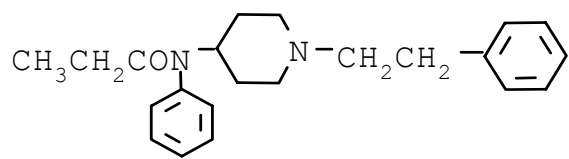


芬太尼透皮贴剂说明书

[药品名称]

通用名： 芬太尼透皮贴剂
商品名： 多瑞吉®
英文名： Fentanyl Transdermal System
汉语拼音： Fentaini Toupitieji
主要成份： 芬太尼
化学名称： N-[1-(2-苯乙基)-4-哌啶基]-N-苯基-丙酰胺
结构式：



分子式： C₂₂H₂₈N₂O
分子量： 336.46

[性状]

本品是一种长方形、半透明的透皮贴剂。

[药理毒理]

芬太尼为一种高选择性与μ-阿片受体相结合的强阿片类镇痛药，其主要治疗作用为镇痛。对于首次使用阿片制剂的患者，芬太尼的最小镇痛血清浓度范围为0.3－1.5ng/ml；在血清浓度高于2ng/ml以上时副作用的发生频率增加。最小有效浓度和产生毒性的浓度均随耐受性的提高而增加，耐受性的发展速度存在极大的个体差异。

[药代动力学]

多瑞吉在应用的72小时内持续释放芬太尼。芬太尼的释放速率相对保持恒定。该速率由聚合物释放膜及芬太尼透皮的速率所决定。开始使用多瑞吉后，血清芬太尼的浓度逐渐增加，通常12－24小时内达到稳态，并在此后保持相对稳定直至72小时。芬太尼的血清浓度与多瑞吉贴剂的剂量成正比。在持续使用同样剂量的贴剂时，血清浓度保持稳定。

在去除多瑞吉贴剂后，血清芬太尼浓度逐渐下降，大约17（13—22）小时内下降50%。与静脉注射相比，透皮持续吸收芬太尼时，其血清药物浓度的降低比静脉注射缓慢。老年、恶液质或虚弱的患者其芬太尼的清除率可能会降低，因此在这些患者中，芬太尼的半衰期可能延长。

芬太尼主要在肝脏代谢。约75%的芬太尼主要以代谢产物的形式排泄入尿，原形药物少于10%。约9%以代谢产物的形式排泄入粪便。

血浆中未结合的芬太尼平均值估计为13—21%。

[适应症]

本品用于治疗中度到重度慢性疼痛。

[用法用量]

多瑞吉的剂量应根据患者的个体情况而决定，并应在给药后定期进行剂量评估。

多瑞吉应在躯干或上臂未受刺激及未受辐射的平整皮肤表面上贴用。最好选择无毛发部位，如有毛发，应在使用前剪除（勿用剃须刀剃除）。在使用多瑞吉前可用清水清洗贴用部位，不能使用肥皂、油剂、洗剂或其它有机溶剂，因其可能会刺激皮肤或改变皮肤的性质。在使用本贴剂前皮肤应完全干燥。

多瑞吉应在打开密封袋后立即使用。在使用时需用手掌用力按压2分钟，以确保贴剂与皮肤完全接触，尤其应注意其边缘部分。

多瑞吉可以持续贴用72小时。在更换贴剂时，应更换粘贴部位。几天后才可在相同的部位重复贴用。

初始剂量选择

多瑞吉的初始剂量应依据患者使用阿片类药物的既往史确定，包括对阿片类药物的耐受性、患者的身体状况和医疗状况。

未使用过阿片类药物的患者：应以多瑞吉的最低剂量25μg/小时为起始剂量。

使用过阿片类药物的患者：应按下述方法将口服或肠外给药转换为多瑞吉。

1. 计算前24小时镇痛药用量。
2. 应用表1将上述用量转换为等效的口服吗啡剂量。表1中所有肌注和口服剂量相当于肌注吗啡10mg的等效镇痛剂量。

3. 表 2 列出了根据 24 小时口服吗啡的剂量范围折算出的多瑞吉的剂量。

表 1. 镇痛作用等效转换参考

药物名称	等效镇痛剂量 (mg)	
	肌注*	口服
吗啡	10	30 (若为重复给药)** 60 (若为单次或间歇给药)
氢吗啡酮	1.5	7.5
美沙酮	10	20
羟考酮	15	30
左啡诺	2	4
羟吗啡酮	1	10 (直肠给药)
度冷丁	75	—
可待因	130	200
丁丙诺啡	0.4	0.8 (舌下含服)

* 依据一项将上述药物的肌注剂量与吗啡相比以确定相对强度的单次剂量研究。口服推荐剂量来自于胃肠外或口服途径的转换。

** 根据对慢性疼痛患者治疗的临床经验，吗啡的口服/肌注作用强度比为 1:3。

参考文献：摘自 Foley KM. 癌痛的治疗。NEJM1985; 313 (2): 84-95

表 2. 根据吗啡每日口服剂量折算出的多瑞吉推荐剂量*

24 小时口服 吗啡剂量 (mg /日)	多瑞吉 剂量 (µg / 小时)
<135	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

* 在临床试验中以口服吗啡日剂量范围为基础转换多瑞吉。

不能在使用多瑞吉后的 24 小时内即评价其最佳镇痛效果。这是因为在使用本贴剂最初 24 小时内血清芬太尼的浓度逐渐升高。在首次使用多瑞吉时，应逐渐停止以前的镇痛治疗直至多瑞吉产生镇痛效果。

剂量的调整及维持治疗

每 72 小时应更换一次多瑞吉贴剂。应根据个体情况调整剂量直至达到足够的镇痛效果。如果镇痛不足，可在初次使用后每 3 天进行一次剂量调整。剂量增加的幅度通常为 25µg/小时。但同时应考虑附加的其它疼痛治疗（口服吗啡 90mg/日≈多瑞吉 25µg/小时）及患者的疼痛状态。当剂量大于 50µg/小时时，可以使用一片以上的多瑞吉贴剂。患者可能定时需要短效镇痛药，以缓解突发性疼痛。在多瑞吉剂量超过 300µg/小时时，一些患者可能需要增加或改变阿片类药物的用药方法。

治疗的终止

去除多瑞吉贴剂后，由于芬太尼浓度逐渐降低，应逐渐开始其它阿片类药物的替代治疗，并从低剂量起始，缓慢加量。一般来说，任何阿片类镇痛药都应逐步停药，以避免出现戒断症状。

[不良反应]

与阿片类药物相关的不良反应包括：恶心、呕吐、便秘；低血压、心动过缓、嗜睡；头晕、头痛；精神错乱；幻觉；欣快；瘙痒；出汗及尿潴留。与所有的强效阿片类药物一样，最严重的不良反应为肺通气不足。

偶见皮肤反应的报道，如发红、红斑及刺痒。这些反应通常在去除贴剂后 24 小时内消失。

在某些从以前的阿片类镇痛药改用多瑞吉的患者中，可能会出现阿片类药物的戒断症状，如：恶心、呕吐、腹泻、焦虑和寒颤。

[禁忌]

多瑞吉禁用于已知对芬太尼或对本贴剂中粘附剂敏感的患者。

多瑞吉不应用于急性或手术后疼痛的治疗，因为在这种情况下不能在短期内调整芬太尼的用量，并且可能会导致严重的或威胁生命的通气不足。

本品暂禁用于 40 岁以下非癌性慢性疼痛患者（艾滋病、截瘫患者疼痛治疗不受年龄及疼痛病史的限制）。

[注意事项]

因为血清芬太尼浓度在停止使用本贴剂17（13—22）小时后降低大约50%，所以出现严重不良反应的患者应在停止使用多瑞吉后继续观察24小时。

由于本品是麻醉药品控释剂，使用本品治疗时，每次可处方15日用量。

在多瑞吉使用前后，应将其置于儿童不易拿到处。

不能将多瑞吉贴剂分拆、切割或以任何其它方式损坏，因为这样会导致芬太尼的释放失控。

呼吸抑制

与所有的强效阿片类药物相似，一些患者在使用多瑞吉时可能会出现明显的呼吸抑制，必须注意观察药物对患者的此类影响。呼吸抑制可能会持续至停止使用多瑞吉后。呼吸抑制的发生率随多瑞吉剂量的增加而增加。请参照[药物过量]中有关呼吸抑制的说明。作用于中枢神经系统的药物均可能会增加呼吸抑制的发生（请参照[药物相互作用]项）。

药物依赖性

在重复使用阿片类药物后可能会出现耐受和身体依赖。由于使用多瑞吉引起的医源性成瘾极为罕见。

慢性肺部疾病

对于伴有慢性阻塞性或其它肺部疾病患者，多瑞吉可能会产生较严重的不良反应。在这些患者中，阿片类药物可能会使呼吸力降低，气道阻力增加。

颅内压增高

多瑞吉应慎用于那些合并对二氧化碳潴留较敏感疾病的患者，如颅内压升高、意识损害或昏迷。脑瘤患者使用多瑞吉时也应予以注意。

心脏疾病

芬太尼可能会产生心动过缓，因此缓慢型心律失常患者使用本品时应予以注意。

肝脏疾病

因为芬太尼在肝脏中被代谢成为无活性的代谢产物，故肝脏疾患可延迟其清除。肝硬化患者单次使用多瑞吉时尽管其血清浓度有升高的趋势，但其药代动力学不改变。对于伴有肝功损害的患者应仔细观察芬太尼的毒性症状，必要时可减量。

肾脏疾病

少于10%的芬太尼以原形形式由肾脏排泄，与吗啡不同的是，芬太尼无已知的活性代谢产物经肾脏排泄。对肾衰的患者静脉注射芬太尼后所获得的数据表明，透析可改变芬太尼的分布容积，可能影响其血清浓度。伴有肾功能损害者使用多瑞吉后，必须仔细观察芬太尼的毒性症状，必要时可减量。

发热/体外受热的影响

药代动力学模型表明，皮肤温度升至40℃时，血清芬太尼的浓度可能提高大约1/3。因此，发烧的患者使用多瑞吉时应监测其阿片类药物副作用，必要时调整多瑞吉的剂量。应告知所有患者：避免多瑞吉的贴用部位直接与热源接触，如：加热垫、电热毯、加热水床、烤灯、强烈的日光浴、热水瓶、热水袋、蒸汽浴及热汤温泉浴等。

对驾驶和操纵机器能力的影响

多瑞吉可能会影响从事如驾驶汽车或操纵机器等具有潜在性危险工作所需的脑力和/或体力。

使用后贴剂的处理

复诊时，将用过的贴剂对折放入原包装袋，交回医疗机构。

[孕妇及哺乳期妇女用药]

有关芬太尼对胎儿发育可能产生副作用的安全性资料尚未建立。因此，多瑞吉不能应用于可能已怀孕的妇女，除非根据医生的判断，其潜在的利益大于其危害。

芬太尼可被分泌入人体乳汁，因此对哺乳的妇女不推荐使用本品。

[儿童用药]

多瑞吉在儿童中使用的有效性和安全性尚未明确。

[老年患者用药]

对老年患者静脉注射芬太尼后的研究数据表明，芬太尼在老年患者体内的清除率下降，半衰期延长，他们可能比年轻患者对药物更敏感。对多瑞吉的研究表明，尽管老年患者的血清芬太尼浓度有升高的趋势，但是药代动力学与年轻患者无显著差异。应仔细观察老年患者使用芬太尼时的毒性症状，必要时可减量。

[药物相互作用]

同时应用其它中枢神经系统抑制剂，包括阿片类药物、镇静剂、催眠药、全身麻醉剂、酚噻嗪类药物、安定类药物、骨骼肌松弛剂、镇静性抗组胺药及酒精饮料，可产生相加性抑制作用，可能发生肺通气不足、低血压及深度的镇静或昏迷。因此，在合并使用上述药物时应对患者进行特别护理和观察。

芬太尼是一种高清除率的药物，主要由细胞色素P3A4酶（以下简称CYP3A4）迅速代谢。

每日口服200 mg伊曲康唑（一种强CYP3A4抑制剂），连服4日，对静脉给药的芬太尼药代动力学参数无显著影响。

口服利托那韦（最强的CYP3A4抑制剂之一）会使静脉给药的芬太尼的清除率降低2/3。

将芬太尼透皮贴剂与CYP3A4强抑制剂（如利托那韦）合用，会使芬太尼血浆浓度升高，从而加强或延长芬太尼的治疗效果和不良反应，也可能引起严重的呼吸抑制。此种情况下，应对患者进行特别护理和观察。只有在严密监测下，芬太尼透皮贴剂才可与利托那韦合用。

[药物过量]

芬太尼过量时表现为其药理作用的延伸，最严重的影响为呼吸抑制。

发生呼吸抑制应立即采取解救措施，包括去除多瑞吉贴剂、对患者进行躯体刺激或言语刺激。随之可使用特异性阿片类药物拮抗剂如纳络酮。过量所引起的呼吸抑制的持续时间可能比阿片拮抗剂的作用时间长。应仔细确定静脉注射拮抗剂的时间间隔，以免在去除贴剂后仍有可能再次出现阿片类过量反应；可能需要重复注射或静脉滴注纳络酮。另外，由此而产生的镇痛作用的逆转可能会导致疼痛的急性发作和儿茶酚胺的释放。

如临床条件允许，应建立并维持人工气道，可采用口咽部气道或气管插管并给氧及辅助或控制呼吸。应保持体温及保证液体摄入。若发生严重或持续的低血压，应考虑是否血容量过低，并进行适当的输液治疗。

[规格]

多瑞吉有两种不同规格：

	芬太尼 的含量 (mg)	贴剂的 尺寸 (cm ²)	芬太尼 的释放速率 (µg / 小时)
多瑞吉	2.5	10	25
多瑞吉	5.0	20	50

[包装]

5 贴/ 盒。

[有效期]

2 年

[贮藏]

15～25℃ 密封保存。

[进口准许证号]

2.5mg: TNI2003001

5.0mg: TNI2003002

[进口注册证号]

2.5mg: H20040068

5.0mg: H20040069

[生产企业]

比利时杨森制药公司

[中国总代理]

西安杨森制药有限公司

地址：陕西省西安市万寿北路34号

邮政编码：710043

电 话： (029) 83234455
传 真： (029) 83234785