

阿華吩坦尼注射液

衛部藥輸字第 026522號

【劑型】

注射液。
無菌、無防腐劑的等張水溶液。每毫升所含的 alfentanil hydrochloride 相當於 0.5 mg 的 alfentanil。
賦形劑，請見【賦形劑明細】

【臨床特性】
【適應症】

短效麻醉性止痛劑及麻醉誘導劑。

【說明】

- 麻醉誘導劑。
- 短時間 (注射) 或長時間 (注射再以增量或輸注方式補給) 手術時全身或局部麻醉的麻醉鎮痛劑。
由於 Alfentanil-hameln 作用快而且藥效短，因此很適合作為短程及門診手術時的麻醉鎮痛劑。稍微增加 Alfentanil-hameln 的劑量或調整輸注速率即可克服手術過程中疼痛的刺激，因此也適合作為中、長程手術過程中的鎮痛補充劑。

【用法用量】

本藥限由醫師使用。
劑量因人而異，需考量年齡、體重、生理狀況、病情、併用藥品種類、手術及麻醉方式等因素。老年人及體弱病人的初次劑量必須減量，但小孩則需增量。病患對初次劑量的反應，可作為以後補充劑量的參考。
建議麻醉前先靜脈注射少量抗膽鹼藥物 (anti-cholinergics) 以避免心跳過慢。

1. 作為誘導劑

一次靜脈注射給與 $\geq 120 \mu\text{g}/\text{Kg}$ ($17 \text{ ml}/70 \text{ Kg}$) 的 Alfentanil-hameln 可催眠並止痛，病人可完全放鬆肌肉並維持良好的心血管穩定狀態。

2. 短時間手術及門診病患

低劑量 Alfentanil-hameln 最適合小型、過程短暫且疼痛的手術及門診病患，但仍須密切觀察並備有急救設備。
10分鐘內即可完成的手術，一次靜脈注射 $7 \sim 15 \mu\text{g}/\text{Kg}$ ($1 \sim 2 \text{ ml}/70 \text{ Kg}$) 即可。如手術時間超過 10分鐘，每 10~15分鐘或視情況需要再加一劑 $7 \sim 15 \mu\text{g}/\text{Kg}$ ($1 \sim 2 \text{ ml}/70 \text{ Kg}$)。

當劑量低於 $7 \mu\text{g}/\text{Kg}$ ($1 \text{ ml}/70 \text{ Kg}$) 且緩慢注射時，大多數病人尚可維持自然呼吸，建議之後增加的量應維持在 $3.5 \mu\text{g}/\text{Kg}$ (即 $0.5 \text{ ml}/70 \text{ Kg}$)。

Droperidol 或 benzodiazepine 最好不要用於門診病人，因為這些藥物會延遲甦醒時間。門診病患手術最佳的用藥組合包括抗膽鹼藥物、短效睡眠誘導劑、Alfentanil-hameln 及 $\text{N}_2\text{O}/\text{O}_2$ 氣體。

如手術後有噁心發生，此為短暫現象，用傳統方法就可以很容易的控制住。

3. 中長時間的手術

藥物的初次劑量與手術預期時間的配合如下：

| 手術時間 (分鐘) | Alfentanil-hameln 靜脈注射一次給藥劑量 | |
|-----------|------------------------------|---------------------------|
| | $\mu\text{g}/\text{Kg}$ | $\text{ml}/70 \text{ Kg}$ |
| 10~30 | 20~40 | 3~6 |
| 30~60 | 40~80 | 6~12 |
| >60 | 80~150 | 12~20 |

當手術時間較長或較具侵犯性，必須持續給與鎮痛處置：

- 需要時每次可再給予 Alfentanil-hameln $15 \mu\text{g}/\text{Kg}$ ($2 \text{ ml}/70 \text{ Kg}$) (但手術的最後 10分鐘勿再給 Alfentanil-hameln，以免造成手術後呼吸抑制)。
- 亦可以靜脈輸注 Alfentanil-hameln $1 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ (相當於 $0.14 \text{ ml}/70 \text{ Kg}/\text{min}$) 之速率給藥，但手術結束前 5~10分鐘必須停止。

較疼痛的階段可如上述以分次補充或暫時性加快輸注速率克服。

如果手術過程中沒有使用 $\text{N}_2\text{O}/\text{O}_2$ 或其它吸入性麻醉劑，則必須增加 Alfentanil-hameln 的維持劑量。

4. 長時間的手術

對長時間的手術，特別是必須很快摘除吸入性麻醉劑的管子時，Alfentanil-hameln 可以當作麻醉時的鎮痛成分。依個人情況給與適當的靜脈注射初次劑量，再視手術過程及病人實際情況隨時調整輸注的速率，即可達到切實的鎮痛效果及維持良好的自律情況。

【禁忌症】

對本品成分或鴉片類藥物無法耐受者。

【警語及注意事項】

如同所有的強效鴉片類藥物：

呼吸抑制

呼吸抑制與劑量有關，而這種現象可用專一性的鴉片類拮抗劑消除 (如：naloxone)。然而，額外劑量的專一性鴉片類拮抗劑可能是必須的，因為呼吸抑制的時間可能會比鴉片類拮抗劑的作用時間長。深度麻醉伴隨的顯著呼吸抑制與意識不清，於手術後期間仍可能持續或復發。因此，仍需小心觀察病人的反應。應準備好復甦設備及鴉片類拮抗劑。麻醉期間的換氣過度可能會改變病人對二氧化碳的反應，進而影響手術後的呼吸。

肌肉僵直

誘導麻醉時可能會引起肌肉僵直 (包括胸壁肌肉僵直)，下列方法可避免此現象的發生：

- 減緩靜脈注射速率 (適用於 Alfentanil-hameln 劑量較低時)。
 - 先行給予 benzodiazepine 類藥物。
 - 使用肌肉鬆弛劑。
- 可能會發生非癱瘓性 (肌) 陣攣運動。

心臟異常

當施用的抗膽鹼藥物不足，或 Alfentanil-hameln 與非迷走神經性肌肉鬆弛劑併用時，可能會發生心跳減緩及偶發性心臟收縮不全。Atropine 可用以治療心跳減緩。

特殊使用狀況

如同其他鴉片類藥物，Alfentanil-hameln 可能會誘發低血壓，尤其是血液容積過少的病人。應採取適當的措施以維持穩定的動脈血壓。

複合性大腦併發症病人要避免急性靜脈注射 (rapid bolus injection) 鴉片類藥物，因為此類病人的平均動脈血壓會暫時減少，偶而會併發短時間的大腦灌注壓力減少。

長期接受鴉片類藥物治療或曾濫用鴉片類藥物的病人可能需要較高的 Alfentanil-hameln 劑量。

建議要降低老年人及體弱病人的劑量。病人有下列任何情況：不能控制的甲狀腺功能不足、肺部疾病、呼吸量降低、酗酒、肝功能或腎功能不全時，要小心調整病人的 Alfentanil-hameln 劑量。此類病人也可能需要延長手術後的監視時間。

【交互作用】
改變 alfentanil 效用的藥物

藥物如：barbiturates、benzodiazepines、精神安定劑、鹵素氣體和其它非專一性中樞神經系統抑制劑 (如酒精) 可能會加強鴉片類藥物的呼吸抑制作用。

當病人曾服用過此類藥物，其所需的 Alfentanil-hameln 劑量會較以往少。同樣地，給予 Alfentanil-hameln 之後要降低其它中樞神經系統抑制劑的劑量。

Alfentanil 主要是經由人體 cytochrome P450 3A4 酵素代謝。體外試驗顯示其強效的 cytochrome P450 3A4 酵素抑制劑 (如 ketoconazole、itraconazole、ritonavir) 可能也會抑制 alfentanil 的代謝。現有的人類藥物動力學資料顯示

fluconazole、voriconazole、erythromycin、diltiazem 及 cimetidine (已知的 cytochrome P450 3A4 酵素抑制劑) 可能會抑制 alfentanil 的代謝。如此可能會增加呼吸抑制延長或延遲的危險性。併用此類藥物須特別的病人照護及觀察。如有特別狀況，可能須降低 Alfentanil-hameln 的劑量。

建議在進行任何手術或麻醉前的兩個星期，要停用 MAO 抑制劑。然而，有數個報告指出，接受 MAO 抑制劑的病人在手術或麻醉過程期間使用 Fentanyl (一種與 Alfentanil-hameln 類似的鴉片類藥物) 並沒有發生任何問題。

Alfentanil 對其他藥物代謝的影響

與 Alfentanil-hameln 併用時，propofol 的血中濃度會增加 17%。併用 alfentanil 和 propofol 時，可能需要降低 Alfentanil-hameln 的劑量。

【懷孕及哺乳】
懷孕

雖然在動物實驗並沒有發現畸形或急性胎毒效應，但目前仍然沒有足夠的數據可用以評估對人類的任何有害作用 (見【臨床前安全性數據】欄)，因此孕婦於給藥前應做審慎的利弊評估。

在分娩 (包括剖腹生產) 的過程不建議靜脈注射本品，因為 Alfentanil-hameln 會穿過胎盤，且胎兒的呼吸中樞對鴉片類藥物較敏感。如於分娩時使用 Alfentanil-hameln，應備妥輔助呼吸設備供母嬰需要時使用。鴉片類藥物的拮抗劑應事先為胎兒備妥。鴉片類藥物拮抗劑的半衰期可能比 alfentanil 的半衰期短，因此多劑投與鴉片類藥物拮抗劑可能是必要的。

哺乳

Alfentanil-hameln 會分泌到乳汁中，因此，在 Alfentanil-hameln 給藥後的 24 小時內不要授乳或喂哺擠出的母乳。

【對駕駛及操作機械能力的影響】

因個人對藥物的反應差別極大，給與 Alfentanil-hameln 後，需經過一段足夠的恢復時間才可以再繼續從事開車及操作機械等工作。建議病患在授予 Alfentanil-hameln 後至少 24 小時內不要駕駛或操作機械。

【不良反應】

本節為不良反應。不良反應是對已取得的不良事件資訊進行綜合性評估後，認為與 alfentanil injection 的使用具有相關性者。Alfentanil injection 與不良反應的因果關係不能建立在個案情況下。此外，因為臨床試驗的執行條件迥異，某藥品臨床試驗中觀察到的不良反應發生率不能與另一個藥品臨床試驗直接相比，這可能無法反映在臨床實務中觀察到的發生率。

臨床試驗數據

以 1157 位受試者所參加的 18 個臨床試驗評估 alfentanil injection 的安全性。alfentanil injection 被當作短期、中期和長期手術的局部和全身麻醉的麻醉誘導劑或止痛/麻醉輔助劑。這些受試者至少服用一劑 alfentanil injection 並以此提供安全性數據。在這些試驗中，接受 alfentanil injection 治療的受試者，通報率 $\geq 1\%$ 的藥物不良反應列於表 1。

表 1. 18 個臨床試驗中，接受 alfentanil injection 治療的受試者，通報率 $\geq 1\%$ 的藥物不良反應

| 系統 / 器官分類 | alfentanil injection (n=1157) |
|----------------------|-------------------------------|
| 不良反應 | % |
| 精神異常 | |
| 心情愉快 | 1.8 |
| 神經系統異常 | |
| 運動異常 | 7.9 |
| 頭昏眼花 | 2.4 |
| 鎮靜 (嗜睡) | 1.5 |
| 運動困難 | 1.4 |
| 眼睛異常 | |
| 視覺模糊 | 1.1 |
| 心臟異常 | |
| 心搏過慢 | 5.4 |
| 心搏過快 | 1.0 |
| 血管異常 | |
| 低血壓 | 4.1 |
| 高血壓 | 2.2 |
| 血壓降低 | 1.3 |
| 血壓增加 | 1.0 |
| 呼吸、胸及縱膈異常 | |
| 窒息 | 8.6 |
| 胃腸異常 | |
| 噁心 | 17.0 |
| 嘔吐 | 14.0 |
| 肌肉骨骼和結締組織異常 | |
| 肌肉僵直 | 3.1 |
| 一般異常及使用部位狀況 | |
| 疲勞 | 2.0 |
| 寒顫 | 1.8 |
| 注射部位疼痛 | 1.6 |
| 受傷、中毒和操作上的併發症 | |
| 操作疼痛 | 1.1 |

在 18 個臨床試驗中，接受 alfentanil injection 治療的受試者，發生率 <1% 的其它藥物不良反應列於表 2。

表 2.18 個臨床試驗中，接受 alfentanil injection 治療的受試者，通報率 <1% 的藥物不良反應

| <u>系統 / 器官分類</u> <u>不良反應</u> | |
|---------------------------------|----------------------|
| 精神異常 | 呼吸、胸及縱膈異常 |
| 躁動 | 支氣管痙攣 |
| 哭泣 | 打嗝 |
| | 高碳酸血症 |
| 神經系統異常 | 喉頭痙攣 |
| 頭痛 | 鼻出血 |
| 困倦 | 呼吸抑制 |
| 對刺激沒有反應 | |
| | 皮膚和皮下組織異常 |
| 心臟異常 | 過敏性皮膚炎 |
| 心律不整 | 多汗 |
| 心跳速度減慢 | 瘙癢 |
| | 一般異常及使用部位狀況 |
| 血管異常 | 疼痛 |
| 靜脈疼痛 | |
| | 受傷、中毒和操作上的併發症 |
| | 術後意識混亂 |
| | 術後躁動 |
| | 呼吸道麻醉併發症 |
| | 神經性麻醉併發症 |
| | 操作上的併發症 |
| | 氣管插管併發症 |

上市後數據

Alfentanil injection 在上市後使用經驗期間，首次被認定為藥物不良反應的不良事件列於表 3。所列之頻率係根據下列的習慣來定義：

| | |
|-----|----------------------|
| 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) |

在表 3：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. Alfentanil injection 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 | 心臟異常 |
| 極罕見 | 極罕見 |
| 過敏反應 (包括過敏性反應、類過敏性反應及蕁麻疹) | 呼吸、胸及縱膈異常 |
| | 極罕見 |
| | 呼吸停止、呼吸抑制 ^b 、咳嗽 |
| 精神異常 | 皮膚及皮下組織異常 |
| 極罕見 | 極罕見 |
| 失去方向感 | 紅斑、疹 |
| 神經系統異常 | 一般異常及使用部位狀況 |
| 極罕見 | 極罕見 |
| 失去意識 ^a 、抽搐、肌陣攣 | 發熱 |
| 眼睛異常 | ^a 術後期間 |
| 極罕見 | ^b 包括致命結果 |
| 瞳孔縮小 | |

兒科族群

除以下情形外，兒科族群不良反應的頻率、種類、嚴重度預估與成人相似。在新生兒，觀察到發生中至重度的肌肉僵直的頻率較高。尤其是在 alfentanil injection 高劑量或快速靜脈注射的情況下，嚴重的肌肉僵直、抽搐可能發生，亦可能伴隨短暫換氣不良。

【過量】

症狀

Alfentanil-hameln 使用過量會造成其藥理作用延長。可能發生呼吸抑制，其個案嚴重程度可從呼吸遲緩到呼吸暫停不等。

治療

當發生換氣不足或呼吸暫停時，要給與氧氣及呼吸輔助或視情況控制其呼吸。可給與專一性鴉片類藥物拮抗劑控制呼吸抑制的現象。不排除使用其它更迅速的處理措施。呼吸抑制的持續時間可能會較拮抗劑的作用時間長；因此可能需要再另外給予拮抗劑。

如果呼吸抑制伴有肌肉僵直的現象，靜脈注射神經肌肉阻斷劑可加速輔助或控制呼吸。

須密切觀察病人，並注意維持體溫及適時補充液體。如低血壓情況嚴重或持續時，應考量是否為血液容積過少，且如果狀況持續，須適當地靜脈注射液體。

【藥理特性】

【藥效學特性】

藥效分類：鴉片類麻醉劑。ATC code: N01AH02

【作用機轉】

Alfentanil 是一種強效、快速的短效麻醉性止痛劑，其化學結構與 fentanyl 類似。

【藥效作用】

Alfentanil 在靜脈注射給藥後，藥效會立即產生。以達到相同止痛效果的劑量做比較，alfentanil 開始發揮藥效的時間比 fentanyl 快四倍，而且在 1~2 分鐘之內即產生最大的止痛效果及呼吸抑制作用 (morphine 需要 30 分鐘)。

Alfentanil 作用時間的長短與劑量有明顯的相關性，其相同止痛劑量的作用時間約只有 fentanyl 的 1/3。若要維持 60 分鐘以上的止痛作用，以靜脈輸注的方式給藥較為合適。Alfentanil 對呼吸速率及肺泡換氣的抑制時間比 fentanyl 短；alfentanil 的止痛時效在大致上都比抑制呼吸的時效長。通常隨著劑量的增加，alfentanil 的呼吸抑制程度與時間也會隨著提高。

以高劑量 (>120 µg/Kg) 給藥時，alfentanil 可誘導睡眠並可當作麻醉的引導劑。這種引導作用是安穩、無痛而且在插管時不會有心臟血管及內分泌方面的刺激效應。

Alfentanil 的安全範圍極廣，大鼠最低止痛劑量的 LD₅₀/ED₅₀ 在 alfentanil、pentidine、morphine 及 fentanyl 分別為 1080、4.6、69.5 及 277。

與其他鴉片類止痛劑相同，視給藥速率與劑量而定，alfentanil 可能會引起肌肉僵直以及欣快感、瞳孔縮小與心跳減慢。

即使以 200 µg/Kg 的劑量給藥，alfentanil 也不會造成顯著提升體內的組織胺濃度或組織胺釋放相關之臨床表徵。

使用 alfentanil 後，病人甦醒通常迅速而安穩，而且很少有術後的噁心、嘔吐現象發生。

專一性的鴉片類藥物拮抗劑可逆轉 alfentanil 的所有作用。

【藥物動力學特性】

Alfentanil 是一種具有 µ 受器促效作用的合成鴉片類藥物，僅能用於靜脈注射。

分布

Alfentanil 的連續分布半衰期為 0.4~2.2 分鐘和 8~32 分鐘。由於離子化的比例低 (在 pH=7.4 時僅有 11%)，因此造成其快速但少量的組織分布。Alfentanil 的分佈體積為 1.27~4.81L (中央腔室的分佈體積) 及 12.1~98.2L (穩定態的分佈體積)。Alfentanil 的血漿蛋白結合率約為 92%。

代謝

Alfentanil 主要由肝臟代謝。尿液中僅能測到 1% 的原型 alfentanil。其代謝產物沒有活性，有 70~80% 由尿液排出。

排除

Alfentanil 在靜脈注射後會迅速排除。最終排除半衰期為 83~223 分鐘。40 歲以下受試者的血漿清除率平均為 356ml/min，40 歲以上每增十歲，下降約 8%。以靜脈輸注達到血中濃度的穩定狀態時，其排除半衰期即維持不變。停止給藥後，病人能迅速地甦醒且少有麻醉後噁心、嘔吐現象。

特殊族群

兒科病人

新生兒的蛋白質結合率為 75%，兒童則增加為 85%。Alfentanil 用於兒童的藥物動力學資料有限。Alfentanil 由 CYP3A4 代謝。CYP3A4 的活性在新生兒是低的，在出生後一個月大時增加到成人濃度的 30~40%。在六個月大 CYP3A4 活性時達 45%，在 12 月大時達 80%，約 6 歲時達成人濃度。

新生兒的血中清除率大約為 7.2±3.2 mL/kg/min，而 4.5 至 7.75 歲的兒童則為 4.7±1.7 mL/kg/min。新生兒在穩定狀態的分佈體積為 1230±520 mL/kg，兒童則為 163.5±110 mL/kg。新生兒的半衰期為 146±57 分鐘，兒童則為 40.2±8.9 分鐘。

肝功能不全

單次靜脈注射 50 µg/kg 的劑量後，相較於控制組，肝硬化病人的最終半衰期會有顯著的延長。肝硬化病人的 alfentanil 游離態部分會增加至 18.5% (控制組則為 11.5%)。此游離態部分增加伴隨著清除率減低 (由控制組的 3.06 mL/min/kg 至肝硬化病人的 1.60 mL/min/kg) 會導致藥效更加延長和明顯 (見【警語和注意事項】)。

腎功能不全

腎功能不全患者和健康控制組的游離態分佈體積和清除率皆相同。腎功能不全患者的 alfentanil 游離態部分會增加為 12.4~19% (控制組則為 10.3~11%)。這可能會導致 alfentanil 的臨床作用增加 (見【警語和注意事項】)。

【非臨床資訊】

臨床前效應的觀察僅發生於使用劑量顯著超過最大人類劑量時，因此其與臨床使用的相關性極小。

曾以一連串的非臨床安全性研究測試 alfentanil，其中包括：小鼠、大鼠、天竺鼠及狗的靜脈注射單次劑量毒性；狗及大鼠靜脈注射長達一個月的多劑量毒性；測試大鼠生育力及一般生殖表現的靜脈注射生殖研究；大鼠及兔子的致畸胎毒性及胚胎毒性和大鼠出生前後/出生後的生殖力。曾於離體及活體研究評估其致遺傳突變性，包括：沙門氏傷寒桿菌的離體點和/或基因突變研究及測試大鼠染色體畸變的活體微核體評估和雌性小鼠的主要致死試驗。某些評估動脈注射的特殊研究亦曾評估組織胺的釋出及溶血。

單次及多劑量毒性、生殖、致基因突變性和特殊研究所得的結果顯示，alfentanil 有良好的耐受性且與動物 ED₅₀ 值及各種預期的臨床劑量給藥計劃相比有廣泛的安全範圍。一般而言，這些動物模型所觀察到的毒性及死亡率係與高毒性劑量有關 (該劑量超過臨床治療劑量的建議區間 (2.6 至 8.3 倍))，或為該藥物加強藥理活性的次發性作用。

【劑劑特性】

【賦形劑明細】

氯化鈉、0.1N 鹽酸及注射用水。

【配伍禁忌】

Alfentanil-hameln 注射液不能和其它藥品混合。

必要時，Alfentanil-hameln 可混合氯化鈉或葡萄糖靜脈輸注溶液。這種稀釋液可置於塑膠輸注裝置內。溶液要在製備後的二十四小時內用完。

【架貯期】

36 個月。

【貯存】

貯存於 25°C 或以下。

置於兒童不及之處。

【包裝】

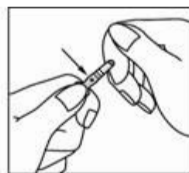
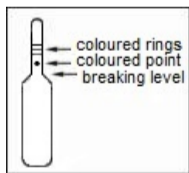
2 毫升安瓿裝。

100 支以下盒裝。

【安瓿開啟方法】

開瓶請戴手套。

意外的皮膚接觸請以水沖洗接觸的部位。



1. 用大拇指和食指握住安瓿，不要握到安瓿上端。



2. 另一隻手的食指置於安瓿瓶頸的下方，大拇指按在彩色點上與彩色環平行。



3. 握緊安瓿並用力折斷安瓿的上端。

製造廠：hameln pharmaceuticals gmbh

地址：Langes Feld 13, 31789 Hameln, Germany

藥商：衛生福利部食品藥物管理署管制藥品製藥工廠

地址：臺北市南港區忠孝東路六段 467 號地下一層

版本：2015 年 9 月版

2015 年 6 月初版