

懷特痛寶® 軟膠囊

衛部藥製字第 060459 號

Oraphine® 60 mg Soft Capsules

【成分】每粒軟膠囊含有：

《主成分》

Nalbuphine Hydrochloride 60.00 mg

《賦形劑》

Tween 20 (Polysorbate 20) 264.00 mg

PEG400 (Polyethylene glycol 400) 265.78 mg

Sodium Citrate Hydrate 0.25mg

Citric Acid 3.00 mg

Methylparaben 1.10 mg

Propylparaben 0.12 mg

PEG4000 (Polyethylene glycol 4000) 10.00mg

Purified water 6.75 mg

【說明】

Nalbuphine hydrochloride 是一種合成的 narcotic agonist-antagonist，為 Phenanthrene 系列的止痛劑。在化學結構上與目前廣泛使用的 narcotic 拮抗劑 Naloxone 及強力的麻醉類止痛劑 Oxymorphone 均有關連。

懷特痛寶® 軟膠囊為口服軟膠囊，供口服使用，每顆軟膠囊含有 60 毫克的 Nalbuphine hydrochloride。

【臨床藥理】依文獻記載

Nalbuphine hydrochloride 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 hydrochloride 與 mu，kappa 及 delta 接受器結合；但不與 sigma 接受器結合。Nalbuphine hydrochloride 主要是一種 kappa 作用劑/部分 mu 拮抗劑之止痛劑。

懷特痛寶® 軟膠囊的起始時間，約在服用後 30 分鐘內開始作用。血漿中 Nalbuphine 的半衰期是 8 小時。根據臨床研究報告，止痛效力之有效期間為三到六小時。

Nalbuphine hydrochloride 的麻醉拮抗作用是 Nalorphine 的四分之一，是 Pentazocine 的十倍。在 morphine 相等止痛作用的劑量下，Nalbuphine hydrochloride 具相等程度的呼吸抑制作用，然而可能造成類似 morphine 相等止痛劑量的呼吸抑制作用，會有界限效應（ceiling effect），如增加劑量大於 30 毫克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力的麻醉拮抗作用。當隨後投予或併用 mu 作用劑鴉片止痛劑（如：morphine，

oxymorphone, fentanyl)，Nalbuphine hydrochloride 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 hydrochloride 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。

【適應症】解除急性中度到嚴重疼痛。

【用法用量】

懷特痛寶®軟膠囊應於飯後服用。一般成人劑量為：每次 1 顆，一天 3 次；第一天之第 1 次劑量為 2 顆。最多共服用 3 天。

以下根據文獻記載^{[1][2]}

【禁忌】

Nalbuphine hydrochloride 不能使用在對該藥品過敏或對其所含之任何成分過敏的病人。

【警語】

Nalbuphine hydrochloride 如果要作為一般麻醉的補助劑，必須由受過靜脈注射麻醉劑使用法及受過鴉片類呼吸處置訓練的人來使用。Naloxone，復甦和插管的設備及氧氣必須隨時備用。本品為口服劑型，尚未有本品做為麻醉輔助劑之療效與安全性資料。

《藥物濫用》

對情緒不穩定的病人或有麻醉藥品濫用紀錄者投予 Nalbuphine hydrochloride 時必須小心謹慎。如果打算長期對這類病人給藥，必須密切監督（詳見藥物濫用及依賴性）。

《用於開車或操作機器的病人》

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，Nalbuphine hydrochloride 使用於可走動的病人時，必須給予警告，以避免危險之發生。

《使用於懷孕婦女（非指產婦）》

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 只有在確實需要時才可用於懷孕婦女。

《用於生產及分娩的過程》

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，胎兒出現竇狀節率（sinusoidal）之心跳，在懷孕期間或生產分娩婦女使用 Nalbuphine hydrochloride 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，心跳減緩與心律不整。目前尚未有本品使用於生產及分娩之療效與安全性資料。

《頭部傷害及顱內壓增加》

Nalbuphine hydrochloride 的呼吸抑制作用和強力止痛效果，可能升高腦脊髓液壓力（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 顱內壓增加的情況下會更為明顯。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 hydrochloride 只在必要情況下非常小心地使用。

《與其它中樞神經系統抑制劑的交互作用》

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 並不會對麻醉止痛劑產生拮抗作用。因此，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 Nalbuphine hydrochloride 可能產生加成作用。若欲使用合併療法，其中一種藥品或兩種藥品都必須減量使用。

【注意事項】本品限由醫師使用。

一般注意事項：以下根據參考文獻記載^[1]

《呼吸抑制有損傷的病人》

對於一般的成人劑量 10 毫克/70 公斤，Nalbuphine hydrochloride 所導致的呼吸抑制，大約與同劑量的 morphine 相當。但是不同於 morphine，Nalbuphine hydrochloride 的呼吸抑制作用並不隨著劑量增加而增加，Nalbuphine hydrochloride 的呼吸抑制作用，可由 NARCAN (naloxone hydrochloride) 來解除。對呼吸損傷的病人，Nalbuphine hydrochloride 必須以低劑量，小心地給藥（例如：接受其它藥物治療，尿毒症，支氣管氣喘，嚴重的感染，發紺或呼吸阻塞）。

《腎功能或肝功能不全的病人》

因為 Nalbuphine hydrochloride 是在肝臟代謝並經由腎臟排泄，所以 Nalbuphine

hydrochloride 用在肝功能不全：輕度肝功能不全病人，應謹慎使用；中度和重度肝功能不全病人則不建議使用。Nalbuphine hydrochloride 用在腎功能不全：輕度和中度腎功能不全病人，應謹慎使用；重度腎功能不全病人則不建議使用。

《老年人使用》

老年病人可能對本品的敏感性增加。一般情況下，老年病人應小心使用，必要時可降低劑量或使用頻率。

《心肌梗塞》

如同所有強力的止痛劑，Nalbuphine hydrochloride 對於心肌梗塞的病人有噁心、嘔吐現象時，必須小心使用。

《膽道外科手術》

如同麻醉止痛劑，Nalbuphine hydrochloride 用於將施行膽道外科手術的病人，必須非常小心，因為它可能導致 Oddi 氏括約肌的痙攣。

《心血管系統》

對 Nalbuphine hydrochloride 用於麻醉中的評估，手術前沒有使用 Atropine 的病人，產生心跳徐緩的機會較大。

給病人的資訊

必須告知病人下列訊息：

- Nalbuphine hydrochloride 具鎮靜作用及可能損害心智與身體的活動力，可能增加開車或操作機器等工作之危險。
- Nalbuphine hydrochloride 的投予劑量及使用次數在未向醫師諮詢前不可任意增加，因本品可能導致心裡或生理上的依賴性。
- Nalbuphine hydrochloride 與其它麻醉藥品併用會導致戒斷症狀。
- Nalbuphine hydrochloride 長期使用後突然停藥可能引起戒斷症狀。

實驗室測試：依文獻記載

以酵素方法檢測鴉片類時，Nalbuphine hydrochloride 會因該檢測方法之專一性及靈敏度而可能產生不同程度的干擾。

致癌性，誘變性，生育損害性：依文獻記載

在為期二十四個月的大老鼠致癌性實驗及十八個月的小老鼠致癌性實驗中，以高於最大建議治療量三倍之口服劑量給藥，沒有致癌性報告。

在安式（Ames）實驗，中國大頰鼠卵巢 HGPRT 及同配染色質互換，小老鼠微細胞核及大老鼠骨髓細胞衍生分析中，沒有誘變性及基因毒性。Nalbuphine

hydrochloride 會導致小老鼠的淋巴瘤細胞增加突變的頻率。

用於懷孕婦女

《致畸胎反應》依文獻記載

懷孕使用分類：B－對大老鼠及兔子的生殖研究顯示，以高於每日最大建議劑量的十四至三十一倍的劑量投予，Nalbuphine hydrochloride 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（參見警語）。

《非致畸胎反應》依文獻記載

在大母鼠交配前，懷孕全程以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，以高於最大建議治療量的八至十七倍的 Nalbuphine hydrochloride 皮下注射，出生之小鼠有體重減輕及存活率下降的情形；其臨床意義尚不清楚。

用於生產及分娩的過程：參見警語。

授乳母親：依文獻記載

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。本品投予哺乳婦女需小心。

用於兒科：小於十八歲之病童使用本品之安全性及有效性尚未確立。

【藥物交互作用注意事項】根據參考文獻記載

《本品與 UGT2B7 抑制劑併用的人體交互作用》^[3]

依文獻人體實驗證據表明，對 acetaminophen、codeine、zidovudine、carbamazepine、lorazepam 和 propafenone 的葡萄糖醛酸化可能受特定相互作用藥物的影響。所以上述藥物不建議和懷特痛寶軟膠囊同時併用。

《苯二氮平類和其他中樞神經系統抑製劑》^[2]

(Benzodiazepine and other Central Nervous System (CNS) Depressants)

儘管本品具有類鴉片拮抗劑活性，但有證據表明在非依賴性病人中，在服用本品之前、同時或之後施用時，不會對給予的類鴉片鎮痛藥起拮抗作用。因此，由於累加的藥理作用，同時使用其他類鴉片鎮痛藥、Benzodiazepine 類藥物或其他中樞神經系統抑制劑，如酒精、其他鎮靜劑/催眠藥、抗焦慮藥、鎮靜劑、肌肉鬆弛藥、全身麻醉藥、抗精神病藥和其他類鴉片藥物，可增加呼吸抑制、鎮靜、昏迷和死亡的風險。

當用於替代治療選擇不足的患者時保留同時使用這些藥物的處方，將劑量和給藥

次數限制在最低要求，密切關注患者呼吸抑制和鎮靜的跡象。

《血清素作用劑藥品》(Serotonergic Drugs)^[2]

同時使用類鴉片藥物與其他影響血清素作用劑神經遞質系統的藥物，如選擇性血清素作用劑再攝取抑制劑（SSRIs）、血清素-正腎上腺素再回收抑制劑（SNRIs）、三環類抗抑鬱藥（TCAs）、triptans、5-HT₃ 受體拮抗劑，影響血清素神經遞質系統的藥物（例如：mirtazapine、trazodone、tramadol）、和單胺氧化酶（MAO）抑制劑（那些用於治療精神疾病以及其他藥物，例如：linezolid 和 intravenous methylene blue），會導致血清素綜合症。

如果需要同時使用，請仔細觀察病人，特別是在治療開始和劑量調整期間。如果懷疑有血清素綜合症，請停止使用本品。

《肌肉鬆弛劑》(Muscle Relaxants)^[2]

Nalbuphine hydrochloride 可以增強骨骼肌鬆弛劑的神經肌肉阻滯作用，並產生更高层次的呼吸抑制。

監測患者呼吸抑制的跡象，有可能比預期的更大，在必要時減少本品和/或肌肉鬆弛劑的劑量。

《利尿劑》(Diuretics)^[2]

類鴉片藥物可通過誘導抗利尿激素的釋放來降低利尿劑的功效。

監測病人，觀察藥物利尿效果減少的跡象和/或對血壓的影響，並根據需要增加利尿劑的劑量。

《抗膽鹼藥物》(Anticholinergic Drugs)^[2]

同時使用抗膽鹼藥物可能會增加尿儲留和/或嚴重便秘的風險，這可能導致麻痺性腸阻塞。

當本品與抗膽鹼藥物同時使用時，監測病人的尿儲留或胃動力降低的跡象。

《單胺氧化酶抑制劑》(Monoamine Oxidase Inhibitors)^[2]

單胺氧化酶抑制劑(例如：phenelzine、tranylcypromine、linezolid) 與類鴉片藥物的相互作用可表現為血清素綜合症[見藥物交互作用]或類鴉片藥物毒性（例如呼吸抑制、昏迷）。對於服用單胺氧化酶抑制劑的病人或停止治療後 14 天內，不建議使用。

如果需要緊急使用類鴉片藥物，請使用測試劑量和頻繁小劑量增減來治療疼痛，同時密切監測血壓、中樞神經系統和呼吸抑制的症狀和體徵。

【副作用】

在樞紐臨床試驗中 53 位使用懷特痛寶[®] 軟膠囊的病人，最常見的與藥物相關的不良事件是噁心/嘔吐共 8 位（15%）和頭暈 3 位（6%）。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，將懷特痛寶[®]軟膠囊組和安慰組的發生率列於下表 1。

表 1 臨床試驗中發生的不良事件

	懷特痛寶 [®] 軟膠囊組 (n = 53)		安慰組 (n = 53)	
	所有不良事件	藥物相關的不良事件	所有不良事件	藥物相關的不良事件
至少有一個不良反應	36 (67.9%)	9 (17.0%)	21 (39.6%)	3 (5.7%)
心臟方面的異常				
心跳過緩	1 (1.9%)	--	0 (0.0%)	--
心跳過速	1 (1.9%)	--	0 (0.0%)	--
胃腸消化系統的異常				
腹脹	2 (3.8%)	--	2 (3.8%)	--
下腹部疼痛	0 (0.0%)	--	1 (1.9%)	--
上腹部疼痛	1 (1.9%)	--	0 (0.0%)	--
大腸良性腫瘤	0 (0.0%)	--	1 (1.9%)	--
噁心	8 (15.1%)	3 (5.7%)	5 (9.4%)	1 (1.9%)
嘔吐	15 (28.3%)	5 (9.4%)	0 (0.0%)	--
全身性的障礙（如體溫改變）和投藥部位狀況				
過高熱	1 (1.9%)	--	0 (0.0%)	--
發熱	3 (5.7%)	--	4 (7.5%)	--
損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症				
傷口併發症	1 (1.9%)	--	0 (0.0%)	--
調查研究				
心跳增加	1 (1.9%)	--	0 (0.0%)	--
肌肉骨骼和結締組織方面的異常				
四肢疼痛	0 (0.0%)	--	1 (1.9%)	--
神經系統的異常				
頭暈	9 (17.0%)	3 (5.7%)	4 (7.5%)	2 (3.8%)
失眠	3 (5.7%)	--	1 (1.9%)	--
腎臟和泌尿系統的異常				
排尿困難	6 (11.3%)	--	2 (3.8%)	--
尿頻	1 (1.9%)	--	0 (0.0%)	--
尿瀦留	2 (3.8%)	--	4 (7.5%)	--
皮膚和皮下組織產生異常				
皮疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)
手術和醫療程序				
輸血	0 (0.0%)	--	1 (1.9%)	--
血管的異常				
高血壓	1 (1.9%)	--	0 (0.0%)	--
低血壓	0 (0.0%)	--	1 (1.9%)	--

昏厥	0 (0.0%)	--	1 (1.9%)	--
傷口出血	0 (0.0%)	--	1 (1.9%)	--

依文獻^[1]記載 Nalbuphine hydrochloride 可能發生的其它副作用包括：

《中樞神經系統作用》依文獻記載

包含鎮靜、出汗/濕黏、頭痛、神經緊張、憂鬱、不安、哭泣、欣快感、漂浮、敵意、不平常的夢、混淆、昏暈、幻覺、焦慮、感覺沉重、麻木、刺痛、不真實感。有關精神症候群，如不真實感、人格喪失、錯覺、焦慮、幻覺等，Nalbuphine hydrochloride 的發生率低於 Pentazocine。

《心血管方面》

高血壓、低血壓、心跳徐緩、心跳過速、肺部水腫。

《胃腸方面》

痙攣、消化不良、有苦味。

《呼吸方面》

呼吸抑制、呼吸困難、氣喘。

《皮膚方面》

癢、灼熱感、蕁麻疹。

《其它》

言語困難、小便急迫、視線模糊、發紅、熱感。

《過敏反應》依文獻記載

曾經有報告指出在投予 Nalbuphine hydrochloride 後，立即出現過敏性或類過敏性以及其它嚴重之過敏反應，而必須給予即時之藥物或輔助療法。這些過敏反應包括：休克、呼吸窘迫、呼吸停止、心跳減緩、心跳停止、血壓過低或喉部水腫。其它類型之過敏反應尚包括了呼吸喘鳴、支氣管痙攣、哮喘、水腫、皮疹、搔癢、噁心、嘔吐、發汗、虛弱與顫抖。

《上市反應》依文獻記載

有些報告指出有肺水腫，興奮與注射部位反應，如疼痛，腫起，發紅及發熱。

【藥物濫用及依賴性】依文獻記載^[1]

Nalbuphine hydrochloride 濫用的可能性很低。當和其他非混合性 agonist-antagonists 的藥品作比較時，Nalbuphine 造成濫用的可能性遠低於 Codeine 及 Propoxyphene。藥物濫用的報告極少。如果誤用或濫用 Nalbuphine，可能會產

生心理及生理上的依賴性及耐藥性（參見警語）。當使用在感受性較高的人時，必須非常小心，避免增加劑量及頻率，因為可能導致生理性的依賴。長期使用 Nalbuphine hydrochloride 後，突然停藥，會產生類似麻醉劑戒斷症狀，如腹部絞痛、噁心、嘔吐、鼻漏、流淚、不安感、焦躁、體溫上升、豎毛等。

【過量時的處理】依文獻記載^[1]

立即靜脈注射專屬的解毒劑—NARCAN(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。對八位正常人給予皮下注射單劑量 72 毫克的 Nalbuphine hydrochloride，結果顯示主要的症狀有想睡及輕度不安。

【臨床試驗】

藥物動力學

《吸收》(Absorption)

口服懷特痛寶[®]軟膠囊第一次服用 2 顆軟膠囊，隨後服用 1 顆軟膠囊，達到血中濃度最高的時間(T_{max})為 1.73 ± 1.26 小時，血中最高濃度為(C_{max}) 69.4 ± 26.3 (ng/mL)

在一個多中心、隨機、雙盲且對照組為安慰劑的臨床試驗(PH-CP025)評估口服懷特痛寶[®]軟膠囊之療效及安全性，懷特痛寶[®]軟膠囊組共有 53 位受試者，安慰劑組有 53 位受試者，在手術後口服給予懷特痛寶[®]軟膠囊第一次服用 2 顆軟膠囊，第二次起服用 1 顆軟膠囊，每日 3 次，每次 1 顆，整體治療期間為 3 日。手術後 48 小時依據需要允許使用的術後止痛藥為雙氯芬酸(Diclofenac)。下圖 1 顯示試驗受試者在第一次給藥後 40 小時採集血液樣品，分析口服懷特痛寶[®]軟膠囊 60 毫克，每天三次，血漿中 Nalbuphine 的平均濃度與時間的關係，結果 Nalbuphine 的濃度維持在最小有效濃度（MEC）6ng/ml 以上，且 Nalbuphine 在多劑量期間無累積現象。

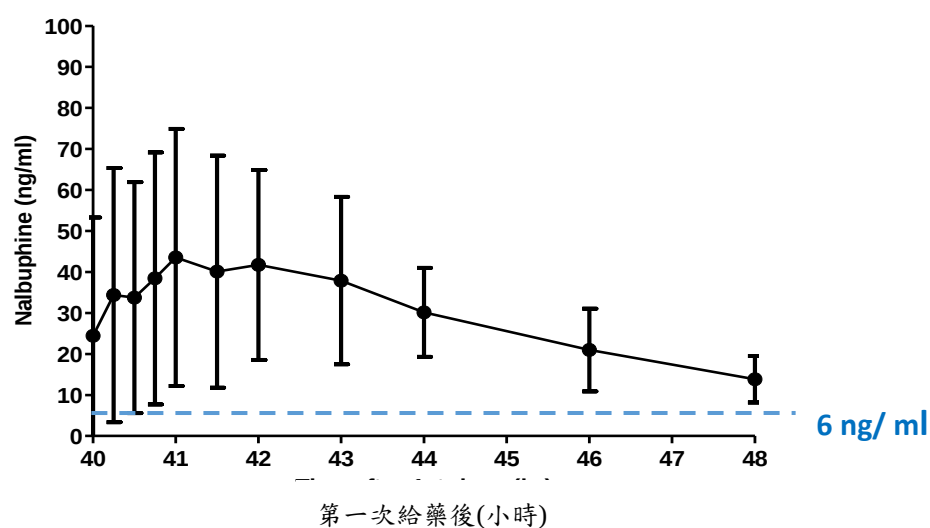


圖 1. 懷特痛寶[®]軟膠囊的藥動濃度

表 2 為懷特痛寶[®]軟膠囊的 Nalbuphine 藥代動力學參數:

參數	懷特痛寶 [®] 軟膠囊
Dose (mg)	60 / t.i.d
C _{max} (ng/mL)	69.4 ± 26.3
T _{max} (h)	1.73 ± 1.26
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	231.7 ± 70.9
AUC _{0-∞} (h*ng/mL)	308.3 ± 100.7
k (1/h)	0.201 ± 0.052
t _{1/2} (h)	3.74 ± 1.35

《分佈》(Distribution) 依文獻記載^{[4][5]}

Nalbuphine hydrochloride 是一種低分子量水溶性分子，具有低蛋白質結合（~50 %）和大量分佈（315.5 L）。

《代謝》(Metabolism) 依文獻記載^{[6][7]}

Nalbuphine hydrochloride 在體內的代謝主要是經由腸道及肝臟的酵素 Uridinyl Diphosphate Glucuronosyl Transferases 2B7 (UGT2B7) 催化進行二相接合反應 (phase II conjugation)，使 nalbuphine 形成親水性的 nalbuphine-3-glucuronide，再經由膽汁或尿液排出體外。

《排泄》(Elimination) 依文獻記載^[4]

在通過靜脈內（20mg）或口服（60mg）途徑給藥後，在 10 個健康志願者中分兩次研究了 Nalbuphine hydrochloride 的藥代動力學。在 i.v.之後給藥，消除半衰期為 222（111-460）min（平均值和範圍），口服給藥後總體清除率為 1.5（0.8-2.3）1 min⁻¹。

本品之樞紐試驗(PHCP025)的主要療效指標為手術後 1~48 小時的疼痛指數分數 (VAS score)之曲線下面積(AUC₁₋₄₈)，懷特痛寶[®]軟膠囊組和安慰劑組的 1~24 小時和 1~48 小時的平均疼痛指數分數(VAS score)之曲線下面積(AUC_{1~24}和 AUC_{1~48})並以 ANOVA 模型進行比較。分析 1~48 小時的疼痛指數分數(VAS score)之曲線下面積(AUC_{1~48})，在懷特痛寶[®]軟膠囊組和比安慰劑組數值分別為 149.2 與 179.6，兩組有顯著差異(P = 0.0301)，如下圖 2 所示。另進行意向治療 (ITT) 和依計畫書(PP population)組的疼痛強度在各個時間點和疼痛指數分數(VAS score)

的分析，ITT 組術後的平均疼痛指數分數(VAS score)如下圖 3 所示，PP 組術後的平均疼痛指數分數(VAS score)如下圖 4 所示。

本研究的次要療效指標，分析受試者從手術結束到第一次肌肉注射 Diclofenac 的時間。意向治療 (ITT) 組分析結果顯示：懷特痛寶®軟膠囊組相比安慰劑組在術後 2 天內使用 Diclofenac 肌內注射的受試者人數比例顯著較低(為 66.0% vs. 92.5%， $P=0.0009$)。另外，懷特痛寶®軟膠囊組相比安慰劑組在第一次使用 Diclofenac 肌內注射方面具有較長的中值時間 (11 小時 vs. 7 小時)，如下圖 5 的 Kaplan-Meier 圖 (logrank = 0.0042) 所示。

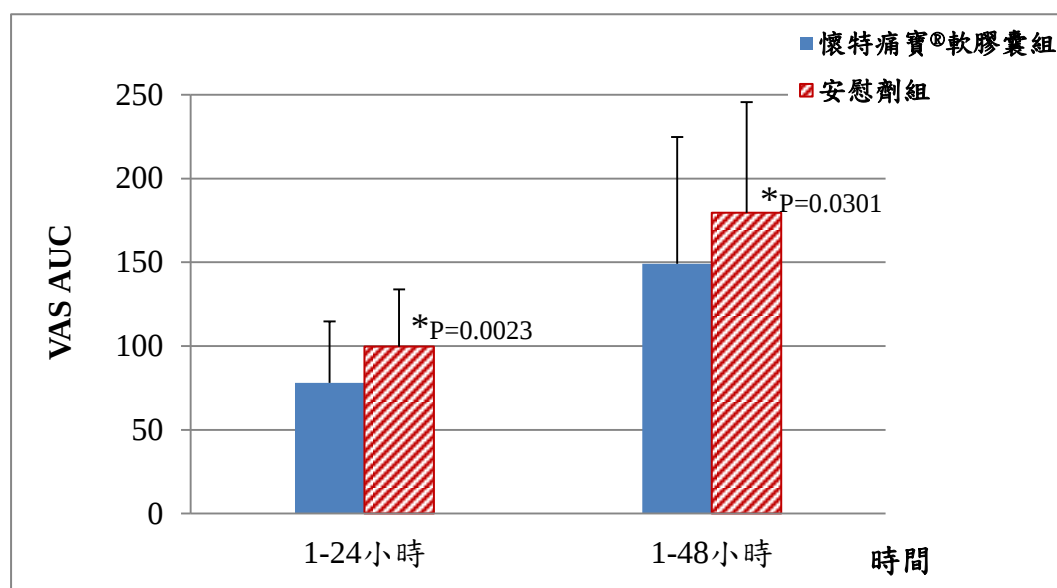


圖 2. ITT 組術後的平均疼痛指數分數之曲線下面積($AUC_{0\sim24}$ 和 $AUC_{0\sim48}$)

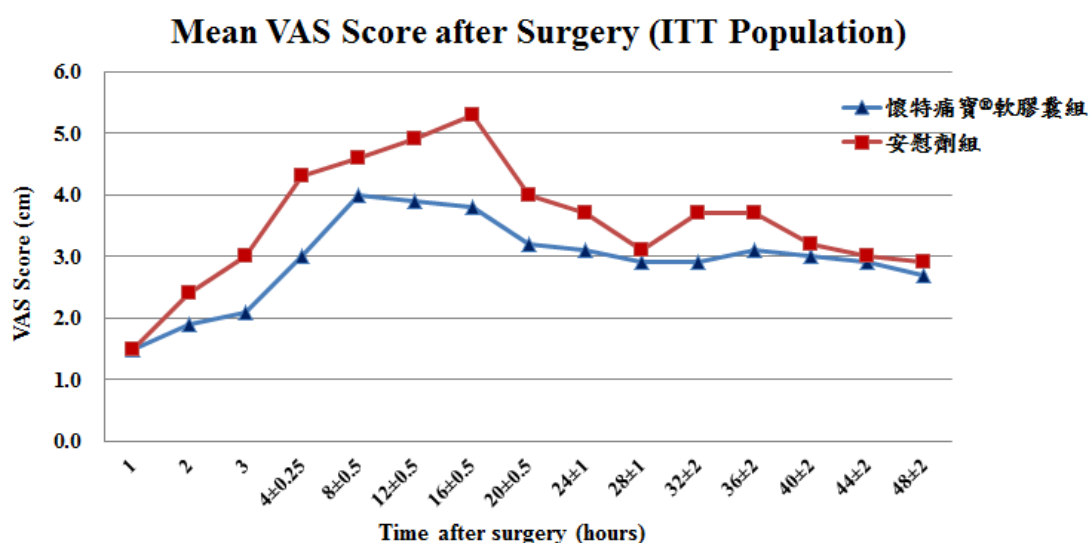


圖 3. ITT 組術後的平均疼痛指數分數(VAS score)

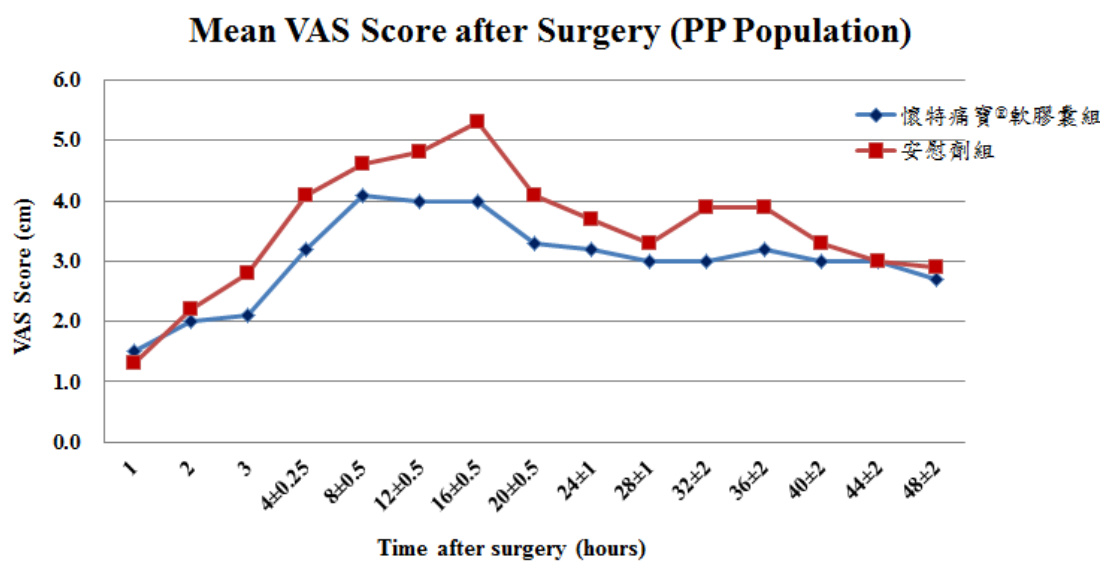
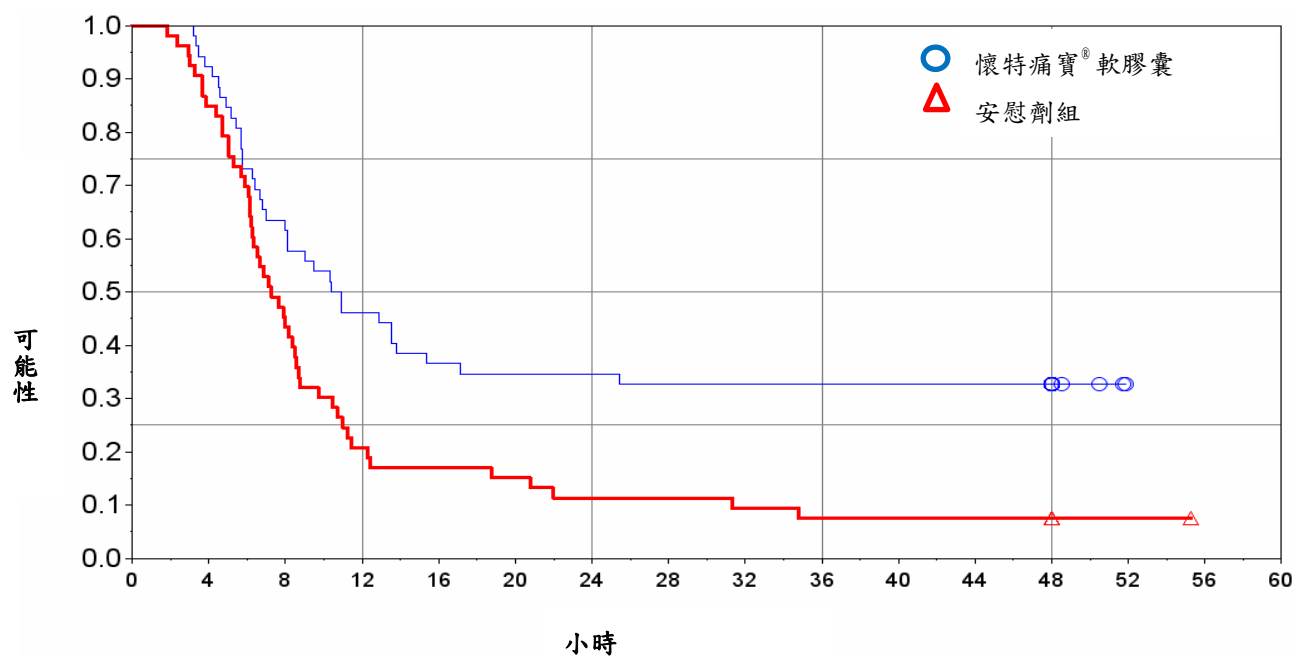


圖 4. PP 組術後的平均疼痛指數分數(VAS score)



Hours	0	6	12	18	24	36	48	60
PHN131								
At Risk#	52	38	24	18	18	17	17	0
Failed#	0	14	28	34	34	35	35	35
Placebo								
At Risk#	53	37	11	9	6	4	4	0
Failed#	0	16	42	44	47	49	49	49

圖 5. ITT 組術後第一次肌肉注射 Diclofenac 的時間 Kaplan-Meier 圖

【參考文獻】

1. 芯奔注射液 (10 毫克/毫升) 仿單 (衛署藥製字第 048167 號)
2. NUBAIN[®] (Nalbuphine Hydrochloride) package insert (Reference ID: 4027891)
3. Kiang, T. K.; Ensom, M. H.; Chang, T. K., UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions. *Pharmacol Ther* **2005**, *106* (1), 97-132.
4. Aitkenhead, A. R., E. S. Lin & K. J. Achola (1988) The pharmacokinetics of oral and intravenous nalbuphine in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, *25*, 264-8.
5. Jaillon, P., M. E. Gardin, B. Lecocq, M. O. Richard, S. Meignan, Y. Blondel, J. C. Grippat, J. Bergnieres & O. Vergnoux (1989) Pharmacokinetics of nalbuphine in infants, young healthy volunteers, and elderly patients. *Clin Pharmacol Ther*, *46*, 226-33.
6. Coffman, B. L., G. R. Rios, C. D. King & T. R. Tephly (1997) Human UGT2B7 catalyzes morphine glucuronidation. *Drug Metab Dispos*, *25*, 1-4.
7. Schmidt, W. K., S. W. Tam, G. S. Shotzberger, D. H. Smith, Jr., R. Clark & V. G. Vernier (1985) Nalbuphine. *Drug Alcohol Depend*, *14*, 339-62.

【包裝】

10 粒 ALU-PVC 鋁箔盒裝，請貯藏在 25°C；允許的偏差為 15°C~30°C。避免過度照射日光。請存放於盒中至使用前才取出。

懷特生技新藥股份有限公司

地址：台北市松山區復興北路 167 號 5 樓之 1

製造廠：漁人製藥股份有限公司

高雄市左營區民族一路 707 號