

控制癌症突發性疼痛新選擇一 Fentanyl buccal soluble films (Painkyl®)

邱婉君 吳奕璋

一、前言

隨著癌症病程惡化，病患疼痛的嚴重程度也隨之增加。根據一項系統性回顧資料顯示，約有59.2%的癌症患者會發生突發性疼痛(Breakthrough pain)。突發性疼痛的定義為：發生於穩定地疼痛控制外之短暫且加劇之疼痛，具備了突然、迅速及強烈疼痛等特性，也是令病患最恐懼的症狀之一。而依其不同特性可將突發性疼痛分為以下三種：(1)伴隨性疼痛：大部分的突發性疼痛都屬於此類，

例如：移動活動、排尿、咳嗽、打噴嚏等所引發的疼痛。(2)原發性疼痛：癌症病程惡化所導致，多為不可預期的疼痛。(3)給藥後期疼痛：因為常規藥物(Around-the-Clock; ATC)劑量不足或頻率太長而發生的疼痛，常出現在常規藥物給予前，調整劑量及給藥頻率後即可改善。如何及時且有效的處理突發性疼痛，減輕病人生理及心理上的負擔，是醫療人員在臨床評估與處置上的巨大挑戰。

二、適應症與作用機轉

2009年7月美國食品藥物管理局(FDA)核准Fentanyl buccal soluble films (USA: Onsolis®; Taiwan: Painkyl®)治療癌症病人之突發性疼痛，台灣衛生福利部於2013年4月核准其適應症為：癌症病患突發性疼痛之處置，且適用對象僅限於18歲(含)以上且正在使用類鴉片藥物治療其潛在持續性癌疼痛並具耐受性者。其中具耐受性者的定義為，使用其他類鴉片止痛藥物治療持續性癌症疼痛達一星期(含)以上，且身體已經習慣該藥物者，例如：Oral morphine 60 mg/day、Fentanyl TTS 25ug/h、Oral oxycodone 30mg/day、Oral hydromorphone 8mg/day或

Oral oxymorphone 25mg/day等。

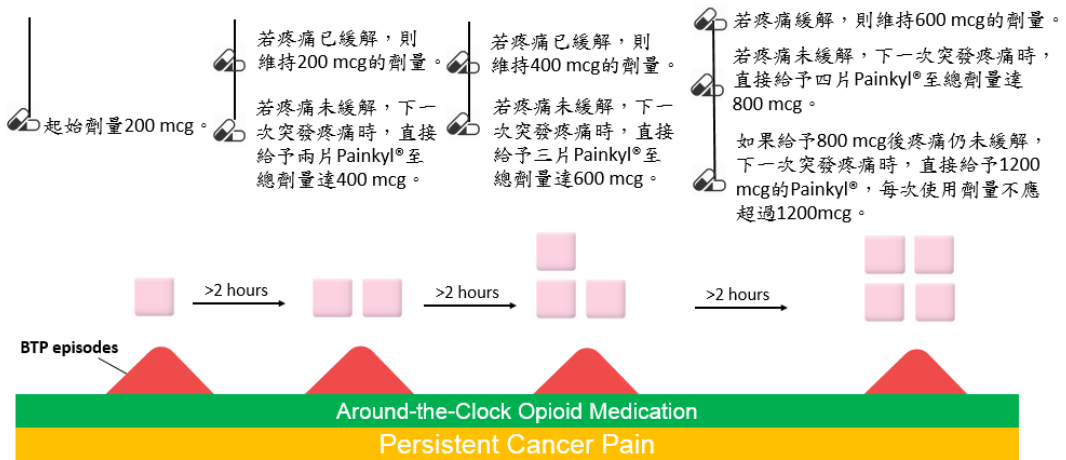
Fentanyl主要作用在 μ -鴉片接受器，透過和 μ -受器結合，產生類似內生性胜肽神經傳導物質，具有止痛和鎮靜的效果。Fentanyl buccal soluble films(以下簡稱FBSF)為雙層方形片狀的口頰溶片劑型，運用生物可溶性黏膜黏附雙層釋放技術(BioErodible MucoAdhesive, BEMA)，由一粉紅色層和一白色層所構成，粉紅色層中含有藥物，可直接黏附在口腔黏膜上，經黏膜吸收後直接進入血液中循環，而白色層能阻隔唾液，減少藥物釋放至唾液中而經由腸道吸收，此貼片是由水溶性聚合物組成，在口腔內約15-30分鐘即可完全溶散。

三、用法用量

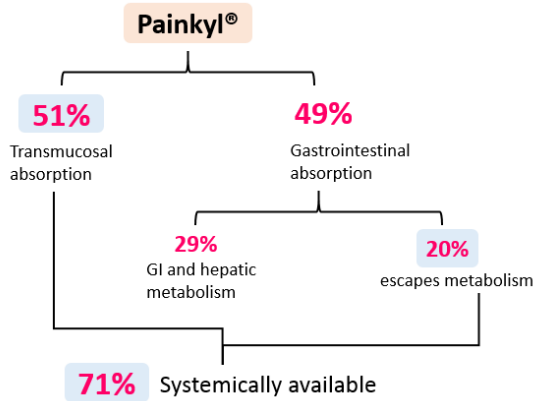
Painkyl用於突發性癌症疼痛的劑量調整方法與morphine、hydromorphone等鴉片類藥物不同，並非使用常規給藥劑量的六分之一(約5-15%)推估而得，必須自起始劑量200 mcg開始給予(圖一)，給藥30分鐘後，需評估病人之疼痛量表(Pain score)，若疼痛已緩解，則以此劑量作為維持劑量，往後每次突發性疼痛發生時皆給予200 mcg的Painkyl以緩解疼痛。若給藥後30分鐘疼痛仍未緩解，必須先給予其他止痛藥物，等到下一次突發性疼痛發生時，則直接給予400 mcg的Painkyl以緩解疼痛。以此類推，但每次使用此藥物治療應至少間隔兩小時，並且不可將口頰溶片互相堆疊，須分別

黏附於雙側口腔黏膜。若給予800 mcg的Painkyl後疼痛仍未緩解，可以直接給予1200 mcg的Painkyl，但每次使用的劑量不應該超過1200 mcg，且每日不可使用超過4次。若每日發生突發性癌痛的次數太多，就應該檢視常規的鴉片類止痛藥物是否不足，而非不斷增加病人突發性疼痛發生時所需的Painkyl劑量。

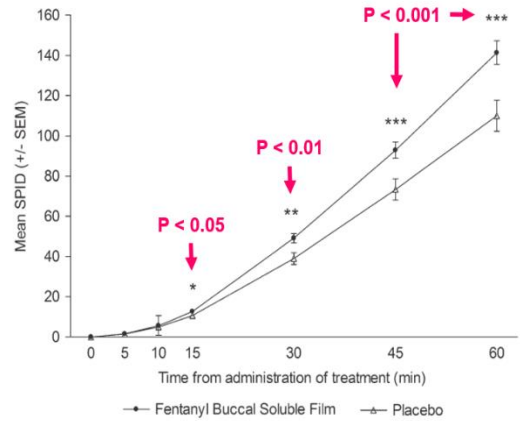
Painkyl的作用時間快速，約5-15分鐘即可產生止痛效果，主要經由肝臟CYP3A4酵素代謝，生體可用率約為71%(圖二)，其中51%來自口腔黏膜吸收，20%則是藉由腸胃道吸收，因此請勿切割、撕裂貼片或以咀嚼、吞嚥方式來使用Painkyl，以免造成生體可用率降低。



圖一、Painkyl之劑量調整示意圖。



圖二、Painkyl之生體可用率。



圖三、實驗組與對照組使用Painkyl治療30分鐘後的疼痛強度變化量比較。

四、臨床研究

Painkyl的療效及安全性資料，主要來自一項受試者為具突發性癌症疼痛的成年病患且對類鴉片藥物具有可耐受性之臨床試驗，2010年發表於Annals of Oncology。此試驗為多中心、隨機、交叉研究、雙盲、安慰劑對照試驗，共收納80位以穩定劑量的口服長效型類鴉片藥物或Fentanyl貼片治療其持續性癌症疼痛的病患，當每次突發性疼痛發生時，病患經隨機分配至一系列共九種的療法中，其中六種含有效劑量的Painkyl，三種含

安慰劑，但基於倫理考量，不會連續兩次給予安慰劑，主要療效指標為藥物治療30分鐘後的疼痛強度變化量。

試驗結果發現，實驗組和對照組相比，實驗組在給藥後15分鐘，其突發性癌痛感開始有顯著的緩解($P < 0.05$)，持續到60分鐘後，兩組均一直維持有顯著差異($P < 0.01$)(圖三)；此外在試驗中也發現，95.1%的癌症病患使用大於400 mcg以上的FBSF可成功控制突發性癌痛。

五、注意事項與副作用

根據一項安全性試驗的資料顯示，Painkyl的一般副作用為腸胃道與中樞神經系統副作用，包括嗜睡(6.0%)、噁心(5.3%)、嘔吐(4.0%)、頭暈(4.6%)、頭痛(2.6%)等，嚴重副作用包括：呼吸抑制(>10%)、心跳過速(1-10%)、腸阻塞(1-10%)等。而在美國FDA Black Box Warning中也提到：(1)當Painkyl使用於有呼吸系統疾病及老年病患身上或與具鎮靜

效果的藥物併用時，易發生呼吸抑制，此外也須避免與CYP3A4抑制劑同時併用，避免Fentanyl血中濃度上升，造成致命的呼吸抑制。(2)因Painkyl與其他Fentanyl製劑在藥物動力學上的特性上有顯著不同，劑量之間不可互相轉換。(3)當拆開包裝後，應立即使用，因為Painkyl中的Fentanyl含量，對孩童為致命劑量，須存放於孩童無法取得的地方。

其他注意事項還包含請勿開車、操作機械會從事其他危險活動、避免Painkyl受

凍或受潮等。

六、禁忌

Painkyl禁用於下列情況：1.對Fentanyl無耐受性或過敏之病患。2.未長期使用類鴉片藥物之病患。3.不可用

在頭痛、偏頭痛、牙痛或急診環境等急性或術後疼痛之處置。

七、交互作用

Painkyl主要透過CYP3A4進行代謝，因此應避免與強效CYP3A4抑制劑(如：Ritonavir、Lopinavir)或強效CYP3A4誘導劑(如：Rifampin)併用。此外，此藥不建議用於14天內曾使用單胺氧化酶抑制劑(如：Rasagiline)的病患身上，以免導致血清素症候群(serotonin syndrome)。治療期間亦應避免葡萄柚汁和酒精性飲料，因為可能會增加Painkyl的血中濃度，增加副作用發生的機率。根據MDX資料庫，整理主要交互作用如下：

- Contraindicated: Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Mifepristone.
- Major : Nifedipine, Nicardipine, Amiodarone, Tramadol, Pazopanib, Phenobarbital, CNS depressants, CYP3A4 inhibitors, Barbiturates, Meperidine, Serotonergic agents (Rasagiline), Strong CYP3A4 inducers, Carbamazepine, Aprepitant.
- Drug-food interaction : ST John's wort, Ethanol, Grapefruit juice.

八、懷孕與哺乳婦女

FDA懷孕分級為C級，目前尚無針對懷孕婦女而言設計良好之臨床試驗，因此懷孕婦女須經醫師評估後才可使用。此藥可輕易通過胎盤，可能會造成胎

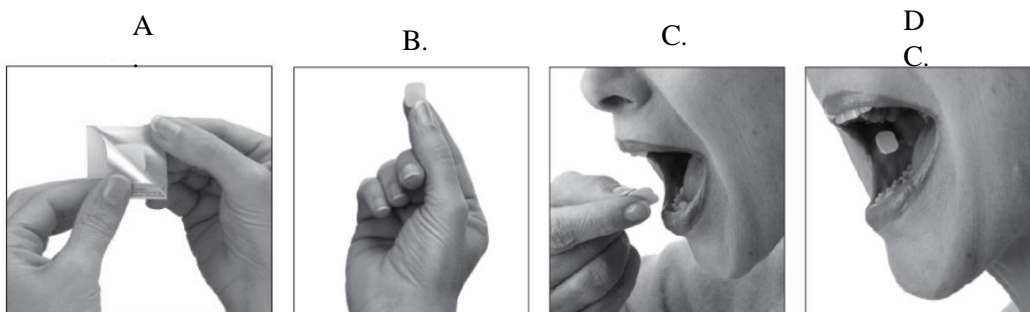
兒呼吸抑制，禁用於分娩與生產期間(包含剖腹產)。在哺乳安全方面，Fentanyl可分泌至人類乳汁中，可能造成嬰兒鎮靜或呼吸抑制，因此不應用於哺乳婦女。

九、Painkyl®的正確使用方式

1. 用舌頭潤濕臉頰內壁或以清水漱口，潤濕口中欲放上Painkyl的部位。
2. 將鋁箔包的兩層剝開，取出Painkyl貼片(步驟A)。
3. 將Painkyl貼片置於一清潔、乾燥的手指近指尖處，粉紅面朝上(步驟B)。

4. 將Painkyl貼片小心地置放到口腔中，粉紅面貼附於已潤濕的臉頰內壁(步驟C)。
5. 用手指將Painkyl貼片壓向您的臉頰，固定貼片5秒。將貼片黏附於黏貼位置，直到貼片溶散(通常在您敷上貼片後15到30分鐘內)。(步驟D)

6. 五分鐘後，即可飲用液體。但請勿作漱口的動作以防貼片掉落。



圖四、Painkyl的正確使用方式。

十、結論

癌症病人會因無法控制的突發性疼痛影響到日常活動和社交生活，在心理方面，病人情緒也會受影響，許多研究指出癌症病人常因疼痛而增加焦慮、憂鬱以及自殺的念頭。因此在突發性疼痛的治療上，最重要的是完整搜集病患過

去的病史，尤其是癌症治療的方式及種類，藉由對病人疼痛的全方位評估與突發性疼痛處理知識的建立，才能妥善開立合適的藥物和強化癌症病人疼痛照護的能力，進而提高癌症患者的生活品質。

十一、參考文獻

1. Silvia Deandrea, Oscar Corli. Prevalence of Breakthrough Cancer Pain:A Systematic Review and a Pooled Analysis of Published Literature. J Pain Symptom Manage. 2014 Jan;47:57-76
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)-Adult Cancer Pain. Version 2.2014.PAIN-C:1-10
3. R. Rauck, J. North. Fentanyl buccal soluble film (FBSF) for breakthrough pain in patients with cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Annals of Oncology 21: 1308–1314, 2010
4. Niraj Vasisht, Andrew L. Finn. Formulation Selection and Pharmacokinetic Comparison of Fentanyl Buccal Soluble Film with Oral Transmucosal Fentanyl Citrate. Clin Drug Investig 2009; 29 (10): 647-654
5. 衛生福利部食品藥物管理署管制藥品簡訊雜誌，103年1月，第58期。國內外突發性疼痛的臨床藥物應用及進展。(馬偕紀念醫院安寧中心)賴允亮醫師。
6. PAINKYL® Fentanyl buccal soluble films 平舒疼® 口頰溶片藥品仿單
7. UpToDate： http://www.uptodate.com/contents/fentanyl-drug-information?source=search_result&search=FENTANYL&selectedTitle=1~150
8. 台灣東洋藥品，平舒疼口頰溶片用藥指引。 <http://www.painkyl.com.tw/>