



解佳益 舌下錠

Desud Plus Sublingual Tablets

衛署藥製字 第 050251 號

須由醫師處方使用

版本日期 2022-12-14

「調劑本藥應依管制藥品專用處方箋為之」本品應為醫事人員監督下服用
經衛生福利部核准之替代療法執行機構，使得處方使用本製劑。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

解佳®益舌下錠每錠含：

Buprenorphine · HCl..... 8.624mg 和 Naloxone · HCl · 2H₂O.....2.443mg
(Eq. to Buprenorphine.....8.0mg 和 Naloxone.....2.0mg)

解佳益4/1 毫克舌下錠每錠含：

Buprenorphine · HCl..... 4.312mg 和 Naloxone · HCl · 2H₂O.....1.222mg
(Eq. to Buprenorphine.....4.0mg 和 Naloxone.....1.0mg)

解佳益2/0.5 毫克舌下錠每錠含：

Buprenorphine · HCl..... 2.156mg 和 Naloxone · HCl · 2H₂O.....0.611mg
(Eq. to Buprenorphine.....2.0mg 和 Naloxone.....0.5mg)

說明

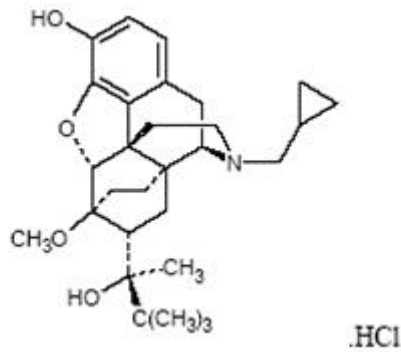
解佳®益舌下錠含有buprenorphine HCl 和naloxone HCl dihydrate，buprenorphine:naloxone 的比率為8:2；4:1；2:0.5(free bases的比率)。

Buprenorphine 是mu-opioid 受體的部分促動劑(agonist) 以及kappa-opioid 受體的拮抗劑 (antagonist)。Naloxone 是muopioid 受體的拮抗劑。

Buprenorphine 為管制藥品條例所管制的第三級管制藥品。

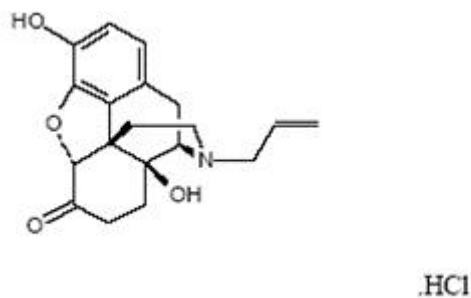
Buprenorphine hydrochloride 為白色粉末，弱酸性，微溶於水(17mg/mL)。Buprenorphine 的化學名是17-(cyclopropylmethyl)-α-(1,1-dimethylethyl)-4, 5-epoxy-18, 19-dihydro-3-hydroxy-6-methoxy- α-methyl-6,14-ethenomorphinan-7-methanol, hydrochloride [5α, 7α(S)]-。Buprenorphine hydrochloride 的分子式是C₂₉ H₄₁ NO₄ HCl，分子量為504.10。

Buprenorphine HCl 的結構式



Naloxone hydrochloride 為白色至略白色的粉末，溶於水，可溶於稀酸和強鹼。Naloxone 的化學名是17-Allyl-4,5 α -epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-onehydrochloride。Naloxone hydrochloride 的分子式是 $C_{19}H_{21}NO_4 \cdot HCl \cdot 2H_2O$ ，分子量為399.87。

NALOXONE HCl 的結構式



1.2 賦形劑

解佳®益舌下錠、解佳益4/1 毫克舌下錠 及 解佳益2/0.5 毫克舌下錠之賦形劑

Lactose Monohydrate、Corn Starch Dried、Mannitol、Citric Acid Anhydrous Powder、Trisodium Citrate Dihydrate、Povidone K30、FD&C Yellow NO.6 Aluminum Lake、Magnesium Stearate、Acesulfame Potassium、Lemon Flavor

1.3 劑型

舌下錠

1.4 藥品外觀

解佳®益舌下錠為未包覆的六角形橘色錠劑，設計為舌下給藥

2 適應症

鴉片類物質成癮之替代療法

說明：

經精神科專科醫師診斷符合心理疾病診斷統計手冊第四版(DSM-IV) 鴉片類成癮(opioid dependence)者，且無不適合使用或對buprenorphine HCl 有使用禁忌者。

3 用法及用量

3.1 用法用量

治療必須在對於鴉片類依賴/成癮治療有經驗的醫師監督下進行。

劑量學

誘導治療之前要採取的預防措施

開始治療之前，建議進行基本肝功能測試並記錄病毒性肝炎狀態。病毒性肝炎呈陽性的病人，使用併用藥物（參見「交互作用」段）和/或存在肝功能障礙的病人有加速肝損傷的風險。建議定期檢查肝功能。

治療開始之前，應考慮到鴉片類藥物成癮的類型(例如長效或短效的鴉片類藥物)、最後使用鴉片類藥物的時間和鴉片類藥物成癮的程度。為避免戒斷過於劇烈，只有在戒斷的目的和症狀明顯(例如，表現為經驗證的臨床鴉片類藥物戒斷量表COWS的輕至中度戒斷量表分數)的情況下，才可以使用Buprenorphine HCl/Naloxone HCl進行誘導治療。

開始治療（誘導治療）

誘導前，須考慮鴉片類成癮的類別(如長效或短效的鴉片類藥物)、自上次使用鴉片類到現在的時間，鴉片成癮的程度。避免戒斷症狀出現，當出現客觀且明確的戒斷症狀時，須使用解佳® 益舌下錠作為誘導。

對於成年人和15歲以上的青少年，推薦的開始劑量是一片到兩片Buprenorphine HCl/Naloxone HCl 2mg/0.5mg。在第一天，可以根據病人的個體需求增加額外一片到兩片Buprenorphine HCl/Naloxone HCl 2mg/0.5mg。

治療初始期間，建議每日在監督下給藥，以確保藥片位於是當的舌下位置，並觀察病人對於治療的反應，根據臨床療效進行有效劑量調整。

- 對於對海洛因或短效鴉片類藥物成癮的病人，應在戒斷症狀出現時使用首劑Buprenorphine HCl/Naloxone HCl，但必須在病人最後一次服用鴉片類藥物6小時之後。
- 對於服用美沙酮的病人，開始Buprenorphine HCl/Naloxone HCl治療之前，使用美沙酮超過30 mg/day維持治療者直接轉換至Buprenorphine HCl較易發生戒斷現象。如從使用30毫克以上的美沙酮要換藥時，只能用2毫克的美沙酮作為起始劑量。開始使用Buprenorphine HCl/Naloxone HCl時，應考慮美沙酮的半衰期。應僅在戒斷症狀出現時使用首劑Buprenorphine HCl/Naloxone HCl，但必須在病人最後服用美沙酮24小時之後，Buprenorphine HCl 可能會加劇美沙酮成癮病人的戒斷症狀。

調整劑量及維持治療

在第一天的治療誘導後，應依據個別病人的臨床效果在接下來的幾天中逐步調整劑量至達到維持劑量。應依據病人臨床及心理狀態的重新評估以2~8毫克的美沙酮Buprenorphine HCl滴定劑量逐步進行調整，且每日單次劑量最多不應超過24毫克的美沙酮Buprenorphine。

減少每日給藥

每日給藥獲得滿意的穩定性之後，給藥的頻率可以減少至每2~3天給藥一次；曾有臨床試驗嘗試每隔一天供應兩倍單獨設定的每日劑量。例如，穩定為接受每日8mg劑量的病人可以在隔日接受16mg。對於一些病人，達到滿意的穩定性之後，給藥的頻率可減少為每周3次（例如週一、週三、週五）。週一和週三的劑量應為單獨設定的每日劑量的兩倍，週五的劑量應為單獨設定的每日劑量的三倍（中間的日子不給藥）。臨床試驗中，任何一天給予的劑量都未超過24mg。需要設定每日劑量>8mg/日的病人可能覺得這種劑量不夠。個別病人是否能適用上述方式應由醫事人員依病人狀況評估。

醫療戒斷

達到滿意的穩定性之後，如果病人同意，可逐漸將劑量降低至較低的維持劑量；如果情況樂觀，可停止治療。由於可能會復發，應監視病人醫療戒斷情況。

給藥方法

醫生必須警告病人，舌下途徑是對此藥物進行給藥的唯一有效和安全的途徑（請見5.1）。藥片必須放在舌頭下方，直到完全溶解。藥片完全溶解之前，病人不得吞咽、咀嚼食物或喝水。吞嚥藥物會使用藥物的生體可用率降低。

一次的劑量由2mg/0.5mg的buprenorphine 和naloxone、4mg/1mg的buprenorphine 和naloxone和/或8mg/2mg的buprenorphine 和naloxone構成，若所需劑量超過兩錠，可一次全數服用，也可分成兩次服用；帶第一次服用之藥劑溶解之後，接續服用剩餘之第二部分

3.3 特殊族群用法用量

特殊人群

老年病人

對於65歲以上的老年病人來說，Buprenorphine HCl/Naloxone HCl的安全性和療效無法保證。無法對於劑量進行建議。

肝功能不全

開始治療之前，建議進行基本肝功能測試並備案病毒性肝炎狀態，病毒性肝炎呈現陽性的病人和/或存在肝功能不全的病人對於伴隨藥品存在加速肝損傷的風險。建議定期檢查肝功能（請見5.1）buprenorphine 和naloxone 在藥物動力學上的影響尚未知悉。由於兩種活性物質都在肝臟廣泛地新陳代謝，預計具有中度和重度肝功能不全的病人血藥濃度較高。必須監視病人因突發鴉片戒斷之症狀與徵兆與因增加buprenorphine 和naloxone造成之毒性與過量。

對於肝功能不全病人，buprenorphine 和naloxone藥動學可能會在其體內發生改變，對於具有輕度和中度肝功能不全病人，建議降低初始劑量並仔細進行劑量設定。對於具有重度肝功能不全的病人，禁止使用buprenorphine 和naloxone（請見4及11）。

腎功能不全

對於具有腎功能不全的病人，一般不需要調整buprenorphine 和naloxone劑量。但為具有重度腎功能不全的病人（肌酐清除率<30 ml/min）配藥時，建議務必小心。

兒童及青少年病人

15歲以下病人使用，buprenorphine 和naloxone的療效和安全性尚未確立。

4 禁忌

(依文獻記載)

對1節列出的任何活性物質或賦形劑過敏。

重度呼吸功能不全。

重度肝功能不全。

急性酒精中毒或震顫性譫妄。

針對酒精或鴉片類藥物成癮治療同時施予鴉片類拮抗劑 (naltrexone、nalmefene)

5 警語及注意事項

(依文獻記載)

5.1 警語/注意事項

誤用、濫用及挪用(Misuse, abuse and diversion)

解佳®益舌下錠為管制藥品管理條例所管制的第三級管制藥品

解佳®益舌下錠含Naloxone，若其他鴉片致效劑成癮者不當注射使用解佳®益舌下錠，會產生極顯著且強烈的戒斷症狀。

無論合法或非法，buprenorphine可如其他類鴉片劑般受到誤用或濫用。誤用及濫用的風險包括用藥過量、散佈血源傳染之病毒性或地區性感染疾病、呼吸抑制及肝臟損害。若藥物由應使用病人直接作為非法使用或未做好偷竊防範，導致他人誤用buprenorphine，並將其作為主要濫用的藥物種類，可能引起buprenorphine依賴性的新案例。

次佳的buprenorphine /naloxone治療可能促使病人發生藥物誤用情形，導致用藥過量或治療中輟。Buprenorphine/naloxone劑量不足的病人可能因自我服用類鴉片劑、酒精、或其他鎮靜安眠藥如Benzodiazepines，而持續出現未受控的戒斷症候群。

為將誤用、濫用及挪用的風險減至最低，醫師在開設處方及配藥時應改採取適當的預防措施，例如治療初期應避免開設多次補充處方箋、以及病人回診時採用適合病人穩定度的臨床監測方法。

解佳®益舌下錠內buprenorphine與naloxone的合併是為了避免的buprenorphine誤用及濫用。因為解佳®益舌下錠中的naloxone會促使海洛因、美沙酮及其他鴉片促效劑成癮的人有戒斷，解佳®益舌下錠的靜脈內或鼻內濫用比單獨除使用buprenorphine的可能性更小。

呼吸抑制(Respiratory Depression)：

已有報告指出因呼吸抑制造成數起死亡病例，尤其是當buprenorphine 與benzodiazepines 合併使用時（請見第7節），或是未遵照處方箋使用buprenorphine時。亦有報告表示，死亡可能與同時施加buprenorphine及其他抑制劑，如酒精或其他類鴉片劑等有關。在解佳®益舌下錠治療下，必須警告病人自行服用benzodiazepines類藥物或其他抑制劑的潛在危險。若將buprenorphine使用於無法耐受類鴉片效力的非類鴉片劑依賴性病人，則可能引發致命性的呼吸抑制。

在過量的案例，若需要的話，主要的處置必須以機械輔助呼吸以重建良好的呼吸，naloxone可能對逆轉buprenorphine造成的呼吸抑制沒有作用。

罹患氣喘、呼吸功能不全(如慢性阻塞性肺病、肺心症(cor pulmonale)、降低呼吸能力狀態(decreased respiratory reserve)、缺氧(hypoxia)、高碳酸血症(hypercapnia)、已存在之呼吸抑制狀態(pre-existing respiratory depression)或脊柱後側彎(脊椎彎曲可能導致呼吸急促))的病人必須小心使用本藥品。

對於有意或無意服用buprenorphine/naloxone之孩童及不具藥物依賴者，buprenorphine會引發可能致命的嚴重呼吸抑制或死亡。必須警告病人安全存放鋁箔包裝，不要提前打開鋁箔包裝，將鋁箔包裝放在兒童和其他家庭成員無法觸及的地方，不要在兒童面前服用該藥。如果意外服用或懷疑服用，應立即聯繫應急單位。

中樞神經系統抑制(CNS Depression)：

Buprenorphine/naloxone可能導致嗜睡，尤其是與酒精性或中樞神經系統抑制劑（如苯二氮平類、鎮定劑、鎮靜劑或安眠藥(請見7和5.3節)）併用時。

併用苯二氮平類或相關鎮靜性藥物的風險 (Risk from concomitant use of sedative medicinal products such as benzodiazepines or related medicinal products)

Buprenorphine/naloxone與苯二氮平類或其他相關鎮靜性藥物併用有可能導致鎮靜作用、呼吸抑制、昏迷及死亡。基於這些風險，唯有無替代治療選項的病人才可考慮併用鎮靜性藥物。若決定併用buprenorphine/naloxone與鎮靜性藥物，應採用鎮靜性藥物的最低有效劑量，並盡可能

縮短療程。病人應接受密切追蹤，以觀察有無出現呼吸抑制和鎮靜作用的症狀與跡象。在這方面，強烈建議知會病人及其照護者須留意特定症狀(請見7節)。

血清素症候群 (Serotonin syndrome)

同時施予Buprenorphine/naloxone和其他血清素活性藥物(serotonergic drugs)，例如選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRIs)、血清素及正腎上腺素再吸收抑制劑(SNRIs)、三環抗憂鬱劑(TCAs)、Triptan類藥品、5-HT₃受體拮抗劑、mirtazapine、trazodone、tramadol、單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)、linezolid及靜脈注射甲基藍(methylene blue)等，可能會引起具有潛在生命威脅性的血清素症候群(請見7節)。

若臨床情況有必要同時施予其他血清素活性藥物治療，建議謹慎觀察病人，尤其是在治療初期和劑量調升階段。血清素症候群的症狀包括精神狀態改變、自律神經失調、神經肌肉組織異常及/或腸胃道症狀。

若病人疑似出現血清素症候群，應根據症狀嚴重性，考慮降低劑量或中止治療。

依賴性(Dependence)：

Buprenorphine為 μ (讀音為mu)鴉片劑受體之部份促動劑(partial agonist)，長期使用會產生對鴉片類藥物的依賴性。動物研究與臨床經驗已證實buprenorphine可產生依賴性，但其依賴程度低於嗎啡等全促動劑。

不建議突然中斷治療，因可能引起發作較慢的戒斷症候群。

肝炎與肝臟疾病(Hepatitis and hepatic events)：

臨床試驗及上市後不良反應報告皆觀察到鴉片類藥物成癮者的急性肝臟受損病例。異常範圍包括從短期無症狀的肝臟轉胺酶升高到肝衰竭，乃至肝臟壞死、肝腎症候群和肝性腦病變以及死亡等各類病例報告。

有許多病例是因其原有之粒線體損傷(遺傳性疾病、肝臟酵素異常、B型或C型肝炎病毒感染、酒精濫用、厭食症、併用其他潛在肝毒性藥物)及持續注射藥物所造成。這些潛在因素在開立buprenorphine/naloxone之前與治療期間皆須加以考慮。

當懷疑有肝臟疾病時，必須進行生物學及病因學上的評估。視評估結果而定，有可能需要謹慎停藥，以預防戒斷症狀發生，並避免病人再次使用違禁藥品。若治療持續進行，需密切監測病人。

過敏反應(Allergic reactions)：

在臨床試驗和上市後經驗，都曾有對buprenorphine急性或慢性過敏的案例報告。最常見的徵象和症狀包括紅疹、風疹塊(hives)和搔癢(pruritis)。氣管痙攣、神經血管水腫(angioneurotic edema)，及過敏性休克(anaphylactic shock)均曾被報告。有對buprenorphine有過敏病史者禁止使用解佳[®]益舌下錠。

類鴉片戒斷症狀的促成(Precipitation of opioid withdrawal syndrome)

當開始用buprenorphine/naloxone治療時，醫生必須知道buprenorphine部分促動劑的特性，並會促使鴉片類成癮病人之戒斷，特別是在最後一次使用海洛因或其他短效鴉片藥物6小時之內或最後一次使用美沙酮24小時之內給藥。曾有戒斷症狀被報告，故在由buprenorphine或美沙酮轉換成buprenorphine/naloxone治療期間應對病人進行密切監視。為了避免造成戒斷，當有明顯戒斷跡象時應使用解佳[®]益舌下錠誘導(請見3.1)。

戒斷症狀也可能與次加劑量有關。

腎上腺功能不全(Adrenal Insufficiency)

曾有使用opioid類藥品發生腎上腺功能不全之通報案例，多數案例發生於使用opioid類藥品超過一個月後。腎上腺功能不全可能以非特異性的症狀表現，包括：噁心、嘔吐、厭食、疲倦、虛弱、眩暈及低血壓等。

若懷疑病人發生腎上腺功能不全，應盡速進行相關檢查，倘經確診，應停用原本的opioid類藥品並持續使用皮質類固醇治療直至腎上腺功能恢復。另可嘗試使用其他不同成分之opioid類藥品，因有些案例於更換其他不同成分之opioid類藥品後，未再出現腎上腺功能不全之情形。現有資訊尚無法認定是否有某特定opioid類藥品較可能發生腎上腺功能不全。

CYP 3A4抑制劑(CYP 3A4 inhibitors)

CYP 3A4抑制劑可能導致buprenorphine濃度上升，因而有可能需要降低buprenorphine/naloxone劑量。接受CYP 3A4抑制劑治療的病人所需要的buprenorphine/naloxone劑量可能較低，應謹慎滴定(請見7節)。

同類藥品效應(Class effects)

類鴉片可能使非臥床病人產生姿勢性低血壓(orthostatic hypotension)。

類鴉片可能提高腦脊髓液的壓力，進而引發癲癇，因此使用類鴉片於頭部受傷、有顱內病變、及其他可能使腦脊髓壓力升高的情況或有癲癇病史之病人，應謹慎小心。

類鴉片應慎用於低血壓、前列腺肥大或尿道狹窄之病人。

類鴉片引起的瞳孔縮小、意識程度改變或疼痛感受的變化，可能干擾病人評估或者模糊伴隨性疾病的診斷或臨床過程。

類鴉片應慎用於黏液性水腫、甲狀腺功能低下或腎上腺皮質功能不全(如愛迪生氏病)之病人。

研究顯示類鴉片會增加總膽管內壓力，應謹慎使用於膽道功能有障礙的病人。

類鴉片應謹慎用於年長者或虛弱病人。

根據嗎啡使用經驗，併用單胺氧化酶抑制劑(MAOI)有可能會放大鴉片類藥物的藥效(請見7節)。

賦形劑

本藥品含有乳糖，患有罕見遺傳性半乳糖不耐症、總乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良的病人不應使用此藥。本藥品每錠的鈉含量低於1 mmol(23 mg)，基本上可說是「不含鈉」。

兒童及青少年病人

因缺乏青少年(15-18歲)的使用，由於缺乏青少年(15至18歲以下)用藥資料，治療此年齡層病人時，應更密切觀測病人的情況。

牙科不良事件

曾有使用本藥品後導致牙科相關疾病，如齲齒、口腔感染、牙齒脫落等通報案例，其中部分通報案例不具有牙科相關病史。這些牙科不良事件包括蛀牙、掉牙、牙齒膿腫/感染、猛爆性齲齒、牙齒腐蝕、填充物脫落、全口牙齒脫落等。針對該等不良事件最常見治療方式包括拔牙、根管、牙科手術以及其他(如填充物、牙冠、植入物、假牙)。因此建議處方本藥品予病人前，盡可能詳細詢問其口腔健康史，同時提醒病人服藥時應待藥品於口腔黏膜完全溶解後，再喝水輕漱牙齒和牙齦後吞下，並至少等待一小時再刷牙，用藥期間應維持口腔健康及注意牙齒情形。

5.3 操作機械能力

當施用Buprenorphine/naloxone於鴉片成癮病人時對開車及器械使用之能力有輕微至中等程度的影響。本產品可能引發嗜睡、頭暈、或思考障礙，特別在首次給藥與劑量調整期間。若與酒精或中樞神經系統抑制劑一同服用，則效果可能更為顯著(請見第5.1及7節)。應警告病人buprenorphine/naloxone可能會對他們從事駕駛或操作危險器械等活動的能力有不利影響。

6 特殊族群注意事項

(依文獻記載)

6.1 懷孕

關於buprenorphine/naloxone對孕婦之使用，並無資料或僅存在有限資料。在動物實驗中已顯示有生殖毒性(請見10.3)。對人類的潛在風險則尚未得知。到了懷孕末期，即使只是短期施用buprenorphine，亦可能引發新生兒的呼吸抑制。長期施用於懷孕最後三個月間，可能造成新生兒戒斷症候群(例如張力過強、新生兒震顫或激動、肌陣攣、或抽蓄等)。症狀一般於出生後數小時至數天之間發作。

由於buprenorphine的半衰期較長，懷孕末期應該考慮觀察新生兒情形數日，以預防呼吸抑制或戒斷症候群的風險。此外，在懷孕期間使用Buprenorphine/naloxone應由醫生評估。

只有當用藥的好處大於可能對胎兒的傷害時，才可於懷孕期間使用buprenorphine/naloxone。

6.2 哺乳

尚不清楚Naloxone是否會於母乳中排出。Buprenorphine及其代謝物會由母乳中排出。老鼠實驗發現，buprenorphine會抑制泌乳。因此，解佳®益舌下錠治療期間，不建議哺餵母乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

動物研究顯示，高劑量(根據AUC，系統性暴露量是24 mg buprenorphine最大建議劑量時人體暴露量的2.4倍，請見10.3節)會造成雌性生育力下降。

6.6 肝功能不全

一項上市後研究評估了肝功能不全(Hepatic impairment)對buprenorphine及naloxone藥物動力學的影響。Buprenorphine和naloxone主要皆由肝臟代謝，且實驗發現，相較於健康受試者，中度及重度肝功能受損的病人，其血漿中的buprenorphine及naloxone濃度較高。應觀察病人是否出現因buprenorphine濃度增加而造成的鴉片類戒斷反應、中毒或藥物過量之病徵及症狀。開始治療之前，建議進行基本肝功能測試並記錄病毒性肝炎狀態。病毒性肝炎呈陽性、使用併用藥物(請見7節)及/或存在肝功能障礙的病人出現肝臟損傷的風險較高。建議定期檢查肝功能(請見5.1節)。

解佳®益舌下錠應慎用於中度肝功能受損之病人(請見第4及11節)。

解佳®益舌下錠禁用於重度肝功能不全的病人。

6.7 腎功能不全

因為30%的使用劑量會透過腎臟途徑代謝，腎臟排除的時間可能會延長。Buprenorphine的代謝物會在腎衰竭病人體內堆積。為具有重度腎功能不全(Renal impairment)的病人(肌酐清除率<30ml/min)配藥時，建議務必小心(請見3.1及11)。

6.8 其他族群

6.8.1 新生兒戒斷症狀(Neonatal withdrawal)

懷孕時服用buprenorphine治療的婦女，曾有其嬰兒發生新生兒戒斷症狀的報告。依據上市後監測報告，新生兒戒斷症狀發作的時間從出生第一天到第八天，最常在第一天。伴隨新生兒戒斷症狀發生的不良反應包括肌肉張力過高(hypertonia)，焦慮(agitation)，肌抽躍(myoclonus)及顫抖(tremor)。有極少見的痙攣(convulsion)報告；呼吸暫停(apnea)及心搏緩慢(bradycardia)也有一件被報告。

7 交互作用

(依文獻記載)

Buprenorphine/Naloxone不應與酒精類飲料或含酒精藥物一併使用，因為酒精會增加buprenorphine的鎮靜作用（請見第5.3節）。

解佳®益舌下錠與以下藥劑共同使用時，應謹慎小心：

- 苯二氮平類或其他相關鎮靜性藥物：
鴉片類藥物與苯二氮平類或其他相關鎮靜性藥物併用會產生附加性中樞神經系統抑制作用，因而增加發生鎮靜作用、呼吸抑制、昏迷及死亡等風險。合併使用鎮靜性藥物的劑量與療程長度應受到限制(請見5.1節)。應警告病人，在服用本產品時，未經處方自行服用Benzodiazepines是非常危險的，且只能在醫生指導下與本產品同時使用Benzodiazepines(請見5.1)。
- 其他中樞神經系統抑制劑：
其他類鴉片衍生物（例如美沙酮、止痛劑、鎮咳藥）；特定抗憂鬱劑、鎮靜式H1受體拮抗劑、巴比妥酸鹽、除Benzodiazepine外之抗焦慮劑、抗精神病藥、clonidine、及相關物質。這些藥物的合併使用會增加中樞神經系統的抑制作用。警覺力下降時，開車和使用機器有危險性的。
- 再者，當在服用buprenorphine/naloxone病人身上施予鴉片類全效劑(full opioid agonist)時可能難以到足夠的鎮痛效果。因此，使用全效劑過量的風險是存在的，特別是當嘗試克服Buprenorphine部分促動劑效果或是在血漿中buprenorphine濃度降低時。
- 血清素活性藥物(serotonergic drugs)，例如選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRIs)、血清素及正腎上腺素再吸收抑制劑(SNRIs)、三環抗憂鬱劑(TCAs)、Triptan類藥品、5-HT3受體拮抗劑、mirtazapine、trazodone、tramadol、單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)、linezolid及靜脈注射甲基藍(methylene blue)等，併用血清素活性藥物可能因加成或協同藥效學作用而增加發生血清素症候群(一種可能危及生命的狀況)的風險(請見5.1節)。需要併用時請仔細觀察病人，特別是在治療起始和調整劑量期間。若懷疑有血清素症候群時，請停用藥品。
- Naltrexone及nalmefene是鴉片類拮抗劑，會阻斷buprenorphine的藥理作用，在buprenorphine/naloxone治療期間不得同時施予，否則可能會產生具有潛在危險性的交互作用，促使鴉片類藥物戒斷症狀突然劇烈發生，並延長症狀持續時間(請見4節)。
- CYP3A4抑制劑：
一項buprenorphine與CYP3A4強力抑制劑ketoconazole交互作用之研究顯示buprenorphine的 C_{max} 及AUC(曲線下面積)增加(分別為50%與70%)與較小程度之norbuprenorphine提高。服用解佳®益舌下錠的病人必須被密切監測，若與強效CYP3A4抑制劑(如蛋白酶抑制劑ritonavir、nelfinavir及indinavir，或者是azole antifungal agents 如ketoconazole、itraconazole與macrolide antibiotics)一起併服，或許需要降低劑量。
- CYP3A4誘導劑：
同時使用CYP3A4誘發劑及buprenorphine可能降低buprenorphine在血漿中的濃度，造成不佳的類鴉片依賴性治療結果。若同時施加誘發劑（如苯巴比妥、carbamazepine、

phenytoin或rifampicin)，建議應密切觀察病人。Buprenorphine或CYP3A4誘發劑之劑量亦應依情況調整。

- 根據morphine的使用經驗，併用單胺氧化酶抑制劑(MAOI)可能會加重opoids類藥物的作用。

病人資訊

病人須知會其家屬，在緊急狀況下，必須告知診治醫師及急診室人員，病人為narcotics的成癮者且正接受解佳®益舌下錠治療。

8 副作用/不良反應

(依文獻記載)

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性資料摘要

在關鍵臨床研究中被報告最常見與治療相關之不良藥物反應為便秘及通常與藥物戒斷相關的症狀(例如失眠、頭痛、疼痛、噁心、及多汗症)。一些癲癇、嘔吐、腹瀉和肝功能指數升高之報告被視為是嚴重的。

有顯著藥物依賴性的病人，於開始服用Buprenorphine/naloxone時，可能產生與naloxone相似的戒斷反應。

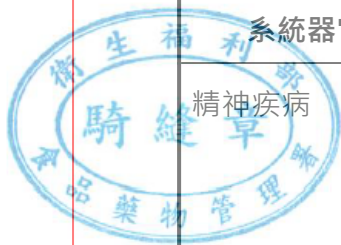
不良反應之表列清單

表1列出關鍵臨床研究所提出的不良藥物反應，其中472例病人中有342例(72.5%)在上市後監測期間被報告有不良反應。

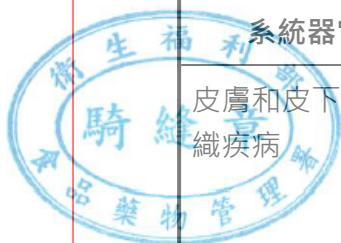
表中所列的可能副作用頻率定義為：極常見($\geq 1/10$)、常見($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)、不常見($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)與未知(無法利用現有數據進行估計)。

表1: Buprenorphine/naloxone臨床試驗及上市後監測中被報告之治療相關不良反應

系統器官分類	極常見	常見	不常見	未知
感染和侵染		流行性感 感冒 感染 咽炎 鼻炎	泌尿道感 染 陰道感 染	
血液及淋巴系統疾病			貧血 白血球增 多 白血球減 少 淋巴結腫 大 血小板減 少	
免疫系統疾病			過敏	過敏性休 克
代謝及營養疾病			食慾降低 高血糖 高血脂 低血糖	



系統器官分類	極常見	常見	不常見	未知
精神疾病	失眠	焦慮 抑鬱 性慾降低 神經質 思維異常	夢境異常 激動 冷漠 自我感喪失 藥物依賴 情緒欣快 敵意	幻想
神經系統疾病	頭痛	偏頭痛 頭暈 張力過高 感覺異常 嗜睡	記憶力減退 運動機能亢進 癲癇發作 語言障礙 震顫	肝性腦病變 暈厥
眼科疾病		弱視 淚腺疾病	結膜炎 瞳孔縮小	
耳朵及內耳迷路疾病				眩暈
心臟疾病			心絞痛 心搏過緩 心肌梗塞 心悸 心搏過快	
血液疾病		高血壓 血管舒張	低血壓	姿勢性低血壓
呼吸、胸腔和縱隔疾病		咳嗽	氣喘 呼吸困難 打呵欠	支氣管痙攣 呼吸抑制
腸胃道疾病	便秘 噁心	腹痛 腹瀉 消化不良 脹氣 嘔吐	口腔潰瘍 舌頭變色	
肝膽疾病				肝炎 急性肝炎 黃疸 肝壞死 肝腎症候群



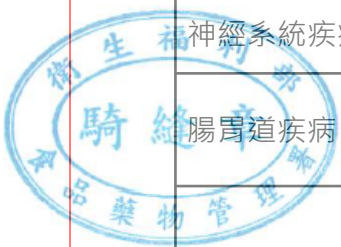
系統器官分類	極常見	常見	不常見	未知
皮膚和皮下組織疾病	多汗症	搔癢 皮疹 蕁麻疹	粉刺 落髮 脫落性皮膚炎 皮膚乾燥 皮膚腫塊	血管性水腫
肌肉骨骼與結締組織疾病		背痛 關節痛 肌肉痙攣 肌痛	關節炎	
腎臟及泌尿道疾病		尿液異常	蛋白尿 排尿困難 血尿 腎結石 尿液滯留	
生殖系統及乳房疾病		勃起功能障礙	閉經 射精障礙 月經過多 子宮出血	
一般疾病和給藥部位情況	藥物戒斷症候群	無力 胸痛 畏寒 發熱 不適 疼痛 周邊水腫	體溫過低	新生兒藥物戒斷症候群
檢驗項目		肝功能數值異常 體重減輕	血中肌酸酐上升	轉胺酶增多
傷害、中毒與治療併發症		受傷	熱中暑	

8.3 上市後經驗

下表是上市後監視中最常見被報告的藥物不良反應。所列內容為至少發生於1%病例之反應且經醫療人員告被認為至少可能與治療相關。下表依MedDRA系統器官分類，按照國際一致的順序，以通用術語及報告頻率呈現這些不良藥物反應。

表2:上市後調查一身體系統報告之自發性不良藥物反應

系統器官分類	專用術語
精神疾病	焦慮



神經系統疾病	頭痛
腸胃道疾病	噁心 嘔吐
皮膚和皮下組織疾病	紅疹 蕁麻疹 多汗症
一般疾病和給藥部位情況	藥物戒斷症候群 周邊水腫 水腫

選定不良反應之描述

靜脈藥物濫用造成的某些不良反應可歸因於其濫用行為，而非由藥品本身所引起。此類不良反應包括局部反應、敗血性(膿瘍、蜂窩性組織炎)、潛在重度急性肝炎、牙齒疾病(包括齲齒、牙齒斷裂和牙齒脫落)以及其他感染，例如肺炎與心內膜炎(請見5.1節)。

明顯有藥物成癮的病人在施予buprenorphine初期便有可能產生與naloxone相似的藥物戒斷症候群(請見3.1和5.1節)。

以下為其他嚴重或值得注意的上市後不良事件報告摘要，其中一些可能僅在buprenorphine單獨治療鴉片類成癮中出現：

在藥物濫用或蓄意誤用藥物的情況下，某些源自於濫用行為而非由醫藥產品所引起之不良反應包含：局部反應如蜂窩性組織炎或敗血性膿瘍、且潛在嚴重性的疾病肝炎、肺炎、心內膜炎、牙齒疾病(包括齲齒、牙齒斷裂和牙齒脫落)及其他嚴重感染症(請見第5.1節)。

曾發生呼吸抑制。已有報告指出因呼吸抑制引起的死亡病例，特別是當buprenorphine與benzodiazepines合併使用時(請見第7節)，或是未遵照處方箋使用buprenorphine時。亦有報告表示，死亡可能與同時施加buprenorphine及其他中樞神經系統抑制劑，如酒精或其他類鴉片劑等有關(請見第5.1及7節)。

曾發生過敏反應如支氣管痙攣、血管性水腫或過敏性休克等(請見第4節)。

曾有發生轉氨酶升高、肝炎、急性肝炎、溶解性肝炎、黃疸、肝腎症候群、肝性腦病變、肝壞死的發生。(請見第5.1節)。

已有報告指出，懷孕期間接受buprenorphine產品的母親產下罹患戒斷症候群的新生兒。與短效性純 μ -類鴉片致效劑相比，其症狀較輕微也較慢發生。依據母親的用藥歷史，症狀性質可能有所不同(請見第6節)。

報告指出曾發生幻覺、姿勢性低血壓、昏厥及眩暈(請見第5.1節)。

血清素症候群(Serotonin syndrome)：曾有併opioid類藥品與作用於血清素系統之藥品引起血清素症候群之通報案例【參見警語及注意事項】。

雄性激素缺乏(Androgen deficiency)

曾有長期使用opioid類藥品發生雄性激素缺乏之通報案例。

9 過量

(依文獻記載)

症狀

在用藥過量情形下需要醫療介入的主要症狀，是由中樞神經系統抑制作用所引起的呼吸抑制，因為他可能導致呼吸中止及死亡。用藥過量的跡象亦可能包括嗜睡、弱視、瞳孔縮小、低血壓、噁心、嘔吐、及/或語言障礙。

處理方式

應該建立一般的支持措施，包括謹慎監測病人呼吸及心臟功能狀態。應施行呼吸抑制的症狀治療及標準重症照護措施。病人須被轉介到有完善復甦設備的環境中。

必須確保暢通的呼吸道及啟用輔助性或控制性的呼吸器。如果病人嘔吐，必須小心防止嘔吐物吸入。

在過量的案例中，若需要的話，主要的處置必須以機械輔助呼吸，重建良好的呼吸。Naloxone可能對逆轉buprenorphine造成的呼吸抑制沒有作用。

與全效劑類鴉片藥品相比，儘管逆轉buprenorphine造成之呼吸症狀效果有限，仍建議使用鴉片拮抗劑(如naloxone)。

若使用naloxone，應該考慮buprenorphine作用時間較為持久，以決定治療的時間長度和逆轉用藥過量所需的醫療監控設備。Naloxone的清除速率比buprenorphine更為快速，使先前受控的buprenorphine過量症狀可能復發，故可能需要持續輸注。若無法進行輸注，可能需要重複施予naloxone劑量。持續靜脈輸注的速率應依照病人反應進行滴定調整。

10 藥理特性

(依文獻記載)

藥物治療類：其他神經系統藥物、成癮性疾病用藥，ATC代號：N07BC51

10.1 作用機轉

Buprenorphine是一種會與腦部 $\mu(\mu)$ k(kappa)受體結合的類鴉片部分促動劑/拮抗劑。它在類鴉片維持治療中的作用，是來自於與 μ 受體間緩慢而可逆的特性，因此長時間後可以將鴉片類物質成癮病人的需求降至最低。

在鴉片類物質依賴病人的臨床藥理學研究中有發現鴉片類促動劑的最高效應限制(ceiling effect)。

Naloxone是一 $\mu(\mu)$ 受體的拮抗劑。當鴉片類戒斷病人被施予口服或舌下給藥時，因其幾乎是首渡代謝，Naloxone表現少量甚至沒有藥理作用，然而，當以靜脈注射方式施與鴉片成癮病人時，Buprenorphine/naloxone內的naloxone會產生明顯的鴉片拮抗效應與鴉片戒斷，進而阻止靜脈內濫用。

10.2 藥效藥理特性

Buprenorphine/naloxone的效用及安全性數據主要來自一項為期一年的臨床試驗，這項試驗涵蓋了為期4週針對buprenorphine/naloxone、buprenorphine和安慰劑的隨機雙盲比較，以及48週的buprenorphine/naloxone安全性研究。這項試驗將326位對海洛因成癮的受試者隨機分派為每天接受buprenorphine/naloxone 16 mg、buprenorphine 16 mg或安慰劑。隨機分派到前兩種治療組的受試者，會在第1天服用8 mg buprenorphine，第2天服用16 mg (2x8 mg) buprenorphine。經隨機分派為接受buprenorphine/naloxone的受試者，會從第3天開始改為服用複方藥錠。受試者須每日(週一到週五)看診，以評估劑量和療效。週末期間會提供居家服用的劑量。這項研究的主要比較項目為buprenorphine和buprenorphine/naloxone相較於安慰劑的效用，根據每週進行三次尿液採樣的結果，buprenorphine/naloxone組和

buprenorphine組對於非試驗用鴉片類藥物呈現陰性的百分比在統計學上均高於安慰劑組(分別是 $p < 0.0001$ 和 $p < 0.0001$)。

在一項比較buprenorphine乙醇溶液與全促動劑活性對照組的雙盲、雙虛擬、平行組別研究中，有162位受試者被隨機分配為每天服用8 mg buprenorphine乙醇舌下溶液(大略相當於每天服用12 mg buprenorphine/naloxone)；或是另外兩種劑量相對較低的活性對照組，其中一組的低劑量足以替代作為安慰劑。研究階段包含3到10天的誘導治療期、16週的維持期以及7週的排毒期。Buprenorphine組會在第3天滴定至維持劑量；活性對照組的劑量滴定則較為漸進式進行。根據繼續接受治療的受試者比例以及每週三次尿液採樣中對非試驗用鴉片類藥物呈現陰性的百分比，研究結果指出，buprenorphine比低劑量對照組更能有效讓海洛因成癮者繼續接受治療，並在治療期間降低病人的鴉片類藥物用量。每天服用8 mg buprenorphine的有效性與中劑量活性對照組相似，但兩者間的等效性尚未證實。

10.3 臨床前安全性資料

Buprenorphine和naloxone的合併治療效果已於動物急性與重複劑量(在大鼠進行長達90天實驗)毒性探討，未觀察到毒性協同增效的情況。不良反應來自於鴉片類制效劑及/或拮抗劑已知的藥理活性。

Buprenorphine hydrochloride與naloxone hydrochloride的複方組合(4:1)在一項細菌突變檢測(安氏試驗)中無致突變性，在以人體淋巴球進行的體外細胞遺傳檢測或大鼠的靜脈微核試驗中，亦未出現致染色體斷裂性。

Buprenorphine與naloxone (1:1比例)的生殖試驗顯示，所有劑量皆會造成大鼠母體毒性，導致胚胎死亡。以 mg/m^2 為計算，該試驗最低劑量所代表的暴露量是人體最大治療劑量中buprenorphine的1倍以及naloxone的5倍。而母體毒性劑量在兔子實驗中並未造成發育毒性。此外，大鼠和兔子試驗皆未觀察到致畸胎性。Buprenorphine/naloxone雖然尚未經歷產期/產後研究，但是母體在懷孕及哺乳階段口服高劑量buprenorphine會導致分娩困難(可能源自於buprenorphine的鎮靜作用)、新生動物高死亡率，以及新生大鼠某些神經功能(平面翻正反射與驚嚇反應)的發育略為遲緩。

在大鼠飼料中投予buprenorphine/naloxone劑量為500 ppm以上時，證實雌性受孕率降低會導致生育力下降。飼料中投予劑量為100 ppm時(以AUC為依據，估計暴露量約為人體服用24 mg buprenorphine/naloxone所產生的buprenorphine暴露量之2.4倍，大鼠血漿中的naloxone濃度低於偵測限值)，對雌性生育力無不良影響。

針對大鼠一項buprenorphine/naloxone致癌性試驗中，施予7 mg/kg/day、30 mg/kg/day和120 mg/kg/day劑量，以 mg/m^2 為基礎計算，此估計暴露量約為人體每日舌下攝取16mg劑量的3倍到75倍。在所有劑量組別中，良性睪丸間質(萊狄氏)細胞腺瘤的發生率均出現統計學上的顯著增加。

11 藥物動力學特性

(依文獻記載)

Buprenorphine

吸收(absorption):

Buprenorphine口服時會經過小腸與肝臟的N-去烷基作用和葡萄糖醛酸共軛作用(glucuroconjugation)，進行首渡代謝。因此，本藥品不適合口服使用。

舌下投藥後90分鐘可達血漿濃度峰值。Buprenorphine的血漿濃度會隨著

buprenorphine/naloxone的舌下劑量增加而上升。儘管上升的程度未與劑量成比例，但buprenorphine的 C_{max} 和AUC都會隨著劑量提高(在4-16 mg的範圍內)而增加。

表3.4：8、16毫克Buprenorphine/naloxone投藥後Buprenorphine的藥動參數【平均值(%CV)】

藥物動力學參數	buprenorphine/ naloxone 4 mg	buprenorphine/ naloxone 8 mg	buprenorphine/ naloxone 16 mg
C_{max} , ng/mL	1.84 (39)	3.0 (51)	5.95 (38)
AUC_{0-48} , hour*ng/mL	12.52 (35)	20.22 (43)	34.89 (33)

分佈 (Distribution) :

Buprenorphine經吸收後即進入快速分佈期(分佈半衰期為2-5小時)。

Buprenorphine具有高度親脂性，能夠快速穿透血腦屏障。

Buprenorphine的蛋白結合率約96%，主要結合對象為alpha及beta球蛋白。

生物轉化(Biotransformation)

Buprenorphine主要是透過肝臟微粒體CYP3A4的N-去烷基作用進行代謝。母分子及其主要的去烷基代謝產物，也就是norbuprenorphine，會再進行葡萄糖醛酸共軛作用。

Norbuprenorphine在體外會與鴉片類受體結合；不過，目前尚未確知 norbuprenorphine是否對buprenorphine/naloxone的整體藥效有所影響。

排除

Buprenorphine的排除作用呈雙指數或三指數速率，平均血漿半衰期為32小時。

Buprenorphine會透過葡萄糖醛酸結合代謝物的膽汁排除，經由糞便排泄(~70%)，其餘部分(~30%)經由尿液排泄。

線性/非線性

Buprenorphine的 C_{max} 和AUC都會隨著劑量增加(在4-16 mg的範圍內)而呈現線性增加，不過增加的程度並未直接與劑量成比例。

Naloxone

吸收與分佈

進行buprenorphine/naloxone舌下投藥後，naloxone血漿濃度偏低且快速下降。Naloxone平均血漿濃度峰值太低，無法評估劑量比例性。

目前研究認為naloxone不會影響buprenorphine的藥物動力學，而buprenorphine舌下錠和buprenorphine/naloxone舌下膜劑皆可產生相似的buprenorphine血漿濃度。

分佈

Naloxone的蛋白結合率約45%，主要結合對象為白蛋白。

生物轉化

Naloxone主要是透過肝臟的葡萄糖醛酸結合作用(glucuronide conjugation) 代謝，經由尿液排泄。



Naloxone會直接經歷葡萄糖醛酸化，轉變為naloxone 3-glucuronide，並經歷N-去烷基作用與氧基團(6-oxo group)的還原作用。

排除

Naloxone會經由尿液排泄，平均血漿排除半衰期介於0.9至9小時。

特殊族群：

年長病人

目前尚無年長病人的藥物動力學數據。

腎功能不全

腎臟排泄在buprenorphine/naloxone的整體清除方式中佔相對較小(~30 %)的比例。目前建議不需要依腎功能調整劑量，但針對腎功能重度不全的病人，應謹慎調配劑量(請見4節)。

肝功能不全

肝功能不全對於buprenorphine及naloxone藥物動力學的影響已在一項上市後研究中評估。

表4總結一項臨床試驗的結果，該試驗對健康受試者與肝功能不全程度不同的病人給予buprenorphine/naloxone舌下錠2毫克/0.5毫克，以判定buprenorphine及naloxone的暴露量。

表4. 給予buprenorphine/naloxone後，肝功能不全對buprenorphine藥物動力學參數的影響(相對於健康受試者的改變)			
藥物動力學參數	輕微肝功能不全 (Child-Pugh A類) (n=9)	中度肝功能不全 (Child-Pugh B類) (n=8)	嚴重肝功能不全 (Child-Pugh C類) (N=8)
Buprenorphine			
C _{max}	增加1.2倍	增加1.1倍	增加1.7倍
AUClast	與對照組相似	增加1.6倍	增加2.8倍
Naloxone			
C _{max}	與對照組相似	增加2.7倍	增加11.3倍
AUClast	減少0.2倍	增加3.2倍	增加14倍

總結而論，buprenorphine在肝功能嚴重不全病人的血漿暴露升高約3倍，而Naloxone在肝功能嚴重不全病人的血漿暴露升高14倍。

12 臨床試驗資料

(依文獻記載)

目前尚無資訊

13 包裝及儲存

13.1 包裝

2-1000 粒塑膠瓶裝、Alu-Alu鋁箔盒裝。

解佳[®]益 舌下錠 衛署藥製字第050251 號

2-1000 粒塑膠瓶裝。

解佳益 4/1 毫克舌下錠 衛部藥製字第058289 號

2-1000粒塑膠瓶裝、PVC鋁箔盒裝

解佳益 2/0.5 毫克舌下錠 衛部藥製字第058395 號

13.2 效期

有效期限如外包裝所示

13.3 儲存條件

於25°C以下儲存，避免光線直接照射，且置於兒童不易拿取之處。

製造廠

美時化學製藥股份有限公司南投廠 南投縣南投市新興里成功一路 3 0 號

藥商

美時化學製藥股份有限公司 台北市信義區松仁路277號17樓