



Koepcke.publishing

Leaflet (local) 0,5 mg Anexate TW

DRAFT (DATE) 20.09.2018 [09:08 uhr] (1)

COLOURS Pantone Black Pantone Red 032

DIMENSIONS 198 x 210 mm

MATERIAL NUMBER 90001342/10

FONT SIZE 7,5 pt

0116-ANE-01

安易醒® 注射液

Anexate® Ampoule

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。

賦形劑: Disodium edetate、Glacial acetic acid、Sodium chloride、Sodium hydroxide、Water for injection。

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 特殊族群使用劑量

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。

肝功能不全

由於flumazenil主要經由肝臟代謝，在肝功能不全的病患中建議小心調整劑量。(見2.4.1一般(警告及注意事項))

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。由於benzodiazepine用於潛在肝功能不全的病患時效果可能會延遲(如上所述)，因此延長觀察期可能是需要的。

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)。

2.5.4 肝功能不全

見2.2.1特殊族群使用劑量及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。

曾觀察到過敏反應，包括全身性過敏反應。

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

在肝功能不全的病患中，flumazenil的清除半衰期較長(中度不全病患為1.3小時，重度不全病患為2.4小時)，且全身廓清率低於健康受試者。

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應保持在安瓶內，直到即將使用前方才抽入注射筒內。

4.3 包裝

5毫升、10 毫升安瓿裝，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

CDS 5.0

2018年9月

04.15-ANE-3B01

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Germany

製造廠：CENEXI SAS

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

二級包裝廠：裕利股份有限公司

廠址：桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

藥商：裕利股份有限公司

地址：台北市松山區南京東路四段126號10樓，10樓之1-3

電話：(02) 2570-0064

90001342/10