同時間更換全部貼片。

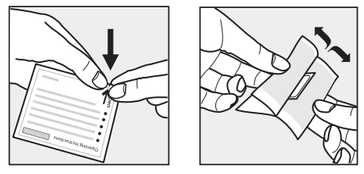
使用貼片的位置
- 切勿連續兩次將貼片貼在相同的位置。
- DUROGESIC®須貼於軀幹或上臂一塊無刺激及放射線照射的平整皮膚表面。

兒童
- 一定要將貼片貼於兒童的上背部，使兒童難以觸及或取下貼片。
- 不時檢查貼片是否還黏貼在皮膚上。
- 切勿讓兒童移除貼片並放入口中，因為這樣可能會危及生命，甚或致死。
- 在下列情況應密切觀察兒童48小時：
  - 貼上第一片貼片之後
  - 貼上較高劑量的貼片之後

可能需要一點時間才能達到貼片的最大效果。因此，兒童可能須同時使用其他止痛劑，直到貼片發揮效果。

貼上貼片
步驟1：皮膚的事前準備
- 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DUROGESIC®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。

步驟2：打開小袋
- 從密封包裝內取出DUROGESIC®要立刻將其貼上。
- 將貼片自保護小袋內取出時，沿著封緘的邊緣找到預先切好的割痕(貼片上的箭頭標示)。
- 小心地撕開小袋。
- 檢查貼片是否有任何損壞。不要使用被剪過、分割或損壞的貼片。
- 接著沿兩側打開小袋，使其像書本般打開。
- 貼片的釋放襯有裂縫。
- 從中間摺疊該貼片並分別移除半邊的襯。



步驟3：剝下及按壓
- 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。

步驟4：處理貼片
- 將貼片取下後應立即緊密對折，讓黏著層自黏在一起。
- 將其放回原來的小袋，並依藥師的指示處理小袋。
- 未使用的貼片應退還給(醫院)藥局。
- 使用過的貼片應放在兒童看不到也拿不到的地方 – 即使是使用過的貼片，也含有一些可能會對兒童造成傷害甚至可能致命的藥物。

步驟5：洗手
- 處理好貼片之後，只能用清水洗手。

製造廠：Janssen Pharmaceutica N.V.
廠　址：Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Belgium
藥　商：衛生福利部食品藥物管理署管制藥品製藥工廠
地　址：台北市南港區忠孝東路六段467號地下一層
版　本：CCDS 21Feb2019 + TFDA request v1902

ND062-13