

“羅氏”
安易醒[®] 注射液
Anexate[®] Roche Ampoules

Flumazenil

1. 說明

1.1 治療/藥理分類

Benzodiazepine 拮抗劑

ATC code: V03AB25

1.2 劑型

安瓿

1.3 使用途徑

靜脈注射

1.4 無菌 / 輻射活性

無菌製劑

1.5 成分含量

主成分: Flumazenil

安瓿含主成份 0.5 mg 於 5 ml 水溶液及含主成份 1 mg 於 10 ml 水溶液中。

2. 臨床特性

2.1 適應症

用於麻醉及加護病房時回轉 benzodiazepine 之中樞鎮靜作用。

說明

Anexate 用於完全或部分反轉 benzodiazepine 的中樞鎮靜作用，因此，其用於麻醉和加護病房如下列指示：

麻醉

住院患者使用 benzodiazepine 誘導並維持全身麻醉，欲終止 benzodiazepine 之作用時使用。

對住院及門診患者，反轉以 benzodiazepine 在進行短暫診斷及治療過程時的鎮靜作用。

加護病房

Anexate 提供 benzodiazepine 中毒的診斷證據或提供排除該種中毒診斷之證據其中毒的可能。

做為未知原因昏迷者的診斷措施，以區分 benzodiazepine 及其他藥物或腦受傷的相關性。在 benzodiazepine 藥劑過量時，特別用來做中樞作用的特定反轉劑(回復自然呼吸與意識，以使不需使用氣管插管或能拔掉插管)。

2.2 用法用量

Anexate 建議只能以靜脈注射給藥，且應由麻醉醫師或有經驗的醫師給予。

對於藥物溶液的處理，見4.2特殊注意事項、處理和丟棄。

應以逐漸調整劑量來達到預期效果。有些 benzodiazepines 的作用時間可能超過 Anexate 的作用時間，因此當病人清醒後再次出現鎮靜作用時，重覆給藥也許是需要的。

麻醉：建議 Anexate 起始劑量為 0.2 mg，靜脈注射超過 15 秒。若在第一次靜脈注射後 60 秒內未達到所需的意識程度，可注射第二次劑量(0.1 mg)；並視情況需要可以 60 秒鐘間隔重覆注射，直到總劑量達 1 mg。一般劑量為 0.3-0.6 mg，但個別的劑量需要可能會因為所給予的 benzodiazepines 的劑量和作用時間，以及病人的體質等因素而出現相當大的差異。

加護病房及未知來源的喪失意識之處理：建議 Anexate 起始劑量為靜脈注射 0.3 mg。若 60 秒內未達到所需的意識程度，可重覆給予 Anexate 直到病患甦醒或至總劑量達 2 mg。若嗜睡再發生，可再給予如上述劑量一次或更多次靜脈注射，或每小時靜脈輸注 0.1-0.4 mg。輸注速率應依個別調整，以達到想要的甦醒程度。

若重覆注射 Anexate 後，意識與呼吸功能未得到充分的改善，應假設病人之病因並非由 benzodiazepine 所致。

在加護病房中，以高劑量和/或長時間給予 benzodiazepine 治療的病人，應依個別情況調整，緩慢點滴注射 Anexate，應不會產生戒斷症狀。如果出現非預期的症狀，應依病人的反應小心靜脈注射 diazepam 或 midazolam(見 2.4.1 一般（警告及注意事項）)。

2.2.1 特殊劑量指示

大於一歲的孩童：

為了在大於一歲的孩童身上反轉 benzodiazepines 所誘導的意識鎮靜作用，建議起始劑量為靜脈注射 0.01 mg/kg (一直到 0.2 mg)，注射超過 15 秒。若第一次靜脈注射完後 45 秒內，病人仍未達到所需的意識程度，可再次注射 0.01 mg/kg (直到 0.2 mg)，視情況需要可以 60 秒鐘間隔重覆注射(最高可額外加 4 次)，直到最大總劑量為 0.05 mg/kg 或 1 mg(以較低者為準)。劑量應依病人的反應而個別調整。

2.3 禁忌

Anexate 禁用於已知對此藥過敏的患者。

Anexate 禁用於使用 benzodiazepines 以控制足以威脅生命狀況的病人(例如：顱內壓或癲癇的控制)

2.4 警告及注意事項

2.4.1 一般

當 Anexate 用於混合藥物過量的情況下，必須特別的小心謹慎，因為其他藥物(特別是環狀抗憂鬱劑)服用過量引起的毒性作用(例如抽搐痙攣和心律不整)，可能會因為 benzodiazepines 的作用被 Anexate 反轉而浮現出來。

Anexate 不建議用在已長期接受 benzodiazepine 治療的癲癇病人。雖然 Anexate 有輕微的內因性抗癲癇作用，但其抑制 benzodiazepine 作用劑的作用，也可能會提高癲癇病人發作的機會。

接受 Anexate 以反轉 benzodiazepines 作用的病人，應該依照所使用的 benzodiazepines 的劑量和作用時間，針對再鎮靜作用、呼吸抑制或其他殘餘的 benzodiazepines 作用進行一段適當時間的監測。

當 Anexate 與神經肌肉阻斷劑併用時，必須等到神經肌肉阻斷作用被完全反轉的時候，才可以注射 Anexate。

Anexate 應該小心地使用在頭部傷害的病人，因為它可能會讓正在使用 benzodiazepines 的病人突然發生痙攣或改變腦部血流。

曾以高劑量和/或長期使用 benzodiazepines 並於給予 Anexate 前數週之間才停止的病人，應避免給予快速注射 Anexate，因為它可能會產生戒斷症狀，包括精神激動、焦慮、情緒不穩定，還有輕微的意識混亂和感覺扭曲(見 2.2 用法用量)。

Anexate 不建議用來治療 benzodiazepines 依賴性或處理延長的 benzodiazepines 戒斷症狀。因經驗有限，以下的情況應謹慎使用 Anexate：未滿周歲的幼童意識鎮靜作用的回復、孩童藥物過量的處理、新生兒的急救復甦、benzodiazepines 用於誘導孩童全身麻醉的鎮靜作用的反轉(見 2.2 用法用量)。

2.4.2 駕駛及機器操作能力

警告病人應在給藥後的最初 24 小時內不得進行需要全神貫注的危險活動(如操作危險的機械或開車)，因為原來服用或注射 benzodiazepines 的作用(例如鎮靜作用)可能再出現。

2.4.3 與其它藥品間的交互作用以及其它形式的交互作用

Anexate 利用與 benzodiazepine 類在接受器的競爭性交互作用以阻斷其中樞作用。在接受器上非 benzodiazepine 作用劑如 zopiclon、triazolopyridazines 等，亦受 Anexate 的阻斷。在 Anexate 存在下，benzodiazepine 作用劑的藥動學未改變，反之亦然。

Flumazenil 與酒精並無藥動學上的交互作用。

2.5 特殊族群的使用

2.5.1 懷孕

Anexate 在人類懷孕期間的安全性仍尚未建立。因此，懷孕期間應評估藥物治療的效益與可能對胎兒造成的危險。

2.5.2 授乳

在授乳期間，並不禁止緊急使用注射型的 Anexate。

2.5.3 小兒使用

見 2.4.1 一般（警告及注意事項）。

2.6 不良反應

2.6.1 上市後經驗

Anexate 在成人和孩童的耐受性良好。在成人，即使 Anexate 的使用劑量超過建議用量可能仍然能夠忍受。

在快速注射 Anexate 之後，如感覺焦慮、心悸和恐懼的副作用曾經出現，但不常見。這些副作用通常不需要特別處理。

在已知患有癲癇或嚴重肝損害的病人，特別是在 benzodiazepines 的長期治療之後或者在混合的藥物過量情況下，曾有癲癇發作的報導。

在藥物混合過量下，特別是併用環狀抗憂鬱劑，毒性作用(例如痙攣和心律不整)可能會因為 benzodiazepines 的作用受到 Anexate 反轉而浮現出來。

曾長期使用 benzodiazepines 並於給予 Anexate 前數週之間才停用的病人，應避免給予快速注射 Anexate，因為快速注射 Anexate 之後可能會發生戒斷症狀。

曾有報告 Anexate 用在具有恐慌症病史的病人引起恐慌症的發作。

2.7 過量

Anexate 在人體的急性過量的經驗極有限。

而 Anexate 用藥過量時並無特定的解毒劑，對於 Anexate 用藥過量的治療須包括一般支持療法，含監測病人生命跡象及觀察臨床狀態。

即使當劑量超過建議劑量時，也可能不會觀察到過量的症狀。因 benzodiazepine 作用劑引起的戒斷症狀，見 2.2 用法用量。

3. 藥理特性及療效

3.1 藥效學特性

3.1.1 作用機轉

Anexate 為 imidazobenzodiazepine 的衍生物，是專一性的 benzodiazepine 拮抗劑，藉由競爭性抑制，阻斷作用在 benzodiazepine 接受器之作用劑的中樞神經效應。動物實驗顯示，對 benzodiazepine 接受器沒有親和力的若干藥物，例如 zopiclone 和 triazolopyridazine 之作用，仍會受 Anexate 阻斷。在健康受試者中，靜脈注射 Anexate 顯示可拮抗

benzodiazepine 作用劑所產生的鎮靜、健忘和精神運動性障礙。Anexate 靜脈注射後可很快地反轉 benzodiazepine 安眠-鎮靜的作用(1-2 分鐘)。不過依作用劑和拮抗劑的半衰期與劑量的不同，這些作用可能在幾個小時內逐漸再現。

Anexate 可能有輕微內因性作用劑的活性(如抗痙攣劑)。

在先以高劑量 benzodiazepine 處理數週的動物中，使用 Anexate 可能產生戒斷症狀，包括癲癇發作等。在成人受試者也曾觀察到有相同的作用。

3.2 藥物動力學特性

3.2.1 吸收

Flumazenil 的藥物動力學在療效的範圍內(或甚至超過療效範圍以外)是與劑量(最高至 100 mg)成比例的。(見 3.2.2 分佈)

3.2.2 分佈

Flumazenil，弱親脂性基，約 50%與血漿蛋白質結合，其中的三分之二血漿蛋白質是白蛋白。Flumazenil 廣泛分佈在血管外的空間。Flumazenil 的血漿濃度在分佈期是以 4-11 分鐘的半衰期減少，在穩定狀態下的分佈容積為 0.9-1.11/kg。

3.2.3 代謝

Flumazenil 大多在肝臟進行代謝，carboxylic acid 是在血漿(自由態)和尿液(自由態和其 glucuronide)中的主要代謝物。在藥理上，這個主要代謝物不具有 benzodiazepine 作用劑或拮抗劑的活性。

3.2.4 排除

Flumazenil 幾乎完全(99%)由非腎臟途徑排除，實際上沒有原型的 flumazenil 排泄於尿中，推測此藥完全代謝性的分解(degradation)。放射性標記藥物在 72 小時內實質上完全排除，90-95%的放射性出現在尿中和 5-10%出現在糞便中。Flumazenil 的排除迅速(排除半衰期僅約 40-80 分鐘)。Flumazenil 的全部血漿清除率為 0.8-1.0 l/hr/kg 且可幾乎完全歸因於肝清除率。

在靜脈輸注 flumazenil 期間，攝取食物導致清除率上升 50%，可能由於伴隨著食物而增

加肝臟血流。

3.2.5 特殊族群之藥物動力學

在肝功能受損的病人，比在健康受試者 flumazenil 的排除半衰期較長且全部身體清除率較低。

在年老者，其 flumazenil 的藥物動力學沒有重大影響，不論性別、血液透析、或腎衰竭。大於 1 歲的孩童其排除半衰期較成人多變，平均 40 分鐘，且一般範圍從 20-75 分鐘。其清除率和分佈體積，以體重標準化後，與在成人中看到的範圍相同。

3.3 臨床前安全性

3.3.1 致癌性

使用高劑量 Anexate 的體外實驗和動物研究均無證據顯示其具有致突變性、致畸胎性或生殖能力損害。

3.3.2 生育力損害

見 3.3.1 致癌性。

3.3.3 致畸胎性

見 3.3.1 致癌性。

4. 藥劑特性

4.1 儲存

藥物如超過包裝上的保存期限(EXP)時，請勿使用。

4.2. 特殊注意事項、處理和丟棄

當 Anexate 被抽入注射筒內或以生理食鹽水或 5% dextrose 稀釋後若未使用，24 小時後應即丟棄。為維持理想的無菌狀態，Anexate 應保持在安瓿內，直到即將使用前方才抽入注射筒內。

4.3 包裝

安甌 0.5 mg/5 ml，1 mg/10 ml，100 支以下盒裝

衛署藥輸字第 017124 號

請放置於孩童不易取得之處

本藥限由醫師使用

2006 年 11 月

02.07-ANE-3A01

製造廠：CENEXI SAS

廠 址：52, rue Marcel et Jacques Gaucher, 94120 Fontenay-sous-Bois, France

藥 商：羅氏大藥廠股份有限公司

址 址：台北市民生東路 3 段 134 號 9 樓

電 話：(02) 2715-3111

“安易醒”與“Anexate”註冊商標係由瑞士商赫夫門羅氏藥廠授權羅氏大藥廠股份有限公司使用。