

1219-DAM-01			
導眠靜 [®]	注射劑 5 毫克 / 毫升		
Dormicum [®]	注射劑 5 毫克 /5 毫升		
	Ampoules 5 mg/ml	衛署藥輸字第 019457 號	
Midazolam	Ampoules 5 mg/5 ml	衛署藥輸字第 019456 號	

1. 說明

1.1 藥物之治療 / 藥理分類

藥理治療分類：安眠藥及鎮靜劑；benzodiazepine衍生物
ATC code: N05CD08

1.2 劑型

注射劑

1.3 使用途徑

靜脈注射、肌肉及直腸投藥之安瓿。

1.4 無菌/放射聲明

無菌製劑

1.5 成分

主成分 : midazolam (原形成分為midazolam hydrochloride)。
Dormicum[®]安瓿5毫克/1毫升、15毫克/3毫升、5毫克/5毫升及50毫克/10毫升。
賦形劑 : Sodium chloride, hydrochloric acid, sodium hydroxide, water for injection

2. 臨床特性

2.1 適應症

知覺鎮靜、急救加護病房鎮靜、手術前給藥、麻醉誘導及維持。

說明

Dormicum[®]為短效性睡眠誘導劑，適用於成人、孩童和新生兒病人：
可用於診斷或治療前合併或不合併局部麻醉劑之知覺鎮靜(靜脈投藥)。
可用於麻醉誘導之事前給藥(包括於孩童的肌肉或直腸給藥)。
可用於麻醉誘導及維持。作為用於成人的吸入麻醉時之誘導劑或與麻醉劑中的一種鎮靜成份併用，包括全靜脈麻醉(靜脈注射、靜脈輸注)。
可用於急救加護病房之長期鎮靜作用(靜脈bolus或持續輸注)。

2.2 用法用量

Midazolam需緩慢投藥且其劑量需依個體狀況加以調整之強效鎮靜劑。劑量需是個人化，且應依臨床需要、體質、年齡及併用之藥物來調整所需之鎮靜程度。

投藥於60歲以上之成人、衰弱及慢性病病患時須小心調整劑量，與患者有關之特殊因素都需列入考慮。

a)知覺鎮靜

診斷或手術前之基礎(知覺)鎮靜，應以靜脈給予Dormicum[®]，劑量應依個人體質及臨床狀況加以調整，且不可以快速或單劑靜脈bolus給藥。鎮靜作用的產生依病患身體狀況及詳細給藥條件(例如給藥速率、劑量)而有差異。如果需要，依個人需求可給予後續劑量。注射約2分鐘後產生藥效。

60歲以下之成人的起始劑量為2.5毫克，在手術開始前5-10分鐘給予。

如必要時，再給予1毫克劑量。

平均總劑量範圍為3.5-7.5毫克。

通常總劑量不需要大於5.0毫克。

對於60歲以上之成人、衰弱及慢性病病患，起始劑量必須降至約1.0毫克，並於療程開始前5-10分鐘給予。如必要時，可再給予0.5-1毫克。因這類病患的最強藥效產生較慢，因此應緩慢並小心調整Dormicum[®]的額外劑量。如非必要，通常總劑量不需要大於3.5毫克。

孩童

肌肉注射：
孩童的劑量為0.1-0.15毫克/公斤，在手術前5-10分鐘給予。對於較焦慮的病人，可給予0.5毫克/公斤。通常總劑量不需要大於10.0毫克。

靜脈注射：

應緩慢調整Dormicum[®]的劑量直到想要的臨床效果。給予Dormicum[®]的起始劑量應超過2-3分鐘，在開始手術或重複一劑量前，必須再等2-3分鐘以完全評估其鎮靜效果。如需更進一步的鎮靜作用，持續以少量增加的劑量調整直到適當的鎮靜效果。嬰兒和小於5歲的幼兒可能比較大孩童和青少年需要更高的劑量。

小於6個月的孩童病人：對於沒有插管、小於6個月大的孩童病人其資料有限。小於

6個月大的孩童病人特別容易因為呼吸道阻塞和低供氧量而受傷，因此，以少量增加的劑量調整至臨床效果且必須小心監視。
6個月至5歲的孩童病人：起始劑量0.05-0.1毫克/公斤，可能需要總劑量至0.6毫克/公斤以達想要的臨床效果但不應超過6毫克。
6至12歲的孩童病人：起始劑量0.025-0.05毫克/公斤，總劑量由0.4毫克/公斤到最大量10毫克。

12至16歲的孩童病人：劑量應如同成人。

b)麻醉

事前給藥 : 手術前給予Dormicum[®]可產生鎮靜(睡眠誘導及紓解憂慮)及手術前記憶喪失的作用。
Dormicum[®]亦可與抗膽鹼劑併用。
於此適應症中，Dormicum[®]應於麻醉誘導前20-60分鐘，注射於大型肌肉之深部。
成人
用於手術前的鎮靜(包括誘導睡眠及減輕憂鬱)和破壞對於手術的記憶，對狀態良好(good risk)之成人(ASA身體狀態I和II且病人小於60歲)的建議劑量為0.07-0.1毫克/公斤(大約5毫克)。

當給予老年人、虛弱或慢性病患Dormicum[®]時，必須依個人狀況降低劑量。如沒有併用麻醉劑時，建議劑量為0.025-0.05毫克/公斤。一般劑量為2-3毫克。70歲以上之病患因可能有過度嗜睡的現象產生，應在持續觀察下，小心肌肉注射Dormicum[®]。孩童

1-15歲的孩童所需之平均劑量若以體重計算，比例上高於成人。肌肉注射Dormicum[®]的有效且安全劑量範圍為0.08-0.2毫克/公斤體重。建議Dormicum[®]應注射於肌肉深部，並於麻醉誘導前30-60分鐘給予。
兒童直腸給藥 : Dormicum[®]的總劑量通常為0.4毫克/公斤，範圍為0.3-0.5毫克/公斤，應於手術麻醉誘導前20-30分鐘投藥。
直腸給藥的注射用溶液是由固定於針筒末端的塑膠推進器注入。

若投送的體積太少，可加水至總體積為10毫升。

麻醉誘導(成人)

在誘導麻醉時，如果Dormicum[®]用於其他麻醉劑之前，則藥物反應會出現個體差異，故劑量應依病患年齡及臨床狀況逐步給予至所需效果。誘導麻醉時，當Dormicum[®]用於其他靜脈注射劑之前，需顯著降低每種藥物的起始劑量，有時可能降至一般起始劑量的25%。應以逐步調整以達所需之麻醉程度。Dormicum[®]之靜脈誘導劑量須緩慢遞增。每一次劑量不超過5毫克，注射時間為20-30秒，每次增加劑量時之給藥間隔為2分鐘。

在60歲以下之正常成人，靜脈注射劑量0.15-0.2毫克/公斤，20-30秒且等待2分鐘，此時通常將有足夠的作用。在狀態良好(嚴重 risk)之老年手術患者(ASA I和II)，建議起始劑量為0.2毫克/公斤。在某些具有嚴重全身性疾病或虛弱的病人，較低的劑量可能已足夠。

在60歲以下、非事前給藥之成人病患，靜脈注射較高劑量(0.3-0.35毫克/公斤，20-30秒)且等2分鐘以出現作用。如果需要完全誘導，可能需要約再25%之原起始劑量，也可以揮發性液體吸入性麻醉劑來取代，以達到完全誘導之效果。
如果是由非麻醉科醫師進行知覺鎮靜，強烈建議應檢閱最新的施行指引。Benzodiazepines不建議作為精神疾病的一線用藥。

事前給藥 : 將midazolam應用於事前給藥時，投藥後應對患者進行適當的觀察，因為個別病患對藥物的敏感性不同，且有些人可能會出現過量的症狀。
高危險群病患 : 應特別小心高危險群病患的使用：

- 60歲以上之成人
- 重症

對於有抗藥性之病患，可能需高達0.6毫克/公斤的總劑量來誘導，但如此較大之劑量會延長意識恢復的時間。

非事前給藥的老年病人通常需要少量Dormicum[®]以誘導麻醉：建議起始劑量0.3毫克/公斤。沒有事前給藥且有嚴重全身性疾病或其他虛弱狀況的老年病人通常只需要少量Dormicum[®]來誘導麻醉，給予起始劑量0.2-0.25毫克/公斤通常即可；在某些案例，0.15毫克/公斤可能已經足夠。
Dormicum[®]不建議用於孩童之麻醉誘導，因其使用經驗有限。

維持劑量

成人

可由間歇靜脈注射小劑量(範圍為0.03-0.1毫克/公斤)，或持續靜脈輸注Dormicum[®](範圍為0.03-0.1毫克/公斤/小時)並與止痛劑併用來維持所需的麻醉程度。
依據病人的個別反應改變劑量和劑量間的時間間隔。
60歲以上之成人、虛弱及慢性病病患，必須降低維持劑量。

孩童

在接受ketamine麻醉的孩童(ataralgesia)，建議肌肉注射Dormicum[®]劑量0.15-0.20毫克/公斤，通常在2-3分鐘達到足夠的深層睡眠。

c)在加護病房之靜脈注射鎮靜

根據臨床需要、身體狀況、年齡和併用藥物，以持續輸注或間歇bolus給予Dormicum[®]的逐步調整來達到所需之鎮靜效果(見交互作用)。

成人

靜脈注射之初劑量(loading dose)須以間歇注射給予。每次給予1-2.5毫克的劑量，注射時間為20-30秒，給藥間隔為2分鐘。

靜脈注射初劑量可為0.03-0.3毫克/公斤，總劑量通常不超過15毫克。

血容積過少、血管收縮及體溫過低之病人，應減低甚或不需使用初劑量(loading dose)。

當Dormicum[®]和強效止痛劑併用時，須先注射止痛劑，如此在止痛劑已產生的鎮靜效果下，才能安全滴定Dormicum[®]藥效加成後所需的鎮靜效果。維持劑量的範圍為0.03-0.2毫克/公斤/小時。血容積過少、血管收縮及體溫過低之病人，應降低維持劑量，有時可能需降至一般劑量的25%。如果病患狀況許可，應定時偵測鎮靜程度。

孩童

至少以2至3分鐘的給藥時間給予0.05至0.2毫克/公斤的靜脈給藥以達到所需之臨床效果(Dormicum[®]不可以快速靜脈注射給藥)，接著給予0.06-0.12毫克/公斤/小時(1-2微克/公斤/分鐘)的持續靜脈輸注。可視需要增加或降低輸注(通常為25%的起始或連續輸注)，或補充幾劑Dormicum[®]以增加或維持所需之效果。
在血液動力學不良的病患中，開始輸注Dormicum[®]時，應以小劑量逐步滴定一般的初劑量，且監測病患血液動力學的不穩定性，例如低血壓。這些病患同時也易受Dormicum[®]呼吸抑制作用的影響，故需小心監測呼吸速率及氧飽和度。

新生兒

在小於(含) 32週的新生兒以0.03毫克/公斤/小時(0.5微克/公斤/分鐘)或在大於32週的新生兒以0.06毫克/公斤/小時(1微克/公斤/分鐘)開始持續靜脈輸注Dormicum[®]。在新生兒不應靜脈注射初劑量(loading dose)，靜脈輸注可能在前幾個小時以迅速建立其療效的血漿濃度。應小心且經常再評估輸注速率，特別在最初的24小時後，如此可給予最低可能有效的劑量和降低藥物蓄積的可能性。

2.2.1 特殊劑量指示

腎功能不全病人

重度腎功能不全的病人，使用Dormicum[®]可能會伴隨較明顯與較持久的鎮靜作用，可能包括臨床相關的呼吸及心血管抑制。因此，Dormicum應小心使用於此族群的病人，並調整劑量以獲得期望的效果(見2.2用法用量及2.5特殊族群之使用)。

肝功能不全病人

重度肝功能不全病人的臨床效果可能更為強烈或持久。Midazolam的劑量可能需降低且應監控病人的生命徵象(見2.4警告及注意事項及3.2.5特殊族群的藥物動力學)。

2.3 禁忌症

Dormicum禁用於已知對benzodiazepines成分或其配方賦形劑過敏的病人。

2.4 警告及注意事項

2.4.1 一般

服用本品可能出現夢遊行為，例如開車、打電話及準備與食用食物。
只在備有年份和大小適當的復甦設備時才可使用Midazolam，因為靜脈注射Midazolam可能抑制心肌收縮力和引起窒息。極少數案例發生心臟呼吸不良事件，包括呼吸抑制、窒息、呼吸停止及/或心臟停止。這些威脅生命的意外事件較可能發生在注射太快或投用高劑量時(見2.6不良反應)。
如果是由非麻醉科醫師進行知覺鎮靜，強烈建議應檢閱最新的施行指引。Benzodiazepines不建議作為精神疾病的一線用藥。

事前給藥

將midazolam應用於事前給藥時，投藥後應對患者進行適當的觀察，因為個別病患對藥物的敏感性不同，且有些人可能會出現過量的症狀。

高危險群病患

應特別小心高危險群病患的使用：

- 60歲以上之成人
- 重症
- 器官功能受損的病患：
 - 呼吸功能受損
 - 腎功能不全
 - 肝功能不全(benzodiazepines可能會導致或加劇重度肝功能不全病人的肝性腦病變)
 - 心臟功能受損

這些高危險群患者需較低之劑量(見2.2用法用量)，並應持續監測是否有因生命功能改變而出現的早期症狀。

本藥成分屬第四級管制藥品，使用時請遵醫囑。

出院規定

接受Dormicum[®]注射之後，患者只有在治療醫師建議並有陪同者陪伴的情況下才可出院或離開門診。建議患者在出院後返家時應有人陪伴。

耐受性

有些報告指出，加護病房使用Dormicum[®]作長期鎮靜之用曾出現有效性喪失的現象。

戒斷症狀

因突然停止治療後，戒斷症狀的發生率較高，特別在長期鎮靜之後(如≥2-3天)，故建議逐漸降低劑量。可能會發生下列症狀：頭痛、腹瀉、肌肉疼痛、極度焦慮、緊張、浮躁、精神混亂、易怒、睡眠障礙、情緒變化、幻覺及痙攣。在嚴重的案例中，以下症狀可能會發生：自我感喪失、四肢麻木與刺痛、對光、味覺與肢體接觸過度敏感。

健忘

發生順行性健忘(anterograde amnesia)的風險可能會隨著治療劑量增加而增加。對預定在用藥後離院的門診患者，延長的健忘可能會造成一些問題。

非常規性反應(Paradoxical reactions)

非常規性反應如躁動、激動狀態、易怒、不自主運動(包括強直/陣攣的抽筋及肌肉震顫)、過度活動、產生敵意、妄想、憤怒、侵略性、焦慮、惡夢、幻覺、精神異常、異常行為或其他反常行為、攻擊性、陣發性興奮及攻擊，都曾出現在使用midazolam的報告中。這類反應可能發生在較高劑量和/或注射太快時。有少數這類反應發生在孩童及使用高劑量的老年人身上的報告。如果發生上述情形，應考慮停止用藥。

Midazolam之排除作用的改變

在接受具抑制或誘導CYP3A4肝臟酵素作用藥物的病人中，midazolam的排除可能會改變，且midazolam的劑量可能需要跟著調整(見2.4.4與其它藥物間的交互作用以及其它形式的交互作用)。

在肝功能不全、低心輸出率的病患及新生兒中，midazolam的排除均可能會延長(見2.5特殊族群)。

睡眠窒息症候群

有睡眠窒息症候群的病人應非常小心使用midazolam注射劑且應定期監測病人症狀。

早產兒

因有窒息的危險性增加，故在麻醉未插管、小於36週大的早產兒時，應特別小心。

小於36週大的早產兒應避免採快速注射給藥，且須小心監視呼吸速率及氧氣飽和度。

小於6個月大的小兒病患

小於6個月大的小兒病患特別容易發生氣道阻塞和換氣不足的現象，因此必須以小幅增量的方式將劑量提高至具臨床作用的程度，並應小心監視呼吸速率及氧氣飽和度(亦請參見上述的「早產兒」一節)。

併用酒精/中樞神經抑制劑

應避免合併使用Dormicum[®]與酒精或/及中樞神經鎮靜劑。此類併用可能增加Dormicum[®]的臨床作用，可能包括嚴重鎮靜作用而導致昏迷或死亡、臨床相關的呼吸及/或心血管抑制(見2.4.4與其它藥物間的交互作用以及其它形式的交互作用)。

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。

有酒精或藥物濫用病史者

Dormicum[®]應儘量避免使用於有酒精或藥物濫用病史的病人。

其他

如同中樞神經抑制劑及肌肉鬆弛劑之作用，當重症肌無力(myasthenia gravis)之患者接受midazolam時需特別小心。

2.4.2 藥物濫用及依賴性

依賴性

當midazolam作長期鎮靜之用時，可能有midazolam的生理依賴性。依賴性會隨治療劑量及治療期間之增加而增加；依賴性在有酒精及/或藥物濫用病史的病人中也比較高。

2.4.3 駕駛及機械操作能力

鎮靜、記憶喪失、無法集中及肌肉功能的破壞都可能負面影響開車或操作機械的能力。在接受Dormicum[®]之前，應警告病患在完全恢復前不可開車或操作機械。醫師應判定何時可重新開始進行這些活動。
若睡眠時間不足或飲酒，警覺性減弱發生的可能性可能增加(見2.4.4與其它藥物間的交互作用以及其它形式的交互作用)。

2.4.4 與其它藥物間的交互作用以及其它形式的交互作用

藥物動力學藥物-藥物交互作用(DDI)

Midazolam幾乎都是經由細胞色素P450 3A (CYP3A4, CYP3A5)進行代謝。CYP3A的抑制劑和誘導劑可能會升高及降低midazolam的血中濃度，繼而影響其藥效。除了CYP3A活性調節作用之外，目前尚無任何其它機制經證實會

使midazolam發生臨床相關的藥物動力學藥物-藥物交互作用。目前未知Midazolam是否會改變其它藥物的藥物動力學。

當合併投予CYP3A抑制劑時，midazolam的臨床作用可能會增強，且作用時間也可能會延長，因此劑量可能需要調降。反之，當合併投予CYP3A誘導劑後，midazolam的臨床作用可能會減弱，作用時間也可能會縮短，因此可能需要調高劑量。

投予CYP3A的調節劑之後，如果出現CYP3A誘導作用以及不可逆轉的抑制作用(即所謂的機制性抑制作用[mechanism-based inhibition])，其對midazolam之藥物動力學所造成的影響可能會持續數天乃至數週。機制性CYP3A抑制劑的例子，包括抗茵劑(如clarithromycin、erythromycin、isoniazid)、抗反轉錄病毒藥物(如HIV蛋白酶抑制劑：ritonavir (包括ritonavir促進(boosted)蛋白酶抑制劑)、delavirdine)、鈣離子通道阻斷劑(如verapamil、diltiazem)、酪胺酸激酶抑制劑(如imatinib、lapatinib、idelalisib)或雌激素受體調節劑：raloxifene、以及數種草本成分(如佛手柑油)。相對於其它的機制性抑制劑ethinylestradiol合併norgestrel或gestodene作為口服避孕藥使用以及葡萄柚汁(200毫升)不會對midazolam的暴露量造成臨床上的顯著改變。

各種藥物的抑制/誘導能力有相當廣泛的差異。抗黴菌劑ketoconazole是一種極為強效的CYP3A抑制劑，它會使靜脈注射midazolam的血中濃度升高約5倍。結核病抑制藥物rifampicin是最為強力的CYP3A誘導劑之一，合併投予rifampicin會使靜脈注射midazolam的血中濃度降低60%左右。

Midazolam之藥物動力學因CYP3A調節作用而發生改變的程度也會因其投藥途徑而異：

- 注射投予之midazolam的血中濃度變化程度預期要比口服投予時小，因為CYP3A調節作用不只發生在肝臟，也發生在小腸壁，因此不僅會影響全身清除率，也會影響口服投予之midazolam的生體可用率。
- 目前尚無任何研究探討CYP3A調節作用對直腸投予和肌肉注射投予midazolam後之藥物動力學的影響。由於直腸投予後有部份藥物會繞過肝臟，且結腸中的CYP3A含量要比上胃腸道少，因此一般認為，直腸投予midazolam之後因CYP3A調節作用所造成的血中濃度變化程度要比口服投予時小。由於藥物在肌肉注射投予之後會直接進入全身循環，因此一般認為，CYP3A調節作用所造成的影響應該和靜脈注射時相當。
- 臨床研究顯示，靜脈注射單劑的midazolam之後，最大臨床藥效因CYP3A調節作用所產生的變化並不明顯，但藥效持續時間可能會延長，此表現相當符合藥物動力學的原理。不過，長期投予midazolam之後，在CYP3A抑制的情況下，不僅藥效會增強，藥效持續時間也會延長。

以下所列為靜脈注射投予midazolam後所發生之臨床藥物動力學藥物-藥物交互作用的範例。很重要的一點是，任何在體外試驗或體內試驗中顯示具有CYP3A調節作用的藥物都可能會改變midazolam的血中濃度，繼而改變其藥效。如果所論及的併用藥物並無任何和靜脈注射之midazolam併用的相關資料，在此將列出包括來自口服midazolam之臨床藥物-藥物交互作用研究的資料。不過，如上所述，注射投予之midazolam的血中濃度變化程度預期要比口服投予時小。

對CYP3A1抑制作用的藥物

Azole類抗黴菌劑

- Ketoconazole與voriconazole會使靜脈注射之midazolam的血中濃度分別升高5倍與3-4倍，並使其最終半衰期延長3倍左右。若要合併使用注射給藥的midazolam與強效CYP3A抑制劑，則應在加護病房(ICU)或相似設備下使用，以確保密切之臨床監測，並且在發生呼吸抑制及/或鎮靜作用延長時給予適當醫療措施。應考慮分開給藥及調整劑量，特別是在給予超過一劑靜脈注射之midazolam時。
- Fluconazole與itraconazole都會使靜脈注射之midazolam的血中濃度升高2-3倍，且itraconazole與fluconazole分別會使其最終半衰期延長2.4倍及1.5倍。
- Posaconazole會使靜脈注射之midazolam的血中濃度升高2倍左右。

巨環素類抗生素

- Erythromycin會使靜脈注射之midazolam的血中濃度升高約1.6-2倍，並使midazolam的最終半衰期延長1.5-1.8倍。
- Clarithromycin會使midazolam的血中濃度升高達2.5倍，並使其最終半衰期延長1.5-2倍。

其它來自口服midazolam研究的資料

- Telithromycin會使口服投予的midazolam血中濃度升高達6倍。
- Roxithromycin：Roxithromycin對midazolam之藥物動力學的影響要比erythromycin和clarithromycin小。口服投予之後，midazolam的血中濃度會升高50%左右，而erythromycin與clarithromycin則分別會使midazolam的血中濃度會升高4.4倍及2.6倍。Roxithromycin對midazolam的最終半衰

期只會產生約30%的輕度影響，這表示其對靜脈注射之midazolam的影響可能更小。

靜脈麻醉

- 靜脈注射propofol會改變靜脈注射之midazolam的分布(AUC與半衰期增加1.6倍)。

蛋白酶抑制剂

- Saquinavir**與其它HIV**蛋白酶抑制剂**：和以ritonavir促進之lopinavir合併投予時，靜脈注射之midazolam的血中濃度會升高5.4倍，且最終半衰期也有相似的增加。若要合併使用注射給藥的midazolam與HIV蛋白酶抑制剂，則治療設備要遵照上述azole類抗黴菌製劑中ketoconazole部分。
- HCV蛋白酶抑制剂**：Boceprevir與telaprevir會降低midazolam的清除率，導致靜脈注射midazolam的AUC增加3.4倍，且排除半衰期延長4倍。

組織胺接受器2拮抗劑

- Cimetidine**會使midazolam的穩定狀態血中濃度會升高26%。
- 鈣離子通道阻斷劑**

- Diltiazem**：接受冠狀動脈繞道手術的患者投予單劑量的diltiazem會使靜脈注射之midazolam的血中濃度升高約25%，並使其最終半衰期延長43%左右，這比口服投予midazolam後看到增加4倍來得低。

其它来自口服midazolam的資料

- Verapamil**會使口服midazolam的血中濃度升高3倍。Midazolam的最終半衰期也會延長41%。

各種不同藥物/草藥

- Atorvastatin**會使靜脈注射之midazolam的血中濃度較對照組升高1.4倍。
- 靜脈注射fentanyl**（弱效抑制midazolam排除的藥物）：靜脈注射midazolam後，當fentanyl存在時，midazolam的AUC與半衰期增加1.5倍。

其它来自口服midazolam的資料

- Fluvoxamine**會使口服midazolam的血中濃度略為升高(28%)，並使其最終半衰期延長為兩倍。
- Nefazodone**會使口服midazolam的血中濃度升高4.6倍，並使其最終半衰期延長1.6倍。

- 酪胺酸酯酶抑制剂**：已在體外顯示(imatinib, lapatinib)或在口服投予midazolam後在體內顯示(idelalisib)為CYP3A4的強效抑制剂。在合併使用idelalisib後，口服投予的midazolam暴露量平均增加5.4倍。

- NK1受體拮抗劑**(aprepitant, netupitant, casoprepitant)會以劑量相關的模式升高口服midazolam的血中濃度，口服midazolam的血中濃度會高達約2.5-3.5倍，且終端半衰期會延長約1.5-2倍。

- Chlorzoxazone**會降低經由CYP3A生成之代謝物1'-hydroxymidazolam（即為α-hydroxymidazolam）相對於midazolam的比例，這表示對CYP3A具有抑制作用。

- 許多藥物或草藥被發現對midazolam的排除具有輕微的交互作用，而同時改變其暴露量(AUC改變量<2倍)(bicalutamide, everolimus, cyclosporine, simeprevir, propiverine, 也包括在goldenseal內的berberine)。使用靜脈注射投藥後，這些輕微的交互作用預計會進一步減弱。

對CYP3A具誘導作用的藥物

- Rifampicin**：在連續7天一天投予一次rifampicin 600毫克之後，會使靜脈注射之midazolam的血中濃度降低約60%，並使其最終半衰期縮短50-60%。
- Ticagrelor**：為一弱效的CYP3A誘導劑，但對於靜脈注射投予的midazolam (-12%)和4-hoxy-midazolam (-23%)暴露量僅有些微影響。

其它獲自口服midazolam研究的資料

- Carbamazepine/phenytoin**：重複投予carbamezepine或phenytoin會使口服midazolam的血中濃度降低近90%，並使其最終半衰期縮短約60%。
- 在癌症病人中觀察到mitotane 或enzalutamide具有非常強力的CYP3A4 誘導作用，導致其midazolam 濃度顯著且持續性的降低。口服投予 midazolam 的AUC 分別降至正常值的 5% 和 14%。
- Clobazam**和**Efavirenz**具有弱效誘導midazolam代謝的作用，而減少原形藥物的AUC約30%，使得活性代謝物(α-hydroxy-midazolam)除上原形藥物的比率增加4-5倍，但其臨床意義尚不清楚。
- Vemurafenib**可調節CYP同功酶以及輕度抑制CYP3A4：重複給藥導致口服midazolam的暴露量平均降低39%（個別值高達80%）。

草藥與食物

- 紫錐菊根**(*Echinacea purpurea* root)萃取物會使靜脈注射之midazolam的血中濃度(AUC)降低20%，並使其半衰期縮短約42%。
- 贯葉連翹**(**St John's wort**)會使midazolam的血中濃度降低約20-40%，並使其最終半衰期縮短約15-17%。

其它獲自口服midazolam研究的資料

- Quercetin**（也包含在銀杏葉(Gingko biloba中)和人參(Panax ginseng)都具有輕微的酵素誘導作用，使口服投予的midazolam暴露量降低至20-30%。

急性蛋白置換作用

- Valproic acid**：儘管這種交互作用的臨床相關性尚不清楚，但不能排除valproic acid藉由血漿蛋白結合位點產生置換作用而導致游離態的midazolam濃度增加。

藥效學藥物-藥物交互作用(DDI)

將midazolam和其它鎮靜劑/安眠藥(包括酒精)併用可能會導致鎮靜/安眠的副作用增強。此類藥物包括鴉片劑/類鴉片劑(用於做為鎮痛劑、止咳劑或替代治療藥物)、抗精神病藥物、其它用於做為抗焦慮劑或安眠藥的benzodiazepine類藥物、barbiturate類藥物、propofol、ketamine、etomidate；鎮靜性抗憂鬱劑、抗組織胺劑、以及中樞作用性抗高血壓藥物。Midazolam會降低吸入性麻醉劑的最低肺泡濃度(MAC)。

將midazolam和任何中樞作用抑制剂(包括酒精)併用時，其副作用如鎮靜作用以及心臟-呼吸系統抑制作用都可能會增強，因此應適當監視生命徵象。服用midazolam之病患應完全避免攝取酒精(見2.4.1一般<警告及注意事項>)。

關於其他中樞神經抑制剂(包括酒精)的警告事項請見2.7過量。脊髓麻醉已證實會提高靜脈注射之midazolam的鎮靜作用，因此可能必須降低midazolam的劑量。以肌肉注射的方式投予lidocaine或bupivacaine時，鎮靜用之midazolam靜脈注射劑的劑量也必須降低。

可提高警覺性/記憶力的藥物(如physostigmine)會逆轉midazolam的安眠作用。同樣地，250毫克的咖啡因也會局部逆轉midazolam的鎮靜作用。

2.5 特殊族群

2.5.1 懷孕

目前未有足夠的數據以評估midazolam用於懷孕之安全性。除非沒有更安全的代替方法，否則懷孕期間應避免使用benzodiazepines。在懷孕的最後三個月給予midazolam或分娩期間給予高劑量，有報告指出胎兒的心跳不規則、新生兒出現肌張力過弱、吸吮力不足、體溫過低和中度呼吸抑制等作用。再者，母體若於懷孕後期階段長期接受benzodiazepines，嬰兒可能會發展出生理依賴性，且在產後期間也可能發展出戒斷症狀的危險性。在懷孕初期前三個月使用benzodiazepines會增加先天性畸胎的風險。

2.5.2 分娩及生產

見2.5.1懷孕內容。

2.5.3 授乳母親

Midazolam會少量分泌於乳汁中，所以建議授乳母親應在服用midazolam 24小時內停止授乳。

2.5.4 小兒之使用

參見第2.2用法用量與2.4警告及注意事項。

- 對早產新生兒、足月新生兒、以及體重不足15公斤的幼兒，不建議採用濃度超過1毫克/毫升的midazolam溶液。此時應將較高的濃度稀釋成1毫克/毫升。
- 對6個月大以下的小兒病患，除非是在ICU中，否則並不建議採用靜脈注射及直腸投予的方式給藥，因為他們很容易發生氣道阻塞與換氣不足的現象。
- Dormicum[®]並不適用於兒童的麻醉誘導或做為兒童進行合併麻醉時的鎮靜劑成分，因為可供參考的資料相當有限。

2.5.5 老年人之使用

對≥60歲的老年病患必須採用較低的劑量，並應持續監視是否出現生命維持功能改變的早期徵兆(參見2.2用法用量與2.4警告及注意事項)。

2.5.6 腎功能不全

重度腎功能不全病人中較有可能產生藥物副作用。

(見2.2.1特殊劑量指示與3.2.5特殊族群之藥物動力學)。

表1 停止輸注midazolam之後至恢復清醒所需的時間(小時)			
	至恢復清醒所需的時間(分)		
	患者數	平均值±標準差	範圍
所有患者	37	27.8 ± 37.2	0-140
未併有腎功能或肝功能障礙的患者	24	13.6 ± 16.4	0-58

併有腎功能障礙但未併有肝功能障礙的患者	9	44.6 ± 42.5	2-120
併有腎衰竭及肝病的患者	2	-	124-140

2.5.7 肝功能不全

肝功能不全會降低靜脈注射midazolam的清除率，進而增長最終半衰期，因此，臨床效果可能會增強或延長。可能必須降低midazolam劑量，並適當監控生命跡象(見2.2用法用量與2.4警告及注意事項)。

2.6 不良反應

2.6.1 上市後經驗

當使用Dormicum[®]注射劑，下列不良反應的發生曾被報導過：

免疫系統疾病：一般過敏反應(皮膚反應、心血管反應、支氣管痙攣)、血管性水腫、過敏性休克。

精神疾病：混亂狀態、失去方向感、情緒化與情緒異常。偶有性慾改變的報導。

非常規性反應(paradoxical reactions)如躁動、激動、易怒、不自主運動(包括強直/陣理性痙攣及肌肉震顫)、過度活動、神經異、產生敵意、憤怒、侵略性、焦慮、惡夢、不正常作夢、幻覺、精神異常、異常行為或其他反常行為、陣發性興奮及攻擊，都曾出現在使用Dormicum[®]的報告中，特別是孩童及老年人。

依賴性：Dormicum[®]的使用一即使是在治療劑量內一也可能導致生理依賴性。在長時間靜脈給藥後，若停止用藥，特別是突然間斷，很可能會伴隨戒斷症狀的產生，包括戒斷性痙攣。

在多種藥物濫用者中，曾曾被濫用的報導。

神經系統疾病：鎮靜時間過長、警覺性降低、頭痛、暈眩、運動失調、手術後鎮靜、順行性健忘，這些作用的發作時間長短與給予的劑量是直接相關的。在療程結束時可能仍有順行性有健忘的現象，且在個別病例中也有健忘時間延長的報告。

有報告指出早產兒或新生兒有痙攣現象發生。

心臟性失調：有少數發生嚴重心臟呼吸性副作用的病例，包括心臟停止、低血壓、心跳過低、血管擴張。這類致命性作用較常發生在60歲以上，及已有呼吸功能不足或心臟功能受損的病患，特別是注射太快或使用高劑量時(見2.4警告及注意事項)。

呼吸性疾病：有少數發生嚴重心臟呼吸性副作用的病例，包括呼吸抑制、窒息、呼吸停止、呼吸困難、喉痙攣。這類致命性作用較常發生在60歲以上，及已有呼吸功能不足或心臟功能受損的病患，特別是注射太快或使用高劑量時(見2.4警告及注意事項)。打嗝(hiccup)。

胃腸系統疾病：噁心、嘔吐、便秘、口乾。

皮膚和四肢：皮疹、蕁麻疹、搔癢。

一般及使用部位疾病：注射部位的發紅及疼痛現象、血栓靜脈炎、栓塞。

受傷、中毒及過程中併發症：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，其風險會較高。

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Dormicum[®]的情況下，其過量很少是具生命威脅性的，但可能導致反射消失、窒息、低血壓、心臟呼吸抑制及少數昏迷的現象。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，特別是老年病患。對併有呼吸疾病的患者，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

監測病患的生命跡象及依病患臨床狀態著手進行支持療法。特別是，病患可能需要心肺作用或中樞神經系統作用之症狀治療。若是口服的話，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，對有嗜睡現象的患者，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CNS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做法。由於flumazenil的半衰期很短(約1小時)，因此，使用此藥的患者必須持續接受監視到其作用逐漸消失之後為止。Flumazenil和會降低癲癇發作閾值的藥物(如三環抗憂鬱劑)併用時應特別小心。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。

3. 藥理特性及療效

3.1 藥效學特性

3.1.1 作用機轉

Dormicum具有安眠和鎮靜作用，其特點是起效快作用持續時間短。它還具有抗焦慮、抗痙攣和肌肉鬆弛的作用。在單劑量和/或多劑量投予後，Dormicum會造成精神運動性功能的損害，但對血液動力學的影響極小。Benzodiazepines的中樞神經作用主要是透過增強抑制性突觸中的GABA受體神經傳導物質所造成。當benzodiazepines存在時，GABA受體對神經傳導物質的親和力通過正向易位(positive allosteric)調節而增強，導致釋出的GABA對突觸後的跨膜氯離子流作用增加。化學上midazolam屬於imidazobenzodiazepine衍生物，雖然其自由基為親脂性，對水的溶解度低，但在imidazobenzodiazepine環狀結構之第二個位置上的鹼性氮，可使Dormicum[®]-之活性成份，與酸結合成水溶性鹽基；此特性合併midazolam的快速代謝轉換即為起效快且作用時間短的原因。更由於其毒性低，使midazolam具有較寬廣之治療範圍。靜脈或肌肉注射後，短期內會產生順行性健忘(病患無法記起在該化合物之作用高峰時所發生的事件)。

3.2 藥物動力學特性

3.2.1 吸收

肌肉注射給藥之吸收

Midazolam能迅速且完全地被肌肉組織吸收，且在30分鐘內可達到最高血中濃度。肌肉注射後，絕對生體可用率超過90%。

直腸給藥之吸收

Midazolam在直腸給藥後迅速被吸收，約30分鐘達到最高血中濃度，其絕對生體可用率約50%。

3.2.2 分佈

Midazolam經靜脈注射後，由血中濃度對時間之曲線可看出一或兩個明顯的分佈期。在穩定狀態下分佈體積為0.7-1.2公升/公斤。與血漿蛋白質結合率為96-98%，其主要的結合蛋白為白蛋白。Midazolam會緩慢且少量地進入腦脊髓液。在人體中，顯示midazolam會緩慢通過胎盤且進入胎體循環。乳汁中可發現少量的midazolam。Midazolam並非藥物轉運蛋白的受質。

3.2.3 代謝

Midazolam幾乎完全經由生物轉化被排除。Midazolam被cytochrome P450 3A4和CYP 3A5同功酶氫氧化，在尿液和血漿的主要代謝物是1'-hydroxymidazolam（即為α-hydroxymidazolam）。1'-hydroxymidazolam的血漿濃度是原藥的12%。1'-hydroxymidazolam具藥理活性，但對靜脈注射midazolam作用僅有少量的貢獻(約10%)。

3.2.4 排除

年輕健康受試者之midazolam排除半衰期自1.5至2.5小時，此代謝物的排除半衰期不到1小時。所以在投予midazolam後，原藥與主要代謝物的濃度平行下降。Midazolam的血中清除率為300-500毫升/分鐘。Midazolam的代謝物主要係經由腎臟途徑排出體外：有60-80%的劑量會以與glucuro結合之1'-hydroxymidazolam的型式經由尿液排除。只有不到1%的劑量會以未改變之原形藥物的型式出現於尿液中。當靜脈輸注midazolam，其排除動力學與bolus注射時並無不同。重複給予midazolam並不會誘導藥物代謝酶的作用。

3.2.5 特殊族群之藥物動力學

老年人

60歲以上成人之排除半衰期可能延長四倍(見2.4.1一般(警告及注意事項)和2.5.5老年人之使用)。

孩童

在孩童的直腸吸收速率相似於成人，但生體可用率比較低(5-18%)。然而，在靜脈注射和直腸給藥後，3-10歲孩童的排除半衰期比成人(1-1.5小時)的短，此差異與孩童有較快的代謝清除率具一致性(見2.4.1一般(警告及注意事項)和2.5.4小兒之使用)。

新生兒

可能由於肝臟未發育成熟，早產兒和足月新生兒的排除半衰期平均為6-12小時且其清除率降低。因窒息導致相關肝腎損傷的新生兒，由於其顯著減少及變異的清除率，而可能導致意外高的midazolam血中濃度的風險(見2.4.1一般(警告及注意事項))。

肥胖

在肥胖患者體內的平均半衰期要比非肥胖患者長(各為8.4與2.7小時)。這是因為依總體重修正後的分佈體積增加了約50%的緣故。肥胖患者與非肥胖患者的清除率並無明顯差異。

肝功能不全病患

肝硬化病人相較於健康志願者，其清除率可能降低，且排除半衰期可能較長(見2.4.1一般(警告及注意事項))。

腎功能不全病患

重度腎功能不全病人中的游離態midazolam藥物動力學並不會改變。藥理學上midazolam其微活性的主要代謝物1'-hydroxy-midazolam glucuronide 是經由腎臟排除，因此會在重度腎功能不全病人的體內累積。代謝物的累積會延長鎮靜作用。所以midazolam需小心使用並調整劑量以獲得期望的效果(見2.4.1一般(警告及注意事項)和2.5.6腎功能不全)。

重症病患

重症病患之midazolam的排除半衰期延長(見2.4.1一般(警告及注意事項))。

心臟功能不足病患

充血性心衰竭病人的排除半衰期較健康志願者長(見2.4.1一般(警告及注意事項))。

4. 藥劑特性

4.1 儲存

本品在超過包裝上所標示的有效日期(EXP)之後即不可再使用。

請將安瓿留置於外盒內，以避免光線照射。

冷凍後可能會出現沉澱物，此沉澱物在溫度回升至室溫並充分搖動後便會完全溶解。

4.2 使用、操作及處置方面的特殊指示

不可以用含6%dextran 70的dextrose溶液稀釋Dormicum[®]安瓿溶液。

Dormicum[®]安瓿溶液不可與鹼性溶液混合。Midazolam會在sodium bicarbonate內沉澱。

Dormicum[®]安瓿溶液可用0.9%氯化鈉、5%及10%葡萄糖，5%聚左旋糖(levulose)、林格爾溶液(Ringer’s solution)及Hartmann’s溶液稀釋，混合比例為每100-1000毫升的輸注溶液中，含15毫克之midazolam。這些溶液可在室溫下保持物理及化學穩定性達24小時或於5[°]C下維持3天。

為避免和其它溶液發生可能的不相容反應，除了以上所提及的溶液之外，Dormicum[®]安瓿溶液不可和其它溶液混合使用。從微生物學的觀點來看，本品應立即使用。若未立即使用，在使用之前，使用者應注意使用中的貯存時間與貯存狀態，通常在2-8[°]C的溫度下不可存放超過24小時，除非已在控制良好且確定無菌的狀態下完成稀釋。Dormicum[®]安瓿僅供單次使用。任何未用完的溶液都應予以拋棄。使用前應目視檢查溶液。只有不含微粒異物的澄清溶液才可使用。

直腸投予

安瓿溶液的直腸投予乃是利用一種固定於針筒末端的塑膠送藥裝置來進行的。如果準備投予的藥量太少，可用水將總體積加至10毫升。

4.3 包裝

Ampoules 5毫克/5毫升 衛署藥輸字第019456號
Ampoules 5毫克/1毫升，15毫克/3毫升，50毫克/10毫升 衛署藥輸字第019457號
100支以下安瓿裝

藥品應置於兒童不易取得之處
本藥限由醫師使用
2016年11月
CDS 7.0
04.19-DAM-3B01

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：02-2715-3111
製造廠：Cenexi SAS.
廠 址：52, Rue Marcel et Jacques Gaucher 94120 Fontenay-sous-Bois, France
委託包裝廠(貼標及置入仿單)：裕利股份有限公司
廠 址：桃園市大園區和平里1鄰開和路91號
許可證持有者：F. Hoffmann-La Roche Ltd.
許可證持有者地址：Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland

“導眠靜”和“Dormicum”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。