酣樂欣®錠 0.25 毫克
Halcion® Tablets 0.25 mg (triazolam)

管 3

衛署藥輸字第021726號

本藥須由醫師處方使用
調劑本藥應依管制藥品專用處方箋為之

1. 品名
酣樂欣(Halcion)。
2. 定性與定量成分
HALCION (triazolam) Tablets 0.25 mg
3. 劑型
錠劑。
4. 臨床特性
4.1適應症：失眠
〔說明〕
本錠適用於患有暫時性短期失眠症病人；也適用於某些患有長期失眠症病人作爲短期輔助治療。
4.2 用法用量：本藥須由醫師處方使用
要緊地必須根據個別病人調整本錠劑量，以便獲得最大療效，同時避免顯著副作用。大多數成人的推薦劑量爲睡前0.25 mg；某些病人0.125 mg劑量已足夠；0.5 mg劑量保留用於對較低劑量無法產生適當反應的病人。
老年及/或虛弱病人推薦劑量範圍爲0.125 mg至0.25 mg；此類病人治療開始時使用0.125 mg。如同所有藥物般，必須使用最低有效劑量。
成人：0.25 mg
老年及/或虛弱病人：0.125 mg至0.25 mg (以0.125 mg開始治療)。
用於18歲以下病人的安全性和功效尚未確立。
4.3 禁忌
已知對benzodiazepines或對本品任何成分過敏病人。
Triazolam禁止與ketoconazole、itraconazole、nefazodone及人類免疫缺乏病毒(HIV)蛋白酶抑制劑(HIV protease inhibitors)併用，這些藥物皆會顯著地減少經由細胞色素P450 3A (CYP 3A)所媒介的氧化代謝過程(參見**4.5藥物交互作用**)。
在懷孕期間投予benzodiazepines可能會導致胎兒傷害。有多項研究指出，在第一孕期使用diazepam與chlordiazepoxide會升高發生先天性畸形的風險。在懷孕的最後幾週期間服用治療劑量的benzodiazepine類安眠藥之後，通過胎盤的傳遞，會使新生兒出現CNS抑制的現象。
HALCION禁用於孕婦。如果病人可能會在使用HALCION期間懷孕，應提醒病人胎兒可能面臨的風險。應囑咐病人在懷孕前要先停藥。對具生育能力的婦女，在開始治療時即應考慮到懷孕的可能性。
4.4 警語及注意事項
Benzodiazepines類藥物與鴉片類藥物併用可能引起深度鎮靜、呼吸抑制、昏迷和死亡。應將劑量和療程限制在所需的最低程度。
治療肝功能受損或嚴重肺功能不全或睡眠呼吸中止(sleep apnea)的病人時，應特別審慎；用於呼吸功能受損病人，呼吸抑制和呼吸中止報告不常見。
用於老年及/或虛弱病人，推薦本錠0.125 mg劑量開始治療，以降低出現鎮定過度，頭昏眼花，或協調能力受損的可能；用於其它成人推薦劑量爲0.25 mg。(參見**4.2用法用量**)。
如果病人恢復活動與工作前，無法獲得整夜睡眠及藥物由體內清除，則此類病人不可使用本錠，例如隔夜飛行時間比7至8小時更短的情況，其原因爲此種情況曾有健忘發作報告。
以推薦劑量用於短期治療時，發生依賴性的可能性低；但如同全部benzodiazepines類藥物般，依賴性風險隨著劑量增高與長期用藥加大，對於曾有酗酒或濫用藥物病史病人，則危險性更高。
戒斷症狀包括癲癇發作，曾報告出現於每日使用多劑治療而突然停藥病人。
雖然benzodiazepines藥物不會造成抑鬱，但可能與心情抑鬱相關，可能伴隨有或未伴隨有自殺意念或眞正自殺企圖；此種副作用罕見，而發生的方式無法預測，因此本錠必須審慎用於有抑鬱疾病徵候及症狀或自殺傾向病人，處方藥量必須加以限制。
如同其它benzodiazepines和中樞神經系統(CNS)作用藥物般，曾有報告(但罕見)三種特異性症候群(可能重疊)：健忘症狀(順行性健忘anterograde amnesia，行爲可能正當或不正當)；困惑狀態(方向感缺失，不切實際，人格缺失，及/或意識模糊)；及激動不安狀態(焦躁不安，暴躁易怒，和激動興奮)。經常其它因素也可能促成這些特異性反應：例如，同時飲酒或服用其它藥物，睡眠不足，異常發病前狀態等。
服用本品可能出現夢遊行爲，例如開車、打電話及準備與食用食物。
曾有病人服用鎮靜安眠藥(包括triazolam)後，在不完全清醒的狀態下發生複雜的睡眠行爲相關事件的報告，例如「夢駕」(即服食鎮靜安眠藥之後，在不完全清醒的狀態下駕駛，事後毫無記憶)。單獨使用治療劑量的鎮靜安眠藥(包括triazolam)可能會發生於這些與其他複雜的睡眠行爲相關事件。飲酒和其他中樞神經系統抑制劑與鎮靜安眠藥併用，似乎會增加這些行爲的危險，如同使用超過最高建議劑量的鎮靜安眠劑一般。由於對病人與社區的危險，對於有這種事件報告的病人，應強烈考慮停止使用鎮靜安眠藥。(參見**4.8不良反應**)。
接受triazolam的病人曾有發生嚴重過敏性與類過敏性反應的報告，包括過敏性休克的罕見致死病例。曾有病人於服用第一劑或隨後幾劑鎮靜安眠藥之後發生涉及舌、聲門或喉的血管水腫的病例報告。(參見**4.8不良反應**)。
4.5 藥物交互作用
Benzodiazepine類藥物當與鴉片類藥物、酒精或其它中樞神經系統抑制劑同時投藥時，會產生加成的CNS抑制效果，包括呼吸抑制(參見**4.4警語及注意事項**)。
本錠與會干擾其代謝作用的藥物同時投藥時，可能出現藥動學交互作用；會抑制某些肝臟酵素(特別是細胞色素P450 3A)之化合物可能提高triazolam濃度並促進其藥性。由triazolam的臨床研究、triazolam的體外研究、及經由與triazolam類似路徑代謝的藥物之臨床研究所得的資料提出一些藥物與triazolam產生各種程度的交互作用，以及可能產生交互作用的證據。根據交互作用的程度與可用資料的類型，提出下列建議：
- 禁止同時投與triazolam與強效的CYP 3A抑制劑，如ketoconazole、itraconazole及nefazodone。
- HIV蛋白酶抑制劑(如ritonavir)與triazolam之間的交互作用複雜且與用藥時間長短相關(time dependent)。短期低劑量服用ritonavir使得triazolam藥物清除率大爲減少(比對照組清除率的4%還低)，排除半衰期延長且其臨床效果增強。Triazolam禁止與HIV蛋白酶抑制劑併用(參見**4.3禁忌**)。
- 不建議同時服用triazolam與azole類抗黴菌劑。
- 當triazolam與cimetidine或macrolide類抗生素如erythromycin、clarithromycin及troleaandomycin同時使用時，應小心並考慮降低劑量。
- 當triazolam與isoniazide、fluvoxamine、sertraline、paroxetine、diltiazem、verapamil、ergotamine、cyclosporine、amiodarone、nicardipine、nifedipine、ranitidine、口服避孕藥及葡萄柚汁同時投藥時應小心。

4.6 懷孕與哺乳
- 致畸作用：懷孕用藥分級X (參見**4.3禁忌**)。
- 非致畸作用：應注意的是，使用benzodiazepine類藥物之母親所生下的嬰兒，在剛出生階段可能會有一些發生藥物相關戒斷症狀的風險。此外，在使用benzodiazepine類藥物之母親所生下的嬰兒中，也曾有新生兒肌肉軟弱無力的報告。
- 哺乳婦女不可使用本錠。

4.7 開車與操作機器能力
對於服用睡前劑量翌日必須操控機動車輛或其它危險性機械的病人，用藥必須審慎，除非已確知病人不會出現白晝昏昏欲睡或頭昏眼花，方可安心使用。
4.8 不良反應
於安慰劑對照調查研究中，使用本錠病人最困擾的副作用爲鎮靜(昏昏欲睡、嗜眠、眩暈、運動失調及/或協調功能不良)，此等副作用被認爲是藥物藥理活性的延長；較不常發生的副作用包括意識混亂或記憶受損、中樞神經系統抑制及視力障礙。
除前述副作用外，於全球臨床使用曾報告其它副作用包括：激越不安、跌倒、停藥後暫時性失眠、幻覺、暈厥和夢行症(參見**4.4警語及注意事項**)。
雖然本錠副作用的絕對發生率低，但副作用的發生可能與劑量有關。Benzodiazepine類藥物的副作用屬於藥理作用延長者，例如昏昏欲睡、眩暈、頭昏眼花或健忘，顯然與劑量有關；劑量與其它副作用風險之間的關係尚未確立。
上市後監視期間有下列不良事件之報告：
免疫系統障礙：曾有發生過敏反應之報告，包括血管神經性水腫、類過敏性反應、過敏性水腫及過敏性休克(參見**4.4警語及注意事項**)。
4.9 過量
由於triazolam的效力很強，因此在2毫克，即最高建議治療劑量(0.5毫克)的4倍劑量下便可能會出現某些過量的表現。
HALCION錠過量的表現包括嗜睡、意識混淆、協調能力減弱、口齒不清，最後並可能會昏迷。曾有在過量使用HALCION後發生呼吸抑制及呼吸中止的報告。偶有在用藥過量後發生癲癇發作的報告。
過量使用triazolam無論單獨使用或與benzodiazepine類藥物併用，皆有因而死亡的報告。此外，在過量合併使用單一種benzodiazepine類藥物(包括triazolam)和酒精的病人中，也曾有因而死亡的報告；在這些病例中，有些病例的benzodiazepine濃度和酒精濃度要低於通常在單獨使用其中一種物質致死之報告中所見的濃度。
和所有的藥物使用過量病例一樣，應監測呼吸、脈搏及血壓，必要時並應採取一般的支持性處置措施。應立即洗胃。氣道應維持暢通。或可投予靜脈輸液。
Flumazenil，一種具專一性的benzodiazepine接受體拮抗劑，適用於完全或部份逆轉benzodiazepine類藥物的鎮靜作用，因此或可用於已知或疑似benzodiazepine類藥物使用過量的狀況。在投予flumazenil之前，應採取必要的措施，以確保氣道暢通、通氣量足夠及靜脈輸注通路暢通。Flumazenil係用於作爲benzodiazepine類藥物使用過量時之正確處置措施的輔助用藥，而非取代正確的處置措施。對使用flumazenil治療的病人，治療之後應持續監視一段適當的時間，以防出現鎮靜作用再發、呼吸抑制、以及其他的殘餘benzodiazepine作用。醫師應注意，使用flumazenil治療會有伴隨發生癲癇發作的風險，尤其是長期使用benzodiazepine類藥物的病人，以及環類抗憂鬱劑使用過量的病人。使用前應查閱內容包含禁忌、警語及注意事項的flumazenil完整仿單。

5. 藥理性質
5.1 藥效學性質
在睡眠實驗室研究中，本錠顯著減少入睡所須時間(睡眠潛伏期，sleep latency)，增加睡眠期，以及減少夜間醒來的次數。連續二週每晚投藥之後，本藥對總清醒時間的藥效減少，且在夜晚最後三分之一紀錄的數值接近未用藥時的基準值。停藥後的第一晚及/或第二晚，總睡眠時間，睡眠所佔時間百分比，以及經常睡著的速度都比基準(用藥前)夜晚少。這種效應常被稱爲「反彈性」失眠。
安眠效果的種類與持續時間，以及投予benzodiazepine類藥物期間發生的不良反應，可能會受所給藥物及其活性代謝產物的生物半衰期影響。當半衰期長，藥物或代謝產物會在每晚給藥的期間蓄積，而此作用可能會伴隨著清醒

時的認知與運動表現受損；也會增強與其他精神藥物或酒精交互作用的可能性。反之，如果半衰期短，藥物及代謝產物會在下次服藥前被清除，則與過度鎮靜或中樞神經系統抑制有關的殘餘效應(carry-over effects)將極小或不存在。然而，當長時間每晚使用，可能會發生藥效學耐藥性或適應benzodiazepine藥物的某些安眠作用。如果藥物的排除半衰期短，在每晚使用的間隔內某些時間點可能會發生藥物及其代謝產物相對不足的情況(亦即與受體部位的關係)。這種事件順序也許可以說明在每晚使用快速排除的benzodiazepine類安眠藥數週後所報告的兩個臨床發現：1)在夜晚的最後三分之一清醒度增加及2)在繼續治療10天後白天焦慮增加。

5.2 藥動學性質

Triazolam是一短效安眠藥，平均血漿半衰期在1.5至5.5小時的範圍內。在以4倍建議劑量治療7天的正常受試者中，全身生體可用率、排除速率或蓄積均無改變跡象。最高血漿濃度在口服後2小時內達到。投予triazolam建議劑量後，最高血漿濃度在1 ng/mL至6 ng/mL的範圍內。達到的血漿濃度與投予劑量成正比。

Triazolam及其代謝產物(主要是葡萄糖醛酸共軛結合物[conjugated glucuronides]，據推測無活性)主要經由尿液排除。尿液中只有少量未被代謝的triazolam。兩種主要代謝產物約佔尿液排除的79.9%。尿液排除的時程似乎呈二相式。

在體外試驗，極高濃度的triazolam不會置換與血清白蛋白結合的膽紅素。

5.3 臨床前安全性資料

致癌性

在大鼠或小鼠的24個月試驗中，給予相當於人體每天最高劑量0.5 mg 800倍以上的triazolam時，未觀察到致癌可能性的證據。

突變性

Triazolam在體外Ames細菌回復變異測試(*in vitro* Ames bacterial reverse mutation assay)中未表現出突變性，且在以中國倉鼠肺纖維母細胞所進行的體外鹼性析出法(*in vitro* alkaline elution assay)中，也未觀察到DNA損傷。

生育力受損

在一項單一世代生殖試驗中，大鼠在飲食中接受最高劑量爲5 mg/kg/day (高於或相當於人體每天最高劑量100倍)的triazolam。雌性大鼠給藥時間爲自同籠前14天起、妊娠期間、直到分娩後21天，雄性大鼠則自同籠前60天起給藥。未在任何劑量中觀察到對於交配或生育力的影響。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑

每錠含有：

Lactose-microcrystalline cellulose-colloidal silicon dioxide-docusate sodium (85%) + sodium benzoate (15%) - magnesium stearate-maize starch-FD&C blue No.2 aluminum lake。

6.2 儲存

儲存於25°C以下。

有效期限(月/年)標示於包裝EXP後方。

6.3 包裝

HALCION Tablets 0.25 mg (淺藍色)，2-1000錠盒裝。

版本：CDS 20170531-2

製造廠：Pfizer Italia S.R.L.
地　址：Localita Marino del Tronto, 63100, Ascoli Piceno, Italy
藥　商：輝瑞大藥廠股份有限公司
地　址：新北市淡水區中正東路二段177號