



納霍利50毫克膜衣錠

Notholic 50mg Film-coated Tablets

衛部藥輸字 第 028010 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-07-25

1 性狀

Naltrexone-hydrochloride是純類鴉片拮抗劑，且是oxymorphone合成物，但不具有類鴉片作用劑性質。其結構與oxymorphone不同處在於氮原子上的甲基被環丙甲基(cyclopropylmethyl group)取代。Naltrexone 結構也與強力純類鴉片拮抗劑naloxone或n-allylnoroxymorphone (Narcan)有關。本品是白色結晶化合物，鹽酸鹽可溶於水至約100 mg/cc，成品包裝內含50 mg Naltrexone hydrochloride的刻痕錠。

1.1 有效成分及含量

每錠膜衣錠含有50.00毫克Naltrexone Hydrochloride
具已知效果的賦形劑：每錠膜衣錠含有192.85毫克乳糖

1.2 賦形劑

藥錠核心成分

Lactose Monohydrate

Cellulose Microcrystalline

Crospovidone

Colloidal Anhydrous Silica

Magnesium Stearate

膜衣

Hypromellose (E464)

Macrogol 400

Polysorbate 80 (E 433)

Iron Oxide Yellow (E172)

Iron Oxide Red (E172)

Titanium Dioxide (E171)

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

黃色橢圓形雙凸狀膜衣錠，單面印有切藥線，另一面為平滑表面。

2 適應症

治療酒精成癮及拮抗類鴉片製劑的作用。

本品應為成癮管理計畫之一部分，否則無法呈現其治療效果。

3 用法及用量

3.1 用法用量

本品使用須遵循醫師之判定，切勿自行以本品治療病人，因在使用本品前7～10天，必須先停止服用類鴉片藥品。若懷疑有類鴉片藥品依賴性之可能，需先做Naloxone挑釁試驗 (naloxone challenge test)。

藥錠可剝半分為相等的劑量，剝半後錠劑如未使用完畢，應於25°C以下環境妥善儲存，存放超過7天之拆封後剝半錠劑請勿繼續使用。

成年酒精成癮者：

大部分病人的建議劑量為每日一次50毫克Naltrexone Hydrochloride。在安慰劑對照試驗中顯示每日一次50毫克的Naltrexone Hydrochloride療程持續12周，對治療酒精成癮病人具有輔助療效。在這些試驗中未評估其他劑量或是療程時間。

Naltrexone Hydrochloride應僅被視為成功治療酒精成癮的眾多因子之一，與Naltrexone Hydrochloride臨床試驗有良好結果的相關因子包括治療的類型、強度及持續時間；併發症的適當處置；社會心理支持的介入；以及良好的用藥依從性。為了達到最佳的治療結果，所有治療計畫都應加強病人的依從性，尤其是藥物依從性。

成年麻醉藥品依賴者：

療程的起始劑量為25毫克Naltrexone Hydrochloride，若病人未出現戒斷徵象，則可將劑量改為每日50毫克Naltrexone Hydrochloride。

每天一次50毫克Naltrexone Hydrochloride治療後，在臨床上能阻斷注射投予之類鴉片作用。但如同其他非作用劑治療成效一般，Naltrexone Hydrochloride只在成為廣泛治療計畫的一部分，包括確認病人按時服藥，才有其臨床價值。

若懷疑有類鴉片依賴之可能，請先採用Naloxone挑釁試驗。除非Naloxone挑釁試驗呈陰性否則切勿試圖開始治療。

治療麻醉藥品成癮者

1. 病人7至10日未吸毒方可治療。自行報告未吸毒的病人，須經尿液分析證實，使用之病人不應有戒斷徵象或戒斷症狀出現。
2. 如有類鴉片依賴之可能，病人須接受Naloxone挑釁試驗。如果Naloxone挑釁試驗後仍見戒斷徵象，則不可嘗試開始Naltrexone Hydrochloride療法。24小時後可再重作Naloxone挑釁試驗。
3. 開始治療宜小心，緩慢地提高劑量；最初投予25 mg，若未出現戒斷徵象，則可以給予每日50 mg 之劑量開始治療。

Naloxone挑釁試驗

顯現類鴉片戒斷徵象或症狀的病人或尿液含類鴉片的病人不可施行Naloxone挑釁試驗。

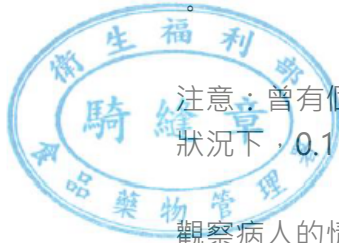
Naloxone挑釁試驗可採靜脈或皮下途徑。

靜脈挑釁：

由靜脈注射0.2 mg Naloxone，觀察病人30秒是否有戒斷症狀；若無戒斷現象，則再打入0.6 mg Naloxone，繼而觀察病人20分鐘是否有戒斷徵象與症狀。

皮下挑釁：

若選用皮下投藥途徑，則皮下注射0.8 mg Naloxone並觀察病人20分鐘，是否有戒斷徵象與症狀



注意：曾有個別病人，尤其是對類鴉片依賴病人，可能對低劑量的Naloxone即發生反應。在某些狀況下，0.1 mg靜脈注射Naloxone即可鑑別診斷。

觀察病人的情況與技術：

一段適當的觀察期間，必須監測病人的生命徵象和戒斷徵象；也必須仔細詢問病人。鴉片劑戒斷徵象與症狀包括下列，但非僅限於此：

戒斷徵象：鼻塞或流鼻涕、流淚、呵欠、盜汗、震顫、嘔吐或毛豎起。

戒斷症狀：感覺溫度變化，關節痛或骨骼肌肉痛，腹部絞痛，皮膚紅腫等。

挑釁結果說明：

警語：會誘發出上列的徵象或症狀，表示病人有危險，不可使用Naltrexone Hydrochloride。若未出現、未誘發或未報告戒斷徵象或症狀，則可投予本品。如果觀察者懷疑病人不是處在不吸毒狀態或是在連續戒斷中，則應延緩使用Naltrexone Hydrochloride，等待24小時後才進行挑釁試驗。

增量替代療程：

在醫療人員監督下可以採用彈性方式給藥：病人週一至週五每日服用50 mg Naltrexone Hydrochloride，週六則服用100 mg；或者每隔一日服用100 mg，或每三日服用150 mg。延長投藥間隔可能會降低Naltrexone Hydrochloride阻斷的作用。

每次投予大於50 mg以上，且高劑量、延長投藥間隔之Naltrexone Hydrochloride，會有肝細胞傷害，所以應權衡可能之危險及治療效益(參見警語)。

Buprenorphine、Buprenorphine/Naloxone或Methadone之間的轉換：

並未有系統性的研究資料特別說明從buprenorphine或methadone轉換為Naltrexone Hydrochloride，然而在上市後的個案報告回溯中指出，某些病人可能在由類鴉片促效劑治療轉換為類鴉片拮抗劑時出現嚴重的急性戒斷症狀(參見警語)。由buprenorphine或methadone轉換的病人可能有長達2週的時間較容易有急性戒斷症狀。醫療人員需要準備非鴉片類的藥物以處理戒斷症狀。

3.3 特殊族群用法用量

孩童：

因缺乏相應之年齡層的臨床數據，不應讓18歲以下的孩童及青少年使用Naltrexone Hydrochloride，因為尚未確立此藥物對孩童的安全使用性。

老年人：

依據此適應症，讓老年病人使用Naltrexone Hydrochloride之安全性及功效性的數據仍不充足。

4 禁忌

依文獻記載

- 使用類鴉片止痛劑的病人。
- 目前有類鴉片依賴性的病人。包含目前有在使用類鴉片促效劑(如methadone)或類鴉片部分促效劑(如buprenorphine)。

- 急性類鴉片戒斷病人 (參見警告部分)。
- 無法通過Naloxone挑釁試驗者，或類鴉片尿液篩檢呈陽性者。
- 對Naltrexone Hydrochloride與第1.2節所列之任何賦形劑有過敏病史者。本品與naloxone或含phenanthrene之類鴉片製劑是否有交叉敏感性尚未明瞭。
- 急性肝炎或肝臟衰竭病人

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

警語

類鴉片藥物過量的易感受性：

在類鴉片藥物解毒之後，病人對於類鴉片藥物的耐受性會降低。當Naltrexone Hydrochloride提供的類鴉片阻斷作用逐漸減弱消失後，病人可能如同剛戒毒時，對於較低劑量的類鴉片藥品具感受性。此時病人使用之前可耐受劑量的類鴉片藥物，仍會有潛在危險可能導致危及生命的類鴉片藥物中毒(呼吸抑制或中止、循環性虛脫等)。文獻中曾有報告在停藥後，類鴉片藥物過量而致死的個案。

應當提醒病人Naltrexone Hydrochloride治療結束之後，即使在較低劑量的使用也可能會對類鴉片藥物更加敏感。病人也應該告知家庭成員和與自己關係親近的人，有關自身對類鴉片藥物的敏感性增加和服用過量的風險。

儘管Naltrexone Hydrochloride是一種強效拮抗劑，使用Naltrexone Hydrochloride治療的病人仍有可能產生類鴉片藥物阻斷作用的抵抗性。急速給藥使的血中的外源性類鴉片藥物濃度增加，足以使Naltrexone Hydrochloride的類鴉片受體競爭阻斷作用減低而使之失效。這對試圖透過自行服用大量外源性類鴉片藥物，來使類鴉片阻斷劑失效的病人而言存在很大的風險。這樣的行為可能導致危及生命的類鴉片藥物中毒或藥物過量而致死。應警告病人企圖使類鴉片阻斷劑失效的嚴重後果。

肝臟毒性：

過量會引起肝細胞傷害。

禁用於急性肝炎或肝臟衰竭病人，又因具有肝臟毒性，故即使用於活動性肝病病人也須謹慎。在安全劑量與引起肝臟毒性劑量間之範圍僅在5倍以下。在建議劑量下使用本品不會產生肝臟毒性。必須告知病人肝臟損害之危險，且於出現急性肝炎症狀時應停藥，並接受治療。

肝臟毒性證據主要來自安慰劑控制研究中，Naltrexone Hydrochloride以阻斷類鴉片受體約5倍之建議劑量(每日300 mg)投予肥胖病人，26人中有5人於治療3至8週後發現血清轉氨酵素升高(亦即ALT峰值由121升高達532，或為基線值的3至19倍)。雖然病人通常沒有臨床症狀，且追蹤轉氨酵素皆在數週內回到(或接近)基線值，24名服用安慰劑病人皆無類似幅度的轉氨酵素升高，證明本品是直接(亦即非特異型)肝毒素。

其他安慰劑對照研究也證明此結論，當以超過建議劑量的Naltrexone Hydrochloride用於治療酒精成癮或類鴉片阻斷(50 mg/day)時，Naltrexone Hydrochloride皆比安慰劑產生較多且明顯的血清轉氨酵素升高。在一個開放性臨床試驗中，曾有報告指出9名阿茲海默氏症病人接受Naltrexone Hydrochloride (高達每日300 mg) 治療5至8週後，其中3人出現轉氨酵素升高。雖未有報告顯示本品會引發肝衰竭，但醫師在處方時仍應提高警覺。

非蓄意誘發類鴉片戒斷反應：

類鴉片藥物依賴的病人停用類鴉片藥物，出現的自發性類鴉片戒斷不適症狀，一般認為嚴重程度

不高且無需住院。然而以類鴉片拮抗劑突然給予仍處於鴉片依賴的病人時，會誘發嚴重戒斷反應且可能有住院需求。此類戒斷症狀通常於服用Naltrexone Hydrochloride的5分鐘內出現，且持續長達48小時。精神狀態發生的變化包括意識混亂、嗜眠和幻視；另因嘔吐和下痢造成體液大量喪失則需要靜脈輸液。回顧上市後與Naltrexone誘發相關的急性戒斷症狀案例，發現部分案例症狀嚴重且需要住院或加護病房治療。

為了預防急性戒斷症候群發生或既存之臨床戒斷症候群的惡化，類鴉片及酒精成癮病人必須在接受Naltrexone Hydrochloride治療前確認未使用任何類鴉片藥品(包含tramadol)。建議先前已對短效類鴉片藥品產生依賴者，至少需要7至10日停用類鴉片藥物。由buprenorphine或methadone轉換的病人可能2週內仍易有急性戒斷症狀。

若在醫療人員審慎評估過後，認為須在短時間內將藥物從促效劑轉為拮抗劑治療，則應在可以治療急性戒斷症狀的醫療機構中密切監督病人情況。

任何情況下，醫療照護者都應備有非類鴉片藥物以治療戒斷症狀，因為並沒有完整可信的方法確認病人是否已經過了足夠的類鴉片藥物停用期。使用Naloxone挑釁試驗可能會有幫助；然而在少數個案報告中顯示，儘管病人尿液毒品篩檢結果為陰性，或可以耐受Naloxone挑釁試驗(大部分是在由buprenorphine轉換的過程)，仍然有可能發生急性戒斷症狀。應警告病人發生急性戒斷症狀的嚴重性並鼓勵病人據實告知最後一次使用類鴉片藥物的時間。使用Naltrexone Hydrochloride治療酒精成癮的病人前，也應評估潛在的類鴉片藥物依賴以及近期是否有使用類鴉片藥物。已有開處方者在未注意酒精成癮病人有併用類鴉片藥物或合併有類鴉片藥物依賴的情況下，給予病人Naltrexone Hydrochloride處方，而誘發病人急性戒斷症候群的案例。

注意事項

一般注意事項：

需要逆轉Naltrexone Hydrochloride阻斷作用時之建議：

在緊急狀況下，若病人已接受完全阻斷劑量的Naltrexone Hydrochloride，立即需要處置之建議計畫為局部麻醉，用benzodiazepine鎮靜意識狀態，亦可用非類鴉片止痛劑或全身麻醉。

當僅能使用類鴉片止痛的緊急情況下，類鴉片需要量可能大於常用量，而導致呼吸抑制則更深更久。因此使用呼吸抑制較輕的速效型類鴉片止痛劑為佳；止痛劑劑量需依病人需求調整。此外可能出現非接受體媒介的副作用(例如可能因釋放組織胺引起臉部腫脹、搔癢、全身紅斑或氣管收縮)。

不管使用哪種藥品來逆轉Naltrexone Hydrochloride的拮抗作用，病人必須在醫院裡由專業人員密切監視，準備隨時可以施行心肺復甦術。

意外誘發戒斷反應時建議：

曾有報告顯示類鴉片依賴者意外服用Naltrexone時誘發嚴重戒斷反應，戒斷症狀通常在5分鐘內出現，持續長達48小時。精神狀態變化包括意識混亂、嗜眠和幻視；因嘔吐和下痢造成體液顯著喪失而需要靜脈輸液。病人須密切監視並視病情需要使用非鴉片類藥品調整治療。

憂鬱及自殺：

本品上市後曾有報告在Naltrexone Hydrochloride治療類鴉片成癮病人後有發現憂鬱、自殺念頭及企圖，但未證實與本品之因果關係。在文獻已有針對內生性鴉片促成多種疾病的理論解釋。

酒精及類鴉片藥物依賴病人包括使用Naltrexone Hydrochloride的病人，都應該監測是否有憂鬱或自殺的想法。使用Naltrexone Hydrochloride的病人家屬和照護者也需要注意和監督病人是否有憂鬱或自殺的症狀，並且將情形告知醫療人員。

病人資訊：

建議醫師告知使用Naltrexone Hydrochloride病人下列資訊：

應攜帶識別卡提醒醫事人員你正服用本品，可向醫師索取識別卡。

隨身攜帶識別卡有助於確保急診時獲得適當治療，看醫師時務必告知您正接受Naltrexone Hydrochloride治療。必須遵照醫師指示服藥，如想自行使用小量海洛因或任何其他類鴉片藥品，則將沒有效果；最重要的，如果想自行使用大量海洛因或其他任何類鴉片藥品，則可能死亡或遭到嚴重傷害，包括昏迷。Naltrexone Hydrochloride在建議劑量內的耐受性很好，若大量服用時或其他原因影響可能會有肝臟損害，如果你有腹痛現象持續好幾天、白色糞便、深色的尿液或眼睛變黃，則須立即停止服用Naltrexone Hydrochloride並立即就醫。

5.2 藥物濫用及依賴性

依文獻記載

Naltrexone Hydrochloride是純類鴉片拮抗劑，不會引起生理或心理的依賴性；尚未發現有類鴉片拮抗劑耐藥性。

5.3 操作機械能力

依文獻記載

Naltrexone可能對操作具危險性的機械或駕車，造成精神或身體能力方面的不良影響。

5.4 實驗室檢測

開始治療後定期檢查可盡早檢測本品是否誘發肝臟傷害，建議適當評估檢測肝臟傷害；隨後監視頻率依臨床需要而定。

使用Naltrexone Hydrochloride不會干擾實驗室試驗之薄層、氣液和高壓液相層析法，而這些試驗是用來分離和檢測尿液中的morphine、methadone、quinine。但若是選用酵素測定法時，Naltrexone Hydrochloride對實驗所產生之干擾尚未證實，所以可向製造廠查詢細節。

6 特殊族群注意事項

依文獻記載

6.1 懷孕

致畸胎性

研究顯示在大鼠給予大於30 mg/kg/day (180 mg/m²/day；以體表面積換算後為建議劑量的5倍)，兔子大於60 mg/kg/day (720 mg/m²/day；以體表面積換算後為建議劑量的18倍)的口服劑量時會增加胎兒早期流失。當給予大鼠和兔子Naltrexone口服劑量高達200 mg/kg/day (以體表面積換算後分別為建議劑量的32和65倍)時，並沒有足夠的證據證實主要器官生成的期間會有致畸胎性。

大鼠並不會生成足夠數量的人體主要代謝物6-β-naltrexol，因此尚不清楚此代謝物對大鼠的潛在生殖毒性。

尚無針對孕婦的適當且控制良好的研究，僅在潛在效益超過對於胎兒的風險時方可用於孕婦。

生產與分娩

Naltrexone Hydrochloride是否影響生產與分娩的時間尚未知。

6.2 哺乳

Naltrexone Hydrochloride是否分泌於人乳未知，但因多種藥物均會分泌於人乳，故本品投予哺

乳婦女必須小心。

6.3 有生育能力的女性與男性

口服Naltrexone (100 mg/kg/day [600 mg/m²/day];以體表面積換算後為建議劑量的16倍)引起大鼠假孕顯著增多，雌鼠受孕率下降，但這樣的劑量並未影響雄性的生育力。這些觀察與人類生育力的相關性尚不清楚。

6.4 小兒

Naltrexone Hydrochloride用於十八歲以下兒童的安全性尚未建立。

6.6 肝功能不全

代償性與代償不全肝硬化的病人，naltrexone曲線下面積(AUC)較正常肝功能的人分別增加5倍和10倍。這些數據也顯示naltrexone生體可用率的改變與肝臟疾病之嚴重度有關。

6.7 腎功能不全

Naltrexone hydrochloride及其主要代謝物皆由尿液排除，建議醫師處方本品於腎功能不全病人時應謹慎。

7 交互作用

依文獻記載

尚未有對Naltrexone Hydrochloride與其他非鴉片類藥品之可能交互作用的評估研究，因此建議如果同時併用Naltrexone Hydrochloride與其他種類藥物時須謹慎。

同時併用Naltrexone Hydrochloride及disulfiram之安全性及效益至今仍不明瞭，且一般不建議同時併用兩種可能致肝毒性的藥物，除非所獲得之療效超過已知的危險。

合併使用Naltrexone Hydrochloride及disulfiram的效果和安全性尚未被研究，但同時使用兩種可能有肝臟損害的藥品是不被建議的，除非權衡後認為好處比危險多時才使用。

曾有報告指出在投予Naltrexone Hydrochloride後再給予thioridazine會導致嗜睡及幻覺。

病人在服用Naltrexone Hydrochloride的同時，不會從含有類鴉片藥品的身上得到療效，包括：感冒和咳嗽製劑，止瀉劑及類鴉片止痛劑。在緊急情況下，必須對服用Naltrexone Hydrochloride的病人投予類鴉片止痛劑時，所需使用的類鴉片劑量要比一般劑量大；但所引起之呼吸抑制可能比一般情況下更深更久。(參見注意事項)。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

在2項為期12週的隨機、雙盲、安慰劑對照臨床試驗中，評估Naltrexone Hydrochloride作為酒精成癮輔助治療的療效，大多數病人對Naltrexone Hydrochloride耐受性良好。在這些研究中，共有93名病人接受每天一次50毫克劑量的Naltrexone Hydrochloride，其中5名病人因出現噁心之不良反應而停止使用Naltrexone Hydrochloride。在這兩項臨床試驗中沒有病人出現嚴重不良事件的報告。

評估Naltrexone Hydrochloride用於過去曾為鴉片劑依賴性但已戒毒者，但未辨別任何單一副作用，在安慰劑控制研究中，本品以鴉片劑接受體阻斷推薦劑量約5倍(每日300 mg)引起大比例病人的肝細胞傷害(參見警語與注意事項之實驗室試驗)。除此發現外，現有證據顯示Naltrexone Hydrochloride於任何劑量不會對沒有成癮 (opiate free)的人產生嚴重副作用。要緊的是了解未完全戒毒病人可能誘發或加重戒斷徵象和症狀。

使用Naltrexone Hydrochloride當作鴉片阻斷劑，在建議劑量下，不會造成任何副作用或不正常

的生理值，包括肝功能異常等。有成癮疾患的病人，特別是麻醉藥品的成癮，時常都有許多副作用及生理檢驗值，包括肝臟功能異常。從上述兩個試驗資料得知，這些異常現象和Naltrexone Hydrochloride的肝毒性無關。簡言之，未吸毒者投予推薦劑量之Naltrexone Hydrochloride不會引起嚴重副作用。

如前所述，Naltrexone Hydrochloride對吸毒者可能引起嚴重戒斷反應(參見禁忌、警語、用法用量部分)。

8.2 臨床試驗經驗

不良反應事件報告

在安慰劑控制試驗中，當病人在7-10天內未曾使用類鴉片製品時，對本品沒有特別的抱怨。臨床藥理學研究中，會有少部分病人經歷一種類似鴉片戒斷症狀，包括易流淚、輕度噁心、腹部痙攣、坐立不安、骨或關節痛、肌肉疼痛和鼻子症狀。

這可能表示病人的隱藏性的類鴉片使用，或Naltrexone Hydrochloride本身所產生的症狀。一系列替代性投藥劑量模式已被建議用來減低上述抱怨的發生頻率。(參見個別狀況下之劑量)。

酒精成癮：

在1項以探討安全性為終點指標的開放性臨床試驗中，共收納570位酒精成癮的病人接受Naltrexone Hydrochloride治療，其中有發生率大於2%的不良反應包括：噁心(10%)、頭痛(7%)、頭暈(4%)、神經緊張(4%)、疲勞(4%)、失眠(3%)、嘔吐(3%)、焦慮(2%)及嗜睡(2%)。比較使用Naltrexone Hydrochloride組與安慰劑組或是正在使用其他治療的對照組病人，各治療組別皆有憂鬱、自殺意念及自殺企圖的不良反應報告。雖然上述反應與Naltrexone Hydrochloride未有因果關係，醫生仍應注意Naltrexone Hydrochloride並不能減少這些病人自殺的風險。

各組別中新發生的不良反應(憂鬱和自殺意念/企圖)比例分布

	Naltrexone Hydrochloride	安慰劑組
憂鬱	0-15%	0-17%
自殺意念/企圖	0-1%	0-3%

麻醉藥成癮：

下列副作用發生於治療前或使用Naltrexone Hydrochloride治療中，且其發生率高於10%：

入睡困難、焦慮、神經質、腹痛/絞痛、噁心/嘔吐，無力、關節肌肉痛和頭痛。

發生率低於10%：

喪失食慾、下痢、便秘、口渴、精力過盛、意志低沉、暴躁、暈眩、皮疹、射精延遲、性功能減退和寒顫。

下列發生率少於1%

呼吸系統：

鼻塞、搔癢、鼻漏、噴嚏、喉嚨痛、黏液或痰過多、鼻竇問題、呼吸重濁、嘶吼、咳嗽、呼吸急促。

心血管系統：

鼻血、靜脈炎、水腫、血壓升高、非特異性心電圖變化、心悸、心跳過速。

胃腸系統：

脹氣、痔瘡、腹瀉、潰瘍。

骨骼肌肉方面：

肩、腿或膝痛；震顫、抽搐。

生殖泌尿系統：

頻尿或排尿不適；性慾增或減。

皮膚方面：

油性皮膚、搔癢、青春痘、香港腳、唇泡疹、禿髮。

精神方面：

抑鬱、妄想、倦怠、不安、困惑、辯向力異常、幻覺、夢魘、惡夢。

特殊感覺方面：

眼花、刺痛、對光過敏、腫脹、痛覺、勞傷；耳"悶"痛、耳鳴。

全身方面：

食慾增加、體重減輕、體重增加、呵欠、嗜眠、發燒、口乾、頭"砰砰跳"、鼠蹊痛、扁桃腺腫、偏頭痛、腳冷、長期炎熱感。

其它方面：

Naltrexone Hydrochloride上市後曾有報告在治療麻醉藥品成癮病人服用後有憂鬱症、自殺之想法及企圖。但未證實與本品有絕對之關聯。

實驗室試驗：

研究中除肝功能異常外(參見警告、注意等部分)，實驗室試驗結果，像副作用報告均無持續出現，所以皆不能歸咎於Naltrexone Hydrochloride的使用。

一名病人先前已對Naltrexone Hydrochloride過敏，報告出現特異型血小板減少性紫斑，停藥後並用corticosteroid治療後副作用減少且無後遺症。

9 過量

依文獻記載

在人類使用Naltrexone Hydrochloride過量之臨床病例尚無足夠的臨床經驗。

在一個研究中，每日使用800 mg Naltrexone Hydrochloride長達一周並無毒性。在小鼠、大鼠和天竺鼠的口服LD₅₀分別是1100±96 mg/kg；1450±265 mg/kg；1490±102 mg/kg。

在小鼠、大鼠和犬的急性中毒研究中，死因是陣攣性和強直性痙攣及/或呼吸衰竭。

過量時的治療

向毒物防治中心諮詢最新相關資訊。

鑒於尚無真正治療Naltrexone Hydrochloride過量的經驗，病人需在密切的治療監督下接受症狀療法。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Naltrexone hydrochloride治療酒精成癮的機轉尚不清楚，然而根據臨床前數據顯示，內源性類鴉片系統可能有參與其中。Naltrexone hydrochloride以競爭性方式結合(亦即類似酵素的競爭性抑制作用)類鴉片受體而產生阻斷作用。

10.2 藥效藥理特性

藥物治療分類：其他神經系統藥物、成癮性疾病用藥，ATC代碼：N07BB04

Naltrexone hydrochloride是純類鴉片拮抗劑，可顯著減輕或可逆性地完全阻斷靜脈內投用鴉

片劑的效果。

當長期與嗎啡合併投藥時，可阻斷對嗎啡、海洛因和其他類鴉片劑的生理依賴性。

Naltrexone hydrochloride除具有類鴉片阻斷作用外，很少有其他的內在作用。但偶有原因未明之縮瞳現象產生。

Naltrexone hydrochloride不會引起耐藥性或依賴性，使用於對類鴉片產生心理依賴者，會引起戒斷症狀。

臨床研究指出50 mg Naltrexone hydrochloride可阻斷靜脈投用25 mg海洛因的藥理效果長達24小時；其他資料顯示加倍劑量可提高阻斷效果長達48小時，而三倍劑量可長達72小時。

生體實驗中顯示，Naltrexone hydrochloride所產生之強力阻斷效應可被極高劑量之鴉片劑取代而失效，並且會引發組織胺釋出之症狀。

Naltrexone hydrochloride可競爭性的與鴉片受體結合，並透過拮抗作用阻斷內源性類鴉片系統對酒癮的影響。類鴉片拮抗劑在實驗中已證實可減少動物的酒精攝取，而Naltrexone hydrochloride在臨床試驗中也證實可減少病人的酒精攝取。

Naltrexone hydrochloride在治療使用上是容易適應的，即是在服用鴉片或酒精後，亦不會引發disulfiram-like reaction。本品請於醫師處方後使用。

10.3 臨床前安全性資料

致癌致突變作用(依文獻記載)

以下的陳述是基於小鼠和大鼠的實驗結果。代謝物6- β -naltrexol在致癌、致突變與生育力受損上的潛在影響是未知的。

在一項為期兩年的大鼠致癌性研究中，雄性的睪丸間皮瘤和發生在兩性的血管源性腫瘤數目略為增加。在飲食中投予100 mg/kg/day的Naltrexone Hydrochloride (600 mg/m²/day；以體表面積換算給藥量為建議劑量的16倍) 雄性的間皮瘤發生率為6%，較過去報告最高值4%略高。同樣投予100 mg/kg/day (600 mg/m²/day)，在兩性別中的血管瘤發生率為4%，但只有雌性血管瘤的發生率較過去報告最高值2%略為增加。在為期兩年的研究中並未有證據顯示兩性小鼠使用naltrexone有致癌作用。

在哺乳類細胞株單基因序列突變測試、果蠅隱性致死測試和大腸桿菌非特異性DNA修復試驗中，都僅對Naltrexone的弱基因毒性提供有限的證據。然而，在其他的體外試驗，包含細菌、酵母菌、次級哺乳類細胞株、染色體畸變試驗和人類細胞的DNA損壞試驗中，都未有證據證實naltrexone有潛在的基因突變作用。Naltrexone並未在小鼠微核試驗中出現染色體變異。

11 藥物動力學特性

依文獻記載

Naltrexone hydrochloride為純類鴉片受體拮抗劑，雖然口服後吸收良好，但因Naltrexone的首度代謝效應明顯，使得口服的生體利用率只有5 ~ 40%。Naltrexone活性被認為是由其原型及代謝物6- β -naltrexol共同產生。無論是原型或其代謝產物都是經由腎臟排泄(為劑量之53% ~ 79%)，然而經尿液排泄之原型Naltrexone約佔口服劑量之2%以下，糞便排泄則為次要的排除途徑。

Naltrexone及6- β -naltrexol的平均排除半衰期(T_{1/2})分別為4及13小時，Naltrexone及6- β -naltrexol二者之最高濃度(C_{max})與曲線下面積(AUC)隨投藥劑量增高到50 mg至200 mg的範圍內成比例，且在每日劑量100 mg不會造成蓄積。

吸收

在口服後，Naltrexone快速且幾乎完全吸收，有將近96%的量經由腸胃道吸收。Naltrexone及6- β -naltrexol的血中最高濃度約在給藥1小時後產生。



分佈

靜脈注射Naltrexone後的分佈體積約1350 L，在人體血漿的體外試驗結果顯示，Naltrexone在治療劑量範圍內的血漿蛋白結合率為21%。

代謝

Naltrexone之總體清除率(經靜脈投藥)為3.5 L/min，超過了肝臟血流量(約為1.2 L/min)。表示Naltrexone是可被高度代謝之藥物(>98%的代謝率)，也可在肝臟外被代謝。Naltrexone的主要代謝產物為6-β-naltrexol，兩個其他次要代謝產物分別為2-hydroxy-3-methoxy-6-β-naltrexol及2-hydroxy-3-methyl-naltrexone，Naltrexone及其代謝產物也以共軛結合，產生成其他代謝產物。

排泄

Naltrexone在腎的廓清速度為30 ~ 127 mL/min (每分鐘30 ~ 127毫升)，且主要應經由腎小球過濾。但因為6-β-naltrexol在腎之廓清率為每分鐘230到369毫升，所以應該尚有部分機轉為經腎小管分泌。口服後只有低於2%之原型Naltrexone由尿液排泄；另外口服後只有43%之原型及6-β-naltrexol之共軛型態經由尿液排泄。此一藥物動力顯示Naltrexone及其代謝物應有經過腸肝循環。

12 臨床試驗資料

治療酒精成癮者：

Naltrexone hydrochloride作為酒精成癮的輔助治療，已在安慰劑對照的雙盲試驗中對非住院病人進行研究。這些研究以每日一次50毫克劑量的Naltrexone hydrochloride，持續12周，在提高病人用藥的依從性狀態下，作為酒精成癮病人接受社會和心理治療外的輔助治療。患有精神疾病、失智症以及續發性精神疾病的病人則被排除在這些臨床試驗以外。

在其中一項研究中，104位酒精依賴病人被隨機分配至每日一次50毫克的Naltrexone hydrochloride組或安慰劑組。研究結果證實Naltrexone hydrochloride對於酒癮量測成效優於安慰劑組，包括戒酒率(51%對23%)、飲酒天數及酒癮復發(31%對60%)。在第2項研究中，共收納82位酒精依賴病人，Naltrexone hydrochloride組顯示具有較低的酒癮復發率(21%對41%)、較少的酒精渴望以及飲酒天數，但是這些研究結果取決於是否使用特定的分析方法。

一項多中心的安全性研究評估了Naltrexone hydrochloride作為酒精成癮的輔助藥物療法的臨床安全性，這個研究共收納了865位酒精成癮病人，包括合併患有精神病症、同時併用其他藥物、多種物質濫用及患有人類免疫缺乏病毒的病人。這項研究的結果顯示Naltrexone hydrochloride的副作用在酒精及類鴉片藥物成癮病人間相似，且嚴重的副作用並不常見。

在臨床研究中，Naltrexone hydrochloride治療可協助戒酒、預防酒癮復發及減少酒精攝取。在無對照控制研究中，維持戒酒及復發的模式與對照控制研究的結果相似。雖然Naltrexone hydrochloride對所有病人的幫助並非一致，仍預期本品可適度改善常規治療的結果。

治療麻醉藥品成癮者：

Naltrexone hydrochloride已被證實對類鴉片物質所造成之欣快感有完全阻斷的作用，而且不管對志願受試者或是成癮者之效果都呈一致性。當強服用本品時，將可發揮其類鴉片阻斷劑之最佳效果。唯獨對古柯鹼或其他非類鴉片藥物濫用者，尚未被證實有效。

對於曾患有類鴉片依賴，但已經過戒毒後又再次染上毒癮者，當其再度自行使用本品時，並無資料顯示本品有明顯之效果。這類病人使用本品之所以效果不彰，可能是因為自行服用，而有較差的醫囑遵從度。

對預後良好的麻醉藥品成癮者，若在接受廣泛的重返社會職業訓練、行為治療或其他訓練以達到高

度配合醫囑時，再加入本品一併治療，本品確實能發揮最大的效益。Naltrexone hydrochloride並不像Methadone或LAAM (levo-alpha-acetylmethadol) 並不會加強病人的醫囑遵從性，所以本品只有在以外力配合下連續服用，才会有良好之效果。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

本品是採用白色不透明PVC/PE/Aclar-Alu Blister鋁箔盒裝，每盒為3 × 10錠裝。

13.2 效期

標示於外盒

13.3 儲存條件

25°C以下保存。

製造廠

INTAS PHARMACEUTICAL
LIMITED

PLOT NO. 457-458, VILLAGE-MATODA, BAVLA ROAD AND
PLOT NO. 191/218P, VILLAGE-CHACHARWADI, TA.SANAND,
DIST.-AHMEDABAD, GUJARAT, INDIA

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