



平舒疼口頰溶片400微公克

PAINKYL fentanyl (buccal soluble films) 400mcg

衛署藥輸字第 025982 號

須由醫師處方使用

管制藥品分類級別 第二級管制藥品

版本日期 2025-12-10

特殊警語：呼吸抑制、錯誤的藥物替換、濫用風險

呼吸抑制

速釋的經口腔黏膜吩坦尼製劑曾有發生致命性的呼吸抑制案例，包含使用於類鴉片藥物不耐病人身上及給予不適當的劑量於病人。以 PAINKYL 取代任何其他吩坦尼製劑可引發致命的用藥過量。因為 PAINKYL 有呼吸抑制的風險，PAINKYL 禁用於類鴉片藥物不耐病人及急性或術後疼痛之處置（包含頭痛 / 偏頭痛）（參見 4. 禁忌）。PAINKYL 口頰溶片須保存於孩童無法取得之處（參見 13.4 儲存注意事項及 14. 病人使用須知）。PAINKYL 若與 CYP3A4 抑制劑同時併用，可能導致吩坦尼血中濃度上升，進一步造成潛在致命之呼吸抑制（參見 7. 交互作用）。

錯誤的藥物替換

PAINKYL 相較於其他吩坦尼製劑，在藥物動力學特性上有顯著之不同，導致吩坦尼吸收程度具有臨床之重大差異，這些重大差異可能會引發致命的用藥過量。因此開立處方時，請勿以微克數換算之方式將病人的其他經口腔黏膜吩坦尼製劑替換成 PAINKYL。開始使用 PAINKYL 療法的病人，務必從 200 微克的劑量開始調升劑量（參見 3.1 用法用量）。調劑藥物時，請勿以 PAINKYL 處方取代其他吩坦尼製劑。

濫用風險

PAINKYL 內含吩坦尼，為一類鴉片致效劑，亦為一第二級管制藥物，具有與其他類鴉片止痛劑相似之濫用傾向。醫師或藥師開立或調劑 PAINKYL 時應考量可能遭受誤用、濫用或流出轉為其他用途之風險。

1 性狀

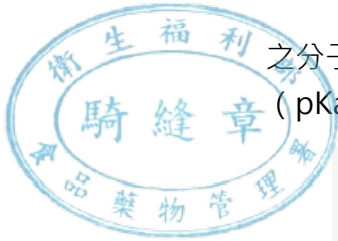
1.1 有效成分及含量

PAINKYL 有 200 微克、400 微克、600 微克、800 微克與 1200 微克五種劑量強度。

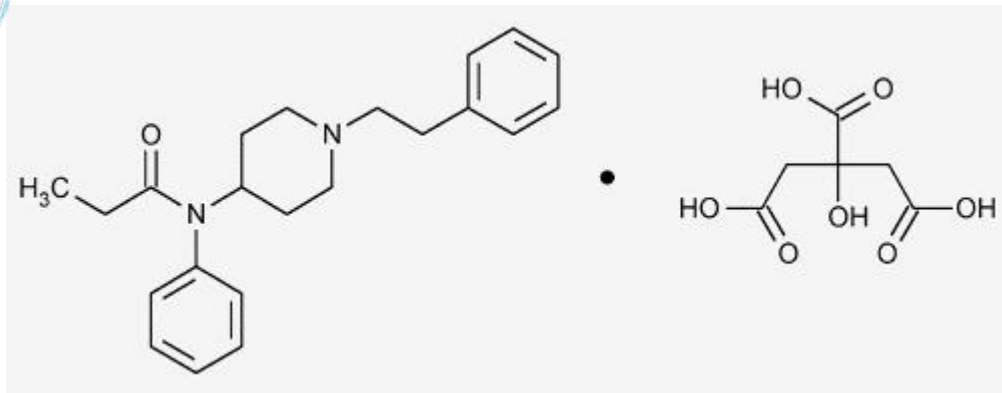
PAINKYL 為一經口腔黏膜給藥之強效類鴉片止痛劑，有效成分為檸檬酸吩坦尼

（Fentanyl citrate），使用於頰內口腔黏膜上。PAINKYL 運用了生物可溶性黏膜黏附（BioErodible MucoAdhesive, BEMA[®]）雙層釋放技術，以水溶性聚合物為其薄膜層之組成成分，其雙層構造由一粉紅色生物黏著劑層和一白色非活性層構成。生物黏著劑層中含有活性成分檸檬酸吩坦尼（Fentanyl citrate），此層於給藥時黏附至濕潤的頰內口腔黏膜上。經黏膜給藥的吩坦尼劑量與薄膜表面積呈比例關係。非活性層能隔絕唾液，避免唾液與生物黏著劑層接觸，有助於最佳化頰內口腔黏膜之吩坦尼吸收。

活性成分：檸檬酸吩坦尼（Fentanyl citrate），《美國藥典》（USP）收載之名稱為 N-（1-苯乙基-4-哌啶基）丙醯胺苯檸檬酸鹽（1:1）（N-(1-Phenethyl-4-piperidyl) propionanilide citrate (1:1)）。吩坦尼為一高親脂性化合物（pH 值 7.4 時，正辛醇—水分布係數為 816:1），高度可溶於有機溶劑而幾乎不溶於水（1:40）。其游離鹼型態



之分子量為336.5 (檸檬酸鹽型態則為 528.6) , 兩個三級氮原子的酸解離常數 (pKa) 分別為 7.3 與 8.4。檸檬酸吩坦尼具有下列結構式：



1.2 賦形劑

羧甲基纖維素 (carboxymethylcellulose)、檸檬酸 (citric acid)、羥乙基纖維素 (hydroxyethyl cellulose)、羥丙基纖維素 (hydroxypropyl cellulose)、對羥基苯甲酸甲酯 (methylparaben)、磷酸二氫鈉 (monobasic sodium phosphate)、薄荷油 (peppermint oil)、聚卡波菲 (polycarbophil)、丙二醇 (propylene glycol)、對羥基苯甲酸丙酯 (propylparaben)、氧化鐵紅 (red iron oxide)、苯甲酸鈉 (sodium benzoate)、氫氧化鈉 (sodium hydroxide)、糖精鈉 (sodium saccharin)、二氧化鈦 (titanium dioxide)、磷酸三鈉 (tribasic sodium phosphate)、維生素 E 醋酸酯 (vitamin E acetate) 及水。

1.3 劑型

口頰溶片。

1.4 藥品外觀

PAINKYL口頰溶片一面為白色，另一面為粉紅色。粉紅面上含活性成分及生物黏著劑聚合物。針對每種不同的劑量強度，口頰溶片白面上皆標有一識別編號。(參見13.1 包裝、13.3 儲存條件及13.4 儲存注意事項)。

2 適應症

PAINKYL是一種類鴉片止痛劑，適用於癌症病人突發性疼痛 (breakthrough pain) 之處置，且適用對象限於18歲 (含) 以上正在使用類鴉片藥物治療其潛在持續性癌疼痛並對類鴉片藥物具耐受性者。類鴉片藥物可耐病人定義為：已使用口服嗎啡 (morphine) 60 毫克 / 日、或經皮吩坦尼 (fentanyl) 25 微克 / 小時、或口服羥可酮 (oxycodone) 30 毫克 / 日、或口服氫嗎啡酮 (hydromorphone) 8 毫克 / 日、或口服羥嗎啡酮 (oxymorphone) 25 毫克 / 日或其他等止痛劑量之類鴉片藥物達一星期 (含) 以上。服用PAINKYL的病人仍需維持使用日夜連續型(around-the-clock)類鴉片藥物PAINKYL禁止使用於類鴉片藥物不耐病人，因為未長期使用類鴉片藥物之病人使用PAINKYL可能因此發生威脅性命之呼吸抑制。因此PAINKYL 禁用於急性或術後疼痛之處置，包含頭痛 / 偏頭痛、牙痛或急診環境下使用。

PAINKYL應使用於可耐受類鴉片藥物的癌症病人之照護，且僅可由通曉且專精於使用類鴉片第二級管制藥物治療癌疼痛的醫護專業人員所運用。

3 用法及用量

3.1 用法用量

像所有的類鴉片藥物一樣，使用該等製劑病人的安全，有賴開立處方的醫護專業人員在病人選擇、劑量及適用條件等考量上，嚴格遵守該等藥物核可之藥物標示。

3.1.1 劑量調整

劑量調整之目標為尋求個別病人之有效且可耐劑量。PAINKYL 劑量必須以劑量調整之方式決定，無法由用以治療持續性癌疼痛之每日類鴉片維持劑量推估。

起始劑量：

PAINKYL 劑量之調整應依個別病人的情形而定，使病人獲得充足之止痛效果且可耐受其副作用。病人須先以一片 200 微克 PAINKYL 口頰溶片開始治療。由其他的口腔黏膜吩坦尼製劑轉用PAINKYL之病人，因藥品不同的藥物動力學性質及病人個體差異性，PAINKYL起始劑量不可超過 200 微克。

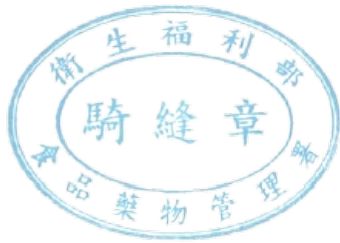
PAINKYL非任何其他經口腔黏膜吩坦尼製劑的學名藥，因此開立處方時，無法以微克數換算之方式將病人的其他經口腔黏膜吩坦尼製劑替換成 PAINKYL。

病人使用最初劑量後，需密切追蹤病人的狀況，並調整劑量至可提供病人充足的止痛效果。

若使用一片 200 微克 PAINKYL 口頰溶片後仍未達到足夠之疼痛緩解，則以 200 微克 PAINKYL 口頰溶片持續進行劑量調整（即給予第二片200 微克 PAINKYL 口頰溶片至總劑量達400微克、再給予第三片200 微克 PAINKYL 口頰溶片至總劑量達600微克、或持續給予至第四片200 微克 PAINKYL 口頰溶片使總劑量達800 微克）。即於使用第一片 200 微克 PAINKYL後若仍有疼痛事件發生，則在每次疼痛事件發生時再給予一片 200 微克 PAINKYL 口頰溶片，直至劑量達到可提供病人充足的止痛效果且可耐受副作用。請勿同時使用超過四片的 200 微克 PAINKYL 口頰溶片；在使用多片 200 微克 PAINKYL 口頰溶片時，口頰溶片不應相互堆疊，可分別貼附於雙側之口腔黏膜。

若使用 四片 200 微克 PAINKYL 口頰溶片後（即使用PAINKYL總劑量達 800 微克）仍未足夠緩解疼痛，但病人可耐受 800 微克之劑量，則於下一次的疼痛事件發生時改使用一片 1200 微克 PAINKYL 口頰溶片治療，但 PAINKYL使用劑量不應超過 1200 微克。

若病人使用 200 微克的 PAINKYL 口頰溶片調整劑量，達到可充足緩解疼痛的總劑量為 200 微克至 800 微克（即使用一片至三片 200 微克的 PAINKYL 口頰溶片），則其他剩餘之 200 微克 PAINKYL 口頰溶片應由病人用畢或進行安全的廢棄處置；使用 1200 微克 PAINKYL 的病人，則應將所有剩餘未使用之 200 微克 PAINKYL 口頰溶片作廢棄處置。下一步病人應依上述調整完畢的總劑量取得相對應劑量的PAINKYL 口頰溶片（即 200 微克 PAINKYL 口頰溶片、400 微克PAINKYL 口頰溶片、600 微克PAINKYL 口頰溶片、800 微克PAINKYL 口頰溶片或 1200 微克PAINKYL 口頰溶片）治療後續疼痛事件。



各單次劑量之間應相隔至少 2 小時，每次突發性癌疼痛事件應僅使用一次 PAINKYL 口頰溶片，即同一次疼痛事件中不應給予多次之 PAINKYL 口頰溶片。

在任何突發性癌疼痛事件期間，若病人使用 PAINKYL 後仍未完全緩解疼痛，(30 分鐘後) 病人可依其醫療照護提供者之指示使用救援藥物。

劑量調整

PAINKYL 有五種不同劑量：
200、400、600、800 及 1200 微克

起始劑量為 200 微克 PAINKYL

吩坦尼 劑量	200 微克	400 微克	600 微克	800 微克	1200 微克
使用	200 微克 PAINKYL 口頰溶片				1200 微克 PAINKYL 口頰溶片
口頰溶片 數量	1	2	3	4	1

若達成充足疼痛緩解，以該調整劑量治療後續突發性癌疼痛事件。

每次疼痛事件應僅使用一次 PAINKYL 口頰溶片。

PAINKYL 口頰溶片之用藥應間隔至少 2 小時。

任何疼痛事件期間，若用藥後 30 分鐘內未達成充足疼痛緩解，

則病人可依指示使用救援藥物。

3.1.2 維持治療

於維持治療 (maintenance treatment) 期間，若處方劑量不再足以處置突發性癌疼痛事件連續數次後，請依前述之劑量調整方法調升 PAINKYL 劑量。一旦完成劑量調整，往後每次事件都將以含其調整劑量的 PAINKYL 口頰溶片單次劑量治療。PAINKYL 之使用應限制在一天四劑以下；若病人每日經歷超過四次突發性癌疼痛事件，則可考慮提高治療持續性癌疼痛的日夜連續型 (around-the-clock) 鴉片類藥物劑量。

3.1.3 PAINKYL 用法

首先用舌頭潤濕口腔兩頰內壁或用清水漱口，潤濕欲貼上 PAINKYL 口頰溶片處。請於使用 PAINKYL 口頰溶片前一刻才拆開 PAINKYL 包裝，然後將整片 PAINKYL 口頰溶片置於一乾燥手指近指尖處 (粉紅面朝上) 並保持固定。將 PAINKYL 口頰溶片之粉紅面貼附於口腔臉頰內壁，按壓並維持 PAINKYL 口頰溶片於固定位置上 5 秒，使 PAINKYL 口頰溶片固定黏貼上。五分鐘後病人即可飲用液體。

若以咀嚼或是吞入的方式使用 PAINKYL 口頰溶片，PAINKYL 有效成分之波峰濃度與生體可用率 (bioavailability) 和正確使用方式相比可能降低 (參見 11. 藥物動力學特性)。



使用PAINKYL 口頰溶片前不可將其切割或撕裂。

敷上後，PAINKYL 口頰溶片將於 15 至 30 分鐘內溶散。口頰溶片不應以舌頭或手指觸弄，且於口頰溶片溶散前應避免進食。

4 禁忌

由於對類鴉片藥物不耐病人而言，任何劑量皆可能引發威脅性命的呼吸抑制，因此 PAINKYL 禁用於急性或術後疼痛之處置，包含頭痛 / 偏頭痛、牙痛或急診環境下之使用。本製劑禁止使用於類鴉片藥物不耐病人。

類鴉片藥物可耐病人定義為：已使用口服嗎啡 (morphine) 60 毫克 / 日、或經皮吩坦尼 (fentanyl) 25 微克 / 小時、或口服羈可酮 (oxycodone) 30 毫克 / 日、或口服氫嗎啡酮 (hydromorphone) 8 毫克 / 日、或口服羈嗎啡酮 (oxymorphone) 25 毫克 / 日或其他等止痛劑量之類鴉片藥物達一星期 (含) 以上。

PAINKYL 禁用於已知對 PAINKYL 之任何成分或吩坦尼藥物不耐或過敏之病人。在使用其他口腔黏膜吩坦尼製劑時，曾有全身性過敏反應 (anaphylaxis) 與過敏反應 (hypersensitivity) 之相關報告。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 呼吸抑制 (換氣不足)

呼吸抑制為類鴉片致效劑 (包含PAINKYL之活性成分吩坦尼) 之主要風險。文獻指出使用鴉片類藥品後，可能出現嚴重、威脅生命或致命的呼吸抑制作用，即使依建議用量使用亦然。呼吸抑制較易發生於具潛在呼吸系統疾病之病人及老年或衰弱病人，且通常發生在類鴉片藥物不耐病人首次服用大劑量後，或類鴉片藥物與其他可抑制呼吸之藥物併用時。

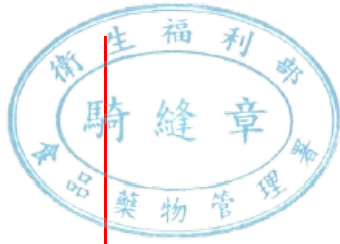
類鴉片藥物造成的呼吸抑制，其臨床表徵為呼吸驅力減弱與呼吸速率下降，通常亦伴隨嘆氣般的呼吸模式 (深呼吸間隔異常久的呼吸暫停)。若未能及時發現呼吸抑制現象並予以治療，將可能導致呼吸停止與死亡。呼吸抑制的處置方法係依病人的臨床狀態而定，包括密切觀察、支持性措施、施予鴉片類受體拮抗劑。鴉片類受體致效劑誘發呼吸抑制作用後，二氧化碳(CO₂)滯留可能會導致其鎮靜效果惡化，也因此具鎮靜效果的藥物與類鴉片藥物併用所造成之用藥過量特別危險。

在使用鴉片類藥品期間，皆可能發生嚴重、威脅生命或致命的呼吸抑制作用，但此風險在開始治療或提升劑量後最為明顯。因此，開始進行治療或提升其劑量後，應密切監測病人是否出現呼吸抑制現象，特別是開始的24-72 小時內。

為降低呼吸抑制作用的風險，醫療人員應採取適當的用藥與劑量調整措施。讓病人從其他鴉片類產品改用本品時，若將劑量過度上修，將可能會使第一劑達到足以致命的劑量。即使只是意外誤食一劑，仍可能因為劑量超標而引起呼吸抑制和死亡，並以兒童最可能發生。

醫療人員應教育病人和照護者如何辨別呼吸抑制現象，並強調在已知或懷疑用藥過量時立即就醫或獲得緊急醫療幫助的重要性。

此外，鴉片類藥品會導致睡眠相關呼吸障礙，包括中樞性睡眠呼吸中止 (central sleep apnea, CSA)和睡眠相關低血氧。中樞性睡眠呼吸中止的風險



會隨著鴉片類藥品劑量增加而增高。因此，對出現中樞性睡眠呼吸中止症狀的病人，需考慮以最佳調整劑量方式來減少鴉片類藥品的使用劑量。

Naloxone用於緊急治療鴉片類藥品過量

醫療人員應對使用鴉片類藥品之病人評估其可能導致用藥過量的風險因素，例如併用中樞神經系統抑制劑、過去曾有鴉片類藥品使用異常或過量的紀錄，並考慮在開始和更換鴉片類藥品治療時須使用naloxone以緊急治療鴉片類藥品過量的潛在需求。然而，即使病人具有潛在鴉片類藥品用藥過量的風險，也不應阻礙其使用鴉片類藥品以獲得適當的疼痛治療。

5.1.2 PAINKYL之調劑

調劑藥物時，請勿以PAINKYL處方取代其他吩坦尼製劑。PAINKYL相較於其他吩坦尼製劑，在藥物動力學特性上具有顯著之不同（詳見圖1），導致吩坦尼吸收程度具有臨床上重大之差異。由於這些差異，以PAINKYL取代其他吩坦尼製劑可能引發致命的用藥過量。PAINKYL非任何其他經口腔黏膜吩坦尼製劑的學名藥。

5.1.3 病人/照護者指示

PAINKYL內含藥物劑量可使孩童、非PAINKYL之處方對象者及類鴉片藥物不耐者致死。務必囑咐病人與其照護者將所有PAINKYL口頰溶片保存於孩童無法取得之處（參見13.1包裝、13.3儲存條件、13.4儲存注意事項及14.病人使用須知）。

醫師與調劑藥師務必明確詢問病人或照護者家中是否有孩童（全天都在或偶爾來訪），並在孩童所遭受之意外暴露危險方面給予建議。

5.1.4 中樞神經系統抑制之加成性

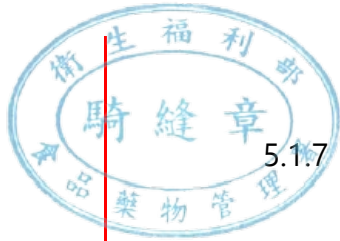
同時併用PAINKYL與其他中樞神經系統抑制劑（如其他類鴉片藥物、鎮靜劑(sedatives)或安眠藥、全身麻醉劑、phenothiazine類藥物、鎮定劑(tranquilizers)、骨骼肌鬆弛劑、具鎮靜效果之抗組織胺及含酒精飲料）可能引發更強的抑制效果，例如：換氣不足、低血壓及深度鎮靜。若與細胞色素P450 3A4 (CYP3A4) 異構物之抑制劑（如紅黴素(erythromycin)、ketoconazole及特定蛋白酶抑制劑）同時使用，則會導致吩坦尼濃度上升，進而造成更強的抑制效果（參見7.交互作用）。同時併用中樞神經系統抑制劑的病人，務必監測其類鴉片藥效是否發生變化；若其藥效發生變化，應考慮調整PAINKYL之劑量。

5.1.5 慢性肺部疾病

由於類鴉片藥物可能造成呼吸抑制，病人若罹患慢性阻塞性肺部疾病或其他易引發換氣不足之既有病況，調定PAINKYL劑量時需謹慎小心。於該類病人中，即便是PAINKYL的正常治療用劑量仍可能進一步降低呼吸驅力乃至呼吸衰竭。

5.1.6 頭部創傷與顱內壓上升

病人若特別容易遭受二氧化碳滯留之顱內效應（如有顱內壓上升或意識受損），在PAINKYL的給藥上需加倍小心。類鴉片藥物可能遮蔽頭部創傷病人



5.1.7

之臨床病程，因此PAINKYL用於頭部創傷病人應僅於臨床上需要之合理情況。

心臟疾病

經靜脈給予之吩坦尼可能造成心搏過緩，因此在緩脈心律不整病人中，需小心使用PAINKYL。

5.1.8 單胺氧化酶 (MAO) 抑制劑

PAINKYL不建議使用於14天內曾使用單胺氧化酶抑制劑的病人，因曾有報告指出單胺氧化酶抑制劑對類鴉片止痛劑產生嚴重且不可預期之增效作用。

5.1.9 併用benzodiazepine類藥品或其他中樞神經系統抑制劑的風險

鴉片類藥品與酒精或其他中樞神經系統抑制劑(例如：非benzodiazepine鎮靜劑/安眠藥、抗焦慮劑、精神安定劑、肌肉鬆弛劑、全身麻醉劑、抗精神分裂病藥品及其他鴉片類藥品等)併用，將可能導致重度鎮靜、昏迷、呼吸抑制及死亡，故僅限於其他治療方式均不適合時，方可考慮併用。

自觀察性試驗中發現，和鴉片類藥品單獨使用相比，併用鴉片類藥品和benzodiazepine會增加藥品相關死亡的風險。因為相似的藥理作用，合理預期鴉片類藥品和其他中樞神經系統抑制劑併用時具有類似風險。

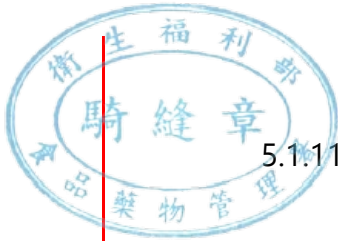
當醫療人員決定併用鴉片類藥品和benzodiazepine類藥品或其他中樞神經系統抑制劑，應使用最低有效劑量及最短治療期間。當病人目前正在使用鴉片類藥品，應比起未使用鴉片類藥品時，處方較低起始劑量的benzodiazepine類藥品或其他中樞神經系統抑制劑，並根據臨床反應調整劑量。若病人目前正在使用benzodiazepine類藥品或其他中樞神經系統抑制劑，鴉片類藥品應處方較低起始劑量，並根據臨床反應調整劑量，同時嚴密監測病人是否有呼吸抑制及鎮靜等相關症狀。如果確定需要併用，醫療人員應考慮使用naloxone用於鴉片類藥品過量之緊急治療。

當病人併用benzodiazepine類藥品或其他中樞神經系統抑制劑(包括酒精和違法藥品)時，應明確告知病人和照護者有關呼吸抑制和鎮靜的風險。並告知病人直到併用benzodiazepine類藥品或其他中樞神經系統抑制劑作用之效應確認前，不要開車或操作重機械。醫療人員應辨識曾有物質使用異常，包括鴉片類藥品濫用和誤用的病人，並警告他們使用鴉片類藥品時如額外併用中樞神經系統抑制劑(包括酒精和違法藥品)有藥物過量和死亡的風險。

5.1.10 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，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)，可能伴隨胃腸道症狀 (如：噁心、嘔



5.1.11

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。

5.1.12 新生兒鴉片類藥品戒斷症候群

孕婦於長期使用本品後，將使新生兒出現戒斷症狀。新生兒戒斷症候群與成年人的鴉片類藥品戒斷症候群不同，若未及時發現和治療，可能會威脅生命，且需要依據新生兒專科醫師所制訂的方法進行治療。醫療人員應密切觀察新生兒是否出現鴉片類藥品戒斷症候群的症狀並進行後續治療。若孕婦需要長期使用鴉片類藥品時，醫療人員應向病人說明新生兒鴉片類藥品戒斷症候群的風險，並應備妥適當治療。

5.2 藥物濫用及依賴性

5.2.1 管制藥物

吩坦尼為一第二級管制藥物，可能引起嗎啡型藥物依賴性。PAINKYL可能發生誤用、濫用與成癮。

5.2.2 成癮、濫用及不當使用

PAINKYL之處理過程需加以管理，以降低濫用之風險，包含從臨床及法律上限制取得管道和依核算程序管理（參見13.1包裝、13.3儲存條件及13.4儲存注意事項）。

勿因擔心濫用與成癮而阻礙適當的疼痛處置。於開立本品之前，請為病人評估鴉片類藥品成癮、濫用或不當使用的風險，並應監控是否出現此類行為。雖然無法得知個體成癮的風險，但應瞭解經適當開立本品(含建議劑量)的病人，也具有成癮的風險，而在不當使用或濫用下更容易發生成癮的風險。

若病人本人或家族具有物質濫用(包括藥品、酒精濫用或成癮)或精神疾病病史(例如：重鬱症)時，鴉片類藥品濫用的風險較高。雖然此類風險較高的病人仍可經由緩釋型鴉片類藥品獲得適當的治療，但此類病人必須接受關於鴉片類藥品正確使用方法和相關風險的密集諮詢，同時也應密切監控成癮、濫用和不當使用的徵象。如發生鴉片類藥品過量之臨床症狀則須投與Naloxone用於緊急治療。

雖然鴉片類藥品為藥物濫用與成癮疾患的治療選擇之一，但於開立或發放此類藥品之前，須考量病人可能轉售非法組織的風險。而可降低這些風險的策略包括，依據最低的適當用量開立藥物，並建議病人妥善棄置未使用的藥



品。若需要關於預防與偵測此產品濫用或不當轉遞的資訊，請與管制藥品主管單位聯絡。

濫用

由於鴉片類藥品在正當醫療用途下使用也具有成癮的風險，因此請對接受鴉片類藥品治療的病人小心地監測其濫用與成癮的徵象。

處方藥品濫用是一種於非治療用途下使用處方藥品，藉此獲得心理性或生理性「獎勵」作用的行為，即使一次也視為濫用。藥物成癮屬於一種於重複使用特定藥品後所產生的行為、認知與心理現象，包括：具有強烈的特定藥品使用慾望、難以控制其使用狀況、即使產生傷害仍持續使用、認定使用特定藥品的重要性高於其他活動與責任及耐受性增加等，其中部分案例會產生生理性戒斷症狀。成癮作用為一種原發性、慢性、神經生物學之疾病，其發展與表現受到遺傳、心理社會與環境因子影響。藥物成癮是一種可用多領域方法治療之疾病，但復發機率高。

大多數藥物成癮與濫用者皆具有「求藥」行為。其策略包括，於上班時間結束前尋求緊急醫療服務、不願接受適當檢驗或轉介、多次表示遺失處方、干擾處方開立工作，以及不願提供先前病歷或其他治療醫師的聯絡資訊。此外，藥物濫用者與未接受治療的成癮者也經常透過「多醫就診」(向多位處方開立者求診)的手段取得額外的處方。然而，若病人使用鴉片類藥品用於疼痛控制卻狀況不佳時，對於適當止痛的高度要求應視為一種適當的行為。

濫用與成癮在生理依賴性與耐受性上存在明顯差異。醫療人員應注意，成癮者可能不會伴隨所有成癮症的生理依賴耐受性和症狀。此外，鴉片類藥品濫用不一定會成癮。鴉片類藥品可經由非法管道轉銷而作為非醫療用途。因此，強烈建議醫療人員應記錄處方資訊並妥善保存。依法令規定，其中應包括鴉片類藥品數量、頻率與補藥要求。為減少鴉片類藥品濫用，也應採取適當的病人評估工作、施行適當的處方審閱、定期進行治療狀況再評估，以及妥善的發藥與儲存措施。

5.2.3 依賴性

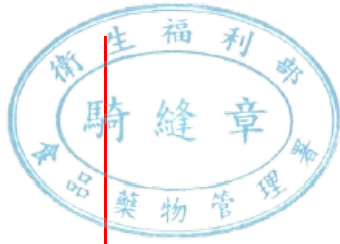
調整PAINKYL給藥時，請以病人的治療反應為指引。

一般來說，生理依賴並非治療慢性癌疼痛病人時需考量的隱憂，亦不應害怕藥物耐受與生理依賴之發生而抗拒使用可達充足疼痛緩解之劑量。

長期接受鴉片類藥品後，將可能引發耐受性與生理依賴性，文獻指出在使用鴉片類藥品治療後可能會發生醫源性成癮(iatrogenic addiction)。其中耐受性係指在無疾病惡化或其他外在因素下，必須將鴉片類藥品劑量提高，才可維持止痛等效果。耐受性可能影響藥品的正面與非正面作用，且不同作用的發生率不盡相同。

生理依賴性為一種定期使用特定藥品而造成身體適應藥品的生理狀態。具有生理依賴性者經突然停藥或大幅調降劑量後，將出現戒斷症狀。使用naloxone、nalmefene等鴉片類受體拮抗活性藥品或致效/拮抗混合型止痛劑(例如pentazocine、butorphanol、nalbuphine)，或是部分致效劑(例如：buprenorphine)後，可能使戒斷症狀更為嚴重。一般而言，持續使用鴉片類藥品數天至數週後，生理依賴性才會達到具有臨床意義的程度。

醫療人員應避免對鴉片類藥品具生理依賴性的病人突然停用本品。因為具生



理依賴性的病人突然停藥後，將可能出現嚴重的戒斷症狀、無法控制的疼痛、和自殺。突然停藥也可能會與試圖尋找其他來源的鴉片類藥品有關，如此會與濫用的「求藥」行為混淆。

當需要停用本品時，應制定個別病人計劃逐漸減量，並考慮以下面向：病人已服用的劑量、治療期間長短、該病人的身體和精神特性。為增加成功減量和減少戒斷症狀的可能性，該減量計畫得到病人同意是很重要的。對長時間服用高劑量鴉片類藥品的病人，在開始鴉片類藥品減量前，請確保採用一個多樣化的疼痛管理方式，包括精神衛生支持。

5.3 操作機械能力

類鴉片止痛劑可能影響用藥者執行有潛在危險作業（如駕駛車輛或操作機械）之精神及 / 或生理能力；應向使用 PAINKYL 的病人警告該等危險之存在，並據此給予建議。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

懷孕用藥分級 C

目前尚無針對懷孕婦女充足且設計良好之臨床試驗研究。

PAINKYL 不應於懷孕期間使用，除非其潛在益處足以合理化對胎兒之風險。目前尚無針對懷孕期間以吩坦尼進行治療，導致其嬰兒發生先天性異常之相關流行病學研究報告。母體於懷孕期間進行之長期吩坦尼治療，與新生兒的短暫性呼吸抑制、行為改變及癲癇發作（典型之新生兒戒斷症候群症狀）具有關聯性。分娩期間以靜脈或硬腦膜外（epidural）途徑接受急性吩坦尼治療的女性，其新生兒的呼吸或神經系統抑制症狀發生率並未高於未接受此治療女性之嬰兒。在母親曾接受靜脈吩坦尼治療的嬰兒中，曾觀察到短暫性新生兒肌肉僵直之現象。吩坦尼在大鼠中具胚胎致死性（embryocidal）；此可由 30 微克 / 公斤靜脈注射或 160 微克 / 公斤皮下注射之劑量下發現懷孕大鼠再吸收（resorption）現象增加佐證。轉換為人類等效劑量後，顯示此劑量落於人類的 PAINKYL 建議劑量範圍內。

檸檬酸吩坦尼使用於懷孕動物時不具致畸胎性。在已發表的研究中，懷孕大鼠於 21 天妊娠期中的第 7 天至第 21 天，藉由植入式微滲透壓迷你幫浦接受吩坦尼（10、100 或 500 微克 / 公斤 / 日）之治療，結果在 500 微克 / 公斤 / 日以下之劑量，吩坦尼皆無致畸胎性 [此劑量約為 PAINKYL 用以治療突發性癌疼痛事件的最大建議人類劑量（MRHD）—1200 微克的三倍]。若從妊娠期第 6 天至第 18 天經靜脈給予懷孕雌性大鼠吩坦尼（10 或 30 微克 / 公斤），則對胚胎或胎兒有毒性且造成 30 微克 / 公斤 / 日組的平均生產時間些微延長，但仍不具致畸胎性。

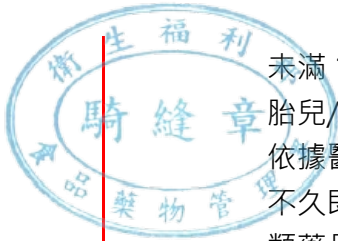
分娩與生產

吩坦尼可輕易通過胎盤進入胎兒，可能會造成胎兒或是嬰兒呼吸抑制，因此 PAINKYL 禁用於分娩與生產期間（包含剖腹產）。

6.2 哺乳

吩坦尼可分泌至人類乳汁中，因此 PAINKYL 不應使用於哺乳中女性，否則可能會造成嬰兒鎮靜及 / 或呼吸抑制。使用 PAINKYL 的女性若停止哺乳，嬰兒可能出現類鴉片藥物戒斷症狀。

6.4 小兒



未滿 18 歲小兒科病人的安全性與療效資料目前尚未建立。

胎兒/新生兒不良反應

依據醫療或非醫療目的，在懷孕期間長期使用鴉片類藥品後，新生兒可能會在出生後不久即出現生理依賴性和鴉片類藥品戒斷症候群。請觀察新生兒是否存在新生兒鴉片類藥品戒斷症候群的症狀，例如：易怒、過動、不尋常睡眠型態、高頻哭泣、顫抖、嘔吐、腹瀉以及難以增加的體重。新生兒鴉片品藥品戒斷症候群的開始、持續期間和嚴重度會因為母體最後一次使用之特定鴉片類藥品、使用期間、時間和使用量，及新生兒對該藥品的代謝率而不同。

6.5 老年人

於PAINKYL 之臨床研究中，306位具突發性癌疼痛的類鴉片藥物可耐病人中有98 位 (32.0%) 年齡在 65 歲 (含) 以上。65歲 (含) 以上病人相較於小於 65 歲者，兩組在調整完畢之劑量中位數上並無差異。於 PAINKYL 之臨床試驗中，65歲 (含) 以上病人相較於較年輕之病人，兩組在安全性數據上亦無臨床上有意義之差異。

研究顯示經靜脈給藥時，老年病人相較於年輕族群對吩坦尼之效果更為敏感；因此，為達充足療效同時降低風險，為老年病人個別進行 PAINKYL 劑量調整時應謹慎小心。

6.6 肝功能不全

目前所存資訊不足以針對PAINKYL 於肝功能損害病人中之使用作出建議。吩坦尼主要經由人類 CYP3A4 異構酵素系統代謝，而其非活性代謝物主要經由尿液排除；因吩坦尼經由肝臟代謝且經由腎臟排除，若本藥使用於肝腎相關病人，應謹慎使用。

建議所有病人皆應進行 PAINKYL 劑量調整以達臨床療效，且應更謹慎用於罹患嚴重肝臟疾病之病人。

6.7 腎功能不全

目前所存資訊不足以針對PAINKYL 於腎功能損害病人中之使用作出建議。吩坦尼主要經由人類 CYP3A4 異構酵素系統代謝，而其非活性代謝物主要經由尿液排除；因吩坦尼經由肝臟代謝且經由腎臟排除，若本藥使用於肝腎相關病人，應謹慎使用。

建議所有病人皆應進行 PAINKYL 劑量調整以達臨床療效，且應更謹慎用於罹患嚴重腎臟疾病之病人。

6.8 其他族群


性別差異

過去曾針對男性與女性類鴉片藥物可耐之癌症病人，研究突發性癌疼痛之治療；無論在劑量需求或所見不良反應上，皆未觀察到具臨床意義之性別差異。

7 交互作用

吩坦尼主要由人類的CYP3A4 異構酵素 (isoenzyme) 系統代謝，因此PAINKYL 與可影響 CYP3A4 活性之物質同時使用時，可能產生潛在交互作用。

同時併用PAINKYL 與CYP3A4 抑制劑 (如indinavir、nelfinavir、ritonavir、clarithromycin、itraconazole、ketoconazole、nefazodone、saquinavir、telithromycin、aprepitant、diltiazem、erythromycin、fluconazole、葡萄柚汁、verapamil 或 cimetidine) 可能導致吩坦尼血中濃度上升之潛在危險，進一步可能增加或延長藥物不良作用且可能造成潛在致命之呼



吸抑制。使用 PAINKYL 的病人在開始使用或增加CYP3A4 抑制劑劑量時應接受仔細的監測，觀察長時間下是否出現類鴉片藥物中毒徵象；劑量的調升應保守（參見5. 警語及注意事項）。同時併用PAINKYL 與CYP3A4 誘導劑（如：巴比妥酸鹽(barbiturates)、carbamazepine、efavirenz、糖皮質素、modafinil、nevirapine、oxcarbazepine、phenobarbital、phenytoin、pioglitazone、rifabutin、rifampin、聖約翰草(St. John's wort)或 troglitazone）可能導致吩坦尼血中濃度下降，進一步可能降低 PAINKYL 療效。使用 PAINKYL 的病人在停止使用或減少CYP3A4 誘導劑劑量時應接受監測，觀察是否出現 PAINKYL 活性增加之徵象，並應據此調整 PAINKYL 的劑量。

血清素活性藥物 (serotonergic drugs)	
臨床影響	併用血清素活性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。
範例	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-HT ₃ 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5. 警語及注意事項）。

雄性激素缺乏

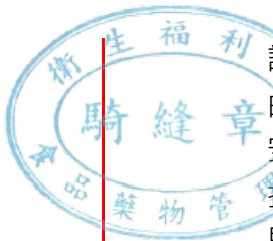
曾有長期使用opioid類藥品發生雄性激素缺乏之通報案例。

8.2 臨床試驗經驗

PAINKYL 之安全性評估資料，來自於一項開放性 (open-label) 之安全性試驗及療效試驗。試驗共納入306 位具有突發性癌疼痛之類鴉片藥物可耐病人，受試病人平均治療期間為115 日，且其中 32 位病人治療超過一年。

使用 PAINKYL 所見之不良反應為類鴉片藥物於癌症族群中可見之典型副作用。一般情況下，類鴉片藥物相關不良反應於持續使用 PAINKYL 後會逐漸消失或強度減緩。請事先預期類鴉片藥物副作用之發生，並依下述方式進行處置。

所有與類鴉片藥物（包含 PAINKYL）相關之不良反應中，最嚴重者為呼吸抑制（可能導致呼吸暫停(apnea)或呼吸中止(respiratory arrest)）、循環抑制、低血壓及休克。



請追蹤所有使用PAINKYL之病人，瞭解是否有呼吸抑制的症狀。

由於 PAINKYL 的臨床試驗設計為評估 PAINKYL 治療具癌症相關突發性疼痛病人時的安全性與療效，因此所有病人皆同時併用如持續藥效型 (sustained-release) 嗎啡、持續藥效型羧可酮或經皮吩坦尼等類鴉片藥物治療其持續性癌疼痛。因此臨床試驗中所呈現的不良事件數據，反映了所有使用 PAINKYL 治療突發性癌疼痛且同時併用另一類鴉片藥物治療持續性癌疼痛之病人中，經歷每種不良事件的病人所佔之實際比例。研究並未嘗試就其他類鴉片藥物的同時使用、PAINKYL 治療時間長短或癌症相關症狀進行數據校正；不良反應之採計無視其嚴重度。

由於不同臨床試驗乃於各種差異極大的條件下進行，某一藥物在臨床試驗中觀察到的不良事件發生率無法與另一藥物在臨床試驗中觀察到的發生率做直接比較，亦無法反映實際執業中所觀察到的發生率。

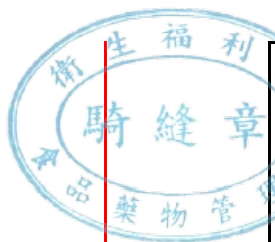
表1 列出在最大劑量下總發生率為 5% (含) 以上，且發生於劑量調整期間的不良反應。因受限於臨床試驗所使用的劑量調整時程，這些不良反應的劑量—反應關係無法建立。不良反應乃按照系統器官分類，依發生頻率由高到低依序列出。

表 1 發生於劑量調整期間且發生率 $\geq 5\%$ 之不良反應

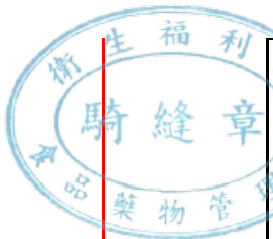
依系統 器官 (system organ class)分 類，不 良事件 用詞， 個數 (%)	PAINKYL 劑量 (微克)						合計 (總數 =306)
	200 (總數 =303)	400 (總數 =257)	600 (總數 =207)	800 (總數 =138)	1200 (總數 =79)	>1200 (總數 =9)	
腸胃疾病							
噁心	16 (5)	12 (5)	6 (3)	5 (4)	4 (5)	0	42 (14)
嘔吐	7 (2)	9 (4)	8 (4)	2 (1)	0	0	26 (8)
神經系統疾病							
頭暈	5 (2)	5 (2)	6 (3)	2 (1)	4 (5)	0	22 (7)
嗜睡	6 (2)	2 (1)	4 (2)	2 (1)	4 (5)	1 (11)	17 (6)

表 2 列出於長期治療期間 (即雙盲期或開放性維持治療期) 調整劑量下總發生率為 5% (含) 以上的不良反應。

表 2 發生於長期治療期間且發生率 $\geq 5\%$ 之不良反應



依系統 器官 (system organ class)分 類，不 良事件 用詞， 個數 (%)	PAINKYL 劑量 (微克)						合計 (總數 =213)
	200 (總數 =23)	400 (總數 =59)	600 (總數 =79)	800 (總數 =91)	1200 (總數 =81)	>1200 (總數 =28)	
腸胃							
噁心	2 (9)	6 (10)	8 (10)	12 (13)	26 (32)	4 (14)	56 (26)
嘔吐	1 (4)	5 (8)	9 (11)	8 (9)	23 (28)	3 (11)	45 (21)
便秘	2 (9)	4 (7)	4 (5)	4 (4)	6 (7)	4 (14)	23 (11)
腹瀉	1 (4)	1 (2)	4 (5)	4 (4)	10 (12)	0	19 (9)
口乾	1 (4)	4 (7)	3 (4)	2 (2)	3 (4)	1 (4)	14 (7)
腹痛	0	0	3 (4)	1 (1)	7 (9)	1 (4)	11 (5)
一般 / 給藥部位							
乏力 (asthe nia)	0	6 (10)	3 (4)	8 (9)	7 (9)	4 (14)	28 (13)
疲倦 (fatigu e)	2 (9)	6 (10)	1 (1)	7 (8)	7 (9)	3 (11)	25 (12)
檢驗報告							
體重減 輕	3 (13)	0	2 (3)	5 (5)	5 (6)	1 (4)	15 (7)
代謝 / 營養							
脫水	1 (4)	4 (7)	6 (8)	5 (5)	10 (12)	3 (11)	28 (13)
食慾下 降	0	4 (7)	4 (5)	6 (7)	2 (2)	2 (7)	18 (8)
厭食	2 (9)	1 (2)	3 (4)	4 (4)	6 (7)	1 (4)	17 (8)
神經系統							
頭暈	2 (9)	4 (7)	2 (3)	3 (3)	10 (12)	2 (7)	23 (11)



依系統器官 (system organ class)分類，不良事件用詞，個數 (%)	PAINKYL 劑量 (微克)						合計 (總數 =213)
	200 (總數 =23)	400 (總數 =59)	600 (總數 =79)	800 (總數 =91)	1200 (總數 =81)	>1200 (總數 =28)	
頭痛	2 (9)	1 (2)	3 (4)	9 (10)	7 (9)	0	20 (9)
嗜睡	2 (9)	0	4 (5)	2 (2)	3 (4)	3 (11)	14 (7)
精神							
混亂狀態	1 (4)	0	4 (5)	4 (4)	6 (7)	4 (14)	18 (8)
憂鬱	0	3 (5)	1 (1)	4 (4)	7 (9)	3 (11)	18 (8)
失眠	0	2 (3)	2 (3)	3 (3)	4 (5)	2 (7)	12 (6)
焦慮	1 (4)	1 (2)	2 (3)	3 (3)	3 (4)	1 (4)	11 (5)
呼吸							
呼吸困難	3 (13)	4 (7)	3 (4)	8 (9)	6 (7)	3 (11)	26 (12)
咳嗽	1 (4)	0	3 (4)	5 (5)	6 (7)	1 (4)	15 (7)
血管							
低血壓	0	3 (5)	3 (4)	1 (1)	3 (4)	1 (4)	11 (5)

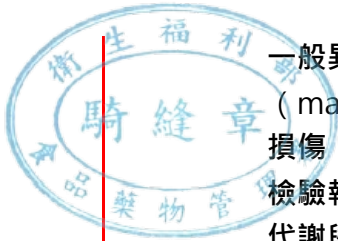
於一項針對PAINKYL對黏膜刺激之安全性臨床試驗中，納入了一組罹患第1級口腔黏膜炎的病人（個案數7）與一組相對應之無口腔黏膜炎對照組病人（個案數7）。兩組病人的不良反應特性相仿，結果並無證據顯示 PAINKYL 在任一研究組中引起或惡化口腔黏膜刺激或疼痛之症狀。

PAINKYL 的暴露時間在不同研究中有極大的差異，且暴露時間包含開放性研究與雙盲研究。下列為兩項臨床試驗（劑量調整期與調整後期間）中 $\geq 1\%$ 的病人所報告之不良反應，不良反應事件依系統器官分類法（system organ class）進行分類。

心臟異常： 心搏過速。

眼睛異常： 視力模糊、複視。

腸胃異常： 噁心、嘔吐、便秘、腹瀉、口乾、腹痛、消化不良、吞嚥困難、腹脹、腸道阻塞、脹氣。



一般異常與給藥部位狀況：乏力 (asthenia)、疲倦 (fatigue)、萎靡 (malaise)。

損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症：跌倒、挫傷。

檢驗報告：體重減輕、血壓上升。

代謝與營養異常：脫水、食慾下降、厭食。

神經系統異常：頭暈、嗜睡 (somnolence)、頭痛、昏睡 (lethargy)、失憶、鎮靜。

精神異常：混亂狀態、憂鬱、失眠、焦慮、幻覺、躁動、精神狀態變化。

腎臟與泌尿系統異常：尿液滯留。

呼吸、胸及中膈異常：呼吸困難、咳嗽。

皮膚與皮下組織異常：發癢、出疹。

血管異常：低血壓、熱潮紅、深層靜脈栓塞、高血壓。

9 過量

9.1 臨床表現

PAINKYL 用藥過量的表現，理論上應與靜脈給藥之吩坦尼及其他類鴉片藥物在本質上相似，乃為其藥理作用之延伸，而最嚴重之顯著表現為換氣不足 (參見10.2 藥效藥理特性)。

9.2 危急處置

類鴉片藥物用藥過量之即刻處置包括：移除 PAINKYL 口頰溶片 (若仍存於口中)、確保呼吸道暢通、給予病人生理及言語刺激，以及評估病人意識、呼吸與循環狀態。

9.3 類鴉片藥物不耐者之用藥過量 (意外食入) 治療

依臨床適用性提供呼吸支持、建立靜脈注射途徑，並使用納洛酮或其他類鴉片拮抗劑。用藥過量引起之呼吸抑制，在時間上可能長於類鴉片拮抗劑的作用效果 (例如：納洛酮的半衰期範圍在 30 至 81 分鐘)，因此可能有必要重複給藥。關於此等用途，請參閱個別類鴉片拮抗劑的包裝內附說明。

9.4 類鴉片藥物可耐者之用藥過量治療

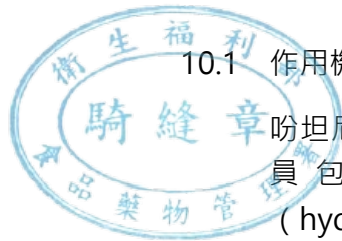
依臨床適用性提供呼吸支持並建立靜脈注射途徑。在某些情況下，使用納洛酮或其他類鴉片拮抗劑可能為合理之處置，但可能有誘發急性戒斷症候群之風險。

9.5 用藥過量之一般性考量

嚴重 PAINKYL 用藥過量的處置包括：確保呼吸道暢通、協助或控制呼吸、建立靜脈注射途徑，並且在呼吸道暢通後以灌洗法 (lavage) 及 / 或給予活性碳去除腸胃道過量的 PAINKYL。若病人發生換氣不足或呼吸暫停，請依適用性協助或控制呼吸，並給予氧氣。

雖然使用 PAINKYL 後未曾觀察到干擾呼吸的肌肉僵直現象，吩坦尼及其他類鴉片藥物仍可能引起相關症狀。若此現象發生，需協助或控制呼吸、給予類鴉片拮抗劑，以及 (作為最後治療選項) 給予神經肌肉阻斷劑 (neuromuscular blocking agent) 處置。

10 藥理特性



10.1 作用機轉

吩坦尼為一純類鴉片致效劑，主要治療作用為止痛。此類稱為類鴉片致效劑的其他成員包括嗎啡 (morphine)、羥可酮 (oxycodone)、氫嗎啡酮 (hydromorphone)、可待因 (codeine) 及氫可酮 (hydrocodone)。

10.2 藥效藥理特性

類鴉片致效劑的藥理效應包括抗焦慮、欣快 (euphoria)、放鬆感、呼吸抑制、便秘、瞳孔縮小、咳嗽抑制及止痛。如同所有純類鴉片致效劑，劑量越高止痛效果越強，而不似混合型致效劑 / 拮抗劑或非類鴉片止痛劑等在劑量上升時會有止痛效果的上限。純類鴉片致效劑並無明確的最大劑量，其止痛效果之上限僅依其副作用決定，較嚴重的副作用包括嗜睡與呼吸抑制。

止痛

若適當考量藥物進入與離開中樞神經系統的時間延遲 (此過程半衰期 3 至 5 分鐘)，吩坦尼的止痛效果與該藥的血中濃度呈正相關。

一般對任何 / 所有類鴉片藥物而言，病人的藥物耐受越高，有效濃度與有毒濃度也越高。

不同個體產生藥物耐受的速率差異頗大，因此PAINKYL之劑量應針對個別病人作調定，以達預期效果 (參見3.1 用法用量)。

中樞神經系統

吩坦尼雖已知為一 μ 型類鴉片受體致效劑，其止痛作用之確切機轉卻仍不明。目前已藉由某些作用與類鴉片藥物類似的內生性化合物，於腦部與脊髓尋得此等化合物之中樞神經系統類鴉片受體；此等受體可能於本藥的止痛效果中扮演某種角色。

吩坦尼藉由直接作用於腦幹呼吸中樞而產生呼吸抑制作用，此呼吸抑制之現象和腦幹對增加二氧化碳及對電刺激之反應性下降有關。

即使在黑暗中，吩坦尼仍能造成瞳孔縮小。針狀瞳孔 (pinpoint pupil) 為類鴉片藥物用藥過量之徵象，但其徵象並非類鴉片藥物用藥過量所獨有 (例如：出血性或缺血性橋腦病灶亦可造成相似結果)。

腸胃道系統

吩坦尼可造成腸胃蠕動減少，此與胃竇 (antrum) 及十二指腸內平滑肌張力增加有關。小腸內的食物消化會延遲且推進性收縮減少；結腸內推進性蠕動波亦減少，而其張力可能增加至痙攣之程度，進而導致便秘。其他類鴉片藥物誘發之效應可能包括：胃、膽、胰臟之分泌減少、歐迪氏括約肌 (sphincter of Oddi) 痙攣，以及血清中澱粉酶短暫上升。

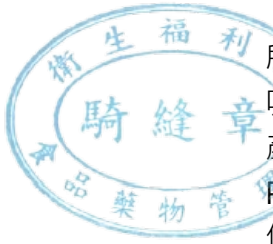
心血管系統

吩坦尼可能引起組織胺之釋放，進而可能引起周邊血管擴張。組織胺釋放及 / 或周邊血管擴張之表現包含發癢、潮紅、眼睛發紅、盜汗及 / 或姿勢性低血壓。

內分泌系統

研究顯示類鴉片致效劑對荷爾蒙之分泌具有各種不同之影響。類鴉片藥物在人類中可抑制促腎上腺皮質激素 (ACTH)、皮質醇 (cortisol) 及黃體刺激素 (luteinizing hormone) 之分泌；此外，類鴉片藥物可於人類及其他如大鼠及狗的物種中，刺激泌乳激素 (prolactin) 分泌、生長激素分泌，以及胰臟中胰島素與升糖素之分泌。研究顯示類鴉片藥物可抑制亦可刺激促甲狀腺激素分泌。

呼吸系統



所有的 μ 型類鴉片受體致效劑（包含吩坦尼）皆有劑量依存（dose-dependent）之呼吸抑制作用。病人若接受長期類鴉片藥物治療而對呼吸抑制及其他類鴉片藥物之效果產生耐受性，則呼吸抑制之風險將下降。於臨床試驗的劑量調整期中，接受較高 PAINKYL 劑量的病人發生嗜睡（可能為呼吸抑制之前兆）的比例的確有上升之現象。使用經口腔黏膜檸檬酸吩坦尼製劑時，呼吸抑制作用之顛峰最早可於開始用藥後 15 至 30 分鐘時出現，且可持續數小時之久。

即使於建議劑量下，嚴重或致命之呼吸抑制依然可能發生。吩坦尼由於其對中樞神經系統活性而可抑制咳嗽反射，雖然臨床試驗中使用經口腔黏膜吩坦尼製劑並未觀察到上述現象，但以靜脈注射迅速給予大劑量之吩坦尼可能造成呼吸肌僵直而影響呼吸；因此，醫師與其他醫療照護提供者應對此潛在併發症保持警覺（參見 5. 警語及注意事項、8. 副作用/不良反應及 9. 過量）。

10.3 臨床前安全性資料

致癌作用、致突變作用、生育能力損害

目前尚無長期動物研究評估吩坦尼之潛在致癌性。

檸檬酸吩坦尼於使用鼠傷寒沙門氏桿菌（*S. typhimurium*）或大腸桿菌（*E. coli*）的活體外安姆氏回復突變試驗（Ames reverse mutation assay）和小鼠淋巴瘤致突變試驗中皆無致突變性，且於活體內小鼠微核試驗（micronucleus assay）中亦無染色體斷裂。

研究顯示吩坦尼於 30 微克 / 公斤靜脈注射或 160 微克 / 公斤皮下注射之劑量下可損害大鼠之生育能力，轉換為人類等效劑量後，顯示此劑量落於人類的 PAINKYL 建議劑量範圍內。

11 藥物動力學特性

吸收

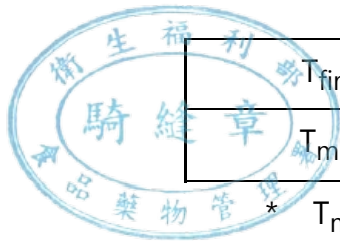
PAINKYL 釋放的吩坦尼吸收途徑，最初為於頰內口腔黏膜的快速吸收，以及吩坦尼吞入後於腸胃道的較長時間吸收。於頰內口腔黏膜施予 PAINKYL 後，吩坦尼之絕對生體可用率為 71%。PAINKYL 總劑量中約有 51% 由頰內口腔黏膜吸收，其餘 49% 則隨唾液吞入並於腸胃道緩慢吸收。吞入的吩坦尼中，約有總劑量的 20% 未經肝臟與腸道的首渡排除（first-pass elimination）而能為全身所利用。若咀嚼或吞入 PAINKYL 口頰溶片，相較於依指示用藥將可能導致具較低之波峰濃度與較低之生體可用率。

針對絕對生體可用率所做的研究亦顯示：六位正常成年男性與六位正常成年女性之自願受試者，其兩組間的藥物動力學特性相似。

於一項比較 PAINKYL 與 Actiq^{*}（經口腔黏膜檸檬酸芬坦尼 [OTFC] 製劑）治療 12 位正常成年自願受試者的研究中，吩坦尼的吸收速率與吸收比例皆以 PAINKYL 組明顯較高 [最高血中濃度（ C_{max} ）高出 62%，而全身暴露量（ AUC_{inf} ）高出 40%]（表 3 與圖 1）。

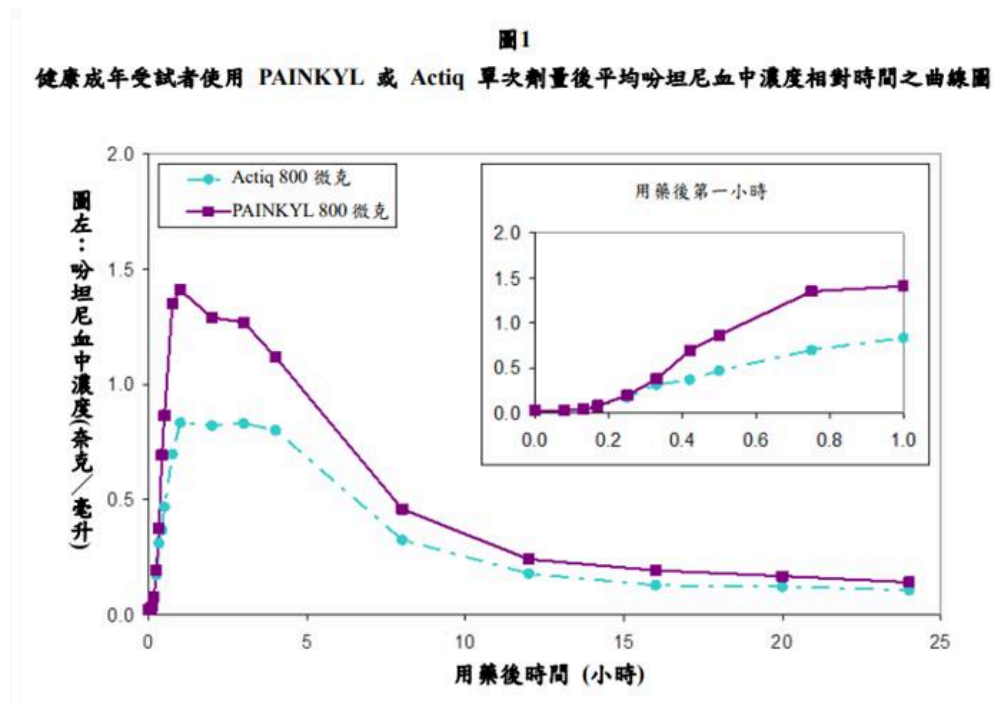
表 3 健康成年受試者使用 PAINKYL 或 Actiq 單次劑量時吩坦尼的血中藥物動力學參數

藥物動力學參數 *	PAINKYL (800 微克)	Actiq (800 微克)
C_{max} (奈克 / 毫升)	1.67 ± 0.75	1.03 ± 0.25
AUC_{inf} (小時·奈克 / 毫升)	14.46 ± 5.4	10.30 ± 3.8



T_{first} (分鐘)	9.0 ± 4.8	13.2 ± 10.8
T_{max} (小時)	1.00 (0.75 – 4.00)	2.00 (0.50 – 4.00)

* T_{max} 之數據以中位數 (變動範圍) 呈現，其他數據則以平均值 \pm 標準差呈現。



另一項研究則以平衡 (balanced)、交叉 (crossover) 之研究設計，藉由比較三種劑量強度 (200、600 及 1200 微克) 治療正常成年自願受試者 (總人數 12) 所產生的吩坦尼血中濃度，證明 PAINKYL 於可用劑量強度範圍內的劑量等比性 (dose proportionality)。表 4 顯示使用此三種 PAINKYL 劑量後之平均吩坦尼血中濃度。各劑量強度產生之曲線形狀皆相仿，且劑量越高產生的吩坦尼血中濃度越高。 C_{max} 與 AUC_{inf} 之增加程度約略與 PAINKYL 施予劑量呈等比關係。於該劑量範圍內，平均 C_{max} 之範圍為 0.38 奈克 / 毫升至 2.19 奈克 / 毫升。

表 4 健康成年受試者使用 PAINKYL 200、600 及 1200 微克單次劑量時吩坦尼的血中藥物動力學參數

藥物動力學參數 *	PAINKYL 劑量 (微克)		
	200	600	1200
C_{max} (奈克 / 毫升)	0.38 ± 0.07	1.16 ± 0.19	2.19 ± 0.54
AUC_{inf} (小時·奈克 / 毫升)	3.46 ± 0.72	11.72 ± 5.29	20.43 ± 4.52

* 採用靜脈血液樣本。

一項探討口腔黏膜炎 (第 1 級) 對 PAINKYL 藥物動力學特性影響之研究，納入罹患口腔黏膜炎 (人數 7) 和未罹患口腔黏膜炎 (人數 7) 而其他條件相同的癌症病人為受試者。研究中給予單片 200 微克 PAINKYL 口頰溶片，接著於適當間隔後進行採樣。表 5 呈現研究結果摘要；

給予 PAINKYL 於黏膜炎部位與 C_{max} 及 AUC_{inf} 之下降有關，但其不太具有臨床意義。兩組間的 C_{max} 差異小於不同受試者間之變異，且無劑量調整的需要。

表 5 罹患或未罹患黏膜炎之成年病人使用 PAINKYL 單次劑量時吩坦尼的血中藥物動力學參數

病人狀況	C_{max} (奈克 / 毫升)	T_{max} (小時) *	AUC_{0-4} (小時·奈克 / 毫升)
黏膜炎	0.47 ± 0.32	1.00 (0.50 – 4.00)	1.14 ± 0.71
無黏膜炎	0.69 ± 0.54	1.00 (0.50 – 1.50)	1.29 ± 0.87

* T_{max} 之數據以中位數 (變動範圍) 呈現；其他數據則以平均值 \pm 標準差呈現。

分布

吩坦尼具高親脂性。動物研究數據顯示於吸收後，吩坦尼可迅速分布至腦部、心臟、肺臟、腎臟與脾臟，接著再以較慢之速度重新分布至肌肉與脂肪中。吩坦尼結合至血漿蛋白的比例為 80-85%，主要結合蛋白為 α -1 酸糖蛋白 (alpha-1-acid glycoprotein)，但白蛋白與脂蛋白亦有某種程度之貢獻。血液酸化時，吩坦尼游離之比例越高。穩定態 (steady state) 下之平均分布體積 (V_{ss}) 為 4 升 / 公斤。

代謝

吩坦尼於肝臟及腸道黏膜中經由 CYP3A4 異構物代謝成正吩坦尼 (norfentanyl)。於動物研究中發現正吩坦尼並無藥理活性 (參見 7. 交互作用)。

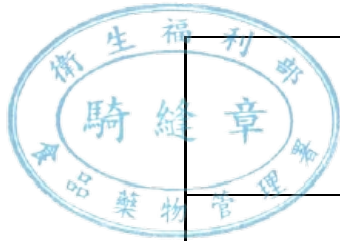
排除

吩坦尼之排除主要 (超過 90%) 經由 N-去氫化 (N-dealkylated) 及羥基化 (hydroxylated) 成非活性代謝物。劑量中少於 7% 是以未代謝之型態由尿液排泄，且僅約 1% 以未代謝之型態由糞便排除。代謝物則主要藉由尿液排泄，而糞便排除較不占重要地位。吩坦尼的血漿中總廓清率為 0.5 升 / 小時 / 公斤 (範圍 0.3 至 0.7 升 / 小時 / 公斤)，給予 PAINKYL 後之末端排除半衰期 (terminal elimination half-life) 約為 14 小時。

12 臨床試驗資料

PAINKYL 之療效資料，主要來自一項受試者為具突發性癌疼痛之類鴉片藥物可耐成年病人之臨床試驗。突發性癌疼痛之定義為：以維持劑量的類鴉片藥物 (例如：至少 60 毫克 / 日的嗎啡、50 微克 / 小時的經皮吩坦尼，或等止痛劑量的其他類鴉片藥物) 成功控制持續性癌疼痛 (不考慮突發性癌疼痛) 達一星期 (含) 以上的癌症病人中，短暫性的中度至重度疼痛發作。所有病人皆以穩定劑量的長效型經口類鴉片藥物或經皮吩坦尼治療其持續性癌疼痛。

一項雙盲、安慰劑對照、交叉研究，針對癌症病人評估 PAINKYL 治療突發性癌疼痛的療效。研究中先以開放標籤 (open-label) 訂出受試者有效劑量於 200 至 1200 微克的範圍內 (其有效劑量定義為病人獲得充足止痛效果且可耐受副作用之劑量)。表 6 為雙盲療效研究與開放標籤安全性研究中，所訂出之受試者有效劑量分布；於雙盲療效研究中，有效劑量訂定完成的病人經隨機分配至一系列共九種的療法中，其中六種含有效劑量的 PAINKYL，三種含安慰劑。所有進入研究的病人中，有 54% 於訂定有效劑量期間完成劑量訂定，而 4% 因疼痛無法有效緩解而退出。用以治療突發性癌疼痛之最終 PAINKYL 有效劑量並非由用以治療持續性癌疼痛的類鴉片藥物每日維持劑量推估而得，而是由從 200 微克初始劑量調整所決定。表 6 完成劑量調整後的 PAINKYL 有效劑量

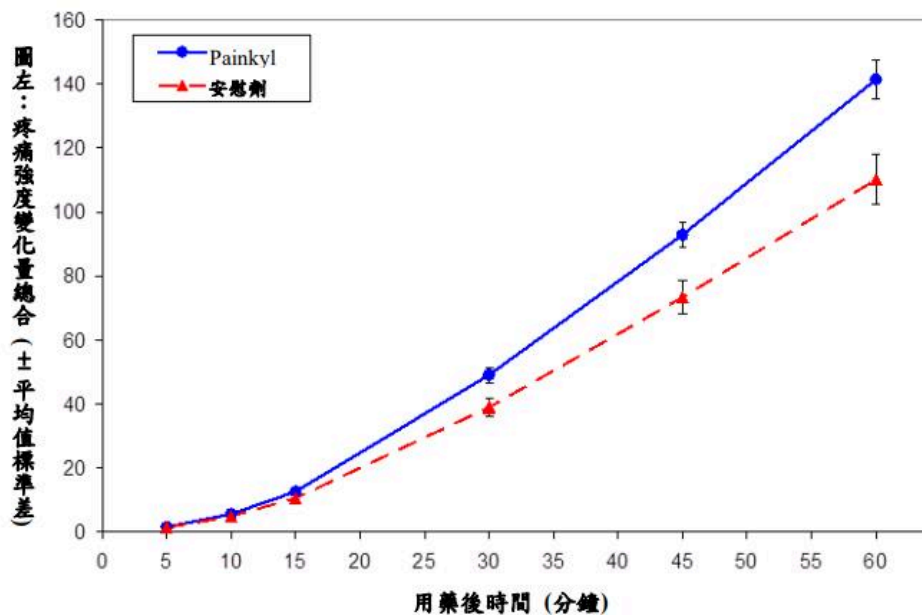


PAINKYL 劑量	雙盲療效研究 人數 (%) (總人數 81)
200 微克	4 (5%)
400微克	15 (19%)
600微克	23 (28%)
800微克	19 (23%)
1200微克	20 (25%)

PAINKYL 組的主要療效指標—疼痛事件以藥物治療後30分鐘時的疼痛強度變化量總合 (SPID30) 之平均值—在統計上顯著高於安慰劑組 (參見圖 2) 。

圖 2

具突發性癌疼痛之成年病人使用 PAINKYL 或安慰劑後的疼痛強度變化量總合 (SPID)



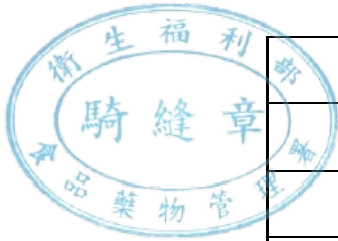
13 包裝及儲存

13.1 包裝

PAINKYL一共有五種劑量強度，每一片口頰溶片皆個別獨立包裝於一保護性兒童安全鋁箔包中。每盒有 30 片鋁箔包。

PAINKYL 為一雙層薄膜，一面粉紅色、一面為白色。每一片口頰溶片的白色面上皆壓印一識別編碼，其編碼指明其劑量強度，劑量強度亦標記於鋁箔包及30 片口頰溶片裝的外盒上。請參見鋁箔包與外盒上之產品資訊。

PAINKYL 劑量強度 (吩坦尼劑量)	壓印編碼	包裝顏色 *
---------------------------	------	--------



200 微克	2	亮水藍色
400微克	4	亮洋紅色
600微克	6	亮萊姆綠色
800微克	8	亮橘色
1200微克	12	亮紫色

* 顏色僅作為產品識別之次要輔助；調劑藥物前請務必確認字面上之劑量標示。

13.2 效期

標示於外盒。

13.3 儲存條件

請保存於 20°-25°C，於預備使用時可允許之溫度變動範圍為15°-30°C（參閱美國藥典〈控制室溫〉規定）。請避免 PAINKYL 受凍或受潮；若鋁箔包事先已開封，請勿使用。

13.4 儲存注意事項

每一片PAINKYL口頰溶片皆個別獨立包裝於一保護性兒童安全（child-resistant）鋁箔包中。PAINKYL 中的吩坦尼含量，對孩童可為致命劑量，在拆開兒童安全包裝後，應即刻將整片 PAINKYL 口頰溶片使用完畢。需指導病人及其照護者將 PAINKYL 存放於孩童無法取得之處（參見5.1 警語/注意事項及14. 病人使用須知）。

14 病人使用須知

請參見用藥指引瞭解特定之病人指示。

病人 / 照護者指示

在使用PAINKYL前，請向病人及 / 或其照護者解釋下述指示說明。請告知病人於每一次接受 PAINKYL處方時詳讀PAINKYL用藥指引，以確保獲得更新的藥物訊息。

請告知病人與其照護者：PAINKYL 內含藥物劑量可使孩童、非 PAINKYL 之處方對象及類鴉片藥物不耐者致死。務必囑咐病人與其照護者將所有 PAINKYL 口頰溶片保存於孩童無法取得之處，且務必囑咐病人及其家庭成員盡速將任何處方剩下的多餘口頰溶片作廢棄處置（參見 13.1 包裝、13.3 儲存條件及13.4 儲存注意事項）。

請告知病人勿服用PAINKYL來處置急性疼痛、術後疼痛、創傷之疼痛、頭痛、偏頭痛、或是任何的短期疼痛（即使病人已經服用其他類鴉片致效劑來治療上述之疼痛的情況下）。

請告知病人類鴉片藥物可耐性之定義，及PAINKYL僅為疼痛輔助性治療，用在病人已規律接受類鴉片藥物治療並對類鴉片藥物具耐受性，且需要用PAINKYL來治療其突發性疼痛（breakthrough pain）。

請告知病人若無規律使用日夜連續型(around-the-clock)類鴉片藥物，則勿服用PAINKYL。

請告知病人勿與他人分享PAINKYL，分享PAINKYL與他人可能會因用藥過量造成他人死亡。

請告知病人PAINKYL含吩坦尼（Fentanyl），類似於氫嗎啡酮（hydromorphone）、美沙酮（Methadone）、嗎啡（morphine）、羥可酮（oxycodone）及羥嗎啡酮（oxymorphone），用來治療疼痛。

請告知病人在服用PAINKYL治療下一次新發生的突發性疼痛前須等待至少2個小時（PAINKYL各單次劑量之間應相隔至少2小時）。

請告知病人PAINKYL的有效成分吩坦尼（Fentanyl）有遭人濫用的情形，PAINKYL的取得僅由有其處方之病人，且應避免PAINKYL於工作場所或是家裡遭人偷取或是誤用。

請告知病人若服用PAINKYL後突發性疼痛仍未緩和或是惡化，則需告知醫生此情形。

請告知病人依照醫生處方PAINKYL的用藥指示用藥，勿服用多於處方之用量。

請告知病人PAINKYL可能影響用藥者執行有潛在危險作業（如駕駛車輛或操作機械）之能力；應向使用PAINKYL的病人警告該等危險之存在，並據此給予建議。

請告知病人服用PAINKYL時，勿併用酒精、安眠藥、或是鎮定劑（除非是依照醫囑服藥），併用上述成分或藥物可能會產生危險的上癮效應並可能導致嚴重的傷害甚至是死亡。

請告知女性病人，若於服用PAINKYL期間有計畫懷孕或是已經懷孕，須詢問其醫生PAINKYL可能對自身及其胎兒帶來的影響。

醫護人員與調劑藥師務必明確詢問病人或照護者家中是否有孩童（全天都在或偶爾來訪），並在孩童所遭受之意外暴露危險方面給予建議。

15 其他

此為併用仿單

中文品名	英文品名	許可證字號
平舒疼口頰溶片200微公克	PAINKYL fentanyl (buccal soluble films) 200 mcg	衛署藥輸字第025981號
平舒疼口頰溶片400微公克	PAINKYL fentanyl (buccal soluble films) 400 mcg	衛署藥輸字第025982號
平舒疼口頰溶片600微公克	PAINKYL fentanyl (buccal soluble films) 600 mcg	衛署藥輸字第025983號
平舒疼口頰溶片800微公克	PAINKYL fentanyl (buccal soluble films) 800 mcg	衛署藥輸字第025984號
平舒疼口頰溶片1200微公克	PAINKYL fentanyl (buccal soluble films) 1200 mcg	衛署藥輸字第025985號

製造廠

LTS LOHMANN THERAPIE-
SYSTEME AG

LOHMANNSTRASSE 2, D-56626 ANDERNACH, GERMANY

藥商

衛生福利部食品藥物管理署管制藥
品製藥工廠

台北市南港區忠孝東路六段467號地下一樓