

"管制藥品廠" 吩坦尼注射液 0.05 毫克/毫升

Fentanyl Injection 0.05 mg/mL "PPCD"

衛署藥製字第 044332 號

【成分含量】：

每毫升含 0.0785 毫克 fentanyl citrate，相當於 0.05 毫克(50µ g) fentanyl。

【概述】

"管制藥品廠"吩坦尼注射液為無菌、不含防腐劑之注射用等張水溶液。

【適應症】：

麻醉和麻醉前給藥、急性劇烈疼痛之緊急治療。

【說明】：

"管制藥品廠"吩坦尼注射液可用於下列情況：

- 全身或局部麻醉的麻醉止痛輔助劑。
- 與神經阻斷劑如 Droperidol 併用當作手術前用藥、麻醉誘導劑及維持全身和局部麻醉的輔助用藥。
- 某些高危險因子病人進行大手術時，可將"管制藥品廠"吩坦尼注射液與氧氣併用作為麻醉劑。

【用法用量】：

本藥限由醫師使用。

"管制藥品廠"吩坦尼注射液的劑量宜根據患者年齡、體重、身體狀況、潛在疾病、是否併用其它藥物、手術及麻醉的種類而定。應降低年老及虛弱病人的起始劑量。決定後續劑量時，要將病人對起始劑量的反應列入考慮。為了避免心跳過慢，建議在麻醉誘導期之前靜脈注射少量的抗膽鹼藥物。可投與 droperidol 以避免噁心和嘔吐。

- 作為全身麻醉止痛輔助劑：
 - 低劑量：靜脈注射 2µ g/kg
 - 低劑量的"管制藥品廠" 吩坦尼注射液最適合比較疼痛的小手術。
 - 中劑量：靜脈注射 2~20µ g/kg
 - 當手術較複雜時，則需要比較高的劑量，其作用時間則視劑量而定。
 - 高劑量：靜脈注射 20~50µ g/kg
 - 在進行時間較長的大手術時，身體的壓力反應對人體有害，將吩坦尼 20-50µg/kg 與笑氣/氧氣併用顯示能減輕以上的壓力反應，手術使用此範圍的高劑量後，可能會有手術後的呼吸抑制現象，因此在術後應注意呼吸並密切觀察。
 - 靜脈注射 25~250µ g/kg (0.5~5 毫升) 輔助劑量可視需要彈性給予以延長作用時間至手術完成為止。
- 作為麻醉劑：
 - 當減輕手術時的壓力反應非常重要時，可靜脈注射給與吩坦尼 50~100 µ g/kg，並與氧氣及肌肉鬆弛劑併用。這種技術能提供麻醉作用而不須添加額外的麻醉劑。"管制藥品廠" 吩坦尼注射液的這種使用法常被用於開心手術及其他需要保護心肌免受缺氧之苦的重要手術。
- 老年患者使用：
 - 與其他鴉片類同，老年人及虛弱病患的劑量宜降低。
- 兒童使用：
 - 對於介於 2~12 歲兒童的麻醉引導及維持時，靜脈注射劑量應降低至 2~3 µ g/kg。
- 作為急性劇烈疼痛之鎮痛劑：
 - 硬膜外注射：單次 5~100µ g；持續輸注：每小時 25~100µ g。

【禁忌】：

已知對本品任一成分或其它 morphine 類似品過敏的患者禁止使用。

【特殊警語和注意事項】：

如同所有的強效鴉片類止痛劑：

呼吸抑制作用與劑量成比例，特定的麻醉拮抗劑(如 naloxone)可消除此作用，由於呼吸抑制作用會比麻醉拮抗劑的藥效持續更長的時間，因此隨後可能需再給與麻醉拮抗劑。深度止痛常伴隨顯著的呼吸抑制作用，此作用可能會持續或復發於手術後階段。因此，仍要適度地觀察病人。人工呼吸器和麻醉拮抗劑要隨時備妥。麻醉時的換氣過度會改變患者對二氧化碳的反應，進而影響術後呼吸。

吩坦尼所引起的肌肉僵硬也會發生於胸部肌肉，但可採取下列措施：慢速靜脈注射(通常使用較低劑量便已足夠)、手術前給與 benzodiazepines 及使用肌肉鬆弛劑，以避免胸部肌肉僵硬。可能會發生非癲癇性(肌)陣攣運動。

假如病人未使用足量的抗膽鹼藥物或吩坦尼與非抑制迷走神經作用之肌肉鬆弛劑併用時，可能會發生心跳過慢和心臟收縮不全。可用 atropine 治療心跳過慢。

鴉片類藥物會誘發低血壓(特別是換氣不足的病人)。應採取適當的措施來維持血壓穩定。

腦內壓不穩定的病人要避免快速注射鴉片類藥物；此類病人平均動脈血壓的暫時性降低偶而會併發短時間的顱內灌流壓降低。

長期接受鴉片類藥物治療或曾濫用鴉片類藥物的患者會需要較高劑量的吩坦尼。

建議要降低年老及虛弱病人的劑量。病人有下列情況：無法控制的低甲狀腺素血症、肺部疾病、呼吸儲量降低、酒精中毒、肝或腎功能不全，建議要謹慎調整吩坦尼的劑量。此類病人也需延長手術後的觀察時間。

若將吩坦尼與 droperidol 併用，醫護人員需熟悉每種藥物的特性(特別是作用時間的差異性)。併用這兩種藥物時，患者較易發生低血壓。神經阻斷劑引起的錐體外徑症狀可用抗帕金森症藥物來控制。

將吩坦尼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。

併用其他具有血清素活性的藥物(例如：serotonin-specific reuptake inhibitors (SSRIs)、Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs))或會減少血清素代謝的藥物(例如：Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs))時，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。

血清素症候群的臨床症狀包含心智狀態改變(例如：躁動、幻覺、昏迷)，自律神經失調(例如：心跳過速、血壓不穩、體溫過高)，神經肌肉異常(例如：反射亢進、肢體不協調、肢體僵硬)以及腸胃道不適(例如：噁心、嘔吐、腹瀉)。

一旦發現疑似發生血清素症候群時，應立即停用吩坦尼。

【交互作用】：

其他藥物對 Fentanyl 的影響

Barbiturates、benzodiazepines、神經阻斷劑、鹵化氣體及其他非選擇性中樞神經系統抑制劑(如酒精)會加強麻醉藥品的呼吸抑制作用。

若病人曾使用過此類藥物，應給與較一般劑量低的吩坦尼。同理，投與吩坦尼之後，需降低其他中樞神經系統抑制劑的劑量。

吩坦尼(一種高清除率的藥品)會迅速且廣泛地經由 CYP3A4 代謝。連續四天口服 200mg/天的 itraconazole(一種強效 CYP3A4 抑制劑)對靜脈投與吩坦尼的藥物動力學未有顯著影響。

口服 ritonavir(一種最強效的 CYP3A4 抑制劑)會降低三分之二的吩坦尼靜脈投與清除率；然而，單次靜脈投與吩坦尼之最高血漿濃度並不會受到影響。

單次投與吩坦尼時，同時併用強效 CYP3A4 抑制劑(如 ritonavir)的病人，可能造成 fentanyl 的暴露量增加，需給予特別的照護和觀察。

Fluconazole 或 voriconazole 與吩坦尼併用可能會使吩坦尼的暴露量增加。長期治療時，可能須降低吩坦尼的劑量以避免蓄積而增加或延遲呼吸抑制的危險性。

通常建議在接受任何手術或麻醉過程的前二個禮拜停用 MAO 抑制劑。曾有使用 MAO 抑制劑與鴉片類麻醉藥物產生交互作用的報告。

血清素活性藥品

將 fentanyl 併用有血清素活性的藥物(例如：SSRIs、SNRIs、MAOIs)時，發生血清素症候群(一種可能會致命的症狀)的風險將會增加

Fentanyl對其他藥物的影響

投與吩坦尼後，應減少其他中樞神經系統抑制劑的劑量。

與吩坦尼併用時，etomidate 的總血漿清除率和分佈體積會減少 2 至 3 倍，但半衰期不變。併用吩坦尼和靜脈注射之 midazolam 會使 midazolam 的最終血漿半衰期延長並降低血漿清除率。與吩坦尼併用時，可能需要降低這些藥物的劑量。

【懷孕及哺乳】：

未有關於懷孕婦女使用吩坦尼的充分數據。吩坦尼在懷孕早期會穿過胎盤。動物試驗已顯示出某些生殖毒性(見【臨床前安全性數據】欄)。未知對人類的潛在危險性為何。

生產期間(包括剖腹生產)不建議使用(肌肉注射或靜脈注射)吩坦尼。因為吩坦尼會通過胎盤，且胎兒的呼吸中樞對鴉片類藥物特別敏感。若仍需使用吩坦尼，應備妥胎兒的解毒劑。

吩坦尼會排泄到人體乳汁中，因此投與本藥後的 24 小時內不建議授乳。需考量在吩坦尼給藥後進行哺乳的利弊。

【對駕駛及操作機械能力的影響】

投與吩坦尼後要等待充足的時間才能駕駛或操作機械。

【副作用】：

臨床試驗數據

以參加 20 個評估吩坦尼注射液作為麻醉劑之臨床試驗的 376 名受試者評估吩坦尼注射液的安全性。這些受試者用過至少一劑吩坦尼注射液，並以此提供安全性數據。在這些研究中，≥1% 接受吩坦尼注射液治療的受試者所通報之藥物不良反應(經研究者鑑定)列於表一。

表 1. 在 20 個吩坦尼注射液的臨床試驗中，≥1% 接受吩坦尼注射液治療的受試者所通報的藥物不良反應

系統/器官分類	吩坦尼注射液 (n=376) 不良反應 %
神經系統異常	
鎮靜	5.3
頭暈	3.7
運動障礙	3.2
眼睛異常	

視覺障礙	1.9
心臟異常	
心搏徐緩	6.1
心搏過速	4.0
心律不整	2.9
血管異常	
低血壓	8.8
高血壓	8.8
靜脈疼痛	2.9
呼吸、胸和縱膈異常	
窒息	3.5
支氣管痙攣	1.3
喉痙攣	1.3
胃腸異常	
噁心	26.1
嘔吐	18.6
皮膚和皮下組織異常	
過敏性皮膚炎	1.3
肌肉骨骼和結締組織異常	
肌肉僵硬(或許會波及胸腔肌肉)	10.4
傷害、中毒和與醫療處置相關的併發症	
術後精神混亂	1.9
麻醉神經併發症	1.1
在 20 個臨床試驗中，<1%接受吩坦尼注射液治療的受試者所發生之其他藥物不良反應列於表二。	
表 2. 在 20 個吩坦尼注射液的臨床試驗中，有<1%接受吩坦尼注射液治療的受試者通報的藥物不良反應	
系統/器官分類	
不良反應	
精神異常	
心情愉快	
神經系統異常	
頭痛	
血管異常	
血壓波動	
靜脈炎	
呼吸、胸和縱膈異常	
打嗝	
換氣過度	
一般異常和使用部位狀況	
寒顫	
體溫過低	
傷害、中毒和與醫療處置相關的併發症	
術後躁動	
與醫療處置相關的併發症	
麻醉的呼吸道併發症	
上市後數據	
吩坦尼注射液於上市後首次被認定為藥物不良反應的不良事件列於表3。表中所列之頻率係按照以下慣例：	
很常見	≥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
表3的藥物不良反應係依據主動通報比率依頻率分類來呈現。	
表3. 吩坦尼注射液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(例如過敏性休克、全身過敏性反應、蕁麻疹)
神經系統異常	
極罕見	抽搐、喪失意識、肌陣攣
心臟異常	
極罕見	心跳停止(見【特殊警語及注意事項】欄)
呼吸、胸和縱膈異常	
極罕見	呼吸抑制(見【特殊警語及注意事項】欄)
皮膚和皮下組織異常	
極罕見	搔癢
當抗精神病藥物與吩坦尼注射液併用時，可能會觀察到下列不良反應：寒顫和/或發抖、煩躁不安、手術後幻覺發作、錐體外徑症狀(見【特殊警語及注意事項】欄)。	
【過量】：	
症狀	
吩坦尼的過量主要為其藥理作用之延長。依據病人的敏感度，過量的臨床徵象主要決定於呼吸抑制的程度(由呼吸緩慢至窒息程度不等的現象)。	

治療

出現換氣不足或窒息時，要給與患者氧氣並視情況幫助或控制病人的呼吸。必要時可依指示投與特定的麻醉拮抗劑(如 naloxone)以緩解呼吸抑制作用。不排除採取更直接的因應措施。呼吸抑制現象可能會比拮抗劑的作用時間長，因此隨後可能需要再增加拮抗劑的劑量。

若呼吸抑制與肌肉僵硬有關，可能需要靜脈注射神經肌肉阻斷劑來幫助或控制呼吸。

要仔細觀察病人的狀況；保持身體溫暖並攝取充足的液體。假如有嚴重或持續性的低血壓，應考慮血液容積過少的可能性，若發生可給予適當的液體輸注。

【麻醉藥品警語】：

調劑本藥應依管制藥品專用處方箋為之。

注意：本藥具成癮性。避光貯存於 25℃ 以下。

【藥理特性】

【藥效學特性】

ATC Code N01AH01

吩坦尼是一種合成的鴉片類藥物，具有 μ 受體致效劑的藥理作用。

吩坦尼是強效的麻醉止痛劑，可用做全身麻醉的止痛輔助或單獨當做麻醉劑使用。吩坦尼在高劑量時能保持心臟的穩定性及緩和因壓力導致的體內荷爾蒙改變。100 μ g(2.0ml)吩坦尼的止痛作用約等於 10 mg 的 morphine。吩坦尼作用迅速，但是最大止痛效果及呼吸抑制作用可能需要數分鐘才能達到。通常靜脈注射 100 μ g 吩坦尼能維持約 30 分鐘的止痛作用。其止痛深度與劑量成比例，因此可視手術過程的疼痛程度來調整劑量。吩坦尼的安全範圍極廣，在最小止痛作用時，大鼠的 LD₅₀/ED₅₀ 值是 277，morphine 及 pethidine 則分別是 69.5 和 4.6。

如同其它的麻醉止痛劑，吩坦尼會因劑量及注射速度的不同而引起肌肉僵硬、欣快感、縮瞳及心跳緩慢。

由人體組織胺及皮膚風疹塊試驗和狗的體內試驗顯示吩坦尼在臨床上很少引起顯著的組織胺釋出。

吩坦尼的所有作用，會立即且完全的被特定麻醉拮抗劑(如 naloxone)消除。

【藥物動力學特性】

分布

吩坦尼的血漿濃度在靜脈注射後會迅速降低，初次分佈半衰期為 1 分鐘，再分佈半衰期為 18 分鐘，最終排除半衰期為 475 分鐘。吩坦尼的 V_d(中央腔室的分佈體積)為 13 公升，總 V_{ss}(穩定態的分佈體積)為 339 公升。血漿蛋白結合率為 84%。

代謝

吩坦尼主要經由肝臟的 CYP3A4 迅速代謝，其主要代謝物為 norfentanyl，其清除率為 574ml/min。

排除

約有 75%的藥量在 24 小時內會經由尿液排出體外，只有 10%是以原型藥由尿液排出。

特殊族群

兒科病人

吩坦尼在新生兒的血漿蛋白結合率約為62%(比成人低)。清除率和分佈體積在嬰兒和兒童則較高。這可能會導致吩坦尼的劑量需求增加。

成人燒傷患者

清除率增加達 44%並伴隨著分佈體積增大，導致吩坦尼的血漿濃度降低，可能需要增加吩坦尼的劑量。

【臨床前安全性數據】

如同其它的鴉片類止痛劑，哺乳細胞培養分析的體外試驗顯示 fentanyl 僅在細胞毒性濃度時具有遺傳突變作用且併有代謝活化。活體嚙齒類研究及細菌分析未有證據顯示 fentanyl 具有遺傳突變性。在一個大鼠的兩年致癌性研究中，對雄性大鼠皮下注射高達 33 μ g/kg/天或對雌性大鼠皮下注射高達 100 μ g/kg/天的 fentanyl(此為雄性和雌性大鼠的最大耐受劑量)與腫瘤發生率的增加並無相關性。

對雌鼠所做的某些測試顯示會降低生育力及胚胎死亡率。這些發現與母體毒性有關，而且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。

【賦形劑】：

"管制藥品廠"吩坦尼注射液的賦形劑為氯化鈉及注射用水。

【藥物相容性】：

"管制藥品廠"吩坦尼注射液不得與其他藥品混合。必要時，本品可與氯化鈉或葡萄糖靜脈輸注液混合。此稀釋液可裝於塑膠輸注容器。調配後 24 小時內要用完。

包裝：2 毫升、10 毫升安瓿裝，100 支以下盒裝。

類別：本藥限由醫師使用。

委託者及地址：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

製造廠及廠址：聯亞生技開發股份有限公司新竹二廠 新竹縣湖口鄉光復北路 45 號