

## 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
四肢痙攣	1.4	1.0

在十一個以 fentanyl 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 fentanyl 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 fentanyl 並以此提供安全性數據。

表 4：在 11 個 fentanyl 臨床試驗中，使用 fentanyl 治療的受試者，通報率≥1% 的藥物不良反應

系統 / 器官分類	Fentanyl % (N=1854)
副作用	
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 fentanyl 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 fentanyl 臨床試驗中，使用 fentanyl 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	腸胃異常	生殖系統和乳房異常
迷失方向	下腸阻塞	勃起障礙
情緒興奮	皮膚和皮下組織異常	性功能障礙
神經系統異常	皮膚炎	一般異常和使用部位狀況
感覺遲鈍	過敏性皮膚炎	使用部位皮膚炎
眼睛異常	接觸性皮膚炎	使用部位濕疹
瞳孔縮小	濕疹	使用部位過敏
心臟異常	皮膚異常	使用部位反應
發紺	肌肉骨骼和結締組織異常	藥物戒斷症狀
呼吸、胸和縱膈異常	肌肉抽動	類流感疾病
呼吸抑制		

在三個臨床試驗中，使用 fentanyl 治療的兒童受試者(小於 18 歲；N=289)，通報率≥1% 的所有藥物不良反應列於表六。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 fentanyl 治療。

表 6：在三個 fentanyl 臨床試驗中，使用 fentanyl 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	Fentanyl % (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	
四肢痙攣	4.5
疲勞	2.1
使用部位反應	1.4
無力	1.4

## 上市後數據

Fentanyl 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: Fentanyl 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
一般異常和給藥部位狀況	極罕見	感覺體溫改變、發燒

如同其它的類鴉片止痛劑，重複使用芬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【特殊警語及注意事項】欄)。

某些病人由原先使用的類鴉片止痛劑轉換成芬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【用法用量】欄)。罕有報告指出母親在懷孕期間長期使用 fentanyl 的新生兒會有新生兒戒斷症狀(見【懷孕及哺乳】欄)。

## 【過量】(依文獻記載)

### 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芬坦尼穿皮貼片劑，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間隔，因為貼片移除後仍有重複麻醉的可能性。必要時，可重複給予或連續輸注 naloxone。蘇醒止痛效果的逆轉可能會造成急性疼痛復發及 catecholamines 釋出。

如果臨床狀況需要允許，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量過低的情況，並給予病患適當的靜脈液體注射治療。

## 【藥理特性】(依文獻記載)

### 【藥效學特性】

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 之最低有效止痛劑在濃度為 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。

### 【藥物動力學特性】(依文獻記載)

#### 吸收

芬坦尼穿皮貼片劑在 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時的濃度差異會使用藥物釋出。第一次使用芬坦尼穿皮貼片劑後，血清中的 fentanyl 濃度會逐漸上升，通常在 24-24 小時後達到高峰並維持半衰值至 72 小時。Fentanyl 的血中濃度與芬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。

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 是一種有高消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遞送的 fentanyl，由穿皮系統釋出的 92% 劑量會以原型進入全身循環中。

#### 排泄

使用芬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%。使用芬坦尼穿皮貼片劑 72 小時後，平均半衰期為 20-27 小時。芬坦尼穿皮貼片劑撕下後，fentanyl 似乎仍能持續自皮膚吸收，這可以說明停止使用芬坦尼穿皮貼片劑後，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 fentanyl 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(半衰期會延長)，而且可能比年輕的患者對藥物更為敏感。一個 DUROGEMS® 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(即使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【特殊警語及注意事項】欄)。

##### 兒童

未有芬坦尼穿皮貼片劑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。芬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【用法用量】和【特殊警語及注意事項】欄)。

##### 肝功能不全

利用一個肝硬化患者的評估單次給予 50μg/h 芬坦尼穿皮貼片劑的藥物動力學。這些患者的 t<sub>1/2</sub> 和 t<sub>1/2</sub> 雖然沒有改變，但平均血中 C<sub>max</sub> 和 AUC 值卻分別增加 35% 和 73%。嚴密監控肝功能不全患者是否有 fentanyl 的中毒徵象，必要時可降低芬坦尼穿皮貼片劑劑量(見【特殊警語及注意事項】欄)。

##### 腎功能不全

靜脈給予腎臟移植患者 fentanyl 的研究顯示 fentanyl 的清除率可能會降低。腎功能不全患者使用芬坦尼穿皮貼片劑時，應嚴密監控是否有 fentanyl 的中毒徵象，必要時可降低劑量(見【特殊警語及注意事項】欄)。

## 【臨床前安全性數據】(依文獻記載)

如同其它的類鴉片止痛藥，fentanyl 在哺乳細胞培養分析的體外試驗顯示具有致畸突變作用，但僅發生於細胞毒性濃度且併有代謝活化作用之情況。Fentanyl 在活體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 與腫瘤形成之間的可能關係。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畸性研究中，當 fentanyl 的皮下劑量在雌鼠或離鼠分別高達 33μg/kg/day 和 100μg/kg/day 時(分別為 100μg/h 貼片所達到的人類每日暴露量的 0.16 和 0.39 倍(根據 AUC<sub>0-24h</sub>))，皆與腫瘤發生的增加無關。

某些離鼠試驗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】

### 賦形劑明細

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

含藥層與其它組合物：複合層【控釋膜(EVA copolymer)、黏著層 Silicone、離型層(FCD/Polyester)】、背襯層(Polyester/EVA)\*\*

\* Polyester = Polyethylene terephthalate

\*\*EVA = Ethyl vinyl acetate

每一個貼片在使用 72 小時之間內，所釋放之酒精總量小於 0.2ml。

配伍禁忌：未知。

架貯期：二年。

### 貯存特殊注意事項

密封包裝貯於 25°C 以下，置於兒童無法觸及處。

包裝：芬坦尼穿皮貼片劑被包裝於一個熔封的鋁箔小袋且每盒含有五個小袋，100 片以下鋁箔盒裝裝。

使用／處理之注意事項

芬坦尼穿皮貼片劑須點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。使用貼片前要將貼片部位(最好是無毛髮生長的區域)的毛髮剪掉(勿用刀的方式剔除)。若於使用貼片前請清潔貼片部位的皮膚，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皮膚的物質。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，不要使用被剪掉、分割或損壞的貼片。

從密封包裝內取出芬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。將貼片貼上皮膚，並用手指輕壓 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。

芬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。使用過的芬坦尼穿皮貼片劑應黏貼後放入原包裝袋，繳回(醫院)藥局鋼鑄。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水洗手。

製造廠：得生製藥股份有限公司二廠

廠址：臺南市永康區環工路 42-1 號

委託者：衛生福利部食品藥物管理署管制藥品製藥廠工廠

地 址：新北市三峽區大同路 287 號

電 話：(02) 26711034