“汎生” 汎妥樂 注射液（哈羅嗶利杜）

Pandol Injection ”Panbiotic” (Haloperidol)

衛署藥製字第 20782 號

【說明】

本品主成份 haloperidol，乃屬於一種 butyrophenon 之精神安定劑，具有抗精神病效果，由於本品在 CNS 方面具有選擇性的抑制，較少有昏睡之副作用。

【成份】

每 mL 含有 Haloperidol……5mg

【賦形劑】Lactic acid、Water for injection add to …1mL

【適應症】躁病、精神病狀態、噁心、嘔吐、攻擊性與破壞性之行為障礙、舞蹈病。

【藥品分類】典型抗精神病藥物

【作用機轉】

Haloperidol 是屬於 butyrophenones 類的抗精神病藥物，由於 Haloperidol 為強效的中樞神經多巴胺(Dopamine)受體拮抗劑，因此，其被歸類為強效的抗精神病藥物。Haloperidol 本身並無抗組織胺的功能。由於對中樞的多巴胺系統具有直接阻斷作用，Haloperidol 對於錯覺和幻覺有相當顯著的效用(可能是藉由與中腦皮質和邊緣系統的交互作用)；另外，Haloperidol 亦可作用於基底神經結(basal ganglia)(如黑紋束(nigrostriatal bundles))Haloperidol 可產生有效地精神運動性抑制作用，故其對於躁症及其他躁動不安症狀亦具療效。在對於邊緣系統的作用基礎上，Haloperidol 有抗神經病的安定作用並證實對於慢性疼痛有輔助性的療效。Haloperidol 對於基底核的作用可能會產生錐體外運動性副作用(如肌肉張力不足，靜坐不能，及巴金森氏症(parkinsonism))。

Haloperidol 對於周邊的抗多巴胺作用可以治療噁心及嘔吐(經由化學接受器激發區域)，促進胃腸道括約肌的放鬆，和增加泌乳激素的分泌(經由對腦下垂體前葉的泌乳激素抑制因子的抑制作用)。

【用法用量】

汎妥樂(Pandol)注射液（乳酸配方）僅建議以肌肉注射的方式給藥。

下列建議的劑量只是一般的平均用法，必須依照病患的反應來調整劑量。為了決定最低的有效劑量，通常在急性期應調高劑量，在穩定期則逐漸調低劑量。高劑量僅適用於那些對低劑量反應欠佳的病患。

一、成人

1. 當作神經安定劑時

- 急性期：思覺失調症的急性發作，譫妄性震顫(delirium tremens)，妄想症，急性混淆，高沙可夫症候群(Korskoffs syndrome)，急性妄想症。
  5-10 毫克肌肉注射，可每小時重覆使用直到症狀有效控制或達到每天最高劑量 60 毫克。當口服給予時，必須使用上述劑量的兩倍。
- 慢性期：慢性思覺失調症，慢性酒精中毒，慢性的人格異常。
  1-3 毫克，每天口服三次，依藥效反應而定，可增加至 10-20 毫克每天三次。

2. 當作精神運動抗激奮劑時

- 急性期：躁症(mania)，癡呆症，酒精中毒，人格異常，行為和個性異常，打嗝，舞蹈症動作，肌肉抽搐，口吃。
  5-10 毫克肌肉注射。
- 慢性期：口服 0.5-1 毫克每天三次，必要時，可增加至 2-3 毫克每天三次。

3. 當作慢性疼痛的輔助治療劑時

   0.5-1 毫克每天口服三次，可依需要再加以調整。

4. 當作止吐劑時

- 中樞引起的嘔吐：5 毫克肌肉注射。
- 預防手術後嘔吐：在手術結束時，肌肉注射 2.5-5 毫克。

二、老年人

治療必須以成人劑量的半量開始，並依結果需要而加以調整。

三、小孩

0.1 毫克/3 公斤體重，每天口服三次，可以依需要加以調整。

【禁忌】

對於 Haloperidol 或其他任何賦形劑成分過敏者，帕金森氏症，因酒精或其他抗憂鬱藥物造成中樞神經系統抑制，昏迷，嚴重的中樞神經抑制，基底核損傷。

【警語及注意事項】

<u>與心血管有關之不良反應：</u>

1. 曾有精神病患以 haloperidol 治療而發生猝死、QT 波延長（ QT-prolongation ）和 torsades de pointes 之案例報告，尤其是比仿單建議更高的治療劑量和靜脈注射有較高的風險導致 QT 波延長和 torsades de pointes 發生。發生 QT 波延長、torsades de pointes 之高風險案例可能發生於無潛在危險因子之病患，但具有以下危險因子之病患必須特別注意，包括建議接受治療之前已有 QT 波延長情形之病患(包括電解質不平衡【特別是低血鉀和低血鎂】、使用已知會引起 QT 波延長之藥物、心血管疾病、甲狀腺功能低下、QT 波延長之家族病史)。倘若 haloperidol 以靜脈注射途徑給藥，應監測病患之心電圖，追蹤其 QT 波及心律不整之情形。

2. 抗膽鹼作用：可能引起抗膽鹼作用（便秘，口乾，視力模糊，尿滯留）；有下列情形之患者應謹慎使用：腸胃蠕動減少，麻痺性腸阻塞，尿滯留，前列腺增生症，口乾，或視覺問題者。
3. 血液惡液質：白血球減少，嗜中性白血球減少症，顆粒細胞缺乏症（有時甚至是致命的）。存在風險因素（如，原先存在之白血球過低症或歷史藥物引起的白血球/嗜中性白血球減少症）時，應提醒做定期血球計數評估。當血液惡液質的第一個跡象出現，或者假如嗜中性白血球絕對計數<1000/mm^3時，應停止治療。
4. 食道運動功能障礙/吸入呼吸道（aspiration）：使用抗精神病藥物已知與食道運動功能障礙和產生 aspiration 有關;須謹慎使用於肺炎風險的患者,(即阿爾茲海默氏症）患者。
5. 錐體外路系統症狀(EPS)：可能引起錐體外路症狀，包括急性類巴金森氏症，急性肌張力障礙反應，靜坐不能，遲發性運動障礙。對於使用傳統抗精神病藥，肌張力障礙（可能還有其他 EPS）的風險，可能會因加大劑量而增加。
6. 高催乳素血症：可能會增加催乳激素分泌量；高泌乳素血症對患有乳癌或其他催乳激素依賴性腫瘤（Prolactin-dependent tumors）的臨床意義是未知的。
7. 抗精神藥物惡性症候群(NMS)：使用此藥可能與抗精神藥物惡性症候群(NMS)有關；需監測發燒，肌肉僵硬，和/或自主神經不穩定。
8. 抗精神藥物惡性症候群(NMS)：如同其他的抗精神病藥物，本藥與 NMS 有關。NMS 是一種罕見的特異體質反應，其症狀可能包括：發高燒、全身肌肉僵直、自主神經不穩定、神智改變等。高燒通常是此症狀的早期徵兆。此時應立即中止抗精神病藥物治療，給予適當支持療法並小心監測。
9. 姿態性低血壓：可能引起姿態性低血壓；假如有此種風險的患者，或是那些無法容忍短暫的低血壓發作（腦血管疾病，心血管疾病，低血容量，或併用，可能誘發低血壓/心動過緩藥物）的患者，應慎用本藥品。
10. 色素性視網膜病變：色素性視網膜病變已證實與抗精神病藥物有關。
11. 鎮靜：可以導致鎮靜效果，要謹慎使用於有中樞神經系統抑制之患者；也必須謹慎使用於需要精神警覺性來執行任務的人,(例如，操作機械或駕駛)。
12. 溫度調節：也許會發生體溫調節中樞受損的情形；避免劇烈運動，暴露在高熱的環境，脫水。併用抗膽鹼作用藥物時須小心。

<u>疾病相關的問題：</u>

1. 心血管疾病：嚴重心血管疾病患者慎用。
2. 老年失智症：依據隨機分派，有對照組的臨床試驗(Randomized Controlled Trial，RCT)及回性世代研究(Retrospective Cohort Study)發現，抗精神病藥品，包括傳統(Conventional)與非典型(Atypical)之抗精神病藥品用於治療老年失智症病患(Dementia- Related Psychosis)的死亡率與安慰劑組比較，其死亡之相對危險性較高。

3. 青光眼：狹角型青光眼患者慎用；可能會因阻斷膽鹼激素而加劇症狀。
4. 重症肌無力：重症肌無力患者慎用。
5. 帕金森氏症：帕金森氏症患者使用本品，可能會使他們的不良反應更敏感。
6. 腎損害：腎功能不全患者慎用。
7. 癲癇症發作的風險：有癲癇風險之患者慎用，包括那些有癲癇病史，頭部外傷，腦損傷，酗酒，或同時與可能會降低癲癇發作閾值之治療藥物併用者。
8. 甲狀腺功能異常：甲狀腺素(thyroxin)會加強本藥品之毒性。

<u>併發藥物治療問題：</u>

1. 止吐作用：由於具有止吐的效果，可能掩蓋掉其他藥物的毒性或狀況發生(如腸阻塞，雷氏症候群，腦腫瘤)。
2. 鎮靜藥：與其他鎮靜藥物或乙醇併用時，鎮靜作用可能會增強。

<u>其他警告/注意事項：</u>

注射給藥：非經口服給藥時，可能發生低血壓。尤其是當靜脈注射投藥時，出現 QT 間期延長，尖端扭轉型心室性心博過速和猝死的危險將增加，特別是在較高的劑量下。

【高齡用藥指引】

依照 BEERS 標準藥物指引：這種藥物或許不太適合用於老年患者。

【不良反應】

心血管系統：

心室再極化延長，心律不整，血壓上升或下降，QT 間期延長，猝死，心搏過速，尖端扭轉型心室性心搏過速。

中樞神經系統：

躁動，靜坐不能，改變體溫調節中樞，焦慮，困惑，抑鬱，嗜睡，肌張力不全反應，欣快感，錐體外路系統反應，頭痛，失眠，昏睡，抗精神藥物惡性症侯群（NMS），仿帕金森氏症之症狀和表現，煩躁不安，癲癇，遲發性運動障礙，遲發性肌張力障礙，眩暈。

皮膚：

脫髮，皮膚炎，光敏性（極少），皮膚瘙癢，皮疹。

內分泌和代謝：

閉經，乳房不適，溢乳，男性女乳症，血糖過高或過低，低鈉血症，乳汁分泌，乳腺痛，月經失調，性功能障礙。

胃腸道：

厭食，便秘，腹瀉，消化不良，唾液分泌過多，出現噁心，嘔吐，口乾。

泌尿生殖系統：

陰莖異常勃起，尿滯留。

血液系統：
顆粒性白血球缺乏症（罕見），白血球減少症，嗜中性白血球缺乏症，全血球減少症，血小板減少症。
肝臟：
膽汁淤積。
眼科：
視力模糊。
呼吸系統：
支氣管痙攣，喉痙攣。
其他：
出汗，中暑。

【藥物動力學】

1. 吸收
   口服投與後，藥物的生體可用率為 60 至 70%。Haloperidol 於口服給藥後 2 至 6 小時內和肌肉注射後約 20 分鐘可達到最大血中濃度。
2. 分佈
   血漿蛋白質結合率為 92%。穩定態分佈體積(VDss)大(7.9±2.5 L/kg)。Haloperidol 會輕易穿過血腦障壁。
3. 代謝
   Haloperidol 可經由許多途徑代謝，包括 cytochrome P450 酵素系統(特別是 CYP 3A4 和 CYP 2D6)和醛糖酸化作用。
4. 排除
   口服投與後的平均血漿半衰期(最終排除)約為 24 小時(區間為 12 至 38 小時)，而肌肉注射後的平均血漿半衰期(最終排除)則為 21 小時(區間為 13 至 36 小時)。Haloperidol 會排泄至糞便(60%)及尿液中(40%)。約有 1%的 haloperidol 攝入劑量會以原型由尿中排出。

5.治療濃度
   曾有建議指出，haloperidol 的血漿濃度須介於 4μg/L 到上限 20 至 25μg/L 才有療效反應。

【藥品的交互作用】

如同其他的抗精神病藥物，haloperidol 與已知會延長 QT 波的藥物合併使用需小心。Haloperidol 可經由數種途徑被代謝，包括醛糖酸化作用和 cytochrome P450 酵素系統(特別是 CYP3A4 或 CYP2D6)。其他藥物抑制這些代謝途徑或降低 CYP2D6 酵素的活性可能會增加 haloperidol 濃度及不良事件風險(包括 QT 波延長)。在藥物動力學研究中曾有報告指出，當 haloperidol 與被定義為 CYP3A4 或 CYP2D6 isozymes 之受質或抑制劑的藥物併用，haloperidol 濃度會有輕度至中度的增加，此類藥物有

itraconazole、nefazodone、buspirone、venlafaxine、alprazolam、fluvoxamine、quinidine、fluoxetine、sertaline、chlorpromazine 和 prometh- azine 。降低 CYP2D6 酵素的活性可能會增加 haloperidol 的濃度。Haloperidol 與代謝抑制劑 ketoconazole (400 mg/day) 或 paroxetine (20 mg/day)併用時，曾觀察到 QTc 增加。此時可能需要降低 haloperidol 劑量。

併用已知會造成電解質不平衡的藥物需謹慎。

其他藥物對 haloperidol 的影響

若長期將酵素誘導藥物如 carbamazepine、phenobarbital、rifampicine 加入 Haloperidol 的治療中容易造成 haloperidol 的血中濃度顯著降低。因此，在併用治療期間，必要時需調整 Haloperidol 的劑量或給藥間隔。停用此類藥物後，可能需要降低 Haloperidol 的劑量。

Sodium valproate，一種已知會抑制醛糖酸化的藥物，不會影響 haloperidol 的血中濃度。

haloperidol 對其他藥物的影響

如同所有的抗精神病藥物，Haloperidol 會增加其他中樞神經抑制藥物的中樞抑制作用，包括酒精、安眠藥、鎮靜劑或強效止痛劑。與 methyldopa 併用曾有加強中樞神經作用的報告。

Haloperidol 可拮抗 adrenaline 和其他擬交感神經藥物之作用，並逆轉腎上腺素阻斷劑如 guanethidine 之降血壓作用。

Haloperidol 會降低 levodopa 的抗帕金森氏症療效。

Haloperidol 是 CYP2D6 的抑制劑，會抑制三環抗憂鬱劑(Tricyclic Antidepressant)的代謝，因而增加此類藥物在血漿中的濃度。

其他交互作用

曾有少數病例報告指出，鋰鹽和 haloperidol 併用會出現下列症狀：腦病變、錐體外徑症狀、遲發性運動困難、抗精神病藥物惡性症候群、腦幹異常、急性腦部症狀和昏迷。大部份的這些症狀是可逆的。仍不清楚這些症狀是否代表明確的臨床作用。

儘管如此，仍建議同時接受鋰鹽和 Haloperidol 治療的病患，一旦出現此類症狀就馬上停藥。

曾有報告指出 Haloperidol 對於抗凝血劑 phenindione 有拮抗作用。

【懷孕分類】

妊娠風險係數 C

在動物實驗中曾觀察到致畸胎作用，Haloperidol 可穿過胎盤。曾有第一孕期暴露後出現人類肢體畸形的病例報告。在孕晚期使用抗精神病藥物有新生兒異常的肌肉運動

（錐體外系症狀[EPS]）和戒斷症狀的風險。在新生兒的症狀可能包括焦慮，攝食障礙，肌張力增高，肌張力低下，呼吸窘迫，嗜睡，震顫，這些影響有些會自行改善或需要住院治療。

【哺乳】

哺乳注意事項：Haloperidol 可出現於母乳當中，於餵食嬰幼兒的血漿和尿中可檢測到。觀察到 3 個發育遲緩的嬰兒，母親有合併使用 Haloperidol 與 Chlorpromazine 之情形。

【包裝】

1 毫升、2 毫升玻璃安瓿瓶裝
10 支、100 支盒裝

【貯存】

貯存於陰涼處（25℃ 以下），避光貯存

【版本】

中華民國一〇七年九月十一日修改完成

委託者：

臺灣汎生製藥廠股份有限公司
高雄市鳥松區大同路5-1號　07-7317861

製造廠：

應元化學製藥股份有限公司
臺南市南區彰南里新忠路 26 號