

納疼解® 長效注射液

NALDEBAIN® ER Injection

1. 適應症

對預期手術後之中、重度急性疼痛，以預先給藥的方式緩解。

〔說明〕

- 1.1. 本品療效建立在一項以預定接受疼痛手術病人所進行之臨床試驗。
- 1.2. 本品為緩釋藥品，達到療效濃度約需12-24小時，本品不適用於須立即給予止痛之狀況。
- 1.3. 本品為固定劑量、單次使用藥品，尚未有重複給藥之臨床研究。
- 1.4. 本品除併用ketorolac與nalbuphine之使用經驗外，無併用其他藥物（包含全身麻醉劑）之臨床試驗。

2. 用法用量（本藥限由醫師使用）

肌肉注射給予單一劑量150 mg。

本品不須依照BSA或體重調整劑量。

3. 使用說明

- 3.1 本品僅供肌肉注射使用。
 1. 使用前回復至室溫。
 2. 使用前先以酒精棉清潔玻璃小瓶之瓶蓋。
 3. 抽出2 mL藥品溶液。
 4. 在清潔皮膚之後，將藥品施打在大腿肌肉的外側上部1/4處。藥品溶液是油狀且黏稠的，故建議緩慢地注射。
 5. 輕壓注射部位防止藥品溶液漏出。
 6. 請勿按摩注射部位。

4. 劑型及濃度

納疼解® 長效注射液為每瓶2 mL之無菌、清澈及淡黃色，油性基劑溶液，含有75 mg/mL之 nalbuphine sebacate。本產品為玻璃小瓶裝。

5. 禁忌

本品為肌肉注射劑，禁止用於靜脈注射。

對於本藥品主成份或任一賦形劑（nalbuphine sebacate、nalbuphine、sesame oil 或 benzyl benzoate）過敏者，禁止使用本藥品。

6. 警語及注意事項

- 6.1. 用於能走動的病人【依文獻記載^{1,2}】
Nalbuphine hydrochloride對於開車或操作機器等具危險性的工作，所必須具有之精神上及生理上的能力，可能會有傷害。因此，NALDEBAIN使用於可走動的病人時，必須給予警告，以避免危險之發生。持續觀察病人，直到從nalbuphine hydrochloride 的作用中回復為止，因為這些作用會影響開車或其他危險性的工作。
- 6.2. 使用於懷孕婦女（非指產婦）【依文獻記載²】
Nalbuphine hydrochloride用於懷孕婦女的安全性尚未確定。雖然在動物生殖研究上，尚未顯示有任何致畸胎性或胚胎毒性，nalbuphine hydrochloride/ NALDEBAIN只有在確實需要時才可用於懷孕婦女。
- 6.3. 用於生產及分娩的過程【依文獻記載^{1,2}】
Nalbuphine 透過胎盤的轉移比率相當高且迅速，母體與胎兒的比率改變可從1：0.37 至1：1.6。曾有報告顯示，在母體懷孕期間投予nalbuphine而影響胎兒及新生兒之副作用共包括了：胎兒心跳減緩、呼吸抑制、新生兒窒息、發紺及肌肉張力低弱。某些個案顯示，妊娠期間在母體投naloxone可矯正這些副作用。另外，嚴重與延長胎兒心跳減緩也曾經有報告。曾發生因胎兒心跳減緩而導致胎兒永久性的神經傷害。另有報告顯示，使用nalbuphine時，胎兒出現實質節率（sinusoidal）之心跳，在懷孕期間或生產分娩婦女使用nalbuphine hydrochloride/ NALDEBAIN須特別小心，對新生兒更須嚴加觀察是否出現呼吸抑制、窒息、心跳減緩與心率不整。
- 6.4. 頭部傷害及顱內壓增加【依文獻記載^{1,2}】
Nalbuphine的呼吸抑制作用和強效止痛效果，可能升高腦脊液壓力（這是由於CO₂滯留導致血管擴張的結果），尤其在頭部受傷，顱內損傷及原來即有顱內壓增加的狀況下，會更為明顯。更進一步說，強力的止痛作用會對頭部損傷病人的臨床過程產生模糊效應。因此Nalbuphine只在必要情況下非常小心地使用。
- 6.5. 腎功能不全的病人
於腎功能不全患者不須調整本品劑量。
- 6.6. 肝功能不全的病人【依文獻記載^{1,2}】
肝功能不全患者須小心使用本品。
因為 nalbuphine hydrochloride 是在肝臟代謝並經由腎臟排泄，所以nalbuphine hydrochloride/ NALDEBAIN用在肝功能不全的病人時，必須小心使用。

7. 不良反應

- 7.1. 安慰劑控制組、雙盲臨床試驗中之常見不良反應
評估臨床試驗中投予150 mg NALDEBAIN之受試者之安全性，共有109位的病人接受到NALDEBAIN治療。
- 7.1.1 下列顯示臨床有意義之藥品有關的不良反應，在試驗中觀察到的有噁心、嘔吐、注射部位反應、發熱、暈眩和失眠，皆為輕度至中度之不良反應。藥品不良反應的發生率列於表1

表1 不良反應發生率摘要

| 不良反應 | NALDEBAIN N=109 | | Placebo N=112 | |
|--------|--------------------|-------|------------------|------|
| | n | % | n | % |
| 注射部位反應 | 30 | 27.5% | 7 | 6.3% |
| 發熱 | 18 | 16.5% | 10 | 8.9% |
| 暈眩 | 7 | 6.4% | 1 | 0.9% |
| 嘔吐 | 3 | 2.8% | 0 | 0.0% |
| 噁心 | 2 | 1.8% | 0 | 0.0% |
| 失眠 | 1 | 0.9% | 0 | 0.0% |

有關注射部位反應，絕大部分的受試者的注射部位反應在最後一次訪視（第7-10天）時已經復原，而在本品所執行之生體可用率試驗中，觀察給予NALDEBAIN之受試者，部分受試者的注射部位反應在第8天即全部緩解，所有受試者的注射部位反應在第12天皆已復原，根據受試者的評估，注射部位反應為可以忍受之不良反應。因此，本品所造成之注射部位反應為可以忍受且可回復之不良反應。

- 7.1.2 在臨床試驗中，治療中發生的不良事件，無論是否與藥品相關，依照不良事件發生的器官系統，將NALDEBAIN組及placebo組的發生率列於表2。

表2 臨床試驗中發生的不良事件

| 器官系統類別 | NALDEBAIN (N = 109) | Placebo (N = 112) | Overall (N = 221) |
|----------------------|------------------------|----------------------|----------------------|
| 全身性的障礙（如體溫改變）和投藥部位狀況 | | | |
| 畏寒 | 1(0.9%) | 1(0.9%) | 2(0.9%) |
| 疲勞 | 1(0.9%) | 3(2.7%) | 4(1.8%) |
| 感覺冷 | 2(1.8%) | 0(0.0%) | 2(0.9%) |
| 注射部位腫 | 0(0.0%) | 1(0.9%) | 1(0.5%) |
| 發熱 | 41 (37.6%) | 20(17.9%) | 61(27.6%) |
| 胃腸消化系統的異常 | | | |
| 腹部不舒服 | 0(0.0%) | 1(0.9%) | 1 (0.5%) |
| 腹脹 | 4(3.7%) | 3(2.7%) | 7(3.2%) |
| 腹痛 | 1(0.9%) | 0(0.0%) | 1(0.5%) |
| 下腹痛 | 1(0.9%) | 0(0.0%) | 1(0.5%) |
| 上腹痛 | 2(1.8%) | 2(1.8%) | 4(1.8%) |
| 肛門瘙癢 | 0(0.0%) | 1(0.9%) | 1(0.5%) |
| 便秘 | 13(11.9%) | 12(10.7%) | 25(11.3%) |
| 腹瀉 | 0(0.0%) | 1(0.9%) | 1(0.5%) |
| 糞結塊 | 1(0.9%) | 0(0.0%) | 1(0.5%) |
| 脹氣 | 1(0.9%) | 0(0.0%) | 1(0.5%) |
| 胃腸蠕動不佳 | 0(0.0%) | 1(0.9%) | 1(0.5%) |

| 器官系統類別 | Naldebain (N = 109) | Placebo (N = 112) | Overall (N = 221) |
|-------------------|------------------------|----------------------|----------------------|
| 腸阻塞 | 1(0.9%) | 0(0.0%) | 1(0.5%) |
| 大腸急躁症 | 1(0.9%) | 7(6.3%) | 8(3.6%) |
| 噁心 | 5(4.6%) | 3(2.7%) | 8(3.6%) |
| 食道潰瘍 | 1(0.9%) | 0(0.0%) | 1(0.5%) |
| 嘔吐 | 10(9.2%) | 1(0.9%) | 11(5.0%) |
| 腎臟和泌尿系統的異常 | | | |
| 非感染性膀胱炎 | 1 (0.9%) | 0(0.0%) | 1(0.5%) |
| 少尿 | 12 (11.0%) | 11 (9.8%) | 23 (10.4%) |
| 尿液滯留 | 6 (5.5%) | 6 (5.4%) | 12 (5.4%) |
| 神經系統的異常 | | | |
| 頭暈 | 18(16.5%) | 4(3.6%) | 22(10.0%) |
| 頭痛 | 4(3.7%) | 4(3.6%) | 8(3.6%) |
| 知覺遲鈍 | 1(0.9%) | 0(0.0%) | 1(0.5%) |
| 睡眠品質不佳 | 0(0.0%) | 2(1.8%) | 2(0.9%) |
| 嗜睡 | 1(0.9%) | 0(0.0%) | 1(0.5%) |
| 精神方面異常 | | | |
| 焦慮 | 1(0.9%) | 5 (4.5%) | 6 (2.7%) |
| 失眠 | 1(0.9%) | 5 (4.5%) | 6 (2.7%) |
| 緊張 | 1(0.9%) | 0 (0.0%) | 1 (0.5%) |
| 損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症 | | | |
| 術後出血 | 1 (0.9%) | 2 (1.8%) | 3 (1.4%) |
| 術後傷口腫 | 3 (2.8%) | 1 (0.9%) | 4 (1.8%) |
| 感染和寄生蟲感染 | | | |
| 感染部位蜂窩性組織炎 | 1(0.9%) | 0(0.0%) | 1(0.5%) |
| 鼻咽炎 | 0(0.0%) | 1 (0.9%) | 1 (0.5%) |
| 尿道感染 | 1(0.9%) | 2 (1.8%) | 3(1.4%) |
| 調查研究 | | | |
| 血壓降低 | 2 (1.8%) | 0 (0%) | 2 (0.9%) |
| 血壓上升 | 1 (0.9%) | 0 (0%) | 1 (0.5%) |
| 肝功能檢查異常 | 2 (1.8%) | 0 (0%) | 2 (0.9%) |
| 呼吸道、胸部和縱膈發生異常 | | | |
| 咳嗽 | 2(1.8%) | 2(1.8%) | 4(1.8%) |
| 流鼻涕 | 0 (0.0%) | 1 (0.9%) | 1 (0.5%) |
| 皮膚和皮下組織產生異常 | | | |
| 濕疹 | 0 (0%) | 1 (0.9%) | 1 (0.5%) |
| 多汗 | 1 (0.9%) | 0 (0%) | 1 (0.5%) |
| 皮膚瘙癢 | 0 (0%) | 1 (0.9%) | 1 (0.5%) |
| 蕁麻疹 | 1 (0.9%) | 0 (0%) | 1 (0.5%) |
| 耳朵和內耳方面的異常 | | | |
| 眩暈 | 2 (1.8%) | 0 (0%) | 2 (0.9%) |
| 眼睛視力方面的異常 | | | |
| 眼結膜蒼白 | 0 (0%) | 1 (0.9%) | 1 (0.5%) |
| 鞏膜出血 | 0 (0%) | 1 (0.9%) | 1 (0.5%) |
| 血液和淋巴系統的異常 | | | |
| 貧血 | 0 (0%) | 1 (0.9%) | 1 (0.5%) |
| 心臟方面的異常 | | | |
| 心悸 | 1(0.5%) | 0 (0%) | 1(0.5%) |
| 代謝和營養方面的異常 | | | |
| 食慾降低 | 0 (0%) | 1 (0.9%) | 1 (0.5%) |
| 肌肉骨骼和結締組織方面的異常 | | | |
| 肌痛 | 0 (0%) | 1 (0.9%) | 1 (0.5%) |
| 血管的異常 | | | |
| 高血壓 | 0 (0%) | 1 (0.9%) | 1 (0.5%) |

8. 藥物交互作用

8.1. 中樞神經系統抑制劑

尚未執行本品與全身性麻醉劑併用之研究。

雖然nalbuphine hydrochloride具有麻醉拮抗劑的活性，資料顯示對於非成癮性病人，在之前、同時或之後使用nalbuphine hydrochloride，並不會對鴉片類止痛劑產生拮抗作用。病人不論接受麻醉止痛劑、一般麻醉劑、phenothiazine 類或其它精神安定劑，鎮靜劑，安眠藥，或其它抑制劑（包括酒精）時，若同時使用NALDEBAIN可能增加其作用。若欲使用合併療法，其中一種藥品或兩種藥品宜考慮減量使用【依文獻記載^{1,2}】。

在NALDEBAIN的臨床試驗中，手術前皆給予局部注射麻醉劑bupivacaine (99%)，因手術而使用一般麻醉劑lidocaine者有94%，使用propofol者有44%，使用midazolam者有約2%，並未發現具臨床意義之不良藥品交互作用。

8.2. 鴉片類藥品

尚未執行本品與鴉片類併用之研究。因本品活性成分為nalbuphine，若須併用可參考nalbuphine與opioids併用之使用經驗，依照文獻，nalbuphine可以減低鴉片類引起之副作用，例如：搔癢。【依文獻記載²】

本品與nalbuphine併用時，nalbuphine劑量不得超過一天80 mg或20 mg Q6H。

8.3. 全身麻醉劑

尚未執行本品與全身性麻醉劑，包含吸入性麻醉劑、靜脈麻醉劑（包含opioid 以及 benzodiazepine 類）併用之研究。因本品活性成分為nalbuphine，若需併用可參考nalbuphine與全身麻醉劑併用之使用經驗，依照文獻，nalbuphine併用，在未調整麻醉劑的使用劑量下，未有臨床上顯著的安全性影響。【依文獻記載⁶⁻¹⁰】

9. 特殊族群之使用

9.1. 懷孕婦女（非指產婦）【依文獻記載^{1,2}】

致畸胎反應—Nalbuphine hydrochloride在大鼠及兔子的生殖研究，以皮下注射給與nalbuphine 達100 mg/kg/day或 590 mg/m²/day，約相當於6倍每日最大建議劑量；以靜脈注射給予兔子nalbuphine 達32 mg/kg/day 或 378 mg/m²/day，約相當於4倍每日最大建議劑量，結果顯示nalbuphine沒有損害生育之情形或對胎兒造成損傷。然而因尚未有針對懷孕婦女進行之完整研究，基於動物生殖研究未能絕對適用於人體反應，所以懷孕婦女只有在確實必要時才可以給藥。

非致畸胎反應

在雌性與雄性大鼠交配前、懷孕全程及其哺乳期或在懷孕大鼠的後三分之一妊娠期及其哺乳期，以皮下注射給予大約4倍每日最大建議劑量的nalbuphine，初生或哺乳中之小鼠有體重減輕及存活率下降的情形。

9.2. 生產及分娩【依文獻記載^{1,2}】

參見警語6.3。

9.3. 哺乳的婦女【依文獻記載^{1,2}】

有限的資料顯示nalbuphine hydrochloride 只有少量經由乳汁排出（少於投予劑量的百分之一），在臨床上無顯著意義。NALDEBAIN投予哺乳婦女需小心。

9.4. 兒童的使用

兒童患者使用NALDEBAIN之安全性及療效目前尚未確立。

9.5. 老年患者的使用

老年人不須調整劑量。

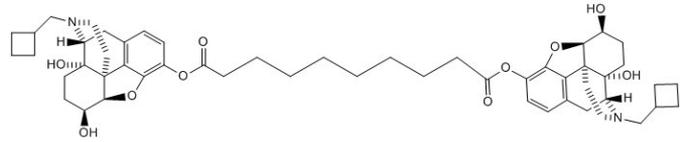
10. 過量

在臨床試驗中並未發生給予NALDEBAIN過量之情形。本藥品以單一劑量150mg/2mL之玻璃瓶裝供應，單

次即使用完畢，並無產生過量之風險。
 若發生過量時，立即靜脈注射專屬的解毒劑 - naloxone hydrochloride。如有需要，氧氣、點滴、血管收縮劑及其它支持性療法可以採用。【依文獻記載^{1,2}】
 對8位正常人給予皮下注射劑量 72 mg 的nalbuphine hydrochloride，結果顯示主要的症狀有想睡及輕度不安。【依文獻記載^{1,2}】

11. 描述

NALDEBAIN Extended Release Injection主成分為nalbuphine sebacate，為nalbuphine之前驅藥。Nalbuphine sebacate 為由 sebacic acid 連結兩分子之nalbuphine所合成之nalbuphine前驅藥。Nalbuphine sebacate之化學名為morphinan-3,6,14-triol, 17-(cyclobutylmethyl)- 4,5-epoxy-, 3,3'-decanedioate, (5 α ,6 α)-(5'- α ,6'- α)。Nalbuphine sebacate分子量为881.10，不溶於水，易溶於benzyl benzoate及dichloromethane且略溶於acetone。分子式為C₅₂H₆₈N₂O₁₀，結構式為如下



NALDEBAIN Extended Release Injection為每瓶2 mL之無菌、清澈及淡黃色油性基劑溶液，含有75 mg/mL之nalbuphine sebacate。產品為2 mL 玻璃小瓶裝。
 賦形劑包括benzyl benzoate及sesame oil。

12. 臨床藥理學

12.1. 作用機轉

Nalbuphine sebacate為一個合成的nalbuphine前驅藥。本品劑型為無菌油性基劑溶液延長釋放注射劑，以肌肉注射給藥。Nalbuphine sebacate於體內逐漸由溶液中釋出，經吸收後被酯酶迅速水解為nalbuphine。Nalbuphine是一種強力的止痛劑。它的止痛效力，以毫克為計算單位，基本上與 morphine 相當。接受器研究顯示 nalbuphine 與mu、kappa及delta 接受器結合；但不與sigma 接受器結合。Nalbuphine 主要是一種 kappa 作用劑 / 部分mu 拮抗劑之止痛劑。【依文獻記載^{1,2}】

12.2. 藥物藥效學

Nalbuphine sebacate之藥效主要來自於活性成分nalbuphine。在與 morphine 相等止痛作用的劑量下，nalbuphine 具相等程度的呼吸抑制作用，所造成的呼吸抑制作用，會有界限效應 (ceiling effect)，即增加劑量大於30 mg nalbuphine hydrochloride 不會造成進一步的呼吸抑制。Nalbuphine hydrochloride 的劑量等於或小於它的止痛劑量時會有強效的鴉片拮抗活性。當隨後投予或併用mu 作用劑鴉片止痛劑 (如：morphine, oxycodone, fentanyl)，nalbuphine 會部分逆轉或阻斷由mu 作用止痛劑引起之麻醉-誘導呼吸抑制。Nalbuphine 可能使有鴉片麻醉劑依賴之病人產生戒斷症狀。本品必須小心使用於經常接受mu 鴉片止痛劑的病人。【依文獻記載^{1,2}】

12.3. 藥物動力學

吸收
 肌肉注射給予延長釋放劑型150 mg NALDEBAIN之後，被吸收之nalbuphine sebacate即迅速水解為nalbuphine，達到血中最高濃度的時間 (T_{max}) 為64.0±9.3小時。血中最高濃度 (C_{max}) 為15.4±6.4 ng/mL。

分佈
 給予150 mg NALDEBAIN予健康受試者，所求得之平均擬似分佈體積 (mean apparent volume of distribution) 大約為10,628±4403 L。

體外試驗顯示，nalbuphine sebacate在人類血漿中的血漿蛋白結合率約為90%。
 Nalbuphine 在血液中分佈在紅血球的量略多於血漿，K_{RBC/PL} 為1.24；nalbuphine sebacate K_{RBC/PL} 為1.20。

Nalbuphine 透過胎盤的轉移比率相當高且迅速，母體與胎兒的比率改變可從1：0.37 至 1：1.6【依文獻記載^{1,2}】

代謝
 Nalbuphine sebacate在體內被酯酶代謝，經由生體轉換試驗證明，在人類血液中，nalbuphine sebacate可在30分鐘內被轉換為nalbuphine。

Nalbuphine在肝臟進行代謝作用，在體內經由細胞色素P450 (Cytochrome P450s) 及phase II enzyme UGTs(uridinyl diphosphate glucuronosyltransferases)代謝，形成葡萄糖醛酸代謝物【依文獻記載^{3,4}】

排泄
 腎臟為nalbuphine主要排泄途徑。肌肉注射給予延長釋放劑型150 mg NALDEBAIN之後，藥品被吸收後即迅速水解為nalbuphine，本品的半衰期為83.2±46.4小時。平均清除率為100±11 L/h。少於4% 的nalbuphine在尿液中回收。

藥品交互作用

Nalbuphine sebacate未執行藥品交互作用試驗 (請參照8藥物交互作用)。

13. 非臨床之毒理學

13.1. 致癌性

Nalbuphine sebacate未執行致癌性試驗。
 在其有效成份nalbuphine已執行的為期二十四個月的大鼠致癌性實驗及十九個月的小鼠致癌性實驗中，分別以口服給予大鼠及小鼠每天 200 mg/kg (1180 mg/m²) 及 200 mg/kg (600 mg/m²) 之劑量給藥，在大鼠與小鼠皆沒有證據顯示腫瘤增加與 nalbuphine hydrochloride之投予有相關性。【依文獻記載^{1,2}】

13.2. 突變性

Nalbuphine sebacate於啮齒類(小鼠)紅血球細胞之微核測試並未顯示具有基因毒性。
 在安式 (Ames) 實驗、中國大類鼠卵巢HGPR及同配染色質互換、小鼠微細胞核及大鼠骨髓細胞衍生分析中，nalbuphine hydrochloride沒有誘變性及基因毒性。Nalbuphine hydrochloride會導致小鼠的淋巴瘤細胞增加突變的頻率。【依文獻記載^{1,2}】

13.3. 生育能力受損

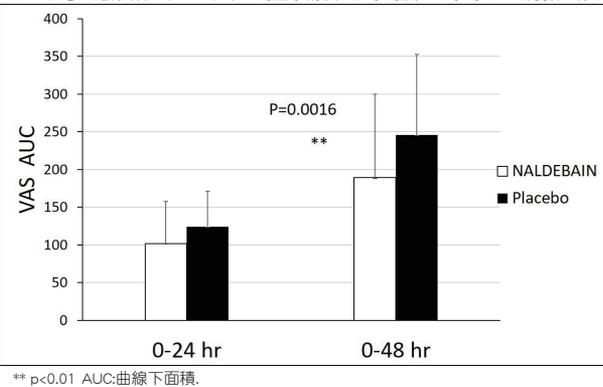
Nalbuphine sebacate未執行生殖毒性試驗。
 在大鼠的生殖毒性研究中，雄性或雌性大鼠接受皮下注射劑量達56 mg/kg/day或330 mg/m²/day時，nalbuphine hydrochloride並未影響大鼠的生育力。【依文獻記載¹】

14. 臨床試驗

在一個多中心、隨機、雙盲且對照組為安慰劑的臨床試驗中評估肌肉注射給予150mg NALDEBAIN之療效及安全性，受試者為接受痔瘡手術的病人，NALDEBAIN組共有78位受試者，placebo組則有78位受試者。在手術前24±12小時，肌肉注射給予150mg NALDEBAIN或placebo。手術後1-2天允許使用的術後止痛藥為PCA (Patient-Controlled Analgesia) 自控式給藥之ketorolac及口服ketorolac，手術後第3-10天允許使用口服止痛藥為ketorolac。

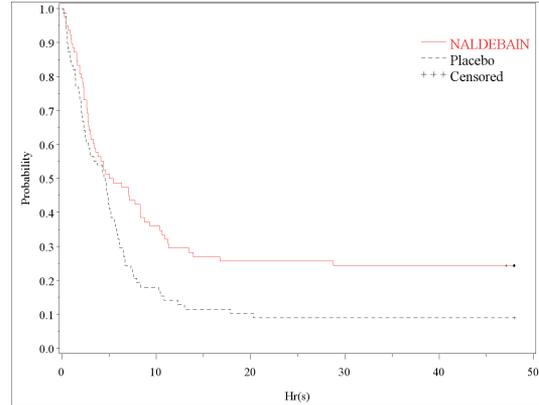
主要療效指標為手術後0-48小時的疼痛指數分數 (VAS score) 之曲線下面積 (AUC₀₋₄₈)，結果顯示治療組與placebo組有顯著的療效差異(p=0.0016) (圖1)。

圖 1. 在意圖治療群組 (mITT) 中，痔瘡手術後0-24小時及0-48小時之VAS分數曲線下面積 (VAS AUC)



在此試驗中，證明NALDEBAIN在手術後48小時，亦即給藥後72小時可顯著減少疼痛程度，平均疼痛程度在NALDEBAIN組與placebo組有顯著差異。次要療效指標，NALDEBAIN組的受試者在手術後到第一次使用PCA (Patient-Controlled Analgesia) 止痛藥的時間，NALDEBAIN組晚於placebo組，NALDEBAIN組為10.90小時，placebo組為5.90小時，圖2則顯示觀察0-48小時內未使用PCA之受試者比例。手術後48小時使用PCA的總量，NALDEBAIN組低於placebo組，平均使用量NALDEBAIN組為43.04 mg，placebo組為77.81 mg。而在手術後3-7天，NALDEBAIN治療組使用的口服止痛藥用量少於placebo組，平均使用量NALDEBAIN組為47.95 mg，placebo組為67.05 mg。手術後3-7天的疼痛指數分數評估，NALDEBAIN組的疼痛指數分數並未皆低於placebo組，兩組之疼痛指數分數參照表3。Post-hoc分析，另依據受試者於試驗中使用止痛藥之情形，以主要療效指標之校正方式，進行疼痛指數校正，校正後NALDEBAIN組的疼痛指數分數皆低於placebo組，兩組之疼痛指數分數參照表4。Post-hoc分析顯示，NALDEBAIN組與placebo組在手術後直到最後一次訪視 (Day 7-10) 之疼痛指數分數之曲線下面積 (AUC_{0-final})，NALDEBAIN組低於placebo組 (圖3)。

圖 2 Kaplan-Meier 圖，手術後到第一次使用PCA Ketorolac的時間(特定時間內未發生之比例) - 意圖治療群組 (mITT)



Probability: 特定時間內未使用PCA之人數比例

Censored: 觀察至手術後48小時

表3 第3-7天疼痛指數分數分布-意圖治療群組 (mITT)

| Day | Mean ± SD (NObs ¹) | | SDE - Placebo LS-mean [95% CI] ² |
|---------|--------------------------------|------------------|---|
| | NALDEBAIN | Placebo | |
| Day 3 | | | |
| Morning | 2.65 ± 2.30 (77) | 2.46 ± 2.21 (78) | 0.234 [-0.46; 0.93] |
| Evening | 3.47 ± 2.83 (77) | 3.87 ± 2.80 (75) | -0.268 [-1.84; 1.31] |
| Day 4 | | | |
| Morning | 3.39 ± 2.60 (78) | 3.68 ± 2.82 (78) | -0.278 [-1.14; 0.59] |
| Evening | 3.20 ± 2.81 (76) | 3.50 ± 2.70 (77) | -0.134 [-1.01; 0.75] |
| Day 5 | | | |
| Morning | 3.10 ± 2.66 (77) | 3.33 ± 2.47 (77) | -0.206 [-1.01; 0.60] |
| Evening | 3.29 ± 2.86 (74) | 3.21 ± 2.64 (77) | -0.599 [-2.10; 0.90] |
| Day 6 | | | |
| Morning | 3.04 ± 2.67 (74) | 3.03 ± 2.57 (77) | 0.030 [-0.79; 0.85] |
| Evening | 2.65 ± 2.45 (75) | 2.80 ± 2.57 (75) | -0.121 [-0.92; 0.68] |
| Day 7 | | | |
| Morning | 2.50 ± 2.40 (74) | 2.93 ± 2.51 (74) | -0.438 [-1.21; 0.33] |

¹NObs = Number of Observation

²95% CI (Confidence Interval): [lower bound; upper bound]

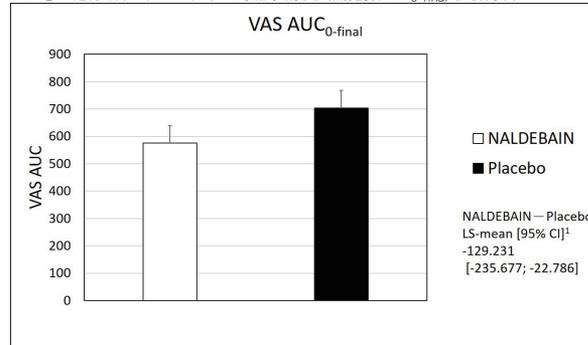
表4 第3-7天校正後疼痛指數分數 (Adjusted VAS score) 分布-意圖治療群組 (mITT)

| Day | Mean ± SD (NObs ¹) | | SDE - Placebo LS-mean [95% CI] ² |
|---------|--------------------------------|--------------------|---|
| | NALDEBAIN | Placebo | |
| Day 3 | | | |
| Morning | 3.565 ± 2.787 (78) | 4.977 ± 3.197 (78) | -1.395 [-2.339; -0.451] |
| Evening | 4.286 ± 3.027 (78) | 5.406 ± 3.107 (78) | -1.105 [-2.083; -0.127] |
| Day 4 | | | |
| Morning | 4.104 ± 2.937 (78) | 4.708 ± 3.281 (78) | -0.627 [-1.618; 0.364] |
| Evening | 4.394 ± 3.216 (77) | 5.225 ± 3.373 (77) | -0.832 [-1.891; 0.226] |
| Day 5 | | | |
| Morning | 4.136 ± 3.044 (77) | 4.767 ± 3.228 (77) | -0.643 [-1.652; 0.366] |
| Evening | 4.355 ± 3.286 (75) | 5.244 ± 3.191 (77) | -0.413 [-2.251; 1.425] |
| Day 6 | | | |
| Morning | 3.831 ± 2.974 (75) | 4.344 ± 3.330 (77) | -0.509 [-1.526; 0.509] |
| Evening | 3.507 ± 3.062 (75) | 4.376 ± 3.489 (75) | -0.845 [-1.903; 0.212] |
| Day 7 | | | |
| Morning | 3.007 ± 2.808 (75) | 4.259 ± 3.210 (75) | -2.422 [-4.100; -0.743] |

¹NObs = Number of Observation

²95% CI (Confidence Interval): [lower bound; upper bound]

圖3 意圖治療群組 (mITT) 中，痔瘡手術後疼痛指數AUC_{0-final} 統計分析



¹95% CI (Confidence Interval): [lower bound; upper bound]

15. 參考文獻

1. NUBAIN®package insert (US)
2. 芯奔注射液10 毫克/毫升(Bain Injection 10MG/ML)中文仿單(TW)【衛署藥製字第 048167】號
3. Drugs. 1983 Sep;26(3):191-211. Review
4. Somogyi AA, Collier JK. Chapter 15: Drugs against Acute and Chronic Pain. In: Metabolism of Drugs and Other Xenobiotics. 2012.
5. Clin J Pain 2016;32:87 - 93
6. British Journal of Anaesthesia 2011; 106 (4): 558 - 65
7. J Coll Physicians Surg Pak. 2008;18(6):329-33
8. Br J clin Pharmacol 1994; 38: 533-543
9. Anesth Analg. 1987;66(11):1155-64.
10. Anesth Analg. 1987;66(9):879-81.

16. 供應/儲存及處理

本品為肌肉注射劑，請勿用於靜脈注射。

- 【包裝】玻璃小瓶裝，100支以下盒裝
- 【儲存】2-8℃貯藏，避免過度照射日光。請存放於盒中至使用前才取出。
- 【有效期限】請見藥品外包裝及瓶身標示。
- 【委託者】順天醫藥生技股份有限公司
 地址：台北市南港區園區街3之2號4樓
- 【經銷商】英特瑞生醫股份有限公司
 電話：02-2298-1755
 地址：新北市五股區五權七路14號之1
- 【製造廠】聯亞藥業股份有限公司新竹廠
 地址：新竹縣湖口鄉中興村光復北路45號

(依行政院院衛字第0960004264 號公告Nalbuphine 減列為非管制藥品)
 Date: 106.02.06