

# 惠氏安定文注射劑 Ativan Injection

2mg/ml

衛署藥輸字第 022957 號

## 性狀

Lorazepam 是 benzodiazepine 類藥品，具有抗憂鬱及鎮靜作用，可經由肌肉或靜脈內注射給藥。它的化學結構式為 7-chloro-5(2-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1, 4-benzodiazepine-2-one。分子量為 321.16 及 C.A.S 號碼為[846-49-1]。其結構式如下：

Lorazepam 為白色粉末，幾乎不溶於水。每毫升之無菌注射液含有 2.0 或 4.0 公絲的 lorazepam，含有 0.18 毫升的 polyethylene glycol 400 的 propylene glycol，以及 2.0% benzyl alcohol 作為防腐劑。

## 臨床藥理學作用

Lorazepam 會大量分佈在腦部及其他組織的  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) 接受體，形成複合體以產生交互作用，因此推估此一作用即為 lorazepam 的作用機轉。對於 GABA 接受體的辨識部位而言，lorazepam 具相當高且專一的親和力，但是其不會取代 GABA 的結合。Lorazepam 結合於 GABA 接受體特異性之結合部位後，會增加 GABA 對此接受體的親和力。Benzodiazepine 作用劑的藥物藥效學作用包括抗焦慮作用、鎮靜及降低癲癇活性，作用的強度與其佔據 benzodiazepine 接受體的數目有直接的關係。

## 對於手術前病人的作用

靜脈或肌肉注射投與 2 公絲至 4 公絲建議劑量的安定文注射劑至成年病患，會產生與劑量具相關性的鎮靜作用 (嗜睡或昏眩)、減少手術前的焦慮，以及使大部分的病人不會回想起手術當天的情形。在臨床鎮靜 (嗜睡或昏眩) 作用方面，大部份病人無論表面上看起

來是睡或是醒，都可遵循簡單的指令而動作。使病人產生不回想並非絕對的，可經由小心詢問及測試病人，或是設計使用一些道具加強回想，加以判斷。在這種經設計之加強回想情況下，大部分病人仍無法回想起手術中所發生的事，或是手術前設計用於確認回想之道具。本藥在肌肉注射投與二小時，或是靜脈注射投與十五至二十分鐘後，可達到不產生回想或確認事物的最佳效果。

安定文注射劑成人推薦劑量的藥效通常持續六至八小時。在少數的案例，病人接受了超過建議劑量的量，會產生的過度昏睡及延長不產生回想的時間，必須特別加以注意。本藥如同其他 benzodiazepine 類藥品一般，病人會產生站立不穩的現象，並會加強 ethyl alcohol 及其他藥品對中樞神經抑制作用的敏感性，應予以特別注意。在少數及獨立的個案，病人產生上述現象之時間曾超過二十四小時。

## 對健康成人的作用

以健康志願者為受試對象的實驗結果顯示，在受試者保持清醒狀態的情況下，靜脈注射 lorazepam 達 3.5 公絲/70 公斤的劑量，不會改變二氧化碳對呼吸刺激的敏感度，若劑量到達 100 公絲/70 公斤，亦不會影響 meperidine 對呼吸的抑制作用 (同樣以二氧化碳敏感度測試)。在少數的案例，病人接受超過建議劑量的量，而過度熟睡且不易叫醒，曾發生上呼吸道阻塞現象 (見 "警語" 及 "不良反應" 節)。

無論是以仰臥姿勢投藥或採七十度 Tilt 測試，臨床使用之安定文注射劑的劑量不會明顯影響循環系統。靜脈注射投與 8 公絲至 10 公絲 lorazepam (即最大建議劑量 2~2-1/2 倍) 十五分鐘後，病人會喪失眼瞼反射的功能。

在六個健康年輕成年人的研究結果顯示，僅注射 lorazepam 並無併用其他藥品的情況下，會造成視覺暫留 (維持移動畫面連續的能力) 功能受損。在已考慮個體差異的情況下，此受損現象在以肌肉注射 4 公絲 lorazepam 的病患，平均可持續八小時，而肌肉注射 2 公絲者則可持續四小時。投與病人 150 及 75 公絲之 phenobarbital，亦可觀察到相同的現象。雖然此研究結果顯示 lorazepam 及 phenobarbital 會干擾眼和手的協調，但是目前的實驗數據仍不足以評估本藥對駕駛交通工具、從事危險工作或運動的安全性。

於三十七週)。

#### 藥物動力學及代謝

##### 吸收

###### 靜脈注射

一次 4 公絲的劑量會產生約為 70 微毫克/毫升的起始濃度。

###### 肌肉注射

肌肉注射投與 lorazepam 後，其可快速及完全地被吸收，並於三小時內達到最高血中濃度。投與 4 公絲劑量所獲得之  $C_{max}$  值約為 48 微毫克/毫升。肌肉注射投與範圍在 0.5 至 5.0 公絲之劑量，lorazepam 釋放到血中的量與其投與劑量成正比。

##### 分佈／代謝／排除

在臨床使用所需之濃度下， $91 \pm 2\%$  之 lorazepam 會與血漿蛋白結合，其分佈體積約為 1.3 公升/公斤。未結合之 lorazepam 可藉由擴散作用，自由地穿過血腦障壁，並已由腦脊髓液(CSF)抽樣獲得證實。本藥經由非經腸胃道給藥後之最終半衰期及體廓清率分別為  $14 \pm 5$  小時及 1.1 毫升/分鐘/公斤。

Lorazepam 會在肝臟與 3-酚基尿甘酸(3-phenolic glucuronide)結合，並進入腸肝循環。Lorazepam glucuronide 為不具活性之代謝物，主要由腎臟排除。在八個健康受試者的實驗，單次口服投與 2 公絲  $^{14}C$ -lorazepam，劑量中之  $88 \pm 4\%$  由尿液回收， $7 \pm 2\%$  自糞便中回收。Lorazepam glucuronide 在尿液中回收之量佔投藥劑量的  $74 \pm 4\%$ ，而 lorazepam 原型僅佔 0.3%，其餘剩下的放射線活性部分為較不重要的代謝物。

#### 特殊族群

##### 年齡的影響

###### 小兒科

###### 新生兒（初生至一個月）

單次靜脈注射投與 0.05 公絲/公斤( $n=4$ )或 0.1 公絲/公斤之 lorazepam，依體重調整後之平均總廓清率較正常成年人降低 80%，其最終半衰期延長三倍。在發生新生兒窒息現象的新生兒之分佈體積較正常成年人減少 40% (所有新生兒在母體的妊娠時間皆大

##### 嬰兒(一個月至二歲)

Lorazepam 在一個月至二歲嬰兒之藥物動力學性質，目前尚無資料。

##### 兒童(二歲至十二歲)

在具有急性淋巴性白血症的兒童(2-12 歲： $N=37$ )，lorazepam(包括結合與非結合狀態)的平均分佈體積(依體重調整)較正常成年人( $n=10$ )高出 50%，而平均半衰期則較之長 30%。未結合狀態之 lorazepam 的廓清率，依體重調整後，在兒童與成年人相似。

##### 青少年(十二歲至十八歲)

在具有急性淋巴性白血症的青少年(12-18 歲； $N=13$ )，lorazepam(包括結合與非結合狀態)的平均分佈體積(依體重調整)較正常成年人( $n=10$ )高出 50%，而平均半衰期則為正常成年人的二倍。未結合狀態之 lorazepam 的廓清率，依體重調整後，在青少年與成年人相似。

##### 老年人

單次靜脈注射投與 1.5 至 3.0 公絲的安定文注射劑於十五位年齡為 60-84 歲之老年人及十五位 19-38 歲年輕人，老年人的平均身體總廓清率較年輕人低 20%。然僅就年齡問題而言，在老年病人並無需調整劑量。

##### 性別的影響

性別對 lorazepam 的藥物動力學性質並無影響。

##### 種族的影響

美裔( $n=15$ )及日裔( $n=7$ )年輕人的平均身體總廓清率相近，皆為 1.0 公絲/分鐘/公斤。無論如何，老年日本人的平均身體總廓清率較老年美國人低 20%，分別為 0.59 毫升/分鐘/公斤及 0.77 毫升/分鐘/公斤。

##### 對腎臟功能不良病人的影響

Lorazepam glucuronide 主要由腎臟排除，因此可預期腎臟功能不良會影響廓清率。雖腎臟功能不良對 lorazepam 的尿甘酸化無直接的影響(或不具活化作用)，但是藉由 lorazepam glucuronide 的腸肝循環，可能會降低 lorazepam 淨廓清率的效率。給與單次靜脈注射 1.5-3.0 公絲安定文注射劑於六個正常人、

六個腎臟功能不良的病人(Clcr 為 22(9 毫升/分鐘)及四個慢性血液透析病人。Lorazepam 在腎臟功能不良病患之平均分佈體積及最終半衰期分別較正常人高 40% 及 25%。接受血液透析病人的上述兩項參數皆較正常人高 75%。大體而言，此類病人的平均廓清率並無改變。在六小時的透析期間，約 8% 之靜脈注射 lorazepam 劑量以原型形式被移除。

Lorazepam glucuronide 的動力學性質會明顯受到腎臟功能不良的影響，腎臟功能不良及接受血液透析病患的平均最終半衰期分別較正常人延長 55% 及 125%。腎臟功能不良及接受血液透析病患的平均代謝廓清率分別較正常人延長 75% 及 90%。在六小時的透析期間，約 40% 之靜脈注射 lorazepam 劑量以與 glucuronide 結合形式被移除。

#### 肝臟疾病

因為細胞呼吸色素氧化作用(cytochrome oxidation)並未參與 lorazepam 的代謝，故預期肝臟功能不良不會影響本藥的代謝廓清率。此一推論可由下列實驗結果證實：單次靜脈注射 2 公絲 lorazepam 於男性肝硬化病人(n=13)及正常男性(n=11)，其結果顯示二者對 lorazepam 的廓清率並無明顯差異。

#### 抽煙的影響

投與單次靜脈注射 2 公絲 lorazepam 於相同年齡、體重、性別之抽煙者(n=10；平均每天抽 31 根香煙)及不抽煙者(n=10)，其結果顯示二組間 lorazepam 藥物動力學參數並無任何不同。

#### 臨床試驗

安定文注射劑對治療連續狀態癲癇的臨床效益經由多中心、控制良好，並有 177 名病患參與之臨床試驗。除少數例外者，受試者年齡介於 18 至 65 歲。每一組實驗受試病人超過半數以上為僵直性一陣攣性癲癇。其他受試者之患病種類包括單純性部份癲癇與複合性部份癲癇，及少數在癲癇小發作狀態的病人。

在一個以雙盲、具活性對照組的臨床試驗，比較安定文注射劑與 diazepam(n=58)的作用，隨機靜脈注射投與病人 2 公絲安定文(若有需要，再靜脈注射追加 2 公絲)或靜脈注射 5 公絲 diazepam(若有需要，再靜脈注射追加 5 公絲)，主要的評估方式為比較藥品對

兩組病人的效益，投藥後十分鐘停止癲癇或持續至少三十分鐘不發生癲癇病症者，被認定是藥品對其有效者。安定文對三十個病人中之二十四個病人(80%)有效，diazepam 對 16/28(57%)病人有效( $p<0.04$ )。在安定文對其有效的病人中的二十三個人接受二劑 2 公絲輸注。

對於接受 4 公絲安定文無效的病人再追加 2-4 公絲安定文；對於接受 5 公絲 diazepam 無效的病人再追加 5-10 公絲 diazepam；經過投藥追加劑量後，隨機投與安定文的病人中被認定安定文對其有效者為 28/30(93%)，投與 diazepam 的病人被認定為有效者為 24/28(86%)，不過此一差異並不具統計學上意義。雖然此一試驗證實了安定文對治療連續狀態癲癇的臨床效益，但是卻無法具體比較出 diazepam(煩寧)與 lorazepam(安定文注射劑)的作用在實際使用上的差別。

第二個雙盲臨床試驗是評估三種劑量安定文注射劑的效果：1 公絲、2 公絲及 4 公絲。隨機投與病人三種劑量安定文的其中一種，主要結果評估及確認方法如同第一個試驗。1 公絲安定文對四十一個病人中的二十五個(61%)有效。2 公絲安定文對 21/37(57%)的病人有效。4 公絲安定文對 31/41(76%)的病人有效。接受 4 公絲與 1 公絲安定文試驗組差異的統計分析  $p$  值為 0.08(雙尾)。此試驗的數據取自隨機抽樣的病人。

目前分析年齡、性別、種族影響安定文注射劑治療連續狀態癲癇作用的試驗，因受試者人數過少，以致於對上述變數所扮演的角色，無法獲致確切的結論。

#### 適應症及用法

焦慮狀態

癲癇連續狀態

安定文注射劑用於治療癲癇連續狀態。

#### 手術麻醉前給藥

安定文注射劑適用於成人手術麻醉前給藥，以引發鎮靜作用(欲睡或想睡)、緩解焦慮狀態，並減低回想起手術當天不愉快經驗的能力。對於一些會對手術過程產生焦慮或不欲回想手術當天經驗的病患特別有效(見“注意事項”及“病人資訊”節)

## 禁忌

對於 benzodiazepine 類藥品或本藥賦形劑 (polyethylene glycol, propylene glycol 及 benzyl alcohol)過敏者、罹患急性狹角性青光眼及睡眠性窒息症候群的病人為安定文注射劑的禁忌對象。嚴重呼吸障礙的病人也是禁忌，除非是病人需要舒緩焦慮或減少回想使用人工呼吸器的不愉快經驗。如同其他 benzodiazepine 類藥品之注射劑一樣，安定文注射劑不可用於動脈注射。若不慎注入動脈會引起動脈痙攣而造成壞疽，有時可能需要截肢(請見“警語”節)。

## 警語

### 使用於癲癇連續狀態

癲癇連續狀態與永久性的神經傷害有關，若不給與適當治療，是會引發高度潛在性致命的危機。無論如何，治療癲癇連續狀態光是投與抗痙攣藥是不夠的，必須觀察及處理所有危急因素，以維持生命功能，此時給與生命功能支持是必須的。呼吸支持裝置是必須隨時待命。使用 benzodiazepine 類藥品，如安定文注射劑，只是治療於複雜病症的其中一步驟而已，通常再進一步併用其他藥品定必須的(例如：併用靜脈注射 phenytoin)。引起癲癇連續狀態的急性原因包括：低血糖症、低鈉血症、及其他代謝或毒性障礙，若發生上述不正常症狀，應立即尋找原因及治療。另外，對於懷疑仍會產生偶發癲癇症狀之患者，應持續給與抗癲癇藥。

任何治療癲癇連續狀態的專業醫療者應熟讀本份單及現行治療癲癇連續狀態的醫學論文。有關治療癲癇連續狀態的重要資訊及審慎的處理方式無法僅由本藥產品包裝標示獲得，現有醫學紀錄文獻已提供許多治療癲癇連續狀態的參考文獻，其中美國癲癇基金會 (Epilepsy Foundation of America)以“治療痙攣性癲癇連續狀態”為題之論文(JAMA 1993; 270: 854-859)及其引用之文獻，可作為神經科醫師處理對治療無效病人的參考(例如：無法恢復知覺)。

對於治療十八歲及更大年齡的癲癇連續狀態病人，通常建議慢慢投與 4 公絲的安定文注射劑 (2 公絲/分鐘)。若癲癇不再發作，則無需追加劑量。若於十至十五分鐘的觀察期間內癲癇仍持續發作或再發，則必須慢慢地由靜脈注射追加 4 公絲的劑量。目前對於使用更高劑量安定文的經驗仍非常有限，並應留意治療

癲癇連續狀態常見的注意事項。當靜脈輸注開始後，應監測生命跡象，維持呼吸道的暢通，及人工呼吸器準備好隨時可用。

## 呼吸抑制

使用安定文注射劑治療癲癇連續狀態的最大危險呼吸抑制作用，因此必須確保病人呼吸道的暢通，並應對呼吸狀態給與密切的監督。

## 過度鎮靜

必須警告醫師當投與多次劑量後，發生作用期間延長的可能性，癲癇突發後投與 lorazepam 所產生的鎮靜作用會對知覺喪失現象產生加成作用。

## 麻醉前使用

在重度鎮靜的病人可能會發生呼吸道阻塞現象：Lorazepam 在任何靜脈注射劑量之下，於麻醉期間單獨給與或併用其他藥品皆可能引發重度鎮靜現象，因此維持呼吸順暢及供應呼吸/換氣的設備應準備好隨時可用。

如同其他中樞神經作用劑一般，決定病人(特別是門診病人)何時接受靜脈注射 lorazepam，應個別考量其可能會操作機械、駕駛交通工具、從事冒險或其他活動所需之注意力及協調行為。因此建議注射本藥後 24 至 48 時，或無論藥品作用(如：昏眩)時間有多久，在其作用消退前，病人不應從事上述活動。年齡過大、併用其他藥品、手術壓力或是病人一般狀態不佳的情況之下，皆可能造成病人行為能力表現不佳狀態期間延長。

臨床試驗結果證實，超過五十歲的病人，若接受靜脈注射 lorazepam 所產生的鎮靜作用較大且較久(請參見“用法用量”中“麻醉前”節)。

如同所有的中樞神經抑制劑，接受 lorazepam 靜脈注射的病人太早走動容易跌倒受傷。

注射 lorazepam 後無需再併用良菪鹼 (scopolamine)，二者併用可能會導致過度鎮靜、幻覺及行為異常。

## 一般(針對所有適應症)

安定文注射劑在靜脈注射前必須以等量相容之稀釋液予以稀釋(見“用法用量”節)。靜脈注射必須慢慢給

藥並重複作吸出之動作，並應小心不要注入動脈及避免發生血管外滲漏。靜脈注射安定文注射劑時，若病人喊痛，應立即停止注射，並判斷是否注入動脈或發生血管外滲漏現象。

由於肝臟為 lorazepam 結合作用的主要部位，而結合態的 lorazepam (glucuronide)由腎臟排除，因此不建議使用本藥於具肝臟或腎臟衰竭的病人。使用安定文於輕度或中度肝臟或腎臟疾病的病人應特別小心(見"用法用量"節)。

#### 懷孕

當投與安定文於懷孕婦女會對胎兒造成傷害，除非是嚴重或致命的狀態下，較安全的藥不能使用或使用後無效時，通常，安定文注射劑不應使用於懷孕婦女。癲癇連續狀態被認為是嚴重或致命的病症。幾個實驗的結果皆顯示，於懷孕前三個月使用輕微安神劑(chlordiazepam、diazepam 及 meprobamate)與先天性畸形具相關性。在人類臍帶血管可測得藥品濃度證實，lorazepam 與 lorazepam glucuronide 可穿透胎盤。

在小鼠、大鼠及兩種兔子進行的動物生殖研究，發現在投藥組的兔子產生有偶發性的異常(縮短的跗骨、脛骨、蹠骨；四肢旋轉異常；裂腹畸形；顱骨畸形；畸形小眼)，但其發生率與劑量並無相關性。雖然並未於此實驗對照組觀察到上述畸形現象，但是稍早的研究報告指出，對照組而曾出現上述畸形現象。口服投與兔子 40 公絲/公斤的劑量，或靜脈注射 4 公絲/公斤或更高的劑量，曾觀察到胎兒在母體被吸收及流產率增加的情形，但在較低劑量則未曾發生這種現象。

因仍具生殖力的婦女可能會在投藥期間懷孕，所以投藥於此類病患應多加考慮。

目前並無足夠的數據以支持非經腸胃道給藥之 lorazepam 用於產科的安全性，因此不建議使用本藥於包括剖腹生產在內的婦科手術。

#### 內視鏡檢查

目前並無足夠的數據以支持使用安定文注射劑門診病人的內視鏡檢查。使用本藥於住院病人的內視鏡檢查，應讓病人待在恢復室，並給與適度時間的觀察。當使用安定文注射劑於經口內視鏡檢查的病人，建議

併用局部麻醉劑以降低咽反射。

#### 注意事項

##### 一般

在安定文注射劑藥效作用期間或投與安定文注射劑時併用 phenothiazines、麻醉性鎮痛劑(narcotic analgesic)、巴比妥酸鹽類藥(barbiturates)、抗抑鬱藥(antidepressant)、莨菪鹼(scopolamine)及單胺氧化酶抑制劑(monoamine oxidase inhibitors)，應特別注意中樞神經作用的加成作用。(見"臨床藥理學"及"警語"節)

使用安定文注射劑於老年病患、重症病人或肺功能不佳的病人，可能會導致病人換氣不足或因缺而造成心跳停止，因此要特別小心。急救所需之人工呼吸器必需先準備好隨時可用。(見"警語"及"用法用量")

在局部麻醉前靜脈注射投與 lorazepam 所可能導致的過度嗜睡及昏眩會干擾病人的協調性，而影響麻醉深度的判斷。這種情形最常發生在投與 0.05 公絲/公斤或更高劑量時，或是在使用建議劑量同時併用麻醉性止痛劑的情況下。(見"不良反應"節)如同所有的 benzodiazepine 類藥品，少數病例不可預期的產生非常規的反應(見"不良反應"節)。若要再使用本藥於此類病人應小心考慮。

有報告指出投與高於建議劑量之安定文注射劑可能會導致 propylene glycol 毒性症狀(如：乳酸酸血症、高滲透壓、低血壓)或 polyethylene glycol 毒性症狀(如急性腎小管壞死)。上述症狀較易發生在腎臟功能不良的病人。

#### 病人資訊

應告知病人本藥的藥理作用，包括：鎮靜、舒緩焦慮、避免回憶及藥效作用的時間(約八小時)，以使病人充分瞭解使用本藥治療所產生的風險及效益。

病人在投與安定文注射劑作為先驅藥品後，駕駛交通工具、操作機械、或從事危險的活動應特別小心。最好在注射本藥後二十四至四十八小時不要從事上述活動，或待藥效(如昏眩)退去，或更久之後再從事之。當鎮靜劑、安神劑、麻醉性止痛劑與安定文注射劑併用時，會延長及加強本藥的作用，可能會導致過度昏睡或昏眩，少數病例會影響病人對手術當天或之後幾天之回憶及認知行為。

接受 lorazepam 治療後的八小時內，若在病人下床時不給予扶持，病人可能會跌倒受傷。這是因為安定文注射劑會下降中樞神經對其抑制劑的耐受度，所以應避免與其他中樞神經抑制劑併用，或是應降低其劑量。

接受 lorazepam 注射液治療後至少二十四至四十八小時不可飲用含酒精的飲料，因為和其他 benzodiazepine 類藥品一般，二者的加成效果會加強對中樞神經的抑制作用。應告知老年病人安定文注射劑會使其於手術後六至八小時，甚至更久的時間，會非常嗜睡。

#### 實驗室檢驗

在臨床試驗時，無論是單次或多次投與安定文注射劑，受試者的實驗室檢驗數據並無不正常現象。檢驗項目包括：全血球計數(CBC)、尿液分析、SGOT、SGPT、膽紅素、鹼性磷酸酶、乳酸脫氫酶、膽固醇、尿酸、血尿素氮(BUN)、葡萄糖、鈣、磷及蛋白質總量。

#### 藥品交互作用

安定文注射劑與其他注射用 benzodiazepine 類藥品相似，當與 ethyl alcohol、phenothiazines、巴比妥酸鹽類藥品、MAO 抑制劑及其他抗憂鬱藥併用，會對中樞抑制作用產生加成作用。

若併用 scopolamine 與 lorazepam 注射液，曾觀察到病人產生鎮靜、幻覺及不理性行為的機率增加。

極少數的報告指出，併用 loxapine 與 lorazepam 對病人產生明顯的呼吸抑制，造成病人不省人事或低血壓。併用 clozapine 與 lorazepam 會導致病人明顯的鎮靜、過度流涎、運動失調、及鮮少發生的死亡。

併用 haloperidol 與 lorazepam 會引發呼吸停止、昏迷、心搏過慢、心跳停止及死亡。對於 scopolamin、loxapine、clozapine、haloperidol 或其他中樞神經抑制劑與 lorazepam 併用的危險，目前尚無系統性的評估。因此，若 lorazepam 必須與上述藥品併用時，應特別小心。

下列任何一個藥品與 lorazepam 併用皆不會影響 lorazepam 的藥物動力學性質：metoprolol、cimetidine、ranitidine、disulfiram、propranolol、metronidazole 及 propoxyphene。安定文注射劑與這

些藥品併用時無需調整劑量。

#### Lorazepam 與 valproate 之交互作用

靜脈注射投與 2 公絲 lorazepam 於六個已連續三天、每日二次、口服投與 250 公絲 valproate 的健康受試者，相較於僅投與 lorazepam 而言，lorazepam 的總廓清率下降 40%，形成 lorazepamglucuronide 的速率也降低 55%。因此在投與 valproate 期間，投與 lorazepam 至少十二小時後所測得之血漿中濃度約為單獨投與 lorazepam 者的二倍。若採取此種併用方式，lorazepam 的投藥劑量應降低至健康成人所需劑量的 50%(見"用法用量"節)。

#### Lorazepam 與口服激素類避孕藥之交互作用

靜脈注射投與 2 公絲 lorazepam 於服用激素類口服避孕藥(1 公絲 norethindrone acetate，50 微毫克 ethinyl estradiol，至少六個月)的健康婦女(n=7)，lorazepam 的總廓清率較健康女性(n=8)增加三至七倍，半衰期因此而減少 55%，而身體分佈體積增加 50% (見"用法用量"節)。

#### Lorazepam 與 probenecid 之交互作用

併用 lorazepam( 靜脈注射投與 2 公絲 ) 與 probenecid(每六個小時口服投與 500 公絲)於健康志願者(n=7)，會使 lorazepam 的半衰期延長 130%，總廓清率下降 45%。與 probenecid 併用時，lorazepam 的分佈體積不會改變。因此當安定文與 probenecid 併用時應降低劑量(亦請見"用法用量"節)。

#### 藥品／實驗室交互作用

lorazepam 單獨投與或與其他藥品(如：麻醉性止痛劑、吸入性麻醉劑、scopolamine、atropine 及許多種類之安神劑)併用時，皆未發現有不正常的實驗室檢驗數據。

#### 致癌性、致突變性、生殖力損傷

在大鼠或小鼠口服 lorazepam 十八個月後皆未觀察到本藥有致癌性的證據。目前並未有針對本藥致突變性的研究。在大鼠的初步實驗結果顯示，口服投與 20 公絲／公斤的劑量，並不會對生殖力造成傷害。

## 懷孕

致畸胎作用—懷孕用藥分級 D(見"警語")

## 分娩

目前尚未有足夠的數據以支持使用安定文注射劑於分娩期間，包括剖腹生產，因此不建議使用本藥於分娩。

## 哺乳婦女

在人類乳汁中可測得 lorazepam。就像其他 benzodiazepine 類藥品一般，lorazepam 可能會對胎兒造成鎮靜或其他不良影響，因此 lorazepam 不應使用於哺乳婦女。

## 小兒科使用

### 癲癇連續狀態

安定文使用於治療小兒癲癇連續狀態的安全性目前尚未有完整的評估。醫學文獻報告指出之開放性試驗，受試者包括 273 名兒童/青少年病患，年齡範圍在幾個小時大到十八歲。八歲以下的病患有 10% 至 30% 觀察到有非常規的興奮現象 (paradoxical excitation)，包括：振顫、激動、欣快感、多言、短暫視覺幻覺。亦有報告指出，使用其他 benzodiazepine 類藥品治療兒童癲癇連續狀態、麻醉、或是化學治療的前處理，亦曾產生非常規的興奮現象。

給與非典型小發作癲癇連續狀態的兒童(及成人)安定文後會產生短暫的僵直性-陣攣性癲癇症狀。曾有報告指出，diazepam 及 clonazepam 亦會引發此種"非常規的"反應。不過，依據一直串非特別控制下的治療結論報告(112 個小兒病患及 18 個成人病患或 400 次投藥並未觀察到癲癇症狀)，投與 benzodiazepine 類藥品後產生癲癇症狀的機率是非常低的。

### 麻醉前使用

目前並無足夠的資料以支持注射 lorazepam 於小於十八歲病人作為麻醉前用藥的效果。

## 一般

有報告指出，特別是在初生體重非常輕的新生兒，投與安定文注射劑後曾產生癲癇發作與肌陣攣的現象。小兒病患可能會對 benzyl alcohol, polyethylene glycol 及 propylene glycol 等安定文注射劑中的其他成份產生過敏(見"禁忌"節)。"喘息癥候群"的症狀包括中樞神經抑制、代謝性酸中毒、喘息，血中及尿中發現有高濃度的 benzyl alcohol 及其代謝物。此症狀與一般新生兒或體重過輕的新生兒接受 benzyl alcohol 的量超過 99/公絲/公斤/天具相關性。其他症狀還包括漸進式的神經損傷、癲癇、顱內出血、血液不正常、皮膚損壞、肝臟及腎臟衰竭、低血壓、心搏過慢、心血管系統衰竭。與 propylene glycol 有關的中樞神經系統毒性包括：癲癇、腦室出血及無反應、呼吸加速、心跳加速、出汗。雖然正常治療劑量之安定文注射劑含有上述化學成份的量非常少，但是對於未成熟及體重過輕的嬰兒，以及兒童而言，對其所接收到的高劑量可能較為敏感而產生不良反應。

### 老年病患使用

### 癲癇連續狀態

對於超過六十五歲以上的病人，發生中樞神經抑制與呼吸抑制的機率較高。

### 不良反應

### 癲癇

安定文注射劑最重要的臨床不良反應事件為呼吸抑制(見"警語"節)。在評估安定文注射劑效用的臨床試驗，最常觀察到的臨床不良反應為低血壓、嗜睡及呼吸抑制。

### 在控制下的臨床試驗之發生率

臨床試驗期間所有的不良反應事件皆由臨床試驗者以自己的用辭來紀錄，接觸相似種類的事件分為一組，並依據改良後的 COSTART 修辭字典將其修改標準化後分組，並製作成表格。每項表列下記錄接受安定文注射劑或其他治療方式，該項不良反應事件發生頻率的百分比。

由於每個病人的體質不同，或是某些其他因素與臨床試驗研究不同，因此應提醒醫師不可將這些圖表內的結果作為預測一般治療情況下病人發生不良反應事件的頻率。同樣地，在此被引用的頻率亦不可直接與其他不同治療方式、不同用法或不同試驗者的臨床試

驗結果相比較。無論如何，經檢視這些發生率後證實，醫師應藉由族群研究建立藥品與非藥品因素與不良反應事件發生率的關連性。

#### 比較劑量的臨床試驗中常見的不良反應事件

表一列出在比較劑量的臨床試驗中，病人接受安定文注射劑 1、2、4 公絲後所產生的急性試驗反應。

表一在劑量比較試驗不良反應發生的次數(百分比)

身體系統 事件	安定文注射劑 (n=130)a
任何試驗反應(一次或多次)b	16(12.3%)
全身性	
感染	1 (<1%)
心臟血管系統	
低血壓	2(1.5%)
消化系統	
肝功能檢查不正常	1(<1%)
噁心	1(<1%)
嘔吐	1(<1%)
代謝及營養	
酸血症	1(<1%)
神經系統	
腦水腫	1(<1%)
昏迷	1(<1%)
痙攣	1(<1%)
嗜睡	2(1.5%)
胡思亂想	1(<1%)
呼吸系統	
換氣過度	1(<1%)
換氣不足	1(<1%)
呼吸衰竭	2(1.5%)
無法分類者	
注射部位反應	1(<1%)
泌尿系統	
膀胱炎	1(<1%)

a : 130 個病人接受安定文注射劑

b : 無需將上述個案不良反應事件加總，因為一個病人可能在同一種身體系統被報告有二個或更多不同不良反應事件。

具有活性對照組的臨床試驗中常見的不良反應事件對於以接受完成癲癇連續狀態整個療程的病人，其二次發作間已具有足夠的間隔。另一個試驗研究再將其納入研究，並接受續發性癲癇發作治療。安全性是以取決於所有欲治療的病患所發生的癲癇狀態，即病人所有的發作次數。表二列出投與安定文注射劑或 diazepam 後，發生率至少占病人癲癇次數 1% 的急性不良反應事件。下列表格內數據為將二個臨床試驗結果合併計數所獲得。

表二 有活性對照組的試驗中所發生的不良反應事件次數(%)

身體系統 事件	安定文注射劑 (n=85)a	Diazepam (n=80)a
任何不良反應事件(一次或多次)b	14 (16.5%)	11 (13.8%)
全身性		
頭痛	1(1.2%)	1 (1.3%)
心臟血管系統		
低血壓	2(2.4%)	0
血液及淋巴系統		
低血色性貧血	0	1 (1.3%)
白血球增多	0	1 (1.3%)
血小板生成	0	1 (1.3%)
神經系統		
昏迷	1(1.2%)	1 (1.3%)
嗜睡	3(3.5%)	3 (3.8%)
不省人事	1 (1.2%)	0
呼吸系統		
換氣不足	1(1.2%)	2 (2.5%)
呼吸停止	1 (1.2%)	1 (1.3%)
呼吸衰竭	2 (2.4%)	1 (1.3%)
呼吸不正常	1 (1.2%)	0

a : 數字代表病人癲癇發作次數。以病人癲癇發作次數代替病人數目是因為總共只有七位接受續發性癲癇治療的病人參與試驗，其中五位病人接受安定文注射劑治療二次，其間隔不足以建立每次癲癇連續狀態的診斷。另外二位病人採用相同的時間標準，接受 diazepam 治療二次。

b : 無需將上述個案不良反應事件加總，因為一個病人可能在同一種身體系統被報告有二個或更多不同不良反應事件。

上述臨床試驗不是設計用來比較二種治療方法的安全性。

大體而言，安定文的不良反應事件在女性與男性間發生的形式相似。目前尚無足夠的數據以評估本藥之不良反應事件在種族間的分佈情形。一般而言，年齡大於六十五歲的病人發生中樞神經抑制的機會及所產生的呼吸抑制作用皆較大。

用於治療癲癇連續狀態之安定文注射劑，在上市前臨床試驗所觀察到的其他不良反應事件

在安定文注射劑、活性比較物質、或二者併用，授與 488 位受試者，並控制為開放式的臨床試驗，由於這些病人是再度參與試驗，因此以發作次數計數，參與之 448 位受試者其癲癇發作次數總數為 521 次。其中 69% 的發作投與安定文注射劑(n=360)，下列之安全性資料是取攝於僅接受安定文注射劑中之 326 次發作。

除了表一及表二已敘述之不良反應事件，只要發生過

一次者即在下表列出。在此研究所發現之不良反應事件依身體系統分類，並依發生率由多至少排序：經常(frequent)指至少發生 1/100 次；不常(infrequent)則在 1/100 至 1/1000 次之間。

#### 研究中經常與不常發生的不良反應事件

全身性	不常：無力、發冷、頭痛、感染
消化系統	不常：肝功能檢驗結果不正常、流涎增加、噁心、嘔吐
代謝及營養	不常：酸血症、鹼性磷酸酵素增加
神經系統	不常：激動、運動失調、腦水腫、昏迷、意識混亂、痙攣、幻覺、肌陣攣、不省人事、思路不正常；振顫
呼吸系統	經常：停止呼吸；不常：換氣過度、換氣不足、呼吸混亂
無法分類者	不常：注射部位感染
泌尿系統	不常：膀胱炎
麻醉前	
中樞神經系統	
注射 lorazepam 後最常發生的藥品不良反應事件為中樞神經抑制。由於使用劑量、投與途徑、併用其他中樞神經抑制劑、以及試驗者主觀要求對預期之鎮靜程度及作用時間等因素的影響，以致發生率在各試驗間各不相同。過度嗜睡及昏眩是最常見的中樞神經抑制結果，接受局部麻醉的病人約 6% (25/446)產生此一抑制現象，會干擾病患的協調合作，因而難以判斷麻醉的程度，相較於五十歲以下的病人，超過五十歲的病人接受注射投與 lorazepam 產生過度嗜睡或昏眩的比例較高(為 21/106 比 24/245)(見“用法用量”節)。病人在送達手術房已失去意識的案例極為罕見 (3/1580)，另外一個病人在手術後因過早試圖走路而跌倒。	
其他不良反應如：睡不著、意識混亂、憂鬱、哭泣、嗚咽及妄想，發生的比例約為 1.3%(20/1580)。另外有一個病人在手術後立即拉開傷口而傷了自己。	
約 1% (14/1580)的病人產生幻覺，有限的病人曾產生視覺幻象，有個偶發的案例，病人抱怨有眩暈、複視及視線模糊。對於在本藥作用尖峰期，病人發生聽覺障礙的報告，則不常見。	
偶有病人因為產生過度嗜睡現象或出現不當行為，則必需在恢復室待上較長的時間。出現不當行為最常見	

的情況為以 scopolamine 為先驅藥時。關於病人接受 lorazepam 注射後第二天即出院的資訊目前十分有限，有一個病人抱怨步伐不穩及從事複雜思考的能力降低。報告指出，病人接受 lorazepam 注射後，會增加對酒精飲料的敏感度，此一現象可持續超過二十四小時，這作用和其他 benzodiazepine 類藥品作用相同。

#### 局部作用

肌肉注射 lorazepam 會使注射部位產生疼痛、灼燒感及發紅現象，其發生率在各研究中並不相同。總而言之，注射後病人立即產生疼痛及灼燒感的比例為 17%(146/859)，在二十四小時觀察時間出現上述反應之比例為 1.4% (12/859)。注射後注射部位立即產生發紅現象之比例約為 2%(17/859)，在二十四小時後之發生率則約為 0.8% (7/859)。

靜脈注射 lorazepam 後，注射部位立即產生疼痛反應病人的比例為 13/771，約為 1.6%。在二十四小時之後仍抱怨疼痛的病人比例為 4/771，約為 0.5%。靜脈注射後並未觀察到發紅現象，但在二十四小時觀察期間有 19/771 病人發生發紅現象，其發生比例與未加入 lorazepam 前之靜脈輸注所產生的反應比例相同。動脈注射 lorazepam 會引起動脈痙攣，造成壞死甚至可能截肢。

#### 心臟血管系統

接受 lorazepam 注射後，產生高血壓及低血壓現象的病人所佔的比例分別各約為 0.1%。

#### 呼吸系統

五個(5/446)病人在進行局部麻醉時，曾發生呼吸道阻塞的現象。這主要是因為病患過度嗜睡而導致暫時的換氣不足，在此情況應予以處理，並維持病人呼吸道的暢通(見“臨床藥理學”、“警語”及“注意事項”節)。

#### 其他不良反應

病患在麻醉或手術時注射 lorazepam，同時併用其他藥品偶有發生出疹子、噁心及嘔吐現象。

#### 非常規的反應

就如同所有的 benzodiazepine 類藥一般，偶會發生無法預期之非常規的反應如：興奮、狂躁、刺激、睡不著、激動、侵略行為、精神異常、敵意、狂怒或幻覺。在此一情況下，若要持續投藥於病人應特別注意(見“注意事項”節)。

上市後之評估報告安定文注射劑上市後所收到的自

願性通報不良反應事件，雖暫時懷疑與安定文注射劑有關，但之後經證實與使用安定文注射劑無關者包括：急性腦部癥候群、欽鉻細胞瘤惡化、健忘、呼吸停止、心律不整、心跳過慢、腦水腫、凝血異常、昏迷、痙攣、胃腸道出血、心跳停止/心臟衰竭、房室傳導阻斷、肝臟損害、肺水腫、肺出血、神經過敏、類神經惡性症狀、麻痺、滲液性心腔膜炎、氣胸、肺性高血壓、高血壓、血小板減少症、尿液暫留、心室心律不整。

亦有報告指出曾發生死亡意外，通常發生在病人併用其他治療（例如：呼吸抑制劑）或具有其他疾病狀態（如：阻塞性睡眠呼吸停止）的情況之下。

### 藥品濫用及依賴性

#### 管制藥品分級

Lorazepam 屬第四類管制藥品

#### 濫用及身體性及精神性依賴

如同其他 benzodiazepine 類藥品一般，安定文注射劑可能會被濫用，並導致產生依賴性。醫師應注意長期重覆使用本藥後突然停藥，如同 barbiturates 及酒精，會使病人產生生理性及精神性的依賴性及禁斷癥狀。

### 過量

#### 症狀

Benzodiazepine 類藥品使用過量，通常可由中樞神經系統抑制的程度判定，範圍由昏眩至昏迷。輕微的症狀包括：昏眩、精神混亂及嗜睡，在比較嚴重的個案，其症狀包括：運動失調、肌張力不足、低血壓、沉睡、第一度至第三度昏迷、死亡案例則非常罕見。

#### 處置方法

治療過量主要是採支持療法直到本藥由體內排除。應小心監測及密切觀察病人的生命跡象與體液平衡，保持呼吸順暢，必要時施以輔助呼吸的措施。腎臟功能正常的病人可靜脈輸注液體及電解質，以加速 benzodiazepine 類藥自體內排除。另外，投與滲透壓性利尿劑如：mannitol 亦是有效的輔助治療方法。在更急性的狀況下也可採用腎透析及換血的方式，但是透析治療所能移除 lorazepam 的量卻不明顯。雖然 lorazepam glucuronide 可能是高度可被透析移除的，但是透析所能移除 lorazepam 的量目前尚無法

確定。

在住院病人使用 benzodiazepine 拮抗劑-flumazenil 作為對抗本藥過量的輔助治療（不是取代）是適當的。醫師需注意 flumazenil 具產生癲癇的潛在性危險，特別是對於長期使用 benzodiazepine 類藥品及三環抗抑鬱藥過量的病人。在使用 flumazenil 前應詳讀其說明書中所刊載之禁忌、警語及注意事項等資訊。

### 用法用量

安定文的使用劑量應依病人的狀態予以個別考量，特別是在併用其他中樞抑制作用治療的病人。

在靜脈注射 lorazepam 前，應將維持呼吸順暢的輔助器應準備好隨時可用（見“警語”節）。

#### 癲癇連續狀態

#### 一般建議

若無適當治療，癲癇連續狀態可能成為導致永久性神經傷害的高度危險因素，因此具潛在性的生命危害性。無論如何，對於治療癲癇連續狀態並非投與一般抗痙攣劑即可達成的，應包含觀察反管控所有維繫生命跡象的重要參數，此時需給與維持生命功能的支持。呼吸輔助器應準備好隨時可用。使用如安定文注射劑之 benzodiazepine 類藥品只是複雜、持續治療的最初步驟，必須給與病人更進一步的治療（即給與靜脈注射 phenytoin）。因為癲癇連續狀態可能是由可治療的急性因素所造成，這些因素包括低血糖、低血鈉、其他代謝性或毒性異常，所以應立即找出原因，並對症治療。此外，對懷疑未來癲癇還可能發作的病人，應接受持續的抗癲癇治療。

任何欲治療癲癇連續狀態的醫療專業人員應詳讀本說明書及有關的醫學文獻。

有關治療癲癇連續狀態的重要資訊及審慎的處理方式無法僅由本藥產品包裝標示獲得，現有醫學紀錄文獻已提供許多治療癲癇連續狀態的參考文獻，其中美國癲癇基金會（Epilepsy Foundation of America）以“治療痙攣性癲癇連續狀態”為題之論文（JAMA 1993；270：854-859）及其引用之文獻，可作為神經科醫師處理對治療無效病人的參考（例如：無法恢復知覺）。

#### 靜脈注射

使用安定文注射劑治療十八歲或更年齡大病人的癲

癲癇連續狀態，一般建議劑量為慢慢投與 4 公絲(2 公絲/分鐘)。若癲癇發作停止，則無需再投與安定文注射劑，若癲癇持續發作，或是在十至十五分鐘的觀察期間內再發作，則慢慢靜脈注射追加 4 公絲。使用更多劑量安定文注射劑的經驗目前十分有限。對於一般治療癲癇連續狀態的注意事項應特別注意。一旦開始靜脈輸注，即應開始監測生命跡象，並確保病人呼吸道的暢通，人工呼吸器應準備好隨時可用。

#### 肌肉注射

不建議以肌肉注射方式投與安定文注射劑用來治療癲癇連續狀態，因為以肌肉注射到達治療所需 lorazepam 血中濃度的速度不如靜脈注射迅速(見"臨床藥理學"及"藥物動力學及代謝"節)。無論如何，若不便靜脈注射時，仍可允許肌肉注射。

#### 小兒科使用

安定文用於兒童病患的安全性目前尚未建立。

#### 麻醉前

#### 肌肉注射

在作為先驅藥時，肌肉注射 lorazepam 的一般建議劑量為 0.05 公絲／公斤，最大劑量為 4 公絲。如同其他先驅藥一樣，劑量應依個別需要而調整(見"臨床藥理學"、"警語"、"注意事項"及"不良反應"節)。其他注射投與之中樞神經抑制劑的劑量一般應降低(見"注意事項"節)。為獲得防止回想作用的最佳效果，肌肉注射 lorazepam 必須在手術前至少二小時投與。麻醉性止痛劑仍依照原有的方式在手術前使用。

目前並無足夠的數據以支持肌肉注射 lorazepam 用於年齡小於十八歲病患的效益及訂定使用之建議劑量，因此不建議使用於此類病患。

#### 靜脈注射

靜脈注射 lorazepam 用於鎮靜及緩解焦慮的目的，一般建議起始劑量為總量為 2 公絲或 0.02 公絲/磅 (0.044 公絲/公斤)，無論如何劑量是較小，但這個劑量已足以使大部分的成年人產生鎮靜現象，使用於年齡大於五十歲的病人一般亦不會超過此劑量。對於極欲忘記手術期間不愉快事件的病人，可投與 0.05 公絲/公斤至總量為 4 公絲的較大劑量(見"臨床藥理學"、"警語"、"注意事項"及"不良反應"節)。與本藥併用之其他注射用中樞神經抑制劑一般應降低劑量(見"注意事項"節)。為獲得最佳效果，應在手術前十五至二十分鐘靜脈注射 lorazepam。

目前無足夠的數據以支持注射 lorazepam 於年齡小於十八歲的病人及訂定使用之建議劑量，因此不建議使用於此類病患。

#### 對於特殊族群的用法用量

##### 老年及肝臟功能不良的病人

用於老年病患及肝功能不佳的病人無需調整劑量。

##### 腎臟功能不良的病人

為治療具腎臟疾病病人的癲癇發作所需之緊急劑量無須調整。無論如何，若以較短間隔並經常性地使用本藥於具腎臟疾病

病人應特別注意(亦見"臨床藥理學"節)。

##### 由於藥品交互作用而需調整劑量

當與 probenecid 及 valproate 併用時，安定文的劑量應降低 50%(見"注意事項"及"藥品交互作用"節)。

使用安定文於服用口服避孕藥的婦女時應增加劑量。

#### 使用方法

安定文注射劑用於肌肉注射，可無需稀釋，即可直接注射到肌肉深部。

安定文注射劑可與下列藥品併用：atropine sulfate、

麻醉性止痛劑、其他注射用麻醉劑及肌肉鬆弛劑。

安定文注射劑靜脈注射前應以等量的相容溶液稀釋，並輕柔的反轉容器數次以使內容物溶液混合均勻。不可猛烈搖晃，否則會導致氣泡的產生。本藥稀釋後可直接注入靜脈或輸注入之靜脈注射液的注射管。本藥的注射速度不可超過每分鐘 2 公絲。

在包裝容器的型式是允許的情況下，注射劑在使用前，應目測檢查有無沉澱物或變色現象。若發現溶液變色或含有沉澱物則不可使用。

與安定文注射劑相容的稀釋液如下：無菌注射用水、氯化鈉注射液、50%葡萄糖注射液。

#### 包裝

安定文(lorazepam)注射劑以下列單次劑量或多次劑量包裝：

2 公絲/毫升以 1 毫升及 10 毫升安瓿裝

本藥供肌肉及靜脈注射

必須儲存於冰箱

避光儲存

存於紙盒以避光  
同時配有注射所需裝置

製造廠：Manufactured by Elkin-Sinn, Inc for Wyeth  
Laboratories Inc.

廠 址：2 Esterbrook Lane, Cherry Hill, NJ  
08003-4009 USA

藥 商：美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公  
司

地 址：台北市健康路 156 號 8 樓

電 話：(02)2765-5678

DOH 核准日期：八十九年十月四日 第一版