



# "美時" 全妥 噴鼻液10毫克/毫升

## BUTARO NASAL SPRAY 10MG/ML "LOTUS"

衛署藥製字 第 046641 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-03-23

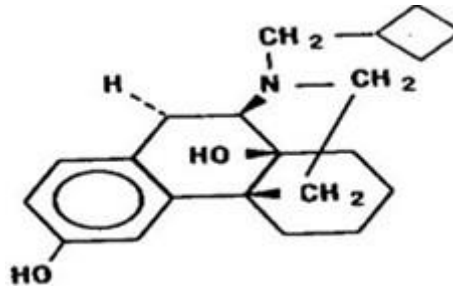
### 1 性狀

#### 1.1 有效成分及含量

##### 1.1.1 有效成分

Butorphanol tartrate為合成的鴉片類系止痛劑。化學名為(-)-17-(cyclobutylmethyl)morphinan-3,14-diol[S-(R\*,R\*)]-2,3-dihydroxybutanedioate(1:1)(鹽類)。分子式為 $C_{21}H_{29}NO_2C_4H_6O_6$ ，分子量477.55。

Butorphanol tartrate為白色結晶物質。劑量以酒石酸鹽 (tartrate salt) 標記。1 mg鹽類當量於0.68 mg 的游離鹽基。Butorphanol在正辛醇酸鹼值7.5的溶液中之分佈係數為180:1。



##### 1.1.2 含量

每毫升含Butorphanol tartrate.....10mg

#### 1.2 賦形劑

Benzethonium Chloride、Sodium Chloride、Citric Acid、Hydrochloric Acid 38%、Sodium Hydroxide

#### 1.3 劑型

鼻用噴液劑

#### 1.4 藥品外觀

透明無色溶液

### 2 適應症

使用鴉片類止痛劑治療的疼痛。

### 3 用法及用量

#### 3.1 用法用量

決定劑量時應考慮的因子包括年齡，體重，生理狀態，病理條件，藥物使用的條件，止痛藥的種類以及手術過程。對於高齡病人、腎病病人及肝病病人，使用時需要格外注意【參見5.警語及注意事項，3.3特殊族群用法用量：劑量的個別化】。下列劑量是針對無肝腎疾病亦沒有使用中樞神經

系統促進劑的病人。

**疼痛治療：**一般建議初始劑量為1mg (單側鼻腔，一次)以降低嗜睡及暈眩的發生。若是60-90分鐘內沒有充分得到疼痛紓解可以追加1mg。在第二次用藥之後視需要得以3-4小時為間隔反覆使用。對於重度疼痛的處理，初始劑量2mg (單側鼻腔，一次)得用於能夠維持躺臥的病人以防嗜睡或暈眩的發生。有些病人不能在3-4小時後給予追加劑量。

**安全性與管理：**由於BUTARO<sup>®</sup> NS為一開放式的運送系統故而增加其暴露於健康者的風險，在裝置的時候可能會有部分洩出，所以噴霧器必須放置在遠離人或動物之處。

### 藥師之使用說明

藥師在發給病人之前需照下列說明組裝：

1. 打開使用安全說明並移開加壓筒與溶液瓶
2. 自溶液瓶轉開白色蓋子接著將加壓器緊旋入溶液瓶並確認加壓器上的透明蓋子
3. 將BUTARO<sup>®</sup> NS瓶與使用安全說明交給病人

### 3.3 特殊族群用法用量

**劑量的個別化：**高齡病人、腎病病人及肝病病人，使用butorphanol需要格外注意(參見下述)。【參見5.警語及注意事項】

經鼻腔的初始劑量一般建議為1mg(單側鼻腔，一次)。若是60-90分鐘內沒有充分得到疼痛紓解可以追加1mg。在第二次用藥之後視需要得以3-4小時為間隔反覆使用。對於重度疼痛的處理，初始劑量2mg (單側鼻腔，一次)得用於能夠維持躺臥的病人以防嗜睡或暈眩的發生。有些病人不能在3-4小時後給予追加劑量。初始劑量使用2mg時較容易出現有害的副作用【參見12.臨床試驗資料】。高齡病人、腎病病人、肝病病人的初始劑量應限制最高為1mg，90-120分鐘之後再追加1mg。這類病人的持續性反覆用藥不應拘泥固定時間，應視病人身體反應而定，但是一般應間隔6小時以上【參見5.警語及注意事項】。

## 4 禁忌

BUTARO<sup>®</sup> NS禁用於對butorphanol有高敏感性及對BUTARO<sup>®</sup> NS中所含防腐劑benzethonium chloride有高敏感性之病人。

## 5 警語及注意事項

### 5.1 警語/注意事項

#### 5.1.1 警語

**麻醉劑依賴病人：**由於鴉片類拮抗劑的性質，butorphanol不被建議使用於具有麻醉藥依賴性的病人。這類的病人在開始butorphanol治療前必須有足夠的時間中斷鴉片類藥物之使用。Butorphanol使長期攝取鴉片類止痛劑的病人出現戒斷症狀，如不安、焦慮、情緒多變、幻覺、煩躁、衰弱以及腹瀉。由於病人的對鴉片類製劑的耐受性很難判定，對此類最近曾反覆使用麻藥性止痛用藥的病人，在投與butorphanol時應十分謹慎。

**藥物濫用與依賴：**藥物濫用 - butorphanol所有的使用方式都曾有過濫用的事件，經鼻腔使用的發生率較注射型的為多。

生理性依賴、耐受性、藥物戒斷 - 長期持續使用butorphanol，可能會產生生理性依賴或耐受性(對於投與劑量的反應度降低)。有生理性依賴的病人一旦突然停止使用可能導致戒斷症狀的發生。

注意—適當選擇病人，劑量與限制，正確的使用方法，以及頻繁的監測，都是降低濫用與藥物依賴風險的要點。【參見5.2藥物濫用及依賴性】

### 5.1.2 注意事項

**一般：**使用butorphanol NS的最初一個小時中發生與暈厥相關的低血壓之例子極少，特別是曾經因鴉片類止痛劑發生類似反應的病人。所以應該忠告病人避免具有潛在風險的活動。

**頭部傷害與顱內壓增高：**與其他鴉片類藥物相同，有頭部傷害的病人使用butorphanol可能會造成二氧化碳滯留，以及續發性腦脊髓液壓的升高，藥物引起之縮瞳，改變精神狀態。對於此類病人butorphanol僅能使用於當優點多於潛在風險之時。

**呼吸功能或控制疾病：**butorphanol可導致呼吸抑制，特別是使用了其他中樞神經系統促進物質的病人，或有中樞系統疾病及呼吸障礙的病人。

**肝臟及腎臟疾病：**腎病病人、肝病病人的初始劑量應限制最高為1mg，如有需要於90-120分鐘之後再追加1mg。這類病人的持續性反覆用藥不應拘泥固定時間，應視病人身體反應而定，但是一般應間隔6小時以上【參見11.藥物動力學特性，3.3特殊族群用法用量：劑量的個別化】。

**心血管的影響：**因為butorphanol會增加心臟的工作量，特別是肺循環。所以對於急性心肌梗塞，心室功能障礙，或冠狀動脈功能不全的病人，在投與butorphanol時必須有所限制，唯有當優點多於潛在風險之時才可施予【參見10.藥理特性】。在butorphanol療法中極少被報告有嚴重高血壓的出現。在此狀況時，必須停止butorphanol的給予並投與抗高血壓藥物。Naloxone曾被報告過對於無鴉片類藥物依賴的病人有抗高血壓的效果。

**血清素症候群：**曾有併用opioid類藥品與作用於血清素系統之藥品，發生危及生命之血清素症候群之通報案例。

**腎上腺功能不全：**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1一個月後。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。惟依現有資訊尚無法認定，是否有特定的opioid類藥品發生腎上腺功能不全的風險較高。

**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。

**併用benzodiazepine類藥品或其他中樞神經系統抑制劑：**Opioid類藥品與benzodiazepine類藥品或其他中樞神經系統抑制劑(包括酒精)併用，可能導致重度鎮靜(profound sedation)、呼吸抑制、昏迷及死亡之風險，故僅限於其他治療方式均無法達到預期效果時，方可考慮併用，且應使用最低有效劑量及最短治療時間，並嚴密監測病人是否有呼吸抑制及鎮靜等相關症狀。

## 5.2 藥物濫用及依賴性

適當選擇病人，劑量與限制，正確的使用方法，以及頻繁的監測，都是降低butorphanol NS濫用與藥物依賴之風險的要點。對於有藥物依賴病史或長期使用藥物的病人，在投與butorphanol時應十分謹慎。

**臨床試驗經驗：**臨床試驗中少於1%的butorphanol使用者被報告出現生理性依賴或耐受性，這些使用者大多不曾長期持續使用butorphanol NS。戒斷症狀包括焦慮不安，震顫，腹瀉，畏寒，多

汗，失眠，意識障礙，協調障礙，幻覺。

上市後經驗：butorphanol 所有的使用方式都曾有過濫用的事件，經鼻腔使用的濫用發生率較注射型的為多。

### 5.3 操作機械能力

包括butorphanol在內的鴉片類止痛藥，會傷害人體在從事高危險性工作如開車、操縱機械時所需要的身心能力。例如嗜睡或暈眩反應，通常在投與藥物後的第一個小時內發生，這些反應在用藥後可能會持續長短不一的時間。因此使用butorphanol後的病人至少一小時內不應駕駛或操作危險的機械，直到藥物的作用消失。

### 5.5 其他注意事項

1. 使用butorphanol時不應攝取酒類。Butorphanol與某些會影響中樞神經系統的藥物 (如酒精，barbiturates，tranquilizers，antihistamine)共同使用時，可能會增加中樞神經系統的抑制效果，譬如嗜睡、暈眩以及傷害精神機能。
2. 由於butorphanol為曾被濫用的藥物之一，所以必須適當使用【參見5.2藥物濫用及依賴性】。
3. 病人需被教導BUTARO<sup>®</sup> NS的適切之使用方法【參見6.特殊族群注意事項】。

## 6 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

在老鼠及兔子的器官生成期生殖實驗顯示，butorphanol並無致畸胎的可能性。然而，對懷孕大鼠施予皮下注射1mg/kg(5.9 mg/m<sup>2</sup>) butorphanol會造成較高的死產率。經口給與30mg/kg(360 mg/m<sup>2</sup>)及60mg/kg(720 mg/m<sup>2</sup>)的butorphanol會使得兔子有較高的著床後損傷率。目前對於butorphanol tartrate 使用於懷孕37周前的婦女並無明確的研究。因此唯有當用藥好處多於新生兒可能發生之潛在風險之時才可施予。

### 6.2 哺乳

#### 授乳婦

使用butorphanol tartrate後在母乳中可檢測出butorphanol。新生兒所接受的量在臨床上並不顯著 (推測為4μg/L milk，其母親接受肌肉注射2mg，一日四次)。雖然沒有關於哺乳母親使用butorphanol NS的臨床報告，但是可預測的是，butorphanol應會以近乎相同的量排至母乳中。

### 6.4 小兒

因為butorphanol的安全性與效果在低於18歲的族群中尚未建立所以不建議使用。

### 6.5 老年人

約1700個病人的butorphanol NS臨床研究中，於65歲，2%的病人為75歲或高於75歲。

65歲以上的病人由於廓清率的改變，butorphanol的半衰期增加25% (超過6小時)【參見11.藥物動力學特性】。高齡病人亦對butorphanol所產生的副作用更為敏感。Butorphanol NS的臨床實驗中，高齡病人較青壯年者有較高的頻率易出現頭痛，暈眩，嗜睡，便秘，噁心，嘔吐及鼻充血的现象。不過這些結果並不足以證明高齡者的藥效反應與青壯年者有明顯差異。

高齡者使用Butorphanol NS時，若有需要，應在開始的1mg後經過90-120分鐘再給予第二回的

1mg劑量【參見3.3特殊族群用法用量：劑量的個別化】。

由於已知butorphanol多經由腎臟排出，所以腎病病人發生毒性反應的風險也可能較高。高齡者因為腎功能降低，在劑量的選擇上需更注意。

## 7 交互作用

Butorphanol與某些中樞神經系統的抑制劑(如酒精·barbiturates·tranquilizers·antihistamine)共同使用時，可能會增加中樞神經系統的抑制效果。當與這些藥物同時使用時，butorphanol需降低至最低有效劑量，並且與鴉片類作用之藥物一同使用時，盡可能減少butorphanol投與的次數。

對健康的自願者投與1mg Butorphanol NS形式之butorphanol，其藥物動力學並不受單一劑量皮下同時投與之6mg sumatriptan的影響。

此外，投與1mg butorphanol NS形式之butorphanol，其藥物動力學並不受cimetidine(300mg·一日四次)同時使用的影響。相反地butorphanol NS(1mg·一日四次)並不改變300mg cimetidine的藥物動力學。

至於butorphanol與影響肝臟代謝用藥(cimetidine, erythromycin, theophylline等)的併用是否有相互作用目前仍不清楚，故建議醫生給予病人併服時須考慮從小劑量及延長給藥時間間隔給藥。

Butorphanol NS的吸收比率並不受鼻腔血管收縮藥(oxymetazoline)的影響，但是吸收速率會降低。因此，若butorphanol NS與血管收縮藥同時或短時間內先後使用時，butorphanol NS的止痛開始時間會變慢。

### 血清素活性藥物(serotonergic drugs)：

臨床影響	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。
介入處置	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。
範例	選擇性血清素回收抑制劑(SSRIs)、血清素與正腎上腺素回收抑制劑(SNRIs)、三環抗憂鬱劑(TCAs)、triptan類藥品、5-HT <sub>3</sub> 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。

## 8 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

有2446個病人參與butorphanol的上市前臨床試驗。約半數使用butorphanol tartrate 其餘則使用butorphanol NS。幾乎所有使用butorphanol的人都出現鴉片類止痛劑會發生的副作用。被報告最多的不良反應包括，嗜睡(43%)，暈眩(19%)，噁心及/或嘔吐(13%)。butorphanol tartrate NS的長期試驗，則是以鼻充血(13%)失眠(11%)為最多。

至於下述的反應佔有1%或更高頻率

**全身性的：**無力/倦怠，頭痛，灼熱感。

**心血管：**血管擴張，心悸。

消化：食慾不振，便秘，口乾，噁心，嘔吐，胃痛。

神經：不安，困煩，暈眩，欣快感，迷幻，失眠，緊張感，感覺異常，嗜睡，震顫。

呼吸：支氣管炎，咳嗽，呼吸困難，無呼吸，鼻充血，鼻過敏，咽頭炎，鼻炎，鼻竇充血，鼻竇炎，上呼吸道感染。

皮膚及附屬組織：多汗/潮潤，搔癢。

特殊感覺：視覺障礙，耳痛，耳鳴，不快味覺。

下述之反應低於1%

心血管：低血壓，暈厥。

神經：幻夢，不安，幻覺，敵意，戒斷症狀。

皮膚及附屬組織：疹子。

泌尿：排尿障礙。

在使用butorphanol的短期試驗中被報告低於1%的不良反應如下，但是並不確定是否因使用butorphanol而致。

全身性：水腫。

心血管：胸痛，高血壓，心跳過速。

神經：憂鬱。

呼吸：呼吸較淺。

### 8.3 上市後經驗

Butorphanol NS與butorphanol的售後研究報告所發現的不良反應與售前研究的報告相似。由於受試者團體規模未知等因素其發生頻率無法推算。這些不良反應還包括，窒息，痙攣，妄想，藥物依賴，過量使用以致言語或行動困難，過量，暈眩。

**血清素症候群(serotonin syndrome)：**曾有併用 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5.警語及注意事項】。

## 9 過量

### 過量服用

**臨床現象：**Butorphanol過量時出現的現象與鴉片類止痛劑相同。因攝入butorphanol的量與個體反應的不同所出現的麻醉鎮靜效果亦有不同，最嚴重的症狀包括換氣不足，心血管不全，昏迷，死亡。Butorphanol的過量也可能與多種藥物的攝取有關【參見8.副作用/不良反應】。過量會發生於意外或butorphanol的不當使用，特別是年幼孩童可能在家中取得。

**處理：**Butorphanol過量時的處置包括適切的供氧，靜脈灌流，保持正常體溫及呼吸道的暢通。必須持續觀察病人的精神狀態，反應，與生命徵象。當病人出現昏迷現象時，可能需要施予人工呼吸。適度的靜脈灌流以防因血管擴張引起的低血壓。必要時考慮持續投與鴉片類藥物之拮抗劑naloxone。

Butorphanol的過量與多種藥物的攝取有關之可能性亦須列入考量。

## 10 藥理特性

### 10.1 作用機轉

#### 一般藥理及作用機制：

Butorphanol對於鴉片生物鹼之  $\mu$  型感受器具有低內因性作用 - 協同拮抗混合的效果(類似嗎啡)。亦為  $\kappa$  型鴉片生物鹼感受器之協同劑。它的中樞神經系統中的這些感受器產生交互作用

、調控，包括止痛在內的藥理作用。止痛之外，對於中樞神經系統的作用還有自發性呼吸及咳嗽的抑制、刺激嘔吐中樞、瞳孔縮小、鎮靜作用。可能藉非中樞神經機制的影響，包括心血管阻力與容量的改變，支氣管緊張，胃腸道的分泌與運動，以及膀胱括約肌的活動。在動物實驗中，butorphanol 對於拮抗嗎啡止痛有約50%的劑量作用，與nalorphine相似，低於pentazocine多於naloxone。Butorphanol代謝物在人體的藥理作用尚未被研究，而在動物實驗中顯示butorphanol代謝物具有止痛效用。人體實驗中約0.5 mg 以上的butorphanol會出現鎮靜反應。在靜脈注射10-12 mg的butorphanol經過10-15分鐘則出現麻醉反應。如同其他協同-拮抗混合型藥butorphanol對於  $\kappa$  型感受器有高親合性，在某些人可能會出現不快之類精神作用。不論任何方式投與超過1 mg 會有可能引起噁心與/或嘔吐。即使是沒有明顯呼吸障礙的病人，在使用2mg butorphanol 靜脈注射也會出現與使用10mg嗎啡硫酸鹽靜脈注射會引起相同程度的呼吸抑制現象。高劑量的butorphanol不會明顯增加呼吸抑制的強度但是抑制時間會延長。Butorphanol的呼吸抑制作用會因naloxone而反轉，naloxone為一種特異的鴉片生物鹼拮抗藥【參見9.過量：處理】。在動物研究中butorphanol產生止咳作用的量少於止痛所需量。當心導管病人接受butorphanol的單一劑量0.025 mg/kg 靜脈投與時，所產生的血液動力作用的改變，包括增加肺動脈壓、動脈楔壓與血管阻力，以及增加左心室舒張壓與全身性動脈壓。

## 10.2 藥效藥理特性

### 藥效學

Butorphanol的止痛效果受到施予途徑影響而有不同。止痛作用在靜脈注射後數分鐘即出現，在肌肉注射與鼻噴劑則在15分鐘內會有效果。止痛的最高止痛作用出現在靜脈注射與肌肉注射後的30-60分鐘內，鼻噴劑使用後1-2小時內。止痛的持續時間因疼痛型態與投與途徑的不同而有差異，約有50%的經肌肉注射及靜脈投與的病人在經過3-4小時之後需要再度給藥。在手術後研究中，經靜脈投與及肌肉注射的butorphanol與以相同方式投與相當劑量的morphine、meperidine、pentazocine具有等同持續時間的止痛效力【參見12.臨床試驗資料】。相對於注射butorphanol或使用其他同類型的藥物，鼻噴劑BUTARO<sup>®</sup> NS (butorphanol tartrate)具有較長的作用時間(4-5小時)【參見12.臨床試驗資料】。

## 10.3 臨床前安全性資料

### 致癌，誘發突變，生育力受損

以齧齒類動物為對象，持續兩年的致癌性檢測實驗，在食物中添加butorphanol tartrate 高達60mg/kg/day (小鼠: 180mg/m<sup>2</sup>，大鼠: 354mg/m<sup>2</sup>)，都顯示並無致癌性。在沙門氏桿菌及大腸菌實驗，以及利用人體纖維母細胞進行未排定 DNA合成及修復實驗結果顯示butorphanol沒有基因毒性。經口投與160mg/kg/day (944 mg/m<sup>2</sup>) 的大鼠之懷孕率降低，但是使用2.5mg/kg/day (14.75 mg/m<sup>2</sup>) 皮下注射並沒有發現相同結果。

## 11 藥物動力學特性

肌肉注射butorphanol tartrate經快速吸收，在20-40分鐘到達最高血中濃度。1mg劑量的鼻噴劑在使用後30-60分鐘到達平均最高血中濃度0.9-1.04 ng/mL (參照表1)。BUTARO<sup>®</sup> NS的絕對生體可用率為60-70%，此值對過敏性鼻炎病人亦相同。使用鼻血管收縮藥物(oxymetazoline) 對於吸收butorphanol 的劑量比率不變，但吸收速率會變慢。最高血漿濃度約為非鼻血管收縮藥物使用者的一半。在初始吸收/分布期之後，butorphanol在經靜脈注射、肌肉注射或鼻腔路徑的藥物動力學相呈現相似性(參照圖1)。

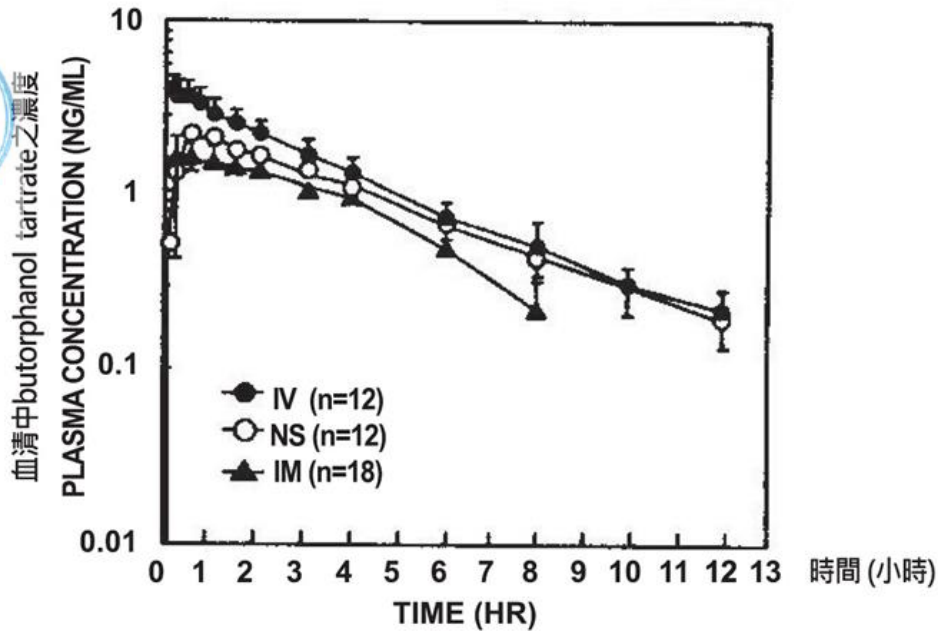


圖1、經由靜脈注射、肌肉注射、以及使用鼻噴劑各2mg 劑量後的血漿中butorphanol 的濃度變化當超過臨床治療範圍 (7ng/mL) 則血清蛋白的結合與濃度高低無關，約有80%為結合形式。butorphanol 的分佈體積為305-901公升，身體總清除率為52-154 公升/小時 (參照表1)。

表1、Butorphanol於青壯年及高齡病人之藥物動力學參數之平均值<sup>a</sup>

參數	經靜脈		經鼻	
	青壯年	高齡	青壯年	高齡
T <sub>max</sub> (小時) <sup>b</sup>			0.62(0.32) <sup>e</sup> (0.15-1.50) <sup>g</sup>	1.03(0.74) (0.25-3.00)
C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>c</sup>			1.04(0.40) (0.35-1.97)	0.90(0.57) (0.10-2.68)
AUC <sub>inf</sub> (h*ng/mL) <sup>d</sup>	7.24(1.57) (4.40-9.77)	8.71(2.02) (4.76-13.03)	4.93(1.24) (2.16-7.27)	5.24(2.27) (0.30-10.34)
半衰期(小時)	4.56(1.67) (2.06-8.70)	5.61(1.36) (3.25-8.79)	4.74(1.57) (2.89-8.79)	6.56(1.51) (3.75-9.17)
絕對生體可用率 (%)			69(16) (13)	61(25) (3-121)
分佈體積 (公升) <sup>f</sup>	487(155) (305-901)	552(124) (305-737)		
身體總廓清率(L/h)	99(23) (70-154)	82(21) (52-143)		

<sup>a</sup>青壯年者為20至40歲(樣本數=24)，高齡者為65歲以上(樣本數=24)

<sup>b</sup>到達最高血中濃度所需的時間

<sup>c</sup>以1mg劑量標準化之最高血中濃度



d 投與1mg劑量後，血漿濃度對時間之血漿濃度曲線下的面積  
 e 平均值 (一個標準差)  
 f 取算自靜脈投與的結果  
 g (觀察值的區間)

在間隔六小時，最高劑量4mg時，穩定狀態的血漿濃度與劑量成正比例。兩天之內會到達穩定狀態的血漿濃度。穩定狀態的平均最高血中濃度為1.8倍(最高為3倍)。

此藥物能通過血腦及胎盤障蔽與進入母乳中【參見6.2哺乳】。

大部分的butorphanol在肝臟被代謝。靜脈注射、肌肉注射、或鼻腔噴劑的代謝機制於定性定量兩方面皆相似。由於藥物的首渡代謝，經口的生體可用率僅為5-17%。

Butorphanol的主要代謝物為hydroxybutorphanol，另有少量的norbutorphanol。兩者皆可在使用butorphanol後於血漿中檢測出，而norbutorphanol在大多數的檢測時間點都以微量存在。

Hydroxybutorphanol的排泄半衰期約為18小時，於是當butorphanol使用至穩定狀態(經鼻，1mg，6小時一次，使用5日)時會出現大量蓄積(約5倍)。

排除路徑是經由尿液及糞便排泄。當投與以氬標記的butorphanol於健康志願者時，大部分(70-80%)的劑量在尿液中被回收，約15%回收於糞便中。

大約有5%在尿液中以butorphanol的形式回收。49%以hydroxybutorphanol形式排出於尿中，norbutorphanol於尿液中少於5%。

Butorphanol的藥物動力學在高齡者與青壯年病人有所不同(參照表1)。高齡女性的BUTARO<sup>®</sup> NS (butorphanol tartrate)之絕對生體可用率(48%)低於高齡男性(75%)、青壯男性(68%)、以及青壯女性(70%)。高齡者的butorphanol半衰期也相對提高(6.6小時，青壯年者為4.7小時)。肌酐廓清率小於30 mL/min的腎損傷病人，其butorphanol半衰期(10.5小時)約為健康人(5.8小時)的兩倍，身體總廓清率(150L/h)約為健康人(260L/h)的一半。單劑量給藥後，最高血中濃度(C<sub>max</sub>)及到達最高血中濃度所需的時間(T<sub>max</sub>)不受影響。

在經靜脈注射後，肝臟損傷的病人的butorphanol半衰期(16.8小時)約為健康人(4.8小時)的三倍，身體總廓清率(92L/h)約為健康人(175L/h)的一半。肝臟損傷的病人其butorphanol的暴露量明顯地比健康人要高(約為兩倍)。在經鼻腔給藥亦得到相似的結果。經鼻投與單一劑量給藥的最高血中濃度(C<sub>max</sub>)及到達最高血中濃度所需的時間(T<sub>max</sub>)不受影響。

關於其他的建議，請參考【5.1警語/注意事項：肝臟及腎臟疾病】、【7.交互作用】、【6.5老年人】或【3.3特殊族群用法用量：劑量的個別化】。

## 12 臨床試驗資料

鴉片類止痛劑在不同的疼痛症狀有不同的效果。Butorphanol注射的主要研究為術後(腹部或整形外科)疼痛(參見下述)。BUTARO<sup>®</sup> NS被使用於術後(全身、整形外科、口腔、剖腹生產)疼痛(參見下述)。

### 疼痛處理的使用：

術後疼痛：在數個雙盲對照試驗中，共納入958個使用butorphanol的病人以檢測butorphanol tartrate注射的止痛效力。下述的劑量具有相似的止痛效果：2mg butorphanol，10mg morphine，40mg pentazocine，以及80mg meperidine。Butorphanol經靜脈注射後30分鐘內出

現止痛效果也到達峰值。肌肉注射的疼痛緩解則開始在注射後30分鐘內，而峰值出現於30分鐘至一小時之間。若以疼痛回復至用藥前強度或需要再用藥的時間來定義，則butorphanol注射的作用時間為3-4小時。Butorphanol NS的止痛效力亦在一般手術與整形外科手術作檢測(每一群組約35個病人)。Butorphanol NS(1或2mg)與肌肉下注射meperidine (37.5或75mg)作比較。Butorphanol NS的止痛效力與meperidine相近，疼痛緩解開始在使用後15分鐘內，而止痛峰值出現於一小時之間。1mg的Butorphanol NS的止痛緩解的作用時間為2.5小時，2mg的Butorphanol NS為3.5小時，而任一劑量的meperidine則為3.3小時。於剖腹生產時的使用之研究中，對35個受試者投與劑量1mg的Butorphanol NS兩次間隔60分鐘，與投與劑量2mg之Butorphanol NS單次、或單次靜脈注射2mg的butorphanol(各37個被試者)作比較。所有的butorphanol 處方之止痛效果在15分鐘內出現。2mg靜脈注射的butorphanol 與Butorphanol NS在峰值時的止痛效果相似。兩種方式的2mg之Butorphanol NS的止痛期間皆約為4.5小時，長於靜脈butorphanol注射(2.6小時)。

### 13 包裝及儲存

#### 13.1 包裝

100毫升以下玻璃瓶裝。

#### 13.2 效期

請注意遵守包裝盒上註明的保存期限。

#### 13.3 儲存條件

室溫攝氏25度 (華氏77度)。非口服的藥物在使用前必須檢查是否有沉澱物或變色。

### 14 病人使用須知

加壓筒須在使用前裝設填滿【參見使用說明書】。

每一次會噴送平均1.0 mg的butorphanol tartrate，2.5 ml的瓶子含有BUTARO<sup>®</sup> NS 14-15次的劑量。若是超過48小時沒有使必須重新裝填【參見使用說明書】。

### 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30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