

納疼解[®]長效注射液

NALDEBAIN[®] ER Injection

衛部藥製字 第 059637 號

限由醫師使用

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

Dinalbuphine Sebacate.....150 mg

1.2 賦形劑

Sesame Oil 和 Benzyl Benzoate。

1.3 劑型

注射液劑。

1.4 藥品外觀

無菌、清澈及淡黃色，油性基劑溶液。

2. 適應症

對預期手術後之中、重度急性疼痛，以預先給藥的方式緩解。

[說明]

2.1 本品療效建立在一項以預定接受痔瘡手術病人所進行之臨床試驗。

2.2 本品為緩釋藥品，達到療效濃度約需 12~24 小時，本品不適用於須立即給予止痛之狀況。

2.3 本品為固定劑量、單次使用藥品，尚未有重複給藥之臨床研究。

2.4 本品除併用 ketorolac 與 nalbuphine 之使用經驗外，無併用其他藥物（包含全身麻醉劑）之臨床試驗。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

肌肉注射給予單一劑量 150 mg。本品不須依照 BSA 或體重調整劑量。

[使用說明]

3.1 本品僅供肌肉注射使用。

1. 使用前先以酒精棉清潔玻璃小瓶之瓶蓋。
2. 抽出2 mL 藥品溶液。
3. 在清潔皮膚之後，將藥品施打在臀大肌的外側上部1/4處。藥品溶液是油狀且黏稠的，故建議緩慢地注射。
4. 輕壓注射部位防止藥品溶液漏出。
5. 請勿按摩注射部位。

4. 禁忌

本品為肌肉注射劑，禁止用於靜脈注射。

對於本藥品主成份或任一賦形劑（dinalbuphine sebacate、nalbuphine、sesame oil 或 benzyl benzoate）過敏者，禁止使用本藥品。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

成癮、濫用及不當使用

於開立 NALDEBAIN 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。

5.2 藥物濫用及依賴性

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。

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。

依賴性

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

Nalbuphine hydrochloride對於開車或操作機器等具危險性的工作，所必須具有之精神上及生理上的能力，可能會有傷害。因此，NALDEBAIN使用於可走動的病人時，必須給予警告，以避免危險之發生。持續觀察病人，直到從 nalbuphine hydrochloride 的作用中回復為止，因為這些作用會影響開車或其他危險性的工作【依文獻記載^{1,2}】。

5.5 其他注意事項

威脅生命的呼吸抑制作用

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。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。

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。

併用 benzodiazepine 類藥品或其他中樞神經系統抑制劑的風險

NALDEBAIN 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 NALDEBAIN 和 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。

新生兒鴉片類藥品戒斷症候群

孕婦於長期使用鴉片類藥品後，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。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

致畸胎反應—Nalbuphine hydrochloride 在大鼠及兔子的生殖研究，以皮下注射給與 nalbuphine 達 100 mg/kg/day 或 590 mg/m²/day，約相當於 6 倍每日最大建議劑量；以靜脈注射給予兔子 nalbuphine 達 32 mg/kg/day 或 378 mg/m²/day，約相當於 4 倍每日最大建議劑量，結果顯示 nalbuphine 沒有損害生育之情形或對胎兒造成損傷。然而因尚未有針對懷孕婦女進行之完整研究，基於動物生殖研究未能絕對適用於人體反應，所以懷孕婦女只有在確實必要時才可以給藥【依文獻記載²⁾】。

非致畸胎反應

在雌性與雄性大鼠交配前、懷孕全程及其哺乳期或在懷孕大鼠的後三分之一妊娠期及其哺乳期，以皮下注射給予大約4倍每日最大建議劑量的nalbuphine，初生或哺乳中之小鼠有體重減輕及存活率下降的情形【依文獻記載¹⁾】。

用於生產及分娩的過程

Nalbuphine 透過胎盤的轉移比率相當高且迅速，母體與胎兒的比率改變可從1：0.37 至 1：1.6。曾有報告顯示，在母體懷孕期間投予 nalbuphine而影響胎兒及新生兒之副作用共包括了：胎兒心跳減緩、呼吸抑制、新生兒窒息、發紺及肌肉張力低弱。某些個案顯示，妊娠期間在母體投 naloxone 可矯正這些副作用。另外，嚴重與延長胎兒心跳減緩也曾經有報告。曾發生因胎兒心跳減緩而導致胎兒永久性的神經傷害。另有報告顯示，使用 nalbuphine 時，胎兒出現竇狀節率

(sinusoidal) 之心跳，在懷孕期間或生產分娩婦女使用 nalbuphine hydrochloride/ NALDEBAIN 須特別小心，對新生兒更須嚴加觀察是否出現呼吸抑制、窒息、心跳減緩與心率不整【依文獻記載^{1,2}】。

6.2 哺乳

有限的資料顯示 nalbuphine hydrochloride 只有少量經由乳汁排出（少於投予劑量的百分之一），在臨床上無顯著意義。NALDEBAIN 投予哺乳婦女需小心【依文獻記載^{1,2}】。

6.4 小兒

兒童患者使用 NALDEBAIN 之安全性及療效目前尚未確立。

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

老年人不須調整劑量。

6.6 肝功能不全

肝功能不全患者須小心使用本品。

因為 nalbuphine hydrochloride 是在肝臟代謝並經由腎臟排泄，所以 nalbuphine hydrochloride/ NALDEBAIN 用在肝功能不全的病人時，必須小心使用【依文獻記載^{1,2}】。

6.7 腎功能不全

於腎功能不全患者不須調整本品劑量。

6.8 其他族群

頭部傷害及顱內壓增加

Nalbuphine的呼吸抑制作用和強效止痛效果，可能升高腦脊髓液壓力（這是由於CO₂ 滯留導致血管擴張的結果），尤其在頭部受傷，顱內損傷及原來即有顱內壓增加的狀況下，會更為明顯。更進一步說，強力的止痛作用會對頭部損傷病人的臨床過程產生模糊效應。因此 Nalbuphine 只在必要情況下非常小心地使用【依文獻記載^{1,2}】。

7. 交互作用

中樞神經系統抑制劑

尚未執行本品與全身性麻醉劑併用之研究。

雖然 nalbuphine hydrochloride 具有麻醉拮抗劑的活性，資料顯示對於非成癮性病人，在之前、同時或之後使用 nalbuphine hydrochloride，並不會對鴉片類止痛劑產生拮抗作用。病人不論接受麻醉止痛劑、一般麻醉劑、phenothiazine 類或其它精神安定劑，鎮靜劑，安眠藥，或其它抑制劑（包括酒精）時，若同時使用 NALDEBAIN 可能增加其作用。若欲使用合併療法，其中一種藥品或兩種藥品宜考慮減量使用【依文獻記載^{1,2}】。

在 NALDEBAIN 的臨床試驗中，手術前皆給予局部注射麻醉劑 bupivacaine (99%)，因手術而使用一般麻醉劑 lidocaine 者有 94%，使用 propofol 者有 44%，使用 midazolam 者有約 2%，並未發現具臨床意義之不良藥品交互作用。

鴉片類藥品

尚未執行本品與鴉片類併用之研究。因本品活性成分為 nalbuphine，若須併用可參考 nalbuphine 與 opioids 併用之使用經驗，依照文獻，nalbuphine 可以減低鴉片類引起之副作用，例如：搔癢。【依文獻記載⁵】

本品與 nalbuphine 併用時，nalbuphine 劑量不得超過一天 80 mg 或 20 mg Q6H。

全身麻醉劑

尚未執行本品與全身性麻醉劑，包含吸入性麻醉劑、靜脈麻醉劑（包含 opioid 以及 benzodiazepine 類）併用之研究。因本品活性成分為 nalbuphine，若需併用可參考 nalbuphine 與全身麻醉劑併用之使用經驗，依照文獻，nalbuphine 併用，在未調整麻醉劑的使用劑量下，未有臨床上顯著的安全性影響。【依文獻記載⁶⁻¹⁰】

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

評估臨床試驗中投予 NALDEBAIN 之受試者之安全性，共有 109 位的病人接受到

NALDEBAIN 治療。

下列顯示臨床有意義之藥品有關的不良反應，在試驗中觀察到的有噁心、嘔吐、注射部位反應、發熱、暈眩和失眠，皆為輕度至中度之不良反應。藥品不良反應的發生率列於表 1

表 1 不良反應發生率摘要

不良反應	NALDEBAIN N=109		Placebo N=112	
	n	%	n	%
注射部位反應	30	27.5%	7	6.3%
發熱	18	16.5%	10	8.9%
暈眩	7	6.4%	1	0.9%
嘔吐	3	2.8%	0	0.0%
噁心	2	1.8%	0	0.0%
失眠	1	0.9%	0	0.0%

有關注射部位反應，絕大部分的受試者的注射部位反應在最後一次訪視（第 7~10 天）時已經復原，而在本品所執行之生體可用率試驗中，觀察給予 NALDEBAIN 之受試者，部分受試者的注射部位反應在第 8 天即全部緩解，所有受試者的注射部位反應在第 12 天皆已復原，根據受試者的評估，注射部位反應為可以忍受之不良反應。因此，本品所造成之注射部位反應為可以忍受且可回復之不良反應。

8.2 臨床試驗經驗

在臨床試驗中，治療中發生的不良事件，無論是否與藥品相關，依照不良事件發生的器官系統，將 NALDEBAIN 組及 placebo 組的發生率列於表 2。

表 2 臨床試驗中發生的不良事件

器官系統類別	Naldebain (N = 109)	Placebo (N = 112)	Overall (N = 221)
全身性的障礙（如體溫改變）和投藥部位狀況			
畏寒	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
疲勞	1 (0.9%)	3 (2.7%)	4 (1.8%)
感覺冷	2 (1.8%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)
注射部位腫	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.5%)
發熱	41 (37.6%)	20 (17.9%)	61 (27.6%)
胃腸消化系統的異常			
腹部不舒服	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.5%)
腹脹	4 (3.7%)	3 (2.7%)	7 (3.2%)
腹痛	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
下腹痛	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
上腹痛	2 (1.8%)	2 (1.8%)	4 (1.8%)
肛門瘙癢	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.5%)
便秘	13 (11.9%)	12 (10.7%)	25 (11.3%)

器官系統類別	Naldebain (N = 109)	Placebo (N = 112)	Overall (N = 221)
腹瀉	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.5%)
糞結塊	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
脹氣	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
胃腸蠕動不佳	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.5%)
腸阻塞	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
大腸急躁症	1 (0.9%)	7 (6.3%)	8 (3.6%)
噁心	5 (4.6%)	3 (2.7%)	8 (3.6%)
食道潰瘍	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
嘔吐	10 (9.2%)	1 (0.9%)	11 (5.0%)
腎臟和泌尿系統的異常			
非感染性膀胱炎	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
少尿	12 (11.0%)	11 (9.8%)	23 (10.4%)
尿液滯留	6 (5.5%)	6 (5.4%)	12 (5.4%)
神經系統的異常			
頭暈	18 (16.5%)	4 (3.6%)	22 (10.0%)
頭痛	4 (3.7%)	4 (3.6%)	8 (3.6%)
知覺遲鈍	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
睡眠品質不佳	0 (0.0%)	2 (1.8%)	2 (0.9%)
嗜睡	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
精神方面異常			
焦慮	1 (0.9%)	5 (4.5%)	6 (2.7%)
失眠	1 (0.9%)	5 (4.5%)	6 (2.7%)
緊張	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症			
術後出血	1 (0.9%)	2 (1.8%)	3 (1.4%)
術後傷口腫	3 (2.8%)	1 (0.9%)	4 (1.8%)
感染和寄生蟲感染			
感染部位蜂窩性組織炎	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
鼻咽炎	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.5%)
尿道感染	1 (0.9%)	2 (1.8%)	3 (1.4%)
調查研究			
血壓降低	2 (1.8%)	0 (0%)	2 (0.9%)
血壓上升	1 (0.9%)	0 (0%)	1 (0.5%)
肝功能檢查異常	2 (1.8%)	0 (0%)	2 (0.9%)
呼吸道、胸部和縱膈發生異常			
咳嗽	2 (1.8%)	2 (1.8%)	4 (1.8%)
流鼻涕	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.5%)
皮膚和皮下組織產生異常			
濕疹	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (0.5%)
多汗	1 (0.9%)	0 (0%)	1 (0.5%)
皮膚搔癢	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (0.5%)
蕁麻疹	1 (0.9%)	0 (0%)	1 (0.5%)
耳朵和內耳方面的異常			
眩暈	2 (1.8%)	0 (0%)	2 (0.9%)
眼睛視力方面的異常			
眼結膜蒼白	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (0.5%)
鞏膜出血	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (0.5%)
血液和淋巴系統的異常			
貧血	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (0.5%)
心臟方面的異常			
心悸	1 (0.5%)	0 (0%)	1 (0.5%)
代謝和營養方面的異常			

器官系統類別	Naldebain (N = 109)	Placebo (N = 112)	Overall (N = 221)
食慾降低	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (0.5%)
肌肉骨骼和結締組織方面的異常			
肌痛	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (0.5%)
血管的異常			
高血壓	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (0.5%)

9. 過量

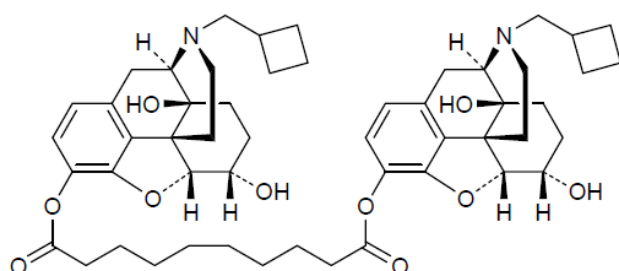
在臨床試驗中並未發生給予 NALDEBAIN 過量之情形。本藥品以單一劑量 150 mg/2 mL 之玻璃瓶裝供應，單次即使用完畢，並無產生過量之風險。

若發生過量時，立即靜脈注射專屬的解毒劑 - naloxone hydrochloride。如有需要，氧氣、點滴、血管收縮劑及其它支持性療法可以採用。【依文獻記載^{1,2}】

對 8 位正常人給予皮下注射單劑量 72 mg 的 nalbuphine hydrochloride，結果顯示主要的症狀有想睡及輕度不安。【依文獻記載^{1,2}】

10. 藥理特性

NALDEBAIN Extended Release Injection 主成分為 dinalbuphine sebacate，為 nalbuphine 之前驅藥。Dinalbuphine sebacate 為由 sebacic acid 連結兩分子之 nalbuphine 所合成之 nalbuphine 前驅藥。Dinalbuphine sebacate 之化學名為 bis[17-(cyclobutylmethyl)-4,5α-epoxy-6α,14-dihydroxymorphinan-3-yl] decanedioate。Dinalbuphine sebacate 分子量為 881.10，不溶於水，易溶於 benzyl benzoate 及 dichloromethane 且略溶於 acetone。分子式為 C₅₂H₆₈N₂O₁₀，結構式為如下



NALDEBAIN Extended Release Injection 為每瓶 2 mL 之無菌、清澈及淡黃色油性基劑溶液，含有 75 mg/mL 之 dinalbuphine sebacate。產品為 2 mL 玻璃小瓶裝。賦形劑包括 benzyl benzoate 及 sesame oil。

10.1 作用機轉

Dinalbuphine sebacate 為一個合成的 nalbuphine 前驅藥。本品劑型為無菌油性基劑溶液延長釋放注射劑，以肌肉注射給藥。Dinalbuphine sebacate 於體內逐漸由溶液中釋出，經吸收後被酯解酶迅速水解為 nalbuphine。

Nalbuphine 是一種強力的止痛劑。它的止痛效力，以毫克為計算單位，基本上與 morphine 相當。接受器研究顯示 nalbuphine 與 μ 、 κ 及 δ 接受器結合；但不與 σ 接受器結合。Nalbuphine 主要是一種 κ 作用劑 / 部分 μ 拮抗劑之止痛劑。【依文獻記載^{1,2}】

10.2 藥效藥理特性

Dinalbuphine sebacate 之藥效主要來自於活性成分 nalbuphine。

在與 morphine 相等止痛作用的劑量下，nalbuphine 具相等程度的呼吸抑制作用，所造成的呼吸抑制作用，會有界限效應（ceiling effect），即增加劑量大於 30 mg nalbuphine hydrochloride 不會造成進一步的呼吸抑制。Nalbuphine hydrochloride 的劑量等於或小於它的止痛劑量時會有強效的鴉片拮抗活性。當隨後投予或併用 μ 作用劑鴉片止痛劑（如：morphine, oxymorphone, fentanyl），nalbuphine 會部分逆轉或阻斷由 μ 作用止痛劑引起之麻醉-誘導呼吸抑制。Nalbuphine 可能使有鴉片麻醉劑依賴之病人產生戒斷症狀。本品必須小心使用於經常接受 μ 鴉片止痛劑的病人。【依文獻記載^{1,2}】

10.3 臨床前安全性資料

致癌性

Dinalbuphine sebacate 未執行致癌性試驗。

在其有效成份 nalbuphine 已執行的為期二十四個月的大鼠致癌性實驗及十九個月的小鼠致癌性實驗中，分別以口服給予大鼠及小鼠每天 200 mg/kg（1180 mg/m²）及 200 mg/kg（600 mg/m²）之劑量給藥，在大鼠與小鼠皆沒有證據顯示腫瘤增加與 nalbuphine hydrochloride 之投予有相關性。【依文獻記載^{1,2}】

突變性

Dinalbuphine sebacate 於齧齒類(小鼠)紅血球細胞之微核測試並未顯示具有基因毒性。

在安式（Ames）實驗、中國大頰鼠卵巢 HGPRT 及同配染色質互換、小鼠微細胞核及大鼠骨髓細胞衍生分析中，nalbuphine hydrochloride 沒有誘變性及基因毒性。Nalbuphine hydrochloride 會導致小鼠的淋巴瘤細胞增加突變的頻率。【依文

獻記載^{1,2}】

生育能力受損

Dinalbuphine sebacate 未執行生殖毒性試驗。

在大鼠的生殖毒性研究中，雄性或雌性大鼠接受皮下注射劑量達 56 mg/kg/day 或 330 mg/m²/day 時，nalbuphine hydrochloride 並未影響大鼠的生育力。【依文獻記載¹】

11. 藥物動力學特性

吸收

肌肉注射給予延長釋放劑型 150 mg NALDEBAIN 之後，被吸收之 dinalbuphine sebacate 即迅速水解為 nalbuphine，達到血中最高濃度的時間（T_{max}）為 64.0±9.3 小時。血中最高濃度（C_{max}）為 15.4±6.4 ng/mL。

分佈

給予 150 mg NALDEBAIN 予健康受試者，所求得之平均擬似分佈體積（mean apparent volume of distribution）大約為 10,628±4403 L。

體外試驗顯示，dinalbuphine sebacate 在人類血漿中的血漿蛋白結合率約為 90%。

Nalbuphine 在血液中分佈在紅血球的量略多於血漿，K_{RBC/PL} 為 1.24；dinalbuphine sebacate K_{RBC/PL} 為 1.20。

Nalbuphine 透過胎盤的轉移比率相當高且迅速，母體與胎兒的比率改變可從 1：0.37 至 1：1.6【依文獻記載^{1,2}】

代謝

Dinalbuphine sebacate 在體內被酯解酶代謝，經由生體轉換試驗證明，在人類血液中，dinalbuphine sebacate 可在 30 分鐘內被轉換為 nalbuphine。

Nalbuphine 在肝臟進行代謝作用，在體內經由細胞色素 P450（Cytochrome P450s）及 phase II enzyme UGTs(uridinyI diphosphate glucuronosyltransferases)代謝，形成葡萄糖醛酸代謝物【依文獻記載^{3,4}】

排泄

腎臟為 nalbuphine 主要排泄途徑。肌肉注射給予延長釋放劑型 150 mg NALDEBAIN 之後，藥品被吸收後即迅速水解為 nalbuphine，本品的半衰期為

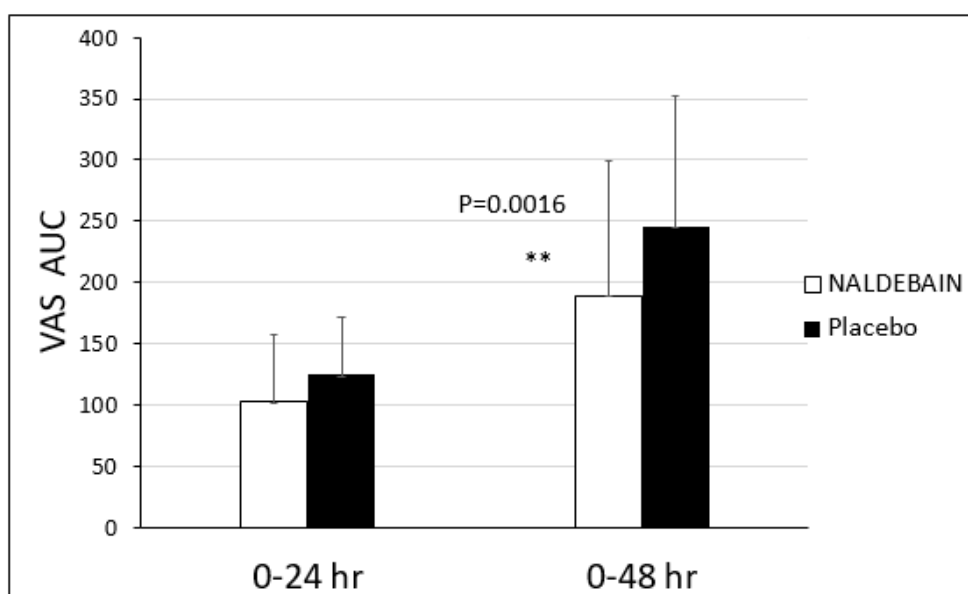
83.2±46.4 小時。平均清除率為 100±11 L/h。少於 4% 的 nalbuphine 在尿液中回收。

12. 臨床試驗資料

在一個多中心、隨機、雙盲且對照組為安慰劑的臨床試驗中評估肌肉注射給予 150 mg NALDEBAIN 之療效及安全性，受試者為接受痔瘡手術的病人，NALDEBAIN 組共有 78 位受試者，placebo 組則有 78 位受試者。在手術前 24±12 小時，肌肉注射給予 150 mg NALDEBAIN 或 placebo。手術後 1-2 天允許使用的術後止痛藥為 PCA（Patient-Controlled Analgesia）自控式給藥之 ketorolac 及口服 ketorolac，手術後第 3-10 天允許使用口服止痛藥為 ketorolac。

主要療效指標為手術後 0-48 小時的疼痛指數分數（VAS score）之曲線下面積（AUC₀₋₄₈），結果顯示治療組與 placebo 組有顯著的療效差異（p=0.0016）（圖 1）。

圖 1. 在意圖治療群組（mITT）中，痔瘡手術後 0-24 小時及 0-48 小時之 VAS 分數曲線下面積（VAS AUC）

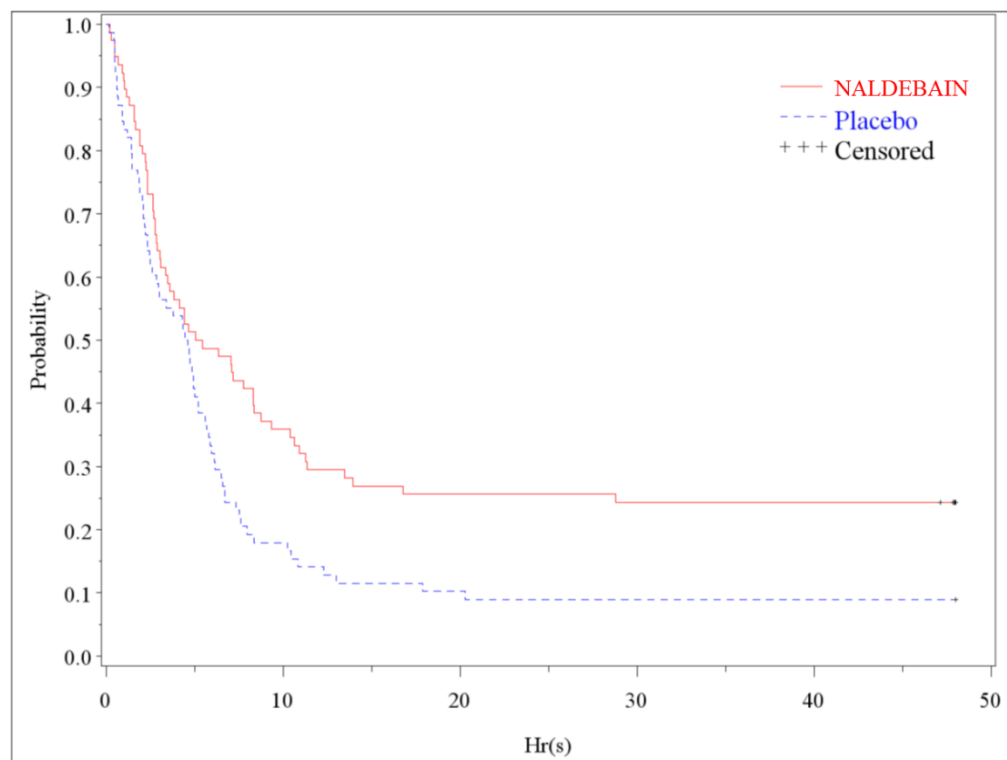


** p<0.01 AUC: 曲線下面積.

在此試驗中，證明 NALDEBAIN 在手術後 48 小時，亦即給藥後 72 小時可顯著減少疼痛程度，平均疼痛程度在 NALDEBAIN 組與 placebo 組有顯著差異。次要療效指標，NALDEBAIN 組的受試者在手術後到第一次使用 PCA（Patient-Controlled Analgesia）止痛藥的時間，NALDEBAIN 組晚於 placebo 組，NALDEBAIN 組為 10.90 小時，placebo 組為 5.90 小時，圖 2 則顯示觀察 0~48 小時內未使用 PCA 之受試者比例。手術

後 48 小時使用 PCA 的總量，NALDEBAIN 組低於 placebo 組，平均使用量 NALDEBAIN 組為 43.04 mg，placebo 組為 77.81 mg。而在手術後 3-7 天，NALDEBAIN 治療組使用的口服止痛藥用量少於 placebo 組，平均使用量 NALDEBAIN 組為 47.95 mg，placebo 組為 67.05 mg。手術後 3-7 天的疼痛分數評估，NALDEBAIN 組的疼痛分數並未皆低於 placebo 組，兩組之疼痛分數參照表 3。Post-hoc 分析，另依據受試者於試驗中使用止痛藥之情形，以主要療效指標之校正方式，進行疼痛分數校正，校正後 NALDEBAIN 組的疼痛分數皆低於 placebo 組，兩組之疼痛分數參照表 4。Post-hoc 分析顯示，NALDEBAIN 組與 placebo 組在手術後直到最後一次訪視（Day 7~10）之疼痛指數分數之曲線下面積（AUC_{0-final}），NALDEBAIN 組低於 placebo 組（圖 3）。

圖 2 Kaplan-Meier 圖，手術後到第一次使用 PCA Ketorolac 的時間(特定時間內未發生之比例)—意圖治療群組（mITT）



Probability: 特定時間內未使用 PCA 之人數比例

Censored: 觀察至手術後 48 小時

表 3 第 3-7 天疼痛指數分數分布-意圖治療群組（mITT）

Day	Mean $\pm$ SD (NObs ¹)		NALDEBAIN – Placebo LS-mean [95% CI] ²
	NALDEBAIN	Placebo	
Day 3			
Morning	2.65 $\pm$ 2.30 (77)	2.46 $\pm$ 2.21 (78)	0.234 [-0.46; 0.93]
Evening	3.47 $\pm$ 2.83 (77)	3.87 $\pm$ 2.80 (75)	- 0.268 [-1.84; 1.31]
Day 4			
Morning	3.39 $\pm$ 2.60 (78)	3.68 $\pm$ 2.82 (78)	-0.278 [-1.14; 0.59]
Evening	3.20 $\pm$ 2.81 (76)	3.50 $\pm$ 2.70 (77)	-0.134 [-1.01; 0.75]
Day 5			
Morning	3.10 $\pm$ 2.66 (77)	3.33 $\pm$ 2.47 (77)	-0.206 [-1.01; 0.60]
Evening	3.29 $\pm$ 2.86 (74)	3.21 $\pm$ 2.64 (77)	-0.599 [-2.10; 0.90]
Day 6			
Morning	3.04 $\pm$ 2.67 (74)	3.03 $\pm$ 2.57 (77)	0.030 [-0.79; 0.85]
Evening	2.65 $\pm$ 2.45 (75)	2.80 $\pm$ 2.57 (75)	-0.121 [-0.92; 0.68]
Day 7			
Morning	2.50 $\pm$ 2.40 (74)	2.93 $\pm$ 2.51 (74)	-0.438 [-1.21; 0.33]

¹NObs = Number of Observation

²95% CI (Confidence Interval): [lower bound; upper bound]

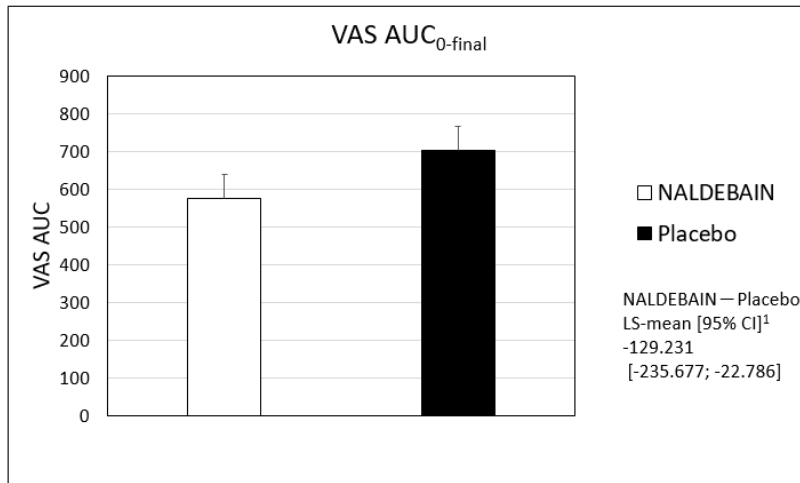
表 4 第 3-7 天校正後疼痛指數分數（Adjusted VAS score）分布-意圖治療群組（mITT）

Day	Mean $\pm$ SD (NObs ¹)		NALDEBAIN – Placebo LS-mean [95% CI] ²
	NALDEBAIN	Placebo	
Day 3			
Morning	3.565 $\pm$ 2.787 (78)	4.977 $\pm$ 3.197 (78)	-1.395 [-2.339; -0.451]
Evening	4.286 $\pm$ 3.027 (78)	5.406 $\pm$ 3.107 (78)	-1.105 [-2.083; -0.127]
Day 4			
Morning	4.104 $\pm$ 2.937 (78)	4.708 $\pm$ 3.281 (78)	-0.627 [-1.618; 0.364]
Evening	4.394 $\pm$ 3.216 (77)	5.225 $\pm$ 3.373 (77)	-0.832 [-1.891; 0.226]
Day 5			
Morning	4.136 $\pm$ 3.044 (77)	4.767 $\pm$ 3.228 (77)	-0.643 [-1.652; 0.366]
Evening	4.355 $\pm$ 3.286 (75)	5.244 $\pm$ 3.191 (77)	-0.413 [-2.251; 1.425]
Day 6			
Morning	3.831 $\pm$ 2.974 (75)	4.344 $\pm$ 3.330 (77)	-0.509 [-1.526; 0.509]
Evening	3.507 $\pm$ 3.062 (75)	4.376 $\pm$ 3.489 (75)	-0.845 [-1.903; 0.212]
Day 7			
Morning	3.007 $\pm$ 2.808 (75)	4.259 $\pm$ 3.210 (75)	-2.422 [-4.100; -0.743]

¹NObs = Number of Observation

²95% CI (Confidence Interval): [lower bound; upper bound]

圖 3 意圖治療群組（mITT）中，痔瘡手術後疼痛指數 AUC_{0-final} 統計分析



¹95% CI (Confidence Interval): [lower bound; upper bound]

13. 包裝及儲存

本品為肌肉注射劑，請勿用於靜脈注射。

13.1 包裝

玻璃小瓶裝，100 支以下盒裝，每盒隨附等支數針頭。

13.2 效期

請見藥品外包裝及瓶身標示。

13.3 儲存條件

25°C 以下貯藏，避免過度照射日光。請存放於盒中至使用前才取出。

15. 其他

{依行政院院臺衛字第 0960004264 號公告 Nalbuphine 減列為非管制藥品}

參考文獻

- 1 NUBAIN[®] package insert (US)
- 2 芯奔注射液10 毫克/毫升(Bain Injection 10MG/ML)中文仿單(TW)【衛署藥製字第 048167】號
- 3 Drugs. 1983 Sep;26(3):191-211. Review
- 4 Somogyi AA, Collier JK. Chapter 15: Drugs against Acute and Chronic Pain. In: Metabolism of Drugs and Other Xenobiotics. 2012.
- 5 Clin J Pain 2016;32:87-93
- 6 British Journal of Anaesthesia 2011; 106 (4): 558-65
- 7 J Coll Physicians Surg Pak. 2008;18(6):329-33

8 Br J clin Pharmac 1994; 38: 533-543

9 Anesth Analg. 1987;66(11):1155-64.

10 Anesth Analg. 1987;66(9):879-81.

【製造廠】

名稱：聯亞藥業股份有限公司新竹廠

地址：新竹縣湖口鄉中興村光復北路 45 號

【藥商】

名稱：順天醫藥生技股份有限公司

地址：台北市南港區園區街 3 之 2 號 4 樓

【經銷商】

名稱：安美得生醫股份有限公司

地址：新北市五股區五權七路 14 號之 1

Date: 114.11.05