

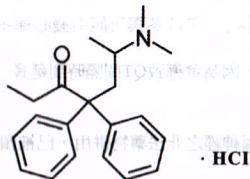
“管制藥品廠”美沙冬濃縮內服液10毫克/毫升

“PPCD” Methadone Oral Concentrate 10mg/mL

衛署藥製字第 049546 號

【性狀】

“管制藥品廠”美沙冬濃縮內服液為一種橙黃色具甜味之濃縮液，每毫升含鹽酸美沙冬 10 毫克。鹽酸美沙冬是一種白色結晶性無味粉末，溶於水、易溶於酒精及氯仿、幾不溶於乙醚及甘油，在美沙冬濃縮內服液中為消旋混合物，鹽酸美沙冬熔點為 235℃，pKa 為 8.25-10.12，水溶液（1:100）之 pH 值為 4.5-6.5。分子量為 345.91，分子式為 $C_{21}H_{27}NO \cdot HCl$ ，化學結構式為



其他成分為：檸檬酸單水合物、檸檬酸鈉二水合物、蔗糖素、丙二醇、苯甲酸钠、食用黃色5號、純淨水。

【臨床藥理學（依文獻記載）】

鹽酸美沙冬是一種具有多種作用類似於嗎啡之合成的類鴉片止痛劑，最主要作用在中樞神經系統及由平滑肌組成的器官。其主要醫療價值在於止痛及鎮靜、類鴉片物質成癮之戒除或替代療法。美沙冬的戒斷症狀雖然在量上類似於嗎啡，但不同點在起始時間較慢、症狀持續較長而且較不嚴重。

口服後，美沙冬之效力大約相當於注射給藥的二分之一，止痛效果起始時間較慢，最高血中濃度較低，持續時間較長。

【藥動學（依文獻記載）】

吸收：口服投藥後美沙冬之生體可用率為 36-100%，在 1 至 7.5 小時之間達到最高血中濃度。美沙冬藥物動力學與劑量之關係則未知。然而美沙冬每日口服劑量 10 毫克至 225 毫克之後，達到穩定狀態之血中濃度界於 65 至 630 微克/毫升，最高血中濃度界於 124 至 1255 微克/毫升。食物對於美沙冬生體可用率之影響則尚未有評估。

分布：美沙冬是一種親脂性藥物，在穩定狀態之分布體積界於 1.0 至 8.0 公升/公斤。在血漿中，美沙冬大多結合到 α -1-acid glycoprotein（85%—90%）。美沙冬會分泌至唾液、乳汁、羊水及臍帶血中。

代謝：美沙冬主要經由 N-去甲基代謝成不具活性之代謝物 2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine（EDDP）。Cytochrome P450 酵素主要是 CYP3A4，CYP2B6 及 CYP2B19，少部分是 CYP2C9 及 CYP2D6，負責將美沙冬代謝成 EDDP 及其他主要由尿液排除之不具活性代謝物。

排除：美沙冬之排除係經由廣泛的生體轉換過程，再由尿液及糞便排泄。多次投與之後，美沙冬之血漿清除率界於 1.4 至 126 公升/小時，最終半衰期（ $T_{1/2}$ ）界於 7 至 59 小時之間。因美沙冬具親脂性，已知它會留在肝臟及其他組織中。從肝臟及其他組織之緩慢釋放，因此在血漿濃度已降低時，仍可以延長美沙冬之作用時間。

【在特殊群體的藥動力學（依文獻記載）】

孕婦：美沙冬在懷孕期間以注射方式給藥並無藥物動力學之研究。口服後美沙冬在體內之分布情形，則曾經在大約 30 名懷孕中期（第 3-6 個月）及後期（第 6-9 個月）的孕婦作過研究，在懷孕期間美沙冬的排除會明顯改變。美沙冬之總清除率在孕婦身上，比其在產後或與有類鴉片物質依賴之未懷孕婦女為高。美沙冬之最終半衰期在懷孕中期及後期會降低。懷孕期間因血漿半衰期之減短及清除率之增加而導致較低之最低血漿濃度，在某些孕婦將發生戒斷症狀。

腎功能不全病患：美沙冬之藥物動力學並未廣泛的在腎功能不全病患身上進行過研究。未代謝的美沙冬及其代謝物由尿液排泄的程度各有不同。美沙冬是一個鹼性（pKa=9.2）的化合物，尿道的酸性將會改變他在血漿中之清除。尿液酸化會增加美沙冬由腎臟之排除。強制性利尿、腹膜透析、血液透析或以活性炭進行血液灌流，並未證實有利於增加美沙冬或其代謝物之排除。

肝功能不全病患：美沙冬並未廣泛的在肝功能不全病患身上進行過研究。美沙冬是經由肝臟代謝，肝功能不佳的病患在重複給藥後，也許有美沙冬累積在體內的風險。

性別：美沙冬之藥物動力學並未廣泛的針對性別差異進行研究。

種族：美沙冬之藥物動力學並未廣泛的針對種族差異進行研究。

年長者：美沙冬之藥物動力學並未廣泛的針對老年族群進行研究。

兒科：美沙冬之藥物動力學並未廣泛的針對小兒族群進行研究。

藥物交互作用：美沙冬主要是由肝臟 Cytochrome P450 酵素 CYP3A4，CYP2B6 及 CYP2B19，少部分是 CYP2C9 及 CYP2D6 進行 N-去甲基化反應。美沙冬與這些酵素之誘導劑併用，會導致美沙冬之快速代謝，進而降低美沙冬的效果。因此，當美沙冬併用其他藥物時，應該注意是否有交互作用產生。臨床醫師也應評估病患對其他藥物治療之反應。

【適應症】

1. 類鴉片物質成癮之戒除 2. 類鴉片物質成癮替代療法

【禁忌症（依文獻記載）】

對美沙冬過敏者。

警語：“管制藥品廠”美沙冬濃縮內服液僅供口服使用，不得注射使用。調劑後宜使用兒童安全容器並避免兒童接觸。

氣喘及其他呼吸疾患：類鴉片劑呼吸抑制及升高顱內壓的效應在頭部損傷的病患會加重。

頭部損傷及顱內壓升高者：類鴉片劑的使用會遮蔽頭部損傷臨床症狀的表現。

急性腹部狀況：類鴉片劑的使用會遮蔽急性腹部症狀的診斷。

降血壓效應：美沙冬在某些因為血液體積減少或併用 Phenothiazines 或某些麻醉劑的病患，會造成嚴重的低血壓。

【注意事項（依文獻記載）】

本藥具成癮性。類鴉片物質成癮之戒除及替代療法僅被允許在經認證之醫療機構執行。本藥限由已接受成癮防治臨床訓練之醫師處方。

美沙冬對有特殊狀況之病患應特別小心或降低起始劑量，如老年人、虛弱者、嚴重肝腎功能不良者、甲狀腺功能低下、Addison 氏病、前列腺肥大或尿路狹窄之病人。特別注意發生呼吸抑制之可能性。

美沙冬會減弱精神及身體的警覺度，服用後開車或操作危險機械應特別小心。

美沙冬與中樞神經系統抑制劑、MAO 抑制劑、其他麻醉性止痛劑、全身性麻醉劑、Phenothiazines、其他安神劑、安眠鎮靜劑、三環抗抑鬱劑及其他中樞神經抑制劑（包括酒精）均有交互作用。呼吸抑制、低血壓及明顯的鎮靜作用或昏迷都可能發生，以上精神藥物應減量或停用。

初次使用時，應從低劑量開始使用，並建議在早上給藥，服藥後應妥適觀察病人之反應。

【藥物交互作用（依文獻記載）】

與類鴉片拮抗劑、混合型致效劑/拮抗劑及不完全致效劑

當與其他 μ 受體作用劑併用時，正以美沙冬治療之病患會產生戒斷症狀。這些藥品包括 naloxone、naltrexone、pentazocine、nalbuphine、butorphanol 及 buprenorphine。

與抗逆轉錄酶病毒劑

當 Abacavir、amprenavir、efavirenz、nelfinavir、nevirapine、ritonavir、lopinavir+ritonavir 混合劑與美沙冬併用，會導致血漿中美沙冬清除率之增加而降低血中濃度。正以美沙冬治療之病患欲開始使用這些抗病毒劑時，應該監控戒斷症狀之發生，且美沙冬之劑量應予以調整。

Didanosine 及 Stavudine 與美沙冬併用，實驗證明美沙冬將會降低該二種藥物之 AUC 及最高血中濃度，在 Didanosine 降低程度更為明顯，但是美沙冬之分布情形則未明顯改變。

Zidovudine 與美沙冬併用，實驗證明美沙冬將會增加該藥物之 AUC 而產生毒性。

Cytochrome P450 酵素誘導劑

正以美沙冬治療之病患欲開始使用 CYP3A4 酵素誘導劑時，應該監控戒斷症狀之發生，且美沙冬之劑量應予以調整。

與 Rifampin 併用：可能會降低美沙冬的血中濃度至足夠產生戒斷症狀之程度。

與 Phenytoin 併用：在藥物動力學研究中發現，一天二次 Phenytoin 250 毫克接著每天一次給予 300 毫克連續 3 至 4 天，會造成大約美沙冬 50% 之降低而發生戒斷症狀。Phenytoin 停用後，則戒斷症狀發生率即降低，且美沙冬可以回復至 Phenytoin 使用前之濃度。

St. John's Wort, Phenobarbital、Carbamazepine：美沙冬與其他 CYP3A4 酵素誘導劑合併使用時，可能會產生戒斷症狀。

Cytochrome P450 酵素抑制劑

美沙冬主要是經由 CYP3A4 酵素進行代謝，併用抑制 CYP3A4 酵素活性之藥物將降低美沙冬之清除，可預期到類鴉片之作用會增加或延長。因此正以美沙冬治療之病患欲併用 CYP3A4 酵素強烈抑制劑如 azole 類抗真菌劑（如 ketoconazole）時，應小心監測及調整劑量。某些選擇性血清素回收抑制劑（SSRIs）如 sertraline 及 fluvoxamine，會增加美沙冬之血中濃度，造成類鴉片作用之增加或毒性。

與 Voriconazole 併用：正以美沙冬治療（每天一次 30-100 毫克）之病患重複口服投予 Voriconazole（400 毫克每 12 小時一次使用一天，接著每 12 小時 200 毫克連續 4

天)，會增加R-美沙冬之Cmax 31% 及AUC 47%，S-美沙冬則分別增加65% 及103%。美沙冬血中濃度之增加會造成毒性，包括QT間隔時間之延長，因此建議，併用時必須經常監測與美沙冬相關之不良反應及毒性，且劑量必須減少。

其他藥物

與MAOI併用：對於某些病患治療劑量的配西汀併用單胺酶抑制劑，或14天內使用單胺酶抑制劑類藥品會發生嚴重的不良反應，惟至目前為止，美沙冬並無此類似反應被報告過。然而如果有這類病患必須使用美沙冬，必須先進行敏感性測試，也就是病患在被小心照護及觀察生命徵象之狀況下，於數小時之內重複給予小劑量且逐漸增加之美沙冬測試。

與Desipramine併用：desipramine之血中濃度會增加。

引發心律不整藥物

某些已知可能會造成QT間隔時間延長之藥物與美沙冬併用時必須特別小心，美沙冬與可能引發心律不整之藥物，如Class I及III抗心律不整藥物、某些抗精神藥物、三環抗抑鬱藥及鈣離子通道阻斷劑併用時，藥效方面之交互作用會發生。

當美沙冬與可能造成電解質不平衡（如低血鎂、低血鉀）之藥物併用時，因為會導致QT間隔時間延長，也應特別注意。這些藥物包括利尿劑、緩瀉劑及少部分礦物皮質類固醇。

酒精及其他濫用藥物

美沙冬與酒精或其他類鴉片藥物或中樞神經抑制劑併用，或與會抑制中樞神經之非法藥物併用，已被預期會有加成作用。美沙冬與Benzodiazepine類鎮靜安眠藥合併濫用，已有致死案例發生。

焦慮

正使用美沙冬治療之病患在穩定的劑量下，不會有鎮靜的作用，該類病患生活上遇到困難及壓力時，同樣會有焦慮的現象發生，醫師不應該該類焦慮與麻醉藥品戒斷所產生之焦慮混淆，不應嘗試提高美沙冬之劑量來解除病患之焦慮症狀。美沙冬用於替代療法之作用侷限於控制麻醉藥品之戒斷症狀，對一般性焦慮之緩解是無效的。

急性疼痛

正使用美沙冬治療之病患在穩定的劑量下，可能會發生突發之外傷、術後疼痛或其他不能被當時使用之美沙冬所控制之急性疼痛。這些病人應另給予止痛劑，包括類鴉片製劑。劑量應該與相同疼痛狀況之未使用美沙冬病患相同，由於使用美沙冬替代療法之病患，可能對類鴉片藥物產生耐受性，如需使用類鴉片藥物，劑量或投藥頻率可能會較無耐受性之病患高一些。

【不良反應(依文獻記載)】

戒斷症狀：在替代療法的劑量誘導期，因為病患剛停用類鴉片物質，可能會呈現典型的戒斷症狀，應該可以與美沙冬引起之副作用區別，會表現以下部分或全部之急性戒斷症狀：如流淚、流鼻涕、打噴嚏、打哈欠、多汗、雞皮疙瘩、發燒、發冷、潮紅、不安、暴躁、虛弱、憂鬱、散瞳、震顫、心跳加速、全身肌肉關節痛、不自主動作、厭食、噁心、嘔吐、下痢、腸蠕動、體重減輕。

初期給藥：初期應依個案情況調整劑量，劑量增加過速，可能發生美沙冬主要的危險，即呼吸抑制，少部分會有循環系統抑制，休克及呼吸心跳停止。

常見的不良反應包括：頭昏、昏眩、鎮靜、噁心、嘔吐、多汗。特別是活動的病人及沒有嚴重疼痛的病患，在這些病患給予較低劑量為宜，活動的病人在躺下後，某些不良反應會減輕。

其他不良反應包括：中樞神經系統：欣快感、不快感、虛弱、頭痛、失眠、躁動、定向不良、視覺紊亂。腸胃道：口乾、厭食、便秘、膽道痙攣。心血管：顏面潮紅、心跳減慢、心悸、蒼白、昏厥。生殖泌尿道：尿滯留、性功能減退。過敏反應：皮膚癢、蕁麻疹、其他皮膚紅疹、紅腫，少部分會有出血性蕁麻疹。

穩定劑量期：使用數星期之後，不良反應會逐漸消失，但便秘及多汗現象會持續。

【藥物濫用及依賴性(依文獻記載)】

鹽酸美沙冬是第二級管制藥品，須依法加鎖儲存以防止流用。重複使用美沙冬會造成與嗎啡同型的耐受性、心理及生理依賴性，必須如同嗎啡一樣審慎使用。

【中毒症狀(依文獻記載)】

美沙冬的嚴重的過量中毒以呼吸抑制為特點（在呼吸比率及/或潮式呼吸量減少、Cheyne-Stokes呼吸、臉色發黑），深度睡眠以至於昏迷，瞳孔縮小、骨骼肌鬆弛、皮膚濕冷、心跳減慢及低血壓。在嚴重時，特別是透過靜脈注射時，呼吸暫停、虛脫、心跳停止和死亡可能發生。

【處理(依文獻記載)】

最主要在保持呼吸道暢通並使用呼吸器，以提供足夠之氣體交換。如果是從未接觸過類鴉片物質的人，特別是兒童，誤服過量美沙冬者，需使用有效的鴉片拮抗劑來處理致命的呼吸抑制。醫師必須記得，**美沙冬是一種長效抑制劑（36至48個小時），而那些拮抗劑作用時間則短很多（1到3個小時）**。因此應密切監控病患狀況，以防呼吸抑制現象再度出現。必要時，應重複給予拮抗劑。呼吸抑制之原因只有美沙冬過量，則無需使用呼吸刺激劑。

若沒有呼吸或心血管抑制的臨床表現，不應使用拮抗劑。靜脈注射naloxone hydrochloride, nalorphine hydrochloride或levallorphan tartrate是解毒的選擇用藥。這些藥物應該被反覆給予直到病患狀況保持令人滿意為止。這些拮抗劑有更進一步抑制呼吸的危險。氧氣，靜脈輸注，升壓劑和其他支持療法應該被應用。

【用法用量】本藥限由醫師使用。

（一）戒毒療法

醫師處方美沙冬用於戒毒療法，可參考以下劑量給藥，但可以根據不同的臨床診斷調整。開始時，15至20毫克之單次劑量往往不足以抑制戒斷症狀，但亦不應超過30毫克，如果症狀沒有被壓制，或症狀再度出現，可以提高美沙冬之劑量。當患者生理上依賴高劑量之美沙冬，可能需要超過上述劑量。第一天之總劑量不可超過40毫克，除非清楚地於文件上載明，40毫克美沙冬仍不足以壓制該病患之戒斷症狀。

每天單次或分次投予40毫克美沙冬，通常可以穩定持續兩至三天，隨後美沙冬之劑量通常會逐漸減少。美沙冬劑量減少的速度會依不同病患而定，美沙冬的劑量可每天減少或每兩天時間減少一次，但服用量還是應維持充足，使戒斷症狀可保持在可容忍的程度。

對於住院病患，每天減少20%之劑量應可容忍，僅會造成稍許的不適。在非住院的病患，可能需要較長的時間。假如美沙冬使用超過180天，雖然原先的目標及意圖可能是完全的戒斷，應該被視為是從戒毒治療轉換成替代療法。

（二）替代療法

在替代治療過程中，美沙冬的起始劑量，應該要能控制類鴉片物質停藥後產生之戒斷症狀，但是不能高至引起鎮靜作用、呼吸抑制或急性中毒的其他反應。重要的是，起始劑量應依新個案之狀況調整到可忍受的劑量。如果病患接受替代療法時，是一個海洛因的高量使用者，可以在4到8小時後，給予一個起始單次劑量20毫克，或30毫克，如果病患接受替代療法時，已有一段時間幾乎沒有使用類鴉片物質（例如：病患最近才從監獄或其他監禁機構釋放），起始劑量也許必須減半。如有任何疑慮，應該使用更小的劑量，其後應小心觀察病患，如果戒斷症狀很難過，需要時可增加劑量。如有第一天之劑量必須超過40毫克的情形，醫師應在病歷上記錄，任何偏離被許可的劑量、使用頻率或使用條件，亦應詳實記錄。其後劑量應依個案調整，並要求病患定期回診。

【臨床前資料(依文獻記載)】致癌性、致突變性、生殖力的損傷

致癌性—B6C2F1小鼠及Fischer 344大鼠，在日常飲食中給予兩種劑量的鹽酸美沙冬所作之致癌性評估結果，已曾經被發表過。實驗鼠每天分別服用15毫克/公斤或60毫克/公斤兩種劑量之美沙冬兩年，這些劑量大約是一個人以體表面積為基礎(毫克/平方米)之口服劑量每天120毫克的0.6和2.5倍。結果發現服用劑量每天為15毫克/公斤之雌鼠，其腦垂體腺瘤有顯著的增加，但劑量為每天60毫克/公斤之群組，則沒有同樣的情形。在相同的試驗條件下，並沒有清楚的證據顯示雄鼠發生腫瘤機率有增加之現象。由於在高劑量時雄鼠減少進食，雄性大鼠以每天服用16毫克/公斤和28毫克/公斤的美沙冬兩年進行試驗。這些劑量大約是一個人以體表面積為基礎之口服劑量每天120毫克的1.3及2.3倍。相對的，雌性大鼠每天服用46毫克/公斤或者88毫克/公斤的美沙冬兩年，這些劑量大約是一個人以體表面積為基礎之口服劑量每天120毫克的3.7及7.1倍。在此試驗條件下，也沒有清楚的證據顯示，雄性或雌鼠發生腫瘤機率有增加之現象。

致突變性—有很多報告報導有關美沙冬可能的基因毒性。美沙冬在Drosophila菌使用feeding and injection之方法測試，對於是否會造成染色體斷裂和分離及性聯隱性致死基因突變時，顯示陰性結果。相反的，美沙冬在活體老鼠顯性致死基因及在活體內哺乳動物的精子染色體變異測試，檢測結果為陽性。另外，美沙冬在E.coli之DNA修補系統，Neurospora crassa及老鼠淋巴腺瘤突變分析檢測亦為陽性。

生殖力—人類男性的生殖功能在使用美沙冬後可能會被降低，射精量和精囊及前列腺分泌的減少也曾經被報告。另外，在血清中睪丸酮濃度及精子活動力降低，精子形態方面的異常也都曾被報告。已經發表的動物研究提供更多的數據顯示，使用美沙冬會改變雄性動物的生殖功能。美沙冬也會讓雄性小鼠及大鼠之性副器官及睪丸顯著退化。其他的數據也已經被報導表示，雄性大鼠使用美沙冬一天一次連續三天，會增加胚胎致死率及新生兒死亡率。

美沙冬在大鼠或兔子的試驗模式中並未顯示有導致畸胎之情形。然而在大量給藥後，在天竺鼠、倉鼠及小鼠卻有。曾有報導指出，倉鼠在孕期的第8天單次皮下注射美沙冬31-185毫克/公斤（31毫克/公斤大約相當於是一個人以體表面積為基礎之口服劑量每天120毫克的2倍），造成每胎胎兒數目之減少及胎兒發生先天性畸形百分比之增加。大部分的試驗劑量也造成母體之死亡。在另外之研究中，小鼠在孕期的第9天單次皮下注射美沙冬22-24毫克/公斤（大約相當於是一個人以體表面積為基礎之口服劑量每天120毫克），也發生11%的腦部畸形胎兒。然而，在大鼠孕期的第6-15天與兔子孕期的第6-18天，給予美沙冬口服劑量高達40毫克/公斤（大約相當於是一個人以體表面積為基礎之口服劑量每天120毫克的3及6倍）卻均未見到有任何影響。

【對懷孕病患之特別考慮(依文獻記載)】懷孕病患接受替代治療應謹慎小心。如果必須持續以美沙冬治療，美沙冬之劑量應儘可能保持在低劑量。醫師必須確認懷孕病患已完全認知美沙冬對孕婦本身或者腹中胎兒可能存在之危險。

【特別的限制(依文獻記載)】目前沒有足夠的臨床研究證明美沙冬用於治療18歲以下病患之安全性和療效。除非父母或法定代理人出具同意書，否則不應使用於18歲以下之青少年。

包裝規格：1000毫升以下塑膠瓶裝

貯存方式：於緊密避光容器，30℃以下貯存。

委託者及地址：行政院衛生署食品藥物管理局管制藥品製藥工廠 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