



核准日期：2006 年 09 月 12 日

修改日期：2006 年 11 月 13 日

2007 年 03 月 28 日

2008 年 07 月 14 日

2010 年 03 月 25 日

2011 年 03 月 02 日

2011 年 04 月 29 日

2011 年 09 月 05 日

2013 年 12 月 09 日

2015 年 10 月 19 日

2015 年 11 月 07 日

2016 年 03 月 21 日

2016 年 05 月 18 日

2016 年 05 月 30 日

2016 年 07 月 05 日

2017 年 03 月 10 日

2017 年 09 月 25 日

2018 年 04 月 17 日

2019 年 03 月 25 日

2019 年 04 月 19 日

2019 年 06 月 13 日

2019 年 06 月 24 日

2020 年 04 月 07 日

2020 年 06 月 24 日

2020 年 09 月 17 日

芬太尼透皮贴剂说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警示语

滥用的可能性

本品含有芬太尼，是一种阿片受体激动药，可能的滥用方式与其他阿片受体激动药相似，可发生合法或违法药物滥用。本品滥用或有意错用可能导致药物过量和/或死亡。阿片类药物滥用高风险者包括有药物滥用史的个人或家族（包括药物或酒精的滥用或成瘾）或精神病史者（如重症抑郁）。医生开具阿片类药物前，应评价患者发生阿片类药

物滥用或成瘾的临床风险，并在治疗期间对所有患者发生的误用、滥用和成瘾体征进行常规监测。

呼吸抑制和死亡

使用本品可能发生呼吸抑制和死亡，即使按推荐的剂量给药并且没有误用或滥用。选择合理剂量及剂量调整很重要，本品只能由在使用强阿片类药物治疗慢性疼痛方面有经验的医生处方。在危及生命的呼吸抑制风险显著升高的情况下应禁用本品，包括用作按需治疗的镇痛药、急性疼痛和手术后疼痛。应监测患者呼吸抑制，尤其在初始给药后的前两次给药期间和增加剂量后。

贴剂转移所带来的意外暴露

非使用者与患者共用床铺或亲密身体接触，可能导致本品意外转移到非使用者的皮肤上（尤其是儿童），进而对非使用者造成阿片类药物过量。应告知患者如果意外发生贴剂转移，应立即从非使用者的皮肤上去除被转移的贴剂。

细胞色素 P450 3A4 抑制剂

本品与所有细胞色素 P4503A4 抑制剂合用可导致芬太尼血药浓度升高，从而增加或延长药物不良反应，并可能引起致死性呼吸抑制。对合并使用本品与 CYP3A4 抑制剂的患者进行监测。

热暴露

本品用药部位和周围区域不得直接暴露于外部热源，例如加热垫或电热毯、加热灯或烤灯、日光浴、热水浴、桑拿浴、热管和热水床。热暴露可导致芬太尼吸收增加，已有因热暴露引起患者药物过量和死亡的报告。使用本品的发热患者或剧烈运动导致体温升高的患者也具有芬太尼暴露量增加的风险，可能需调整用药剂量以免发生药物过量和死亡。

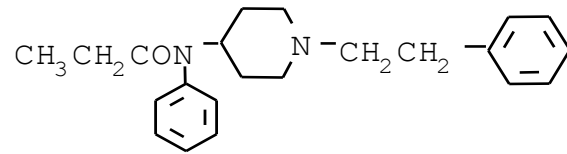
【药品名称】

通用名称： 芬太尼透皮贴剂
商品名称： 多瑞吉®
英文名称： Fentanyl Transdermal Patches
汉语拼音： Fentaini Toupitieji

【成份】

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

化学结构式：



分子式： C₂₂H₂₈N₂O

分子量： 336.46

辅料：聚酯/乙烯-醋酸乙烯共聚物、聚丙烯酸酯粘合剂、硅化聚酯

【性状】

本品应为圆角长方形半透明的薄膜贴剂，背面印有品名及释放速率字样。

【适应症】

本品用于治疗中度到重度慢性疼痛以及那些只能依靠阿片样镇痛药治疗的难消除的疼痛。

【规格】

本品有 4 种规格： 12μg/小时¹， 2.1mg/贴

25μg/小时， 4.2mg/贴

50μg/小时， 8.4mg/贴

75μg/小时， 12.6mg/贴

芬太尼的释放速率 (μg/小时)	贴剂的尺寸 (cm ²)	贴剂芬太尼的含量 (mg)
12.5	5.25	2.1
25	10.5	4.2
50	21	8.4
75	31.5	12.6

¹最小规格的实际释放速率为 12.5μg/小时。

【用法用量】

本品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。应使用最低有效剂量。

初始剂量选择

本品的初始剂量应依据患者目前使用阿片类药物的情况而定。建议本品用于阿片耐受患者。同时对患者目前的一般情况和医疗状况综合考虑，包括：体型、年龄、与阿片类药物的耐受性有关的乏力程度。

未使用过阿片类药物的患者：

本品用于此类患者的临床经验有限。当适用本品的此类患者使用时，建议使用低剂量的阿片类药物进行剂量调整直至达到与规格为 12µg/小时或 25µg/小时的本品等效，随后转换为规格为 25µg/小时的本品。如有需要，可进行剂量调整，调整幅度为 25µg/小时，依据镇痛需要来补足剂量，以达到最低的适合剂量。

阿片类药物耐受的患者：

从口服或非胃肠道给阿片类药物转变为使用本品，应遵循以下步骤：

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本品剂量。通过计算得到的 24 小时吗啡剂量使用此表推算本品的剂量。
4. 如有需要，可进行剂量调整，调整幅度为 12µg/小时或 25µg/小时，依据镇痛需要来补足剂量，以达到最低的适合剂量。

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）**
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）
二乙酰吗啡	5	60
度冷丁	75	-
可待因	130	200
丁丙诺啡	0.4	0.8（舌下含服）
曲马多	100	120

* 基于药物单次肌注剂量与吗啡相对效价的研究。口服推荐剂量来自于非胃肠道途径向口服途径的转换。

** 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。

参考文献：摘自 Foley KM. 癌痛的治疗。NEJM1985; 313 (2): 84-95. N Engl J Med 1985;313(2):84-95 and McPherson ML.Introduction to opioid conversion calculations.In: Demystifying Opioid Conversion Calculations: A Guide for Effective Dosing.Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010:1-15.

表 2：根据吗啡每日口服剂量折算出的本品推荐剂量*

24 小时口服吗啡剂量 (mg/24h)	本品剂量 (µg /h)
<135 (成人患者)	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本品。	

在首次使用本品至镇痛作用开始起效期间，应逐渐停止先前使用的镇痛药。

对于首次接受阿片类药物治疗以及对阿片类药物耐受的患者，不能在使用本品后的 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。由于临床原因，患者可能需要短效镇痛药。满足此目的的药物为非阿片类镇痛药（如：对乙酰氨基酚、乙酰水杨酸盐、非甾体抗炎药）和吗啡样药物（应避免那些具有部分激动或拮抗作用的产品）。

剂量的调整及维持治疗

一般情况 - 每 72 小时更换一次贴剂。 - 如果在 72 小时前需要更换贴剂（例如，贴剂脱落），在其它皮肤部位贴敷相同规格的贴剂。这可能导致血清浓度升高（参见药代动力学特征），因此应密切监测患者。 - 当剂量大于 75µg/h 时，可以使用一片以上的本品贴剂。 - 在治疗期间任意时间点，患者可能定时需要短效镇痛药，以缓解“突发性”疼痛。在本品剂量超过 300 µg/h 时，一些患者可能需要额外的或改变阿片类药物的用药方法。
首次使用贴剂 - 在首次使用期间，如果镇痛不足： - 在 48 小时后更换相同剂量的本品贴剂 或者 - 在 72 小时后使用新的贴剂时增加剂量（参见下文的剂量调整）。
剂量调整 - 根据其它镇痛药的日剂量均值，视个体情况调整剂量，直至在镇痛效果与耐受性之间达到平衡。 - 剂量调整幅度通常为 12µg/h 或 25 µg/h，但同时应考虑是否需要其它镇痛药治疗（口服吗啡 45/90 mg/天≈本品 12/25 µg/h）及患者的疼痛状态。 - 剂量增加后，患者可能需要 6 天时间才能在新的剂量水平达到平衡。因此，增加剂量后，患者在进一步增加剂量之前应使用 2 次较高剂量贴剂，每次贴敷 72 小时。
维持治疗 上文“一般情况”部分所述的原则在维持治疗期间适用。

治疗的终止

去除本品贴剂后，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。这是因为去除本品贴剂后，芬太尼浓度逐渐降低。血清芬太尼浓度下降 50% 大约需要 20 小时甚至更长。一般来说，任何阿片类镇痛药都应逐步停药。在对阿片类药物有身体依赖性的患者中，已有快速停用阿片类镇痛药后出现严重戒断症状和不受控制的疼痛的报告。

一些患者在更换药品或剂量调整时可能出现阿片类药物戒断症状。表 2 不得用于从本品至其它疗法的转换，以避免因过高估计新镇痛药的剂量而可能造成用药过量。

使用/处理和处置说明

使用和更换贴剂

- 记录使用贴剂的日期和时间，以便提醒自己何时需要更换贴剂
- 每片贴剂中所含药物足以维持 3 天（72 小时）。
- 每三天更换一次贴剂。

- 在使用新贴剂之前，请先去除旧贴剂。
- 始终在每 3 天（72 小时）的相同时间更换贴剂。
- 如果使用一片以上的贴剂，应同时更换所有贴剂。

贴剂使用部位

- 不要连续两次在同一位置使用贴剂。
- 本品应在躯干或上臂未受刺激及未受照射的平整皮肤表面贴用。

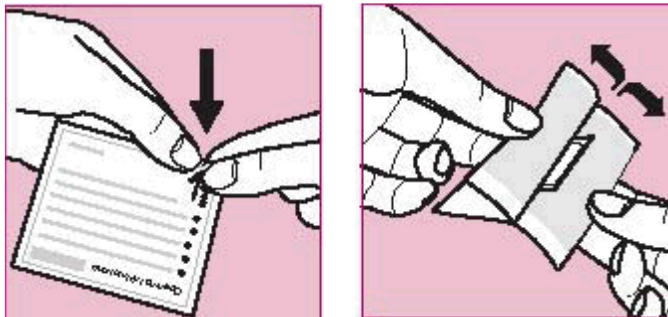
贴用贴剂

第 1 步：皮肤准备

- 如有毛发，应在使用前剪除（勿用剃须刀剃除）。
- 在使用本品前可用清水清洗贴用部位，不能使用肥皂、油剂、洗剂或其它可能会刺激皮肤或改变皮肤性状的用品。
- 在使用本贴剂前皮肤应完全干燥。使用前应对贴剂进行检查。

第 2 步：打开保护袋

- 本品应在打开铝塑复合袋后立即使用。
- 从保护袋中取出贴剂时，请先沿密封条的边缘找到预先切割的缺口（在贴剂标签上有箭头标示）。
- 将保护袋在切口处折叠，然后小心撕开保护袋材料。
- 检查贴剂是否有损坏。不能将贴剂切割或以任何其它方式损坏。
- 像打开一本书一样翻开袋口，沿着两侧进一步打开保护袋。
- 贴剂的保护膜是在中间被裁开的。
- 将贴剂沿中间折叠，分别取下两边的膜。



第 3 步：剥离并按压

- 避免接触贴剂的粘合面。
- 在使用时需用手掌用力按压 30 秒，以确保贴剂与皮肤完全接触，

- 尤其应注意其边缘部分。
- 随后用清水洗手。

第 4 步：处置贴剂

- 去除贴剂后立即对半折叠，使其粘合面彼此粘牢。
- 将其放回原保护袋中，并按药剂师说明处置保护袋。
- 未使用的贴剂应退回（医院）药房。
- 将使用过的贴剂置于儿童视线以外和接触不到的地方 - 即使是使用过的贴剂仍残留部分药物，可能对儿童造成危害甚至致命。

第 5 步：清洗

- 接触贴剂后，仅用清水清洗双手。

【不良反应】

临床试验数据

在一项使用本品进行的多中心随机双盲安慰剂对照临床试验（FEN-EMA-1）中，评价了 216 例至少接受一次本品治疗的患者安全性数据。试验入组了由髌部或膝部骨关节炎引发重度疼痛的患者（>40 岁）和等待进行关节置换术的患者。这些患者接受了为期 6 周的治疗试验，起始剂量为 25μg/小时，以 25μg/小时的幅度调整到控制疼痛的适当剂量，最大剂量为 100μg/小时。

在重度疼痛患者中进行的一项双盲、随机、安慰剂对照临床试验中，最常见的不良反应（≥5%）包括恶心、呕吐、嗜睡、头晕、失眠、便秘、多汗、疲乏、寒冷感和厌食。在慢性癌症疼痛或非癌症疼痛患者中进行的临床试验中报告的其他常见不良反应（≥5%）包括头痛和腹泻。本品组≥1%的患者报告的且报告率高于安慰剂组的不良事件列于表 3。

引起疼痛患者停药的最常见不良反应（引起≥1%的患者停药）包括抑郁、头晕、嗜睡、头痛、恶心、呕吐、便秘、多汗和疲乏。

表 3：安慰剂对照的双盲试验中本品组≥1%的患者报告的且报告率高于安慰剂组的不良事件

系统器官分类 不良反应	本品组 % (N=216)	安慰剂 % (N=200)
代谢及营养类疾病		
食欲减退	4.6	0
精神疾病		
失眠	10.2	6.5
抑郁	1.4	0
神经系统疾病		

表 3: 安慰剂对照的双盲试验中本品组 $\geq 1\%$ 的患者报告的且报告率高于安慰剂组的不良事件

系统器官分类 不良反应	本品组 % (N=216)	安慰剂 % (N=200)
嗜睡	19.0	2.5
头晕	10.2	4.0
耳及迷路类疾病		
眩晕	2.3	0.5
心脏器官疾病		
心悸	3.7	1.0
胃肠系统疾病		
恶心	40.7	16.5
呕吐	25.9	2.5
便秘	8.8	1.0
上腹痛	2.8	1.5
口干	2.3	0
皮肤及皮下组织类疾病		
多汗	6.5	1.0
瘙痒	3.2	2.0
皮疹	1.9	1.0
肌肉骨骼及结缔组织疾病		
肌肉痉挛	4.2	1.5
全身性疾病及给药部位反应		
疲乏	6.5	3.0
冷觉	6.5	2.0
不适感	3.7	0.5
无力	2.3	0
外周水肿	1.4	1.0
剂量: 25 μ g/小时、50 μ g/小时、75 μ g/小时或 100 μ g/小时		

表 3 中没有列出但在慢性癌症疼痛或非癌症疼痛的 11 项临床试验中(包括 FEN-EMA-1 试验), 本品组 (N=1854) $\geq 1\%$ 的患者报告的药物不良反应列于表 4 中。安全数据包括所有至少接受一次本品治疗的患者。

表 4: 在 11 项临床研究中, 本品组≥1%的患者报告的不良事件

系统器官分类 不良反应	本品组 % (N=1854)
免疫系统疾病	
超敏性	1.0
精神疾病	
焦虑	2.5
意识模糊状态	1.7
幻觉	1.2
神经系统疾病	
头痛	11.8
震颤	2.6
感觉异常	1.8
胃肠系统疾病	
腹泻	9.6
腹痛	2.9
皮肤和皮下组织类疾病	
红斑	1.2
肾脏及泌尿系统疾病	
尿潴留	1.4

上述临床试验数据中, 本品组<1%的患者 (N=1854) 报告的不良反应列于表 5。

表 5: 在 11 项临床研究中, 本品组<1%的患者报告的不良事件

系统器官分类	不良反应
精神疾病	定向障碍
	欣快情绪
神经系统疾病	感觉迟钝
眼器官疾病	瞳孔缩小
心脏器官疾病	紫绀
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸抑制
胃肠系统疾病	不完全肠梗阻
皮肤及皮下组织类疾病	皮炎
	过敏性皮炎
	接触性皮炎
	湿疹
	皮肤异常
肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌肉抽搐
生殖系统及乳腺疾病	勃起功能障碍
	性功能障碍
全身性疾病及给药部位反应	给药部位皮炎
	给药部位湿疹
	给药部位过敏
	给药部位反应
	药物戒断综合征
	流行性感冒样症状

在 3 项儿童患者（2-18 岁，N=289）的临床试验中，本品组≥1%的患者报告的不良事件列于表 6。

表 6：在 3 项儿童临床试验中，本品组≥1%的患者报告的不良事件

系统器官分类 不良反应	本品组 % (N=289)
免疫系统疾病	
超敏性	3.1
代谢及营养类疾病	
厌食	3.8
精神疾病	
失眠	5.5
焦虑	3.8
抑郁	2.1
幻觉	1.7
神经系统疾病	
头痛	16.3
嗜睡	5.2
头晕	2.1
震颤	2.1
感觉迟钝	1.0
呼吸、胸及纵隔疾病	
呼吸抑制	1.0
胃肠系统疾病	
呕吐	33.9
恶心	23.5
便秘	13.5
腹泻	12.8
腹痛	8.7
上腹疼痛	3.8
口干	2.1
皮肤和皮下组织类疾病	
瘙痒	12.8
皮疹	5.9
多汗	3.5
红斑	3.1
肌肉骨骼和结缔组织疾病	
肌肉痉挛	1.7
肾脏及泌尿系统疾病	
尿潴留	3.1
全身性疾病及给药部位反应	
外周水肿	4.5
疲劳	2.1
给药部位反应	1.4
乏力	1.4

上市后数据

全球上市后本品所有适应症的用药经验中,按照下述分类原则分类的自发报告的不良反应列于表 7。

十分常见	≥1/10
常见	≥1/100且<1/10
偶见	≥1/1000且<1/100
罕见	≥1/10000且<1/1000
十分罕见	<1/10000, 包括单个案例

如下频率仅反映了药品不良反应的自发报告率,但并不比临床研究和流行病学研究中得出的发生率更精确。

表 7: 上市后报告的药物不良反应

免疫系统疾病	
十分罕见	速发过敏反应性休克、速发过敏反应、类速发过敏反应
精神疾病	
十分罕见	激动
神经系统疾病	
十分罕见	惊厥(包括阵挛性惊厥和癫痫大发作)、失忆症、意识水平下降、意识丧失、睡眠呼吸暂停综合征
眼器官疾病	
十分罕见	视物模糊
心脏器官疾病	
十分罕见	心动过速、心动过缓
血管与淋巴管类疾病	
十分罕见	低血压、高血压
呼吸系统、胸及纵膈疾病	
十分罕见	呼吸窘迫、呼吸暂停和呼吸徐缓、肺通气不足、呼吸困难、缺氧
胃肠系统疾病	
十分罕见	肠梗阻、消化不良
生殖系统和乳腺疾病	
十分罕见	雄性激素缺乏
全身性疾病及给药部位反应	
十分罕见	感觉体温变化、发热、外用药部位糜烂、外用药部位溃疡

与其它阿片类镇痛药一样，反复使用本品可能出现耐药、身体依赖和心理依赖。

患者在由其他阿片类镇痛药改用本品或治疗突然停止后，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。在妊娠期间长期使用本品的妇女中，罕见报告了新生儿出现新生儿戒断综合征。

【禁忌】

本品禁用于：

- 阿片类药物不耐受的患者。
- 治疗急性或间歇性疼痛，或用于需要短期使用阿片类镇痛药的患者。
- 治疗轻度疼痛。
- 明显呼吸抑制的患者。
- 未监控条件下或无复苏设备条件下的急性或重度支气管哮喘患者。
- 已知或疑似胃肠阻塞，包括麻痹性肠梗阻。
- 已知对芬太尼或对本贴剂中粘附剂敏感的患者。

本品不应用于急性痛和手术后疼痛的治疗，包括门诊或日间手术（例如扁桃体切除术）后使用，因为在这种情况下不能在短期内调整芬太尼的剂量，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】

运动员慎用。

本品按照麻醉药品管理。

因为血清芬太尼浓度在停止使用本贴剂 20-27 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本品后继续观察至少 24 小时或更长时间（依临床症状指示）。

在本品使用前，应将其置于儿童不易拿到处。

不能将本品贴剂切割或以任何其它方式损坏，如损坏不应使用。

未使用过阿片类药物和阿片不耐受的患者

给未使用过阿片类药物的患者使用本品，作为首次使用阿片类药物，极罕见发生明显的呼吸抑制和/或死亡。对于未使用过阿片类药物的患者，尤其是老年患者或者肝损害或肾损害患者，治疗初期即使是以最低剂量使用本品时，此类患者仍有发生严重或威胁生命的肺通气不足的危险。个体对药物的耐受性差异较大。本品推荐用于阿片耐受患者。

药物依赖性及滥用的可能性

在重复使用阿片类药物后可能会出现耐药、身体依赖和心理依赖。若有物质滥用（包括药物、酒精滥用或成瘾）或精神病（如重度抑郁症）的个人史、家族史，患者的上述风险增加。对于对阿片类药物有身体依赖性的患者，不得突然停用本品。在对阿片类药物有身体依赖性的患者中，已有快速停用阿片类药物可能会导致严重戒断症状和无法控制疼痛的报告。

本品含有芬太尼，是一种阿片受体激动药。与其他阿片受体激动药相似，本品可发生合法或违法药物滥用。医生应关注药物误用、滥用或成瘾的高风险，在为患者开本品处方时应考虑到这些风险。

虽然个体成瘾风险尚不明确，但正确处方多瑞吉的患者仍可能成瘾。在推荐剂量下以及药物误用或滥用时均可能成瘾。

医生开具阿片类药物前，应评价患者发生阿片类药物滥用或成瘾的临床风险。常规监测使用阿片类药物所有患者的误用、滥用和成瘾的体征，因为即使是适当的医疗使用，也存在阿片类镇痛药使用成瘾的风险。有阿片滥用高风险的患者仍可适当地使用缓释的阿片类剂型治疗，但须对此类患者的误用、滥用或成瘾的体征进行密切监测。对于药物滥用、成瘾和违法使用的担忧不应妨碍正常的疼痛治疗。

多瑞吉滥用或误用，如入口、咀嚼、吞咽或不按说明使用，可能引起哽噎、药物过量和死亡。

药物滥用者和成瘾障碍者可能会收集阿片类药物并进行犯罪转移。在处方或分发多瑞吉时应考虑上述风险。降低上述风险的策略包括按最低适用量处方药物，并建议患者妥善处置未使用的药物。

呼吸抑制和死亡

呼吸抑制是本品的主要风险。如不能立即发现和治疗呼吸抑制，可能导致呼吸停止和死亡。

本品治疗窗窄，应由使用强阿片类药物治疗慢性疼痛方面有经验的医生处方。在危及生命的呼吸抑制风险显著升高的情况下应禁用本品，包括用作按需治疗的镇痛药、急性疼痛和手术后疼痛。选择合理剂量及剂量调整很重要。当患者由其他阿片类药物转换为本品时，高估本品的给药剂量可能导致首剂时致死性药物过量。然而，即使按推荐剂量使用并且没有误用或滥用，也有阿片耐受患者使用本品发生呼吸抑制的报告。

本品吸收后，芬太尼的平均半衰期约为 20~27 小时。前 2 次使用芬太尼时血清药物浓度持续升高。此外，去掉贴剂后芬太尼可继续被皮肤大量吸收达≥24 小时。

阿片类药物导致的呼吸抑制表现为呼吸困难和呼吸频率下降，经常伴有叹息样呼吸（深度呼吸被异常的长间歇分开）。阿片类药物因呼吸抑制导致的二氧化碳潴留，可加强阿片类药物的镇静作用。

由于存在呼吸抑制和死亡风险，本品仅适用于阿片类药物耐受患者。尽管使用本品期间随时可能发生严重、危及生命或致死性呼吸抑制，但在初始给药后前 2 次给药期间和增加剂量后发生严重、危及生命或致死性呼吸抑制的可能性最大。开始本品治疗时，要密切监测患者的呼吸抑制，尤其在首次给药后血清药物浓度达峰的初始 24~72 小时内，以及增加剂量后。由于去掉贴剂后芬太尼可继续被皮肤大量吸收达≥24 小时，停用本品后仍可能发生呼吸抑制。停用本品后应继续监测患者的呼吸抑制，确保至少 24~72 小时或更长时间内患者呼吸稳定。

可以通过密切观察、支持措施和使用阿片拮抗药控制呼吸抑制，这取决于患者的临床状况。

作用于中枢神经系统（CNS）的药物可能会增加呼吸抑制。

意外暴露于多瑞吉，尤其是儿童，可能导致呼吸衰竭并可能因芬太尼过量而死亡。

阿片类药物会导致睡眠相关的呼吸障碍，如睡眠呼吸暂停综合征（包括中枢性睡眠呼吸暂停[CSA]）和缺氧（包括睡眠相关缺氧）。阿片类药物的使用会增加 CSA 的风险，剂量越高，风险越高。持续监测患者是否有新发睡眠呼吸暂停或现有睡眠呼吸暂停恶化。如有，应酌情考虑降低阿片类药物剂量或停止阿片类药物治疗，采用最佳方案逐渐减少阿片类药物使用。

贴剂转移所带来的意外暴露

即使按要求使用后，多瑞吉贴剂中仍有大量活性芬太尼残留。曾有儿童和成人意外暴露于多瑞吉后发生死亡和其他严重医学问题。儿童或青少年意外或故意贴用或吞咽将引起呼吸抑制，并导致死亡。将多瑞吉放入口中、咀嚼、吞咽或不按说明使用，可能引起哽噎或药物过量，从而导致死亡。已发生过多瑞吉处置不当将其扔入垃圾中导致的意外暴露和死亡。

提醒患者严格遵照推荐的处理和处置说明，以防止意外暴露于多瑞吉。已报告过儿童因暴露于弃置在垃圾中的多瑞吉贴剂而死亡。

非使用者与患者共用床铺或亲密身体接触，可能导致本品意外转移到非使用者的皮肤上（尤其是儿童），进而对非使用者造成阿片样物质过量。应告知患者如果意外发生贴剂转移，应立即从非使用者的皮肤上去除被转移的贴剂。

新生儿阿片类药物戒断综合征

妊娠期间长期使用多瑞吉可能导致新生儿戒断。新生儿阿片类药物戒断综合征不同于成人阿片类药物戒断综合征，若未发现并治疗，可能危及生命，需要根据新生儿专家制定的方案进行管理。观察新生儿是否出现新生儿阿片类药物戒断综合征体征，并进行相应治疗。应告知孕妇存在新生儿阿片类药物戒断综合征风险，并确保有适当治疗可用。

老年人、恶病质者和过度劳累者

芬太尼静脉注射研究表明，老年患者的清除率可能下降，半衰期可能延长，他们可能比年轻患者对药物更敏感。如果老年患者使用本品，应密切观察芬太尼毒性体征，必要时降低剂量。

与年轻、较健康患者相比，老年、恶病质或体弱患者因药代动力学可能改变或清除率可能改变，更可能发生危及生命的呼吸抑制。

应密切监测这类患者，尤其是在本品治疗初期和剂量调整时以及本品与可抑制呼吸的其他药物合用时。或者，考虑对这些患者使用非阿片类镇痛药。

慢性肺部疾病

对于严重慢性阻塞性肺疾病或肺源性心脏病患者和有明显呼吸力下降、缺氧、高碳酸血症或基础性呼吸抑制患者，应监测呼吸抑制，尤其在本品开始使用时。因为这些患者即使按常规治疗剂量使用本品，也可能发生呼吸动力降低直至呼吸暂停。如可能，应考虑对这些患者替代使用非阿片类镇痛药。

头部损伤和中枢神经系统状况包括颅内压增高

本品应慎用于颅内二氧化碳潴留作用敏感的患者，如颅内压升高、意识损害或昏迷。本品应慎用于脑肿瘤患者。此外，阿片类药物可能掩盖头部损伤患者的病程。对颅内二氧化碳潴留作用敏感的脑瘤患者，监测其镇静和呼吸抑制的体征，尤其在本品开始使用时，因为本品可降低呼吸动力，二氧化碳潴留可进一步增高颅内压。

与其他药物的相互作用

与中枢神经系统（CNS）抑制剂（包括苯二氮卓类药物、镇静药、安眠药、阿片类药物、全身麻醉药、吩噻嗪类、安定药、骨骼肌松弛药、镇静类抗组胺药、酒精和一些违禁药物）的相互作用

本品与 CNS 抑制剂合用可能会不成比例地增加中枢神经系统抑制作用，如深度镇静、呼吸抑制、低血压、昏迷和死亡。由于存在上述风险，故仅为缺少替代治疗选择的患者合并处方上述药物。

观察性研究已显示，与阿片类镇痛药单独用药相比，合并使用阿片类镇痛药与苯二氮卓类药物增加药物相关死亡风险。由于药理学特征相似，故有理由预期其他 CNS 抑制剂与阿片类镇痛药合用时存在类似风险。

如果决定同时处方苯二氮卓类药物或其他 CNS 抑制剂与阿片类镇痛药，应处方最低有效剂量和最短合用时间。对于已经接受阿片类镇痛药的患者，苯二氮卓类药物或其他 CNS 抑制剂的初始处方剂量应低于未接受阿片类药物的患者，并根据临床反应调整剂量。如果正在接受苯二氮卓类药物或其他 CNS 抑制剂治疗的患者开始使用阿片类镇痛药，则应处方较低初始剂量的阿片类镇痛药，并根据临床反应调整剂量。密切关注患者的呼吸抑制和镇静体征和症状。

应同时告知患者和护理人员本品与苯二氮卓类药物或其他 CNS 抑制剂（包括酒精和违禁药品）合并用药时存在呼吸抑制和镇静风险。提醒患者在确定苯二氮卓类药物或其他 CNS 抑制剂合用的影响之前，不要驾驶或操纵重型机械。对患者进行物质使用障碍（包括阿片类药物滥用和误用）风险筛查，并警告其与使用其他 CNS 抑制剂（包括酒精和违禁药物）相关的药物过量和死亡风险。

与 CYP3A4 抑制剂和诱导剂的相互作用

本品与 CYP3A4 抑制剂（例如：利托那韦、酮康唑、伊曲康唑、醋竹桃霉素、克拉霉素、那非那韦、蔡法唑酮、胺碘酮、氨普那韦、阿瑞匹坦、地尔硫卓、红霉素、氟康唑、呋山那韦、维拉帕米）合用时，可能会使芬太尼血药浓度升高，从而会增加或延长不良反应，并可能引起致命的呼吸抑制，在这种情况下，应对患者进行密切监测和观察。因此，除非对患者进行密切监测，否则不建议将本品与 CYP3A4 抑制剂合用。本品治疗患者停用 CYP3A4 诱导剂（如利福平、卡马西平和苯妥英）可能会增加芬太尼血浆浓度并延长阿片类药物不良反应。本品与 CYP3A4 抑制剂合用或本品治疗患者停用 CYP3A4 诱导剂时，应密切监测患者镇静和呼吸抑制的体征，必要时进行剂量调整。

本品与 CYP3A4 诱导剂合并用药或者停用 CYP3A4 抑制剂时，可能会使本品血浆浓度降低、阿片类药物疗效降低或者可能导致已对芬太尼产生身体依赖的患者发生戒断综合征。本品与 CYP3A4 诱导剂合并用药或者停用 CYP3A4 抑制剂时，应频繁密切监测患者，必要时可考虑增加阿片类药物剂量，以维持充分镇痛效果，或者发生阿片类药物戒断症状时考虑增加阿片类药物剂量。

使用外部热源

热暴露可增加芬太尼吸收，已有因热暴露引起药物过量和死亡的报告。在 1 项健康成人受试者中进行的临床药理学研究表明，使用本品时加热会增加芬太尼暴露量。

提醒患者应避免将用药部位及周围区域直接暴露于外部热源，例如：加热垫、电热毯、加热水床、加热灯或烤灯、高强度日光浴、热水瓶、长时间热水浴、桑拿浴和热漩涡spa浴。

发热患者

药代动力学模型表明，皮肤温度升至 40°C 时，理论上血清芬太尼的浓度可能提高大约 1/3。因此，发热的患者使用本品时应监测其阿片类药物不良反应，必要时调整本品的剂量。从贴剂中释放出的芬太尼可能随温度增加而增加，可能导致药物过量和死亡。在 1 项健康成人受试者中进行的临床药理学试验表明，使用本品时加热会可使芬太尼的 AUC 和 C_{max} 平均值分别增加 120% 和 61%。告诫患者在使用本品期间应避免进行导致体温升高的剧烈运动，以免发生药物过量和死亡。

心脏疾病

本品可能会产生心动过缓，密切监测缓慢性心律失常患者的心率变化，尤其在开始使用本品时。

肝功能障碍

芬太尼在肝脏中代谢为无活性的代谢物，因此肝损害可能会导致药物消除延迟。如果肝损害患者使用本品，应密切观察芬太尼毒性体征，必要时降低本品剂量。

在肝硬化患者中使用本品进行的临床药理学研究表明，这些患者的芬太尼系统暴露增加。由于本品给药后芬太尼半衰期长并且在肝脏代谢，重度肝损害患者应避免使用本品。肝损害患者使用本品的准确推荐剂量尚无充分资料。因此，轻中度肝损害患者应避免以过高剂量开始治疗，应从本品常用剂量的一半开始使用。密切监测患者的镇静和呼吸抑制体征，包括每次剂量增加的时候。

肾功能障碍

芬太尼原型药的肾脏排泄量不足给药剂量的 10%；与吗啡不同，目前并未发现经肾脏消除的活性代谢物。如果肾损害患者使用本品，应密切观察芬太尼毒性体征，必要时降低剂量。预计肾功能损害对芬太尼消除不会产生有临床意义的影响，但由于尚未在该患者人群中评价芬太尼的药代动力学，故应谨慎。只有当获益大于风险时才考虑该治疗。

对肾移植患者静脉注射芬太尼进行的临床药理学研究表明，血尿素氮水平高的患者芬太尼清除率低。由于本品给药的芬太尼半衰期长，重度肾损害患者应避免使用本品。肾损害患者使用本品的准确推荐剂量尚无充分资料。因此，轻中度肾损害患者应避免以过高剂量开始治疗，应从本品常用剂量的一半开始使用。密切监测患者的镇静和呼吸抑制体征，包括每次剂量增加的时候。

胰腺/胆道疾病

本品可能引起奥狄括约肌痉挛。监测患者的胆道疾病，包括急性胰腺炎的症状恶化。本品可能引起血清淀粉酶浓度升高。

避免戒断症状

一些患者在转换至另一种阿片类药物后或在降低或停用本品时，可能发生阿片类药物戒断症状（如恶心、呕吐、腹泻、焦虑和寒战）。建议逐渐降低本品使用剂量。

正在接受全阿片类激动剂镇痛药（包括本品）的患者应避免使用混合型激动剂/拮抗剂（如喷他佐辛、纳布啡和布托啡诺）或部分激动剂（如丁丙诺啡）镇痛药。在这类患者中，混合型激动剂/拮抗剂和部分激动剂镇痛药可能会降低镇痛效果和/或引发戒断症状。

胃肠道

阿片类药物增加胃肠道平滑肌的张力并减弱其推进性收缩，继而导致胃肠通过时间延长，这可能是芬太尼致便秘作用的原因。应建议患者采取预防便秘的措施并考虑使用预防性轻泻剂。在慢性便秘患者中使用应额外注意。如果出现或疑似出现麻痹性肠梗阻，应停用本品。

癫痫类疾病患者癫痫发作风险增加

本品中的芬太尼可引起癫痫类疾病患者癫痫发作频率增加，还可在其他癫痫相关临床条件下引起癫痫发作风险增加。在本品治疗期间，应监测有癫痫类疾病病史的患者的癫痫控制状况是否恶化。

5-羟色胺综合征

本品与影响 5-羟色胺能神经递质系统的药物合用时应谨慎。

当与 5-羟色胺能药物，例如选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRI）和 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂（SNRI）、三环类抗抑郁药（TCA）、曲坦类药物、5-HT₃ 受体拮抗剂、影响 5-羟色胺能神经递质系统的药物（如米氮平、曲唑酮、曲马多）和肌肉松弛剂（如环苯扎林、美他沙酮），以及减弱 5-羟色胺代谢的药物[包括单胺氧化酶抑制剂(MAOI)，用于治疗精神疾病以及其他疾病，如苯乙肼、反苯环丙胺和利奈唑胺]同时使用时，可能会发生潜在危及生命的 5-羟色胺综合征。该综合征在使用推荐剂量时也可能发生。

5-羟色胺综合征可能包括：精神状态改变（如精神激动、幻觉和昏迷）、自主神经不稳定（如心动过速、血压不稳定和高热）、神经肌肉异常（如反射亢进、动作失调和强直）和/或胃肠症状（如恶心、呕吐和腹泻）。上述症状通常在合并用药数小时至几天内出现，但也可能在更晚时间发生。

如果怀疑 5-羟色胺综合征，应停用本品。

肾上腺功能不全

阿片类药物用药期间曾有肾上腺功能不全病例报道，更常见于用药 1 个月之后。肾上腺功能不全的表现可能包括非特异性症状和体征，包括恶心、呕吐、厌食、疲乏、无力、头晕和低血压。怀疑肾上腺功能不全时，应尽快通过诊断检查确诊。如果确诊为肾上腺功能不全，应给予皮质类固醇生理替代治疗。戒断阿片类药物，使肾上腺功能恢复并继续使用皮质类固醇治疗，直至肾上腺功能恢复。可以尝试使用其他阿片类药物，因为部分病例报告称其使用不同阿片类药物而肾上腺功能不全未复发。现有信息无法确定具体哪种阿片类药物更可能与肾上腺功能不全有关。

重度低血压

本品可能在非卧床患者中导致重度低血压，包括直立性低血压和晕厥。对于因血容量降低或同时使用某些中枢神经系统抑制药物（如：吩噻嗪类或全身麻醉药）而导致血压维持功能受损的患者该风险增加。开始使用本品或剂量调整后应监测这些患者的低血压体征。在循环休克患者中，本品可能引起血管舒张，从而导致心搏出量和血压进一步降低。循环休克患者应避免使用本品。

重症肌无力患者

可能发生非癫痫性（肌）阵挛性反应。重症肌无力患者使用本品应注意。

阿片类药物诱发的痛觉过敏

阿片类药物诱发的痛觉过敏（OIH）是机体对阿片类药物的异常反应，即尽管阿片类药物暴露保持稳定或稍有增加，机体对疼痛的敏感性却增高。它不同于耐受性，耐受性是需要更高剂量的阿片类药物以达到相同镇痛效果或治疗复发性疼痛。OIH 可表现为疼痛强度增加、疼痛范围更广（即更少聚集在局部）或在没有疾病进展的情况下对一般（即，非疼痛）刺激造成的疼痛感更加强烈（痛觉超敏）。若怀疑患者出现 OIH，应尽可能减少或逐渐减少阿片类药物的剂量。

其它疾病

本品应慎用于下述情况：甲状腺机能减退、肾上腺皮质功能减退、前列腺癌、呼吸抑制、急性酒精中毒、颅骨和大脑外伤以及病因不详的腹痛综合征。

对驾驶和操纵机器能力的影响

本品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。患者不得驾车或操作机器，除非患者对本品的作用耐受。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期用药

有关芬太尼对胎儿发育可能产生副作用的安全资料尚未建立。在动物研究中显示有生殖毒性。尽管在人妊娠期芬太尼作为静脉注射麻醉剂可以透过胎盘，但是对于人体的潜在危害尚未知。曾有母亲在妊娠期间长期使用本品，其新生儿出现新生儿戒断综合征的报告。因此，本品不能用于妊娠期妇女，除非根据医生的判断，其潜在的利益大于其危害。

不推荐在分娩过程中使用本品，因为本品不用于急性或手术后疼痛管理（参照【禁忌】部分）。此外，芬太尼可透过胎盘，可能引发新生儿呼吸抑制。

哺乳期用药

芬太尼可被分泌入人体乳汁，可能导致婴儿镇静或呼吸抑制，因此对哺乳的妇女不推荐使用本品。

【儿童用药】

本品在儿童中使用的有效性和安全性尚未明确。尚未在 2 岁以下儿童中开展过本品研究。

【老年用药】

芬太尼静脉注射研究表明，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。在一项使用本品的研究中，尽管健康老年受试者的血清芬太尼峰浓度较低，但其药代动力学特征与健康年轻受试者无显著差异。应严密监测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】

中枢神经系统抑制剂（包括酒精和一些违禁药物）

本品与其它中枢神经系统抑制剂合用，包括苯二氮卓类药物和其它镇静剂/催眠药、阿片类药物、全身麻醉药、酚噻嗪类药物、安定类药物、肌肉松弛药、镇静性抗组胺药及酒精和一些违禁药物，可不成比例地增加中枢神经系统抑制作用；可能发生呼吸抑制、低血压、深度镇静、昏迷或死亡。因此，与上述任何一种药物合用时，应对病患进行特殊护理和观察。

细胞色素 P450 3A4（CYP3A4）抑制剂和诱导剂

芬太尼是一类高清除率药物，主要由 CYP3A4 酶系迅速和广泛代谢。

将芬太尼透皮贴剂与 CYP3A4 抑制剂合用（如利托那韦、酮康唑、伊曲康唑、醋竹桃霉素、克拉霉素、奈非那韦、奈法唑酮、胺碘酮、氨普那韦、阿瑞匹坦、地尔硫卓、红霉素、氟康唑、呋山那韦、维拉帕米或西柚汁），会使芬太尼血浆浓度升高，从而增加或延长芬太尼的疗效和不良反应，也可能引起严重的呼吸抑制。本品与 CYP3A4 抑制剂合用时

应对患者进行密切监测，必要时应降低本品剂量。在没有密切监测的情况下，不建议本品与 CYP3A4 抑制剂合用。

与 CYP3A4 诱导剂（如利福平、卡马西平、苯巴比妥、苯妥英）合用可导致芬太尼血药浓度降低和疗效降低，可能需要调整本品剂量。停止 CYP3A4 诱导剂治疗，诱导剂的作用逐渐减退，可能导致芬太尼血药浓度升高，从而增加或延长疗效和不良反应，也可能引起严重的呼吸抑制。此种情况下，应进行密切监测，必要时应调整剂量。

单胺氧化酶抑制剂（MAOI）

一些接受单胺氧化酶抑制剂治疗的患者，静脉注射麻醉剂时发生严重的不良反应。一些报告指出，同时使用单胺氧化酶抑制剂和静脉注射芬太尼没有问题。但是，由于患者数量很有限，还无法定论。因此，所有使用单胺氧化酶抑制剂治疗的患者都被视为使用麻醉剂（包括芬太尼）的高危人群。本品不推荐用于需要使用单胺氧化酶抑制剂的患者。有与单胺氧化酶抑制剂合用发生严重的药物相互作用的报告，包括加强阿片作用和 5-羟色胺能作用。因此，在停止使用单胺氧化酶抑制剂后的 14 天内，不应使用本品。

5-羟色胺能药物

芬太尼与 5-羟色胺能药物，如选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRI）或 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂（SNRI）或单胺氧化酶抑制剂（MAOI）同时用药，可能增加 5-羟色胺综合征的风险，这是一种潜在危及生命的疾病。

利尿剂

阿片类药物可诱导抗利尿激素释放，从而降低利尿剂的疗效。本品与利尿剂合用时，应监测患者的利尿降低和/或血压影响体征，必要时增加利尿剂的剂量。

抗胆碱能药物

与抗胆碱能药物合用可能增加尿潴留和/或重度便秘的风险，从而可能导致麻痹性肠梗阻。将本品与抗胆碱能药物合用时，监测患者的尿潴留或胃蠕动减少体征。

【药物过量】

症状

本品急性用药过量可能表现为呼吸抑制、嗜睡（进展为木僵或昏迷）、骨骼肌松弛、皮肤湿冷、瞳孔缩小，在部分病例中还表现为肺水肿、心动过缓、低血压、部分或完全气道阻塞、非典型打鼾和死亡。在药物过量产生缺氧的情况下可见明显瞳孔散大，而不是瞳孔缩小。

治疗

应立即采取措施以治疗呼吸抑制，包括去除本品贴剂、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。拮抗作用可能会导致疼痛的急性发作和儿茶酚胺的释放。

如果临床条件允许，应建立并维持人工气道，可采用口咽通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。

由于阿片类药物逆转时间预计短于本品中芬太尼的作用时间，故应密切监测患者，直至自主呼吸可靠地重新建立。去除本品贴剂后，血清芬太尼浓度逐渐降低，大约 20-27 小时降低约 50%。因此，治疗药物过量时必须进行相应监测，至少监测至药物过量后 72-96 小时。

在对阿片类药物产生身体依赖的个体中，使用推荐的常规剂量拮抗剂将引发急性戒断综合征。戒断症状的严重程度取决于身体依赖程度和拮抗剂给药剂量。若决定治疗身体依赖患者的严重呼吸抑制，应谨慎开始拮抗剂给药，以低于常规剂量的拮抗剂开始滴定。

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。

【药理毒理】

药理作用

芬太尼是一种阿片受体激动剂，主要作用于 μ 受体，该受体结合位点分布于人脑、脊髓和其他组织中。

对中枢神经系统的影响

芬太尼通过对脑干呼吸中枢的直接作用产生呼吸抑制。呼吸抑制作用涉及到脑干呼吸中枢对二氧化碳分压增加和电刺激的反应性减弱。芬太尼可引发瞳孔缩小，甚至在全暗时。针尖样瞳孔是阿片类药物过量的体征，但不是特异性的（例如出血或缺血性原因的脑桥病变可产生相似的体征）。在药物过量的情况下，也可见因缺氧所致的瞳孔明显散大而非缩小。

对胃肠道和其他平滑肌的影响

芬太尼引起胃窦和十二指肠平滑肌张力增加而使其运动减弱；食物在小肠的消化延迟，推进性收缩减弱；结肠的推进蠕动波降低，同时张力增加直至痉挛，从而导致便秘。其他阿片样作用可能包括胆汁和胰腺分泌减少、奥狄括约肌痉挛以及血清淀粉酶短暂升高。

对心血管系统的影响

芬太尼可使外周血管舒张，使得可能引起直立性低血压或晕厥。组胺释放和/或外周血管舒张作用的临床表现可包括瘙痒、面色潮红、红眼、出汗和/或直立性低血压。临床试验中的组胺试验和皮肤风团测试提示给予芬太尼后很少发生有临床意义的组胺释放。临床试验显示芬太尼剂量达 50 µg /kg 时也未发现有临床意义的组胺释放。

对内分泌系统的影响

阿片类药物可抑制人促肾上腺皮质激素、皮质醇和黄体生成素的分泌，还可刺激催乳素、生长激素的分泌，以及胰腺分泌胰岛素和胰高血糖素。长期使用阿片类药物可能影响下丘脑-垂体-性腺轴，导致雄激素缺乏症，可表现为性欲低下、阳痿、勃起功能障碍、闭经或不孕。阿片类药物在性腺功能减退临床综合征中的相关性尚不明确，已进行的研究未能充分控制可能影响性腺激素水平的各种因素，包括各种医疗、体格、生活方式和心理压力。

对免疫系统的影响

阿片类药物在体外和动物试验中可见对免疫系统的多种影响。这些发现的临床意义尚不明确。总体来看，阿片类药物似乎具有一定的免疫抑制作用。

毒理研究

遗传毒性：

芬太尼 Ames 试验、原代大鼠肝细胞程序外 DNA 合成试验、BALB/c 3T3 细胞转化试验、体外人淋巴细胞和 CHO 染色体畸变试验结果均为阴性。

生殖毒性：

雄性生育力和雌性生育力试验分别进行，大鼠持续静脉输注给予芬太尼 0.025、0.1、0.4mg/kg/天（按 mg/m² 计算，高剂量相当于人使用 100µg/小时的贴剂日剂量的 1.6 倍），雄性大鼠于交配前给药 28 天，与未给药雌鼠交配，雌性大鼠于交配前 14 天至妊娠第 16 天给药，与未给药雄鼠交配，两个试验中未见芬太尼对雄性或雌性大鼠生育力有影响。在另一项试验中，大鼠连续 12 天、每天单次静脉推注人用剂量 0.3 倍的芬太尼，可见生育力受损。

文献报道，妊娠大鼠于交配前 2 周至整个妊娠期经皮下植入微型渗透泵给予芬太尼 10、100、500µg/kg/天（按 mg/m² 计算，高剂量约相当于人使用 100 µg /小时的贴剂日剂量的 2 倍），未见胎仔畸形或不良影响。但是，大鼠于妊娠第 6 至 18 天静脉给予芬太尼 0.01、0.03mg/kg，可见胚胎毒性，0.03mg/kg 剂量（按 mg/m² 计算，相当于人使用 100 µg /小时的贴剂日剂量的 0.1 倍）组平均产程轻微延长，未见明确的致畸性。新西兰兔于妊娠第 6 至 18 天静脉输注给予芬太尼 0.025、0.1、0.4mg/kg，高剂量组活胎仔可见体重轻

度降低，可能由母体毒性造成；剂量高达 0.4mg/kg（按 mg/m² 计算，约相当于人使用 100µg/小时的贴剂日剂量的 3 倍）未见对胚胎-胎仔发育的不良影响。

大鼠围产期毒性试验中，雌性 Wistar 大鼠于妊娠第 6 天至哺乳期第 3 周静脉输注给予芬太尼 0.025、0.1、0.4mg/kg，高剂量组雌、雄幼仔体重均明显降低，且幼仔第 4 天的存活率降低；高、中剂量（按 mg/m² 计算，分别相当于人使用 100µg/小时的贴剂日剂量的 0.4、1.6 倍）组大鼠幼仔可见身体发育标志指标改变（门齿萌出和睁眼延迟）和短暂的行为学发育改变（第 28 天时自发活动减少，第 50 天时恢复）。

致癌性：

大鼠 2 年致癌性试验中，雄、雌大鼠皮下注射给予芬太尼分别达 33、100 µg/kg/天（按 AUC_{0-24h} 计，分别相当于人使用 100µg/小时的贴剂日暴露量的 0.16、0.39 倍），未见肿瘤发生率增加。

【药代动力学】

吸收：

在应用本品的 72 小时内芬太尼被持续通过皮肤吸收。芬太尼的释放速率相对保持恒定。由药物系统与皮肤间的浓度梯度驱动药物的释放。开始使用本品后，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本品贴剂的尺寸（剂量）成正比。在第二次用药到 72 小时结束时，可达到稳态血清浓度。持续使用同样剂量的贴剂时，血清浓度保持稳定。由于蓄积作用，一个剂量间隔内的稳态 AUC 和 C_{max} 比单剂使用后高 40%左右。患者所能达到的稳态血清药物浓度取决于个体对芬太尼的皮肤渗透性和清除率。已有观察显示血浆药物浓度的高个体间变异。

一个药动学模型显示，如果在用药的 24 小时（推荐为 72 小时）后使用新的贴剂，芬太尼的血药浓度将会增加 14%（范围 0~26%）。

皮肤温度升高可能会增加芬太尼透皮贴剂的吸收（参照【注意事项】）。在单次用药后的前 10 小时内，通过在本品上使用低档加热垫提高皮肤温度后，芬太尼的平均 AUC 值增加了 2.2 倍，加热结束时平均浓度增加了 61%。

分布：

芬太尼分布容积较大（患者静脉给药后为 3-10 L/kg），可快速分布至各个组织器官中。芬太尼在骨骼肌和脂肪中蓄积，并缓慢释放至血液中。在一项癌症患者接受芬太尼透皮贴剂治疗的研究中，芬太尼的平均血浆蛋白结合率为 95%（范围：77-100%）。芬太尼可轻易透过血脑屏障。其还可透过胎盘并分泌入母乳中。

代谢：

芬太尼是一个高清除率的药物，主要经肝脏中的 CYP3A4 快速和广泛地代谢。主要代谢物是无活性的去甲芬太尼(Norfentanyl)。由人角质层细胞分析及临床试验中发现从释药系统释放进入体循环的芬太尼原型药物占到给药剂量的 92%，证明芬太尼在透过皮肤时没有代谢。

排泄：

在用药 24 小时后去除本品贴剂，血清芬太尼浓度逐渐下降，大约 17 小时（范围 13~22 小时）后下降至 50%左右。在用药 72 小时后，平均半衰期为 20~27 小时。停药后皮肤继续吸收芬太尼使得药物从血液中的消除比静脉输注慢，表观半衰期约为 7 小时（范围 3~12 小时）。

静脉输注芬太尼 72 小时，大约 75%的芬太尼通过尿液排泄，主要为代谢产物，另有低于 10%的原型药物。约 9%的剂量以代谢产物的形式从粪便排出。

特殊人群：

老年人：

芬太尼的静脉输注研究数据显示，在老年患者中可能清除率下降、半衰期延长，他们可能对药物比年轻人敏感。在一项健康的老年与年轻受试者使用本品的研究中，尽管老年受试者血清药物峰浓度较低且平均半衰期 $t_{1/2}$ 延长到约为 34 小时，但二者的药物动力学并没有显著差异。老年患者应该严密观察芬太尼毒性症状，如有必要减少剂量（参照【老年用药】部分）。

儿童：

本品没有在 2 岁以下儿童中进行研究。在超过 250 例 2-17 岁儿童中测定了使用 12-300 $\mu\text{g/h}$ 芬太尼贴剂后的芬太尼浓度。经过体重调整后，2-5 岁和 6-10 岁儿童的清除率(L/h/kg)比 11-16 岁儿童分别高约 80%和 25%；而 11-16 岁儿童的清除率与成人相似。这些发现在儿童患者的给药剂量时已经考虑到。本品应该仅用于阿片耐受的 2 岁以上的儿童。

肝功能障碍患者：

一项在肝硬化患者的研究中，进行了本品单剂量 50 μg /h 的药物动力学研究。在这些患者中，尽管达峰时间 (t_{max}) 和半衰期($t_{1/2}$)没有改变，平均最大血药浓度 C_{max} 和 AUC 值却分别增大了约 35%和 73%。

基于群体药代动力学模型，接受芬太尼透皮贴剂治疗的不同级别肝功能损害受试者的模拟数据表明，B 级（Child-Pugh 评分=8）和 C 级（Child-Pugh 评分=12.5）肝病患者的稳态 AUC 分别约为肝功能正常患者（A 级；Child-Pugh 评分=5.5）的 1.36 倍和 3.72 倍。

肝功能障碍患者应该严密观察芬太尼的毒性症状，如有必要减少剂量（参照【注意事项】部分）。

肾功能障碍患者：

一项研究中对进行肾移植的患者静脉输注芬太尼的数据显示，在这些患者中的药物清除率可能下降。肾功能障碍患者应该严密观察芬太尼的毒性症状，如有必要减少剂量（参照【注意事项】部分）。

【贮藏】

15～25℃密封保存。

请将本品存放在儿童视线之外、不易触及之处。

由于意外摄入、误用和滥用本品会导致相关风险，建议患者将其储存在他人无法触及的安全区域。

【包装】

铝塑复合袋，5 贴/盒

【有效期】

24 个月

【执行标准】

进口药品注册标准：JM20150004（25µg/小时 4.2mg/贴；50µg/小时 8.4mg/贴）

进口药品注册标准：JM20190002（12µg /小时 2.1mg/贴；75µg/小时 12.6mg/贴）

【批准文号】

12µg/小时 2.1mg/贴：国药准字 HJ20150591

25µg/小时 4.2mg/贴：国药准字 HJ20150592

50µg/小时 8.4mg/贴：国药准字 HJ20150594

75µg/小时 12.6mg/贴：国药准字 HJ20150593

【进口准许证号】

12µg/小时 2.1mg/贴：TNI20160301

25µg/小时 4.2mg/贴：TNI20160302

50µg/小时 8.4mg/贴：TNI20160501

75µg/小时 12.6mg/贴：TNI20160303

【药品上市许可持有人】

名称：Janssen-Cilag NV

注册地址：Antwerpseweg 15-17, B-2340 Beerse, Belgium

【生产企业】

企业名称：比利时杨森制药公司（JANSSEN PHARMACEUTICA NV）

生产地址：Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Belgium

【分装企业】

企业名称：西安杨森制药有限公司

生产地址：陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号

邮政编码：710304

电话号码：400 888 9988

传真号码：(029)82576616

网址：<http://www.xian-janssen.com.cn>

*****END OF DOCUMENT*****