

戀多眠® 錠0.25 毫克 (法國廠) Lendormin® 0.25 mg Tablets



衛署藥輸字第025713號

成分

每錠含 2-bromo-4-(2-chlorophenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepine (=brotizolam) 0.25毫克賦形劑 lactose monohydrate, maize starch undried, sodium starch glycolate, cellulose microcrystalline, magnesium stearate, purified water

性質

藥物治療學分類：Benzodiazepine衍生物
ATC-Code： N05CD09
Brotizolam為一hetrazepine，對中樞神經系統之benzodiazepine接受體具特別的結合力及高親和力，可縮短入睡時間及減少覺醒次數，並增加睡眠時間。
在推薦劑量內，藉由腦電波活動測得其睡眠結構改變：REM睡眠的平均持續期間及比率在睡眠的前6個小時會降低。

藥物動力學

吸收：
Brotizolam口服後，可迅速地在胃腸道吸收。口服單劑0.25毫克之後，在45±12分鐘之內可達到最高血中濃度(平均5.5±0.7 ng/mL)。其吸收係以表觀一級速率指數反應方式(apparent first-order process)進行，吸收半衰期平均14.9±8.5分鐘。本藥經口服予之絕對生體可用率約為70%。

分佈：
Brotizolam 89%至95%會與人體的血漿蛋白結合，表觀分佈半衰期從7至26分鐘不等。血中濃度一時間曲線下面積(AUC)在31.0±5.7 ngxh/mL至56.6±21.3 ngxh/mL之間。Brotizolam可廣佈於人體，表觀分佈體積平均約為0.66 L/kg。Brotizolam會通過動物的胎盤障蔽，也會從乳汁排出。

代謝：

Brotizolam在肝臟經由CYP3A4所催化的氧化反應進行代謝，brotizolam分子的不同位置(亦即，甲基及diazepine環)會被羥化(hydroxylation)，此為主要的代謝途徑。

所有的羥化代謝產物皆為幾乎完全與葡萄糖醛酸(glucuronic acid)及/或硫酸結合。羥化代謝產物的活性都低於原型化合物，一般認為應不具臨床作用。

排除：

口服Brotizolam後，大約三分之二的劑量從腎臟排泄，其餘從糞便排出。低於1%的劑量在尿液中以原型存在。Brotizolam的主要代謝產物α-hydroxybrotizolam及6-hydroxybrotizolam可於尿液中偵測到分別為27%及7%的濃度。尿液中亦可偵測到其他可能具有一個以上羥基的高極性代謝產物以及一個極性低於brotizolam的物質。

Brotizolam在健康受試者的平均血漿排除半衰期相當短，從3至8小時不等。Brotizolam被歸類為短效型benzodiazepine類藥物。口服0.25毫克之劑量後，brotizolam的平均表觀口服清除率從128.36至188.37 mL/min不等，此差異可歸因於所使用的檢測方法(亦即RIA、GLC)。與口服單一劑量相較，每次口服0.25毫克之總劑量並不會造成蓄積作用或導致brotizolam在藥物動力學上有任何變化。

特殊族群

年老人
口服0.25毫克之劑量後，年老人(平均年齡82歲)達到最高血中濃度的平均時間較年輕的受試者(平均年齡23歲)稍長，分別為1.7小時與1.1小時。口服此劑量後，年老人人的最高血中平均濃度約為5.6 ng/mL，與在針對年輕健康受試者的研究中所計算得到的數值並無差異。口服排除半衰期較在年輕健康受試者所觀察到者顯著較長(9.1相較於5.0小時，P<0.02)。Brotizolam在年老人的絕對生體可用率約為66%。在連續投予0.25毫克劑量之brotizolam三週之後，並不會造成藥物蓄積作用，藥物的排除也不會加速。Brotizolam的劑量增加至1.5毫克，其藥物動力學皆呈線性關係。

腎功能不全

對各種程度之腎衰竭病人(肌酸酐清除率[creatinine clearance]：<15mL/min、15-45mL/min、45-80mL/min)而言，brotizolam的藥物動力學未有改變。在輕度、中度或嚴重腎功能不全者，血漿之平均排除半衰期分別為8.15小時、6.90小時、7.61小時。

肝功能不全

Brotizolam在肝硬化病人的吸收高峰時間及最高濃度皆與在健康受試者所觀察者相近。在此群病人，brotizolam與蛋白質的結合率以及未結合型brotizolam的清除率皆低於健康受試者，其排除半衰期的平均值為12.8小時(9.4-25小時)。

酒精

併用酒精會顯著降低brotizolam之清除率(併用時為1.85 mL/min/kg，未併用為2.19 mL/min/kg)，增加最高血漿濃度(併用時為5.3 ng/mL，未併用為4.3 ng/mL)，及延長最終排除半衰期(併用時為5.2小時，未併用為4.4小時)。

適應症

失眠症的治療

用法用量

本藥須由醫師處方使用。

劑量

除非醫師另有處方，否則請依循下列建議劑量：

成人： 0.25毫克

年老者： 0.125毫克至0.25毫克

開始治療應使用最低建議劑量。劑量勿超過建議劑量0.25毫克，因為超過此劑量會增加不被接受的中樞神經不良反應。

特殊族群

對於下列病人應考慮減低劑量，可將錠劑平分為兩半後使用(請參閱「特別注意」一節)：
- 肝功能不全(請參閱「禁忌症」及「藥物動力學」)
- 老年病人(請參閱「藥物動力學」一節)
- 慢性呼吸功能不全併有高碳酸血症者，因為呼吸抑制(尤以夜間為著)的風險(請參閱「禁忌症」一節)

但腎功能不健全者，數據顯示無須調整劑量(請參閱「藥物動力學」一節)。

使用方法

應多眠錠應於睡前空腹時與少量液體一起服用，也可經由舌下溶解吸收。

服用應多眠錠後須確保病人有7-8小時的期間以供休息/睡眠。

治療期間

治療儘可能的短，治療時間可從幾天至最大期限兩個星期。建議應緩慢降低劑量且應依個人最適情況以達停藥(請參閱「特別注意」一節)。
某些病人在超過最大治療期時需要再延長治療時間，但需先再評估病人的狀況。

禁忌症

應多眠錠禁用於重症肌無力，嚴重呼吸功能不健全，睡眠呼吸中止症候群，嚴重肝功能不全者。
應多眠錠禁用於本藥之主要成分brotizolam、本藥之賦形劑、或對其他benzodiazepine類藥物過敏者。
目前現有的劑型僅適用於成人，且尚未有兒童的研究，所以應多眠錠禁用於兒童。

本藥不可用於具有不適合使用本藥賦形劑之罕見遺傳狀況的病人(請參閱「特別注意」一節)。

特別注意

韌性狀態

精神疾病病人並不應單獨使用brotizolam。不應單獨使用brotizolam於罹患抑鬱症或伴隨焦慮之抑鬱症病人，因為這類病人可能發生自殺行為。對原先就有抑鬱症者可能再現徵狀。

已知服用benzodiazepine類藥物曾發生非常規性反應，且較可能發生在年老者。曾有報告顯示極少數的病人在服用治療劑量的brotizolam時發生不安、焦躁、易怒及逼真的惡夢。如發生這些症狀，應停藥。

依賴性

它可能造成身體及精神上的依賴。增加劑量及治療時間亦會增加賴藥的危險性；曾酗酒或吸毒者之類藥危險性更嚴重，所以brotizolam不應使用於此類病人。

一旦已發生身體上的依賴，突然停藥將伴隨禁斷症狀。這些禁斷症狀如頭痛、肌肉、極端焦慮、緊張、不安、精神混亂或暴躁。嚴重者可能發生下列禁斷症狀：失去真實感，喪失人格，聽覺過敏，四肢麻木及刺痛，對光、噪音或身體接觸過敏，幻覺或癲癇。

與酒精併用

Brotizolam與酒精併用時，鎮靜作用、疲勞及注意力減低的狀況可能加劇(請參閱「藥物交互作用」一節)。

耐受性

短效型之benzodiazepine重複使用超過幾個星期後，某些病人可能會失去部分的安眠效能。

反彈性焦慮和效應

首先發生的依賴性症狀之一為反彈現象，這現象將造成停藥後必須使用更強的benzodiazepine來治療，並可能併發其他反應如心情改變，焦慮及不安。
突然停藥會增加禁斷/反彈現象的危險性，所以推薦採用劑量漸減的方式停藥。

重要的是須告知病人可能發生停藥後的反彈現象以減少病人在實際反彈症狀發生時的焦慮。最好在治療開始時便告知病人此治療將進行一段期間，並解釋將會如何逐漸減低劑量。

健忘

Benzodiazepines可能會引起近事健忘(anterograde amnesia)，此狀況可能發生於服用治療劑量時，劑量增加時此風險也會增加。健忘的效應可能伴隨異常的行為。此狀況最常發生在服藥後數小時內，為降低其危險性，需指示病人應確保有充足且不被干擾的睡眠。

年老及肝功能受損者應考慮減低劑量。慢性呼吸功能不全及高二氧化碳血症也須減低劑量，因其有呼吸抑制的危險性，尤其在夜間。

本藥物每錠含有82.75毫克的乳糖，相當於每日最高建議劑量中含有82.75毫克的乳糖。

具有半乳糖不耐症(例如半乳糖血症)之罕見遺傳狀況的病人不應使用本藥。

服用本品可能出現夢遊行為，例如開車、打電話、以及準備與食用食物。

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。

藥物交互作用

Brotizolam與其他中樞神經抑制劑併服，有可能會加強中樞神經作用。本藥與抗精神病劑，安眠藥，抗焦慮劑，鎮靜劑，抗抑鬱劑，成癮性鎮痛劑，抗癲癇劑，麻醉藥及鎮靜性抗組織胺可能發生交互作用，併用時應列入考慮。

本藥與成癮性鎮痛劑併用時，其欣快感之增加可能會增強心理的依賴性。

同時使用Benzodiazepine藥物和opioid藥物可能會增加鎮靜、呼吸抑制、昏迷和死亡的風險(參見特別注意)。
Brotizolam與酒精併用時，鎮靜作用、疲勞、及注意力減低的狀況可能加劇(請參閱「藥物動力學」一節的「酒精」)。

活體外之交互研究顯示CYP3A4與brotizolam在肝臟的代謝有關。所以，如brotizolam與CYP3A4之誘發劑(可能導致brotizolam缺乏療效，例如: rifampicin)或CYP3A4之抑制劑(可能增加brotizolam毒性，例如: ketoconazole)併用時，應考慮此可能造成藥物動力學上的藥物交互作用而導致brotizolam活性的改變。

生育力、懷孕與哺乳

懷孕與哺乳

尚無在孕婦及授乳婦使用brotizolam的資料。在具母體毒性的高劑量下，可觀察到胚胎毒性及胚胎致死作用(請參閱「毒理學」一節)。

有證據顯示brotizolam及其代謝產物可通過胎盤障壁，也會從授乳動物乳汁排出。本藥之藥理學特性可能造成新生兒體溫過低、張力過弱及呼吸輕微受抑制。

此外，母親於懷孕末期習慣性地服用benzodiazepin，嬰兒出生後可能已對此藥產生身體上的依賴。
所以孕婦及授乳婦不建議使用應多眠錠。

生育力

尚無brotizolam對生育力之影響的臨床資料。臨床前研究顯示brotizolam對生育力無不良作用(請參閱「毒理學」一節)。

對駕駛及使用機械之能力的影響

尚未針對本藥對駕駛及使用機械能力的影響進行研究。不過，應告知病人，治療期間可能出現鎮靜作用、健忘、及知動能力(psychomotor skills)受損的不良作用。知動能力受損會增加摔跤及交通事故的風險。併用酒精及/或中樞神經抑制劑會加重前述不良影響。若睡眠時間不夠充足，警覺性變差的可能性會增加。因此，開車或操作機器時應謹慎。如病人出現任何這些狀況，即應避免開車或操作機器等可能具危險性的工作。

不良反應

目前有關本藥藥理學上大部份的不良反應已被觀察到。這些現象主要在治療開始時顯現，但繼續服藥後通常會消失。藥物依賴(例如回彈效應、情緒改變、焦慮、及不安)的風險會隨應多眠錠治療時間增長而增加，因此治療時間不可超過兩週。下列為特別可能發生的不良反應：

精神病症

惡夢、抑鬱症、情緒改變、焦慮、精神混亂、不安、賴藥性、情緒障礙、行為異常、焦躁、性慾異常。

神經系統病症

頭暈、頭痛、眩暈、鎮靜作用、知覺減低、運動失調、近事健忘、失智*、心智障礙*、知動能力受損*

眼睛病症

複視

腸胃病症

腸胃病徵、口乾

肝膽病症

肝臟病症、黃疸

皮膚及皮下組織病症

皮膚反應

肌肉骨骼及結締組織病症

肌肉無力

全身性病症及注射部位狀況

藥物禁斷症候群、非常規的藥物反應、回彈效應、暴躁、疲勞

檢驗

肝功能檢測結果異常

受傷、中毒、及程序併發症

交通事故*、摔跌*

*) benzodiazepine類藥物的同類效應。

過量

症狀

過量時，其症狀依劑量而異，通常發生極深度沉睡，甚至可能昏迷。

只要給予治療及病人未併服如barbiturates及/或酒之製劑，通常不會有生命危險。

治療

需加強照顧病人之呼吸及心血管功能。

Flumazenil為一有用的解毒劑。

加強利尿作用及血液透析對單純之benzodiazepine中毒的治療價值有限。

毒物學

急性毒性的研究顯示brotizolam的急性毒性極低：在小鼠及大鼠口服的LD₅₀都大於10g/kg，在兔子與狗也都大於2g/kg。在所有的動物皆出現運動失調及鎮靜的臨床徵象。

在一個以大鼠(強飼或添加於飼料)進行的口服重複劑量達13週的毒性研究中顯示：大鼠的“無觀察到不良反應的劑量(NOAEL)”為0.3mg/kg/天或更高，未發生死亡。而劑量達100mg/kg/天或更高劑量的大鼠除了鎮靜反應，亦變得躁動。產生對藥性。治療結束時，劑量達400mg/kg/天或更高劑量之大鼠顯示其肝臟變大及血中膽固醇增加。停藥後發生禁斷現象。所有與治療相關的發現為可逆性。

在一項18個月的飲食研究中，大鼠的NOAEL為10mg/kg/天。

給予大鼠400mg/kg/天的劑量(以mg/m²計算，約相當於最大建議人類劑量[MRHD]的12000倍)時，因大鼠的整體健康狀況不佳而導致死亡率增加，並有肺病脂症、腎盂腎炎、與罕見萎縮等組織病理學檢查發現。

恆河猴對1mg/kg/天的劑量可耐受達12個月(NOAEL)。給予中等劑量(以10或7mg/kg/天治療3或12個月)時，曾觀察到出現運動失調、活動力減低、及瞋倦。食慾增加導致體重增加及後續影響。給予高劑量(100或50 mg/kg/天)時會發生反射過強的肌肉痙攣。停藥後有禁斷現象。所有的發現皆具可逆性(為期3個月的研究)。

Brotizolam在口服劑量達30mg/kg/天的大鼠及9 mg/kg/天的兔子並未發生胚胎毒性及致畸胎性。對大鼠的胚胎毒性是在具有母體毒性的250 mg/kg/天(以mg/m²計算，約相當於MRHD的8000倍)劑量或更高劑量時觀察到的。在劑量達10mg/kg/天也未發現生育力受損。出生前後及出生後發育的研究中，大鼠的“無觀察到不良反應發生，NOAEL”之劑量為0.05mg/kg/天。給予母鼠可引發鎮靜作用及體重增幅降低的劑量2.5mg/kg/天(以mg/m²計算，相當於MRHD的80倍)或更高劑量時，觀察到授乳期間的幼鼠生存率減低。給予10 mg/kg/天或更高劑量時，幼獸死亡率增加。

多項致突變性的研究(Ames試驗、小鼠骨髓細胞[micronucleus]試驗、中國倉鼠骨髓之細胞遺傳學試驗[cytogenic test]、與小鼠顯性致死試驗[dominant lethal tests])的結果皆為陰性。

Brotizolam致癌性研究中顯示小鼠劑量達200mg/kg，也不會有發生惡性腫瘤的潛在性。在大鼠的研究中，無不良反應之劑量為10mg/kg/天。在劑量達200mg/kg/天曾觀察到甲状腺、胸腺及子宮發生增生及贅瘤的變化，此等現象被認為具有物種專一性、與壓力有關、或為偶發事件，因此與人類使用本藥無關。

包裝

錠劑(0.25毫克/錠)：2-1000錠鋁箔包裝。

貯存

請存放於25°C以下！

請存放於兒童伸手不及之處！

製造廠/廠址

Delpharm Reims
10 rue Colonel Charbonneaux, 51100 Reims, France
國外許可證持有者
Boehringer Ingelheim International GmbH
Ingelheim am Rhein, Germany

藥商/地址

台灣百靈佳格輪股份有限公司
台北市中山區民生東路三段2號12樓

修訂日期: 2018年07月

核定日期: 2018年09月