

Lexotan® Tablets 1.5/3/6 mg

Roche

立舒定® 錠1.5毫克 衛署藥輸字第004459號
錠3毫克 衛署藥輸字第004457號
錠6毫克 衛署藥輸字第004359號

Bromazepam

1. 說明

1.1 治療/藥理分類

抗焦慮劑

ATC code: N05BA08

1.2 劑型

錠劑

1.3 使用途徑

口服使用

1.4 組成及含量

主成分：bromazepam.

錠劑1.5毫克，3毫克及6毫克

賦形劑：

錠劑1.5毫克：microcrystalline cellulose、lactose monohydrate、talc、magnesium stearate。

錠劑3毫克：microcrystalline cellulose、lactose monohydrate、talc、magnesium stearate、iron oxide red (E172)。

錠劑6毫克：microcrystalline cellulose、lactose monohydrate、talc、magnesium stearate、iron oxide yellow (E172)、indigotine aluminium lake (E132)。

立舒定®錠含有乳糖。有關乳糖之警告事項，見2.4.1一般(警告及注意事項)

2. 臨床特性

2.1 適應症

焦慮狀態

說明：急性緊張及焦慮狀態，人際間接觸困難，激越躁動，失眠，焦慮，激昂性抑鬱反應。

2.2 用法用量

標準劑量

門診治療的平均用量：1.5毫克-3毫克，最多每天三次。

嚴重病例，尤其是住院病人：6毫克-12毫克，每天二或三次。

以上劑量是一般性建議，實際劑量應依個別情況調整。對門診病人的治療應從低劑量開始治療，逐漸增加到最適宜的劑量。治療期間應盡可能縮短，對病人應定期進行再評估，並應評估繼續治療的必要性，尤其是對已無症狀的病人。整體治療時程，包括逐漸減量停藥的過程，一般而言不應超過8-12週。在某些特定情況下，療程可能需要延長至超過最長治療時程，若是如此，在未經特殊專家重新評估病人的狀況之前，不應延長治療。

2.2.1 特殊用藥指示

立舒定®通常不適合於孩童，但如果醫師覺得使用立舒定®治療是適當的，則應依他們的體重進行劑量調整(大約0.1-0.3毫克/公斤體重)。

老年病人(見3.2.5特殊族群的藥物動力學)、肝和/或腎功能受損的病人，因為敏感性和藥物動力學上的個體變化，因而需要使用較低的劑量。

2.3 禁忌

立舒定®禁用於以下病人：

- 已知對benzodiazepines 或任何賦形劑過敏
- 嚴重呼吸功能不全
- 嚴重肝功能不全，因為benzodiazepines可能引發肝性腦病變
- 睡眠呼吸暫停症候群(sleep apnea syndrome)

2.4 警告及注意事項

2.4.1 一般

健忘

Benzodiazepines可能會引發順行性健忘。使用較高治療劑量時可能發生順行性健忘(記錄是6毫克)，劑量愈高，發生之危險性愈高。

治療時間

開始治療時，告訴病人該治療有期限，並確切解釋劑量將如何逐漸減低是可能有用的。重要的是，病人應該知道逐漸停用藥物時發生復發現象的可能性(見2.4.2藥物濫用及依賴性)。

一般注意事項

併用酒精/中樞神經抑制劑：

應避免合併使用立舒定®和酒精或/及中樞神經抑制劑。此類併用可能會增加立舒定®的臨床效果，可能包括嚴重鎮靜作用、有臨床意義之呼吸和/或心血管抑制作用，而可能導致昏迷或死亡(見2.8藥物交互作用及其他交互作用及2.7過量)。

併用opioid類藥品：

Benzodiazepine類藥品與opioid類藥品併用，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。

酒精或藥物濫用病史：

對於有酒精或藥物濫用病史的病人，使用立舒定®時應特別小心(見2.4.2藥物濫用及依賴性)。

已知或推測對酒精、藥物或毒品有依賴性的病人不應使用benzodiazepines，除非是在有醫療監督之下的少數情況(見2.4.2藥物濫用及依賴性)。

治療開始時，應對病人做定期檢查，以將用藥的劑量和/或頻率降到最低，並預防因劑量累積造成的過量。

耐受性

長期重覆使用立舒定®後，其療效反應可能會有部份的降低。

不可單獨使用benzodiazepines來治療憂鬱症或與憂鬱症有關的焦慮(可能會使這類病人突然自殺)。

Benzodiazepines不建議使用於精神疾病的第一線治療。

特殊的病人族群

在使用立舒定®處方的重症肌無力症病人中，應多加注意原有的肌肉無力。因有發生呼吸抑制的危險，所以對慢性呼吸功能不足的病人需要特別照護。

若賦形劑含有乳糖(見1.4組成及含量)，則併有罕見之遺傳性半乳糖不耐問題(缺乏Lapp乳糖酶，或葡萄糖-半乳糖吸收異常)的病人不可使用本藥。

肝功能不全

對嚴重肝功能不全病人，Benzodiazepines藥物可能在肝性腦病變扮演促發的角色(見2.3禁忌)。輕度或中度肝功能不全病人，使用立舒定®應特別小心。

精神異常及反常反應(paradoxical reaction)

當使用Benzodiazepines藥物時，已知會發生像是例如：躁動不安、激動、易怒、攻擊性、焦慮、妄想、憤怒、做惡夢、幻覺、精神病、不當行為和其他不良行為作用等反常反應(paradoxical reactions)。若這些反應發生時，應停止使用此藥物。孩童和老年病人發生這些情況的比率較高。

本藥成分為第四類管制藥品，使用時請遵醫囑。

2.4.2 藥物濫用及依賴性

依賴性

使用benzodiazepines和類benzodiazepine藥物可能會造成生理上或心理上對這些產品的依賴(見2.6不良反應)。發生依賴性的危險會隨使用劑量與治療時間增加，在有酒精或藥物濫用病史的病人中亦會比較高。因此，有酒精或藥物濫用病史的病人，使用立舒定®應特別小心。藥物濫用的情況在多種藥物濫用的病人更常被通報。

戒斷

一旦生理性依賴產生，停止治療將會伴隨戒斷症狀，這些症狀可能包括頭痛、腹瀉、肌肉痛、極度焦慮、緊張、焦躁不安、精神混亂和易怒等。在嚴重的病例中，可能會發生下列症狀：現實感喪失(derealization)、自我感喪失(depersionalization)、聽覺過敏

(hyperacusis)、四肢麻木和刺痛、對光、噪音和生理接觸敏感、幻覺或痙攣(見2.6不良反應)。

當使用benzodiazepines後，若改用清除半衰期明顯較短的benzodiazepines藥物時，可能會發生戒斷症狀。

反彈性焦慮

反彈性焦慮(rebound anxiety)：在戒斷治療時，原本導致必須以立舒定®治療的症狀，會以短暫但更強烈的形式復發，並可能伴隨其他反應，包括：心情改變、焦慮或睡眠障礙和焦躁不安等。

由於驟然中止治療產生戒斷和反彈現象的危險性較高，故建議劑量應逐漸降低。

2.4.3 駕駛或機械操作能力

鎮靜作用、健忘和肌肉功能受損可能會對駕駛或機器操作能力產生不良影響。倘病人服用酒精，會增加其影響的程度(見2.8藥物交互作用及其他交互作用)。

2.5 特殊族群

2.5.1 懷孕

Bromazepam用於人類懷孕婦女的安全性尚未確立；一項對自發性報告之藥品不良反應所進行的彙整回顧顯示，其發生率並未高於未接受治療的類似族群。一些研究顯示，在懷孕前前三個月使用作用較弱的鎮定劑(diazepam, meprobamate和chlordiazepoxide)可能會提高先天性畸形的危險性，所以，除非沒有其他更安全的替代方式，否則應避免在懷孕期間使用bromazepam。

假如本產品是處方給有懷孕可能的婦女，應警告病人若她想要或懷疑懷孕時，應向醫師聯繫停藥相關事宜。

因本產品的藥理作用特性，對新生兒的影響是可預期的，像是體溫過低、肌肉張力減退和中度呼吸抑制等，所以只有在符合嚴格的醫療適應症的條件下，才允許在懷孕最後三個月，或是在分娩時使用bromazepam。

此外，在懷孕較後期長期使用benzodiazepines的母親所生出的嬰兒可能會發展出生理性依賴，並且在出生後期間，可能會有產生戒斷症狀的危險。

2.5.2 授乳

因為benzodiazepines會通過到乳汁中，哺乳的婦女不應使用立舒定®。

2.5.3 小兒

請見2.2.1特殊用藥指示。

2.5.4 老年人

請見2.2.1特殊用藥指示、2.6不良反應及3.2.5特殊族群的藥物動力學。

Benzodiazepines類藥物在老年病人的藥理作用，似乎比在年輕病人中更大，即使是在相似的藥物血漿濃度下也是如此，可能是因為年齡不同，而使藥物與受體的交互作用、受體後的作用機轉和器官功能有所不同。建議50歲以上病人的劑量必須降低。

2.5.5 肝功能不全

請見2.2.1特殊用藥指示，2.3禁忌及2.4.1一般(警告及注意事項)。

2.6 不良反應

2.6.1 上市後

描述來自上市後使用經驗之選定的藥物不良反應

立舒定®在治療劑量內有良好的耐受性。可能發生下列不良反應：

精神疾病：精神混亂、定向力障礙、情緒和情感障礙(emotional and mood disturbances)。這些現象主要是發生在治療開始時。偶有性慾變化的報告。

憂鬱症狀：原有的憂鬱症狀可能會在使用benzodiazepine期間顯露出來。

當使用benzodiazepines或類benzodiazepine藥物時，已知會發生像是躁動不安、激動、易怒、攻擊性、妄想、憤怒、做惡夢、幻覺、精神病、不當行為、緊張、焦慮、夢境異常、活動性過度和其他不良行為作用。孩童和老年病人發生這些情況的比率高於其他病人。

依賴性：長期使用(甚至在治療劑量時)可能

會導致生理上或心理上藥物依賴的產生；停止治療可能會造成戒斷現象或反彈現象(見2.4.1一般(警告及注意事項)和2.4.2藥物濫用及依賴)。

Benzodiazepines類藥物濫用的情況在多種藥物濫用的病人更為常見。

神經系統疾病：嗜睡、頭暈、眩暈、警覺力減退、運動失調。這些現象主要是發生在治療開始時。

順行性健忘可能會發生在治療劑量內，且其風險會隨著劑量的增加而增加。健忘作用可能會造成不適當行為。

眼瞼疾病：複視，此現象主要是發生在治療開始時。

胃腸道疾病：偶有胃腸道疾病的報告。

皮膚及皮下組織疾病：偶有皮膚反應的報告。

肌肉骨骼及結締組織疾病：肌肉無力，此現象主要是發生在治療開始時。

一般疾病及注射部位情況：疲倦，此現象主要是發生在治療開始時。

受傷、中毒及手術併發症：已有benzodiazepine使用者發生跌倒及骨折的報告。併用鎮靜劑(包括酒精的飲料)者及老年人，其風險會提高。

呼吸疾病：呼吸抑制。

心臟疾病：心臟衰竭，包括心搏停止。

2.7 過量

症狀

Benzodiazepines常會導致嗜睡、運動失調、發音困難及眼球震顫。在單獨使用的情况下，立舒定®的過量很少具生命威脅性，但可能會導致反射消失、窒息、低血壓、心臟衰竭、呼吸抑制及昏迷。如果發生昏迷的現象，通常會持續幾個小時，但也可能會持續更久，並可能會週期性發生，特別是老年病人。對併有呼吸疾病的病人，benzodiazepine的呼吸抑制作用會更為嚴重。

Benzodiazepines會增強其它中樞神經系統鎮靜劑(包括酒精)的作用。

治療

監測病人的生命跡象及依病人臨床狀態著手進行支持療法。特別是，病人可能需要心肺作用或中樞神經系統作用之症狀治療。

應使用適當之方法來預防藥品進一步之吸收，如：在1-2小時內以活性碳治療。若投予活性碳時，對有嗜睡現象的病人，務必採取氣道保護措施。在和藥/食物混用的情況下，或可考慮進行洗胃，但不可當做常規的處置措施。

如果中樞神經抑制的情形很嚴重，可考慮使用flumazenil(安易醒®)，這是一種benzodiazepine拮抗劑。只有在嚴密監視的情況下才可採取這種療法。由於flumazenil的半衰期很短(約1小時)，因此，使用flumazenil的病人必須持續接受監視到其作用逐漸消失之後為止。和會降低癲癇發作閾值的藥物(如三環抗憂鬱劑)併用時，應特別謹慎使用flumazenil。關於正確使用此藥的進一步說明，請參閱flumazenil(安易醒®)處方資訊。

2.8 藥物交互作用及其他交互作用

藥物動力學之藥物-藥物交互作用(DDI)

抑制氧化型肝臟酵素之化合物有可能會增強benzodiazepines的活性。併用cimetidine(多重CYP抑制劑)或propranolol可能會藉由降低清除率(如與cimetidine併用約下降50%)而增長bromazepam的清除半衰期。

與CYP1A2抑制劑fluvoxamine併用會導致bromazepam暴露量(AUC, 2.4倍)及排除半衰期(1.9倍)顯著增加。

Bromazepam不影響安替比林(antipyrine)代謝，且此為CYP1A2、CYP2B6、CYP2C和CYP3A活性的替代指標。此外，在體外且在mRNA的水平濃度下，bromazepam不會誘導主要的CYP450同功酶；也不會激活細胞核激素受體。因此，bromazepam不太可能引起因CYP450誘導而產生的藥物動力學之藥物-藥物交互作用。

使用本藥時併服葡萄柚或葡萄柚汁時，應注意可能產生之藥品相互作用。(僅依衛生署

字第88058512號)

藥效學之藥物-藥物交互作用(DDI)

當bromazepam與任何中樞作用之抑制劑(包含酒精)併用時，也可能會加強像是鎮靜和心肺抑制的不良作用。

使用bromazepam的病人應避免使用酒精(見2.4.1一般(警語及注意事項))。

對於其他中樞神經抑制劑(包含酒精)的警語部份，請見“2.7過量”。

在麻醉鎮痛劑的病例中，可能會加強欣快感而導致藥物依賴性。

3. 藥理特性及療效

3.1 藥效學特性

3.1.1 作用機轉

Benzodiazepine主要藉由在抑制型突觸處增強GABA類神經傳導以達到作用。在benzodiazepine存在的情況下，GABA受體對神經傳導物質的親和力會因為正向異位性調節而增加，進而提高釋出的GABA對突觸後跨膜氯離子流的作用。

低劑量下，立舒定®會選擇性地降低緊張和焦慮；在高劑量時，則具有鎮靜和肌肉鬆弛的特性。

3.2 藥物動力學特性

3.2.1 吸收

Bromazepam可被快速吸收，且在口服後兩個小時內血漿濃度會達到高峰，藥錠的絕對生體可用率為60%。

食物可能會降低bromazepam的生體可用率，但臨床相關性尚未確立。多次投予bromazepam後其吸收程度仍維持恆定，觀察到可預期的穩定態濃度並確認藥物線性動力學的結果。大約在5-9天達到穩定態血漿濃度。在多次投予口服劑量3 mg，每天3次，達穩定狀態下bromazepam的平均最高濃度為120 ng/ml，比單次投予口服劑量3 mg觀察到的值高出3至4倍。

3.2.2 分佈

Bromazepam在吸收後，會快速分佈於體內。平均而言，有70%的bromazepam會藉由厭水性交互作用與血漿蛋白質結合，結合對象為白蛋白與 α_1 -酸性糖蛋白。分佈體積約為50公升。

3.2.3 代謝

Bromazepam廣泛地經由肝臟代謝，沒有半衰期長於原型藥物的代謝物形成。就量而言，主要的代謝產物有兩種：3-hydroxy-bromazepam(活性低於bromazepam)和2-(2-amino-5-bromo-3-hydroxybenzoyl) pyridine(不具活性)。

至少部份的Bromazepam透過細胞色素P450(CYP450)代謝，不過參與其中的特定CYP同功酶尚未確認。但觀察發現，CYP3A4的強效抑制劑(itraconazole)及CYP2C9中度抑制劑(fluconazole)對bromazepam的藥物動力學沒有影響，顯示這些同功酶的參與程度不大。而與fluvoxamine的明確交互作用(見2.8藥物交互作用及其他交互作用-藥物動力學之藥物-藥物交互作用)中，可知CYP1A2有共同參與反應。

3.2.4 排除

Bromazepam的排除半衰期大約為20小時，排除的清除率大約每分鐘40毫升。

本藥主要以代謝物方式排除。尿液中偵測到的完整bromazepam只有2%，而3-hydroxy-bromazepam與2-(2-amino-5-bromo-3-hydroxybenzoyl) pyridine的glucuronide結合物之比例分別為給予劑量的27%和40%。

3.2.5 特殊族群的藥物動力學

老年族群

年長病人可能有顯著較高的最高血中濃度、較少的分佈體積、較高的血清游離分率、較低的清除率而因此有較長的排除半衰期。這顯示在任何劑量速率下，bromazepam的穩定態濃度在年長病人中平均幾乎是年輕病人的兩倍(見2.2.1特殊用藥指示)。

腎功能不全

沒有正式針對腎功能不全病人所做的藥物動力學研究，也沒有從腎功能不全病人蒐集族群藥動資料。

肝功能不全

沒有正式針對肝功能不全病人所做的藥物動力學研究，也沒有從肝功能不全病人蒐集族群藥

動資料。

3.3 非臨床安全性

3.3.1 致癌性

在針對大鼠的致癌性研究中並未發現任何bromazepam具致癌性之證據。

3.3.2 基因毒性

在體外和活體試驗中發現，Bromazepam不具基因毒性。

3.3.3 生育力受損

每天口服投予bromazepam並未影響大鼠的生育力和一般繁殖能力。

3.3.4 生殖毒性

當給予懷孕大鼠bromazepam時，發現有胎兒致死率增加、死胎(stillbirth)率增加及幼鼠存活率降低的現象。在胚胎毒性/致畸胎性研究中發現，在高達125毫克/公斤/天的劑量下並未偵測到有致畸胎性。

給予懷孕兔子口服劑量高達50毫克/公斤/天後發現有母兔體重增加比率降低、胎兒體重降低及胎兒再吸收(resorption)發生率增加的現象。

4. 藥劑特性

4.1 儲存

請儲存於30°C的溫度下，並在包裝所標示的有效日期(EXP)前使用。

4.2 包裝

2-1000粒鋁箔盒裝：

立舒定錠1.5毫克 衛署藥輸字第004459號。

立舒定錠3毫克 衛署藥輸字第004457號。

立舒定錠6毫克 衛署藥輸字第004359號。

應該盡量減少藥物釋放到環境。藥物不應該通過廢水處理，也應避免與家庭垃圾一起丟棄。

請放置在小孩不易取得之處。

本藥須由醫師處方使用。

CDS 8.0

2018年01月

05.18-LEX-3B01

製造廠：Delpharm Milano S.r.l.

廠址：Via Carnevale 1, 20090 Segrate (MI), Italy

國外許可證持有者：F. Hoffmann-La Roche Ltd.
地址：Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland

藥商：羅氏大藥廠股份有限公司

地址：台北市信義區松仁路100號40樓、40樓之1、41樓之1

電話：(02) 27153111

“LEXOTAN”與“立舒定”註冊商標係由瑞士商赫夫門羅氏藥廠股份有限公司授權羅氏大藥廠股份有限公司使用。