



立舒定錠 3 毫克

LEXOTAN TABLETS 3MG

衛署藥輸字 第 004457 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-05-18

1 性狀

1.1 有效成分及含量

主成分：bromazepam，錠劑1.5毫克，3毫克。

1.2 賦形劑

錠劑1.5毫克：microcrystalline cellulose、lactose monohydrate、talc、magnesium stearate。

錠劑3毫克：microcrystalline cellulose、lactose monohydrate、talc、magnesium stearate、iron oxide red (E172)。

立舒定®錠含有乳糖。有關乳糖之警告事項，見6.特殊族群注意事項。

1.3 劑型

錠劑

1.4 藥品外觀

立舒定錠1.5毫克為顏色米白色至淡黃色的圓柱形，標記為1.5。

立舒定錠3毫克為略帶有色斑的淡紅色圓柱形，標記為3。

2 適應症

焦慮狀態

說明：急性緊張及焦慮狀態，人際間接觸困難，激越躁動，失眠，焦慮，激昂性抑鬱反應。

3 用法及用量

3.1 用法用量

口服使用

標準劑量

門診治療的平均用量：1.5毫克-3毫克，最多每天三次。

嚴重病例，尤其是住院病人：6毫克-12毫克，每天二或三次。

以上劑量是一般性建議，實際劑量應依個別情況調整。對門診病人的治療應從低劑量開始治療，逐漸增加到最適宜的劑量。治療期間應盡可能縮短，對病人應定期進行再評估，並應評估繼續治療的必要性，尤其是對已無症狀的病人。整體治療時程，包括逐漸減量停藥的過程，一般而言不應超過8-12週。在某些特定情況下，療程可能需要延長至超過最長治療時程，若是如此，在未經特殊專家重新評估病人的狀況之前，不應延長治療。

3.3 特殊族群用法用量

小兒

立舒定®通常不適合於孩童，但如果醫師覺得使用立舒定®治療是適當的，則應依他們的體重進行

劑量調整 (大約0.1-0.3毫克/公斤)體重。

老年人及肝和/或腎功能不全

老年病人 (見11.5特殊族群的藥物動力學)、肝和/或腎功能受損的病人，因為敏感性和藥物動力學上的個體變化，因而需要使用較低的劑量。

4 禁忌

立舒定®禁用於以下病人：

- 已知對benzodiazepines或任何賦形劑過敏
- 嚴重呼吸功能不全
- 嚴重肝功能不全，因為benzodiazepines可能引發肝性腦病變
- 睡眠呼吸暫停症候群 (sleep apnea syndrome)

5 警語及注意事項

本藥成分為第四類管制藥品，使用時請遵醫囑。

5.1 警語/注意事項

一般注意事項

- 併用酒精/中樞神經抑制劑：

應避免合併使用立舒定®和酒精或/及中樞神經抑制劑。此類併用可能會增加立舒定®的臨床效果，可能包括嚴重鎮靜作用、有臨床意義之呼吸和/或心血管抑制作用，而可能導致昏迷或死亡 (見7.交互作用及9.過量)。

- 併用opioid類藥品：

Benzodiazepine類藥品與opioid類藥品併用，可能導致重度鎮靜 (profound sedation)、呼吸抑制、昏迷及死亡之風險，故僅限於其他治療方式均無法達到預期效果時，方可考慮併用，且應使用最低有效劑量及最短治療時間，並嚴密監測病人是否有呼吸抑制及鎮靜等相關症狀。

- 酒精或藥物濫用病史：

對於有酒精或藥物濫用病史的病人，使用立舒定®時應特別小心 (見5.2藥物濫用及依賴性)。

已知或推測對酒精、藥物或毒品有依賴性的病人不應使用benzodiazepines，除非是在有醫療監督之下的少數情況 (見5.2藥物濫用及依賴性)。

治療開始時，應對病人做定期檢查，以將用藥的劑量和/或頻率降到最低，並預防因劑量累積造成的過量。

- 精神異常及反常反應 (paradoxical reaction)

當使用Benzodiazepines藥物時，已知會發生像是例如：躁動不安、激動、易怒、攻擊性、焦慮、妄想、憤怒、做惡夢、幻覺、精神病、不當行為和其他不良行為作用等反常反應 (paradoxical reactions)。若這些反應發生時，應停止使用此藥物。孩童和老年病人發生這些情況的比率較高。

5.2 藥物濫用及依賴性

依賴性

使用benzodiazepines和類benzodiazepine藥物可能會造成生理上或心理上對這些產品的依賴 (8.副作用/不良反應)。發生依賴性的危險會隨使用劑量與治療時間增加，在有酒精或藥物濫用病史的病人中亦會比較高。因此，有酒精或藥物濫用病史的病人，使用立舒定®應特別小心。藥物濫用的情況在多種藥物濫用的病人更常被通報。

戒斷

一旦生理性依賴產生，停止治療將會伴隨戒斷症狀，這些症狀可能包括頭痛、腹瀉、肌肉痛、極

度焦慮、緊張、焦躁不安、精神混亂和易怒等。在嚴重的病例中，可能會發生下列症狀：現實感喪失 (derealization)、自我感喪失 (depersonalization)、聽覺過敏 (hyperacusis)、四肢麻木和刺痛、對光、噪音和生理接觸敏感、幻覺或痙攣(副作用/不良反應)。

當使用benzodiazepines後，若改用清除半衰期明顯較短的benzodiazepines藥物時，可能會發生戒斷症狀。

反彈性焦慮

反彈性焦慮(rebound anxiety)：在戒斷治療時，原本導致必須以立舒定®治療的症狀，會以短暫但更強烈的形式復發，並可能伴隨其他反應，包括：心情改變、焦慮或睡眠障礙和焦躁不安等。由於驟然中止治療產生戒斷和反彈現象的危險性較高，故建議劑量應逐漸降低。

5.3 操作機械能力

鎮靜作用、健忘和肌肉功能受損可能會對駕駛或機器操作能力產生不良影響。倘病人服用酒精，會增加其影響的程度(見7.交互作用)。

5.5 其他注意事項

健忘

Benzodiazepines可能會引發順行性健忘。使用較高治療劑量時可能發生順行性健忘(記錄是6毫克)，劑量愈高，發生之危險性愈高。

治療時間

開始治療時，告訴病人該治療有期限，並確切解釋劑量將如何逐漸減低是可能有用的。重要的是，病人應該知道逐漸停用藥物時發生復發現象的可能性(見5.2藥物濫用及依賴性)。

耐受性

長期重覆使用立舒定®後，其療效反應可能會有部份的降低。

不可單獨使用benzodiazepines來治療憂鬱症或與憂鬱症有關的焦慮(可能會使這類病人突然自殺)。

Benzodiazepines不建議使用於精神疾病的第一線治療。

6 特殊族群注意事項

在使用立舒定®處方的重症肌無力症病人中，應多加注意原有的肌肉無力。因有發生呼吸抑制的危險，所以對慢性呼吸功能不足的病人需要特別照護。

若賦形劑含有乳糖(見1.1有效成分及含量)，則併有罕見之遺傳性半乳糖不耐問題(缺乏Lapp乳糖酶，或葡萄糖-半乳糖吸收異常)的病人不可使用本藥。

6.1 懷孕

Bromazepam用於人類懷孕婦女的安全性尚未確立；一項對自發性報告之藥品不良反應所進行的彙整回顧顯示，其發生率並未高於未接受治療的類似族群。一些研究顯示，在懷孕期前三個月使用作用較弱的鎮定劑(diazepam, meprobamate和chlordiazepoxide)可能會提高先天性畸形的危險性，所以，除非沒有其他更安全的替代方式，否則應避免在懷孕期間使用bromazepam。假如本產品是處方給有懷孕可能的婦女，應警告病人若她想要或懷疑懷孕時，應向醫師聯繫停藥相關事宜。

因本產品的藥理作用特性，對新生兒的影響是可預期的，像是體溫過低、肌肉張力減退和中度呼吸抑制等，所以只有在符合嚴格的醫療適應症的條件下，才允許在懷孕最後三個月，或是在分娩時使用bromazepam。

此外，在懷孕較後期長期使用benzodiazepines的母親所生出的嬰兒可能會發展出生理性依賴

，並且在出生後期間，可能會有產生戒斷症狀的危險。

6.2 哺乳

因為benzodiazepines會通過到乳汁中，哺乳的婦女不應使用立舒定[®]。

6.4 小兒

請見3.3特殊族群用法用量。

6.5 老年人

請見3.3特殊族群用法用量、8.副作用/不良反應、11.5特殊族群的藥物動力學。

Benzodiazepines 類藥物在老年病人的藥理作用，似乎比在年輕病人中更大，即使是在相似的藥物血漿濃度下也是如此，可能是因為年齡不同，而使藥物與受體的交互作用、受體後的作用機轉和器官功能有所不同。建議50歲以上病人的劑量必須降低。

6.6 肝功能不全

對嚴重肝功能不全病人，Benzodiazepines藥物可能在肝性腦病變扮演促發的角色(見4.禁忌)。輕度或中度肝功能不全病人，使用立舒定[®]應特別小心。

請見3.3特殊族群用法用量及4.禁忌。

7 交互作用

***使用本藥時併服葡萄柚或葡萄柚汁時，應注意可能產生之藥品相互作用(僅依衛署藥字第88058512號)。**

藥物動力學之藥物-藥物交互作用(DDI)

抑制氧化型肝臟酵素之化合物有可能會增強benzodiazepines的活性。併用cimetidine (多重CYP抑制劑)或propranolol可能會藉由降低清除率(如與cimetidine併用約下降50%)而增長bromazepam的清除半衰期。

與CYP1A2抑制劑fluvoxamine併用會導致bromazepam暴露量(AUC · 2.4倍)及排除半衰期(1.9倍)顯著增加。

Bromazepam不影響安替比林(antipyrine)代謝，且此為CYP1A2、CYP2B6、CYP2C和CYP3A活性的替代指標。此外，在體外且在mRNA的水平濃度下，bromazepam不會誘導主要的CYP450同功酶；也不會激活細胞核激素受體。因此，bromazepam不太可能引起因CYP450誘導而產生的藥物動力學之藥物-藥物交互作用。

藥效學之藥物-藥物交互作用(DDI)

當bromazepam與任何中樞作用之抑制劑 (包含酒精)併用時，也可能會加強像是鎮靜和心肺抑制的不良作用。

使用bromazepam的病人應避免使用酒精(見5.1警告/注意事項)。

對於其他中樞神經抑制劑(包含酒精)的警語部份，請見9.過量。

在麻醉鎮痛劑的病例中，可能會加強欣快感而導致藥物依賴性。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

請參見8.3上市後經驗

8.3 上市後經驗

描述來自上市後使用經驗之選定的藥物不良反應

立舒定®在治療劑量內有良好的耐受性。可能發生下列不良反應：

精神疾病：精神混亂、定向力障礙、情緒和情感障礙 (emotional and mood disturbances)。這些現象主要是發生在治療開始時。偶有性慾變化的報告。

憂鬱症狀：原有的憂鬱症狀可能會在使用benzodiazepine期間顯露出來。

當使用benzodiazepines或類benzodiazepine藥物時，已知會發生像是躁動不安、激動、易怒、攻擊性、妄想、憤怒、做惡夢、幻覺、精神病、不當行為、緊張、焦慮、夢境異常、活動性過度和其他不良行為作用。孩童和老年病人發生這些情況的比率高於其他病人。

依賴性：長期使用 (甚至在治療劑量時)可能會導致生理上或心理上藥物依賴的產生：停止治療可能會造成戒斷現象或反彈現象 (5.2藥物濫用及依賴性)。

Benzodiazepines類藥物濫用的情況在多種藥物濫用的病人更為常見。

神經系統疾病：嗜睡、頭痛、眩暈、警覺力減退、運動失調。這些現象主要是發生在治療開始時。

順行性健忘可能會發生在治療劑量內，且其風險會隨著劑量的增加而增加。健忘作用可能會造成不適當行為。

眼睛疾病：複視，此現象主要是發生在治療開始時。

胃腸道疾病：偶有胃腸道疾病的報告。

皮膚及皮下組織疾病：偶有皮膚反應的報告。

肌肉骨骼及結締組織疾病：肌肉無力，此現象主要是發生在治療開始時。

一般疾病及注射部位情況：疲倦，此現象主要是發生在治療開始時。

受傷、中毒及手術併發症：已有benzodiazepine使用者發生跌倒及骨折的報告。併用鎮靜劑(包括酒精的飲料)者及老年人，其風險會提高。

呼吸疾病：呼吸抑制。

心臟疾病：心臟衰竭，包括心搏停止。

9 過量

症狀

Benzodiazepines常會導致嗜睡、運動失調、發音困難及眼球震顫。在單獨使用的情况下，立舒定®的過量很少具生命威脅性，但可能會導致反射消失、窒息、低血壓、心臟衰竭、呼吸抑制及昏迷。如果發生昏迷的現象，通常會持續幾個小時，但也可能會持續更久，並可能會週期性發生，特別是老年病人。對併有呼吸疾病的病人，benzodiazepine的呼吸抑制作用會更為嚴重。

Benzodiazepines會增強其它中樞神經系統鎮靜劑 (包括酒精)的作用。

治療

監測病人的生命跡象及依病人臨床狀態著手進行支持療法。特別是，病人可能需要心肺作用或中樞神經系統作用之症狀治療。

應使用適當之方法來預防藥品進一步之吸收，如：在1-2小時內以活性碳治療。若投予活性碳時，對有嗜睡現象的病人，務必採取氣道保護措施。在和藥/食物混用的情況下，或可考慮進行洗胃，但不可當做常規的處置措施。

如果中樞神經抑制的情形很嚴重，可考慮使用flumazenil (安易醒®)，這是一種benzodiazepine拮抗劑。只有在嚴密監視的情況下才可採取這種療法。由於flumazenil的半衰期很短 (約1小時)，因此，使用flumazenil的病人必須持續接受監視到其作用逐漸消失之後為止。和會降低癲癇發作閾值的藥物 (如：三環抗憂鬱劑)併用時，應特別謹慎使用flumazenil。關於正確使用此藥的進一步說明，請參閱flumazenil (安易醒®)處方資訊。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Benzodiazepine主要藉由在抑制型突觸處增強GABA類神經傳導以達到作用。在benzodiazepine存在的情況下，GABA受體對神經傳導物質的親和力會因為正向異位性調節而增加，進而提高釋出的GABA對突觸後跨膜氯離子流的作用。

低劑量下，立舒定[®]會選擇性地降低緊張和焦慮；在高劑量時，則具有鎮靜和肌肉鬆弛的特性。

10.2 藥效藥理特性

目前尚無資訊。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性

在針對大鼠的致癌性研究中並未發現任何bromazepam具致癌性之證據。

基因毒性

在體外和活體試驗中發現，Bromazepam不具基因毒性。

生育力受損

每天口服投予bromazepam並未影響大鼠的生育力和一般繁殖能力。

生殖毒性

當給予懷孕大鼠bromazepam時，發現有胎兒致死率增加、死胎 (stillbirth)率增加及幼鼠存活率降低的現象。在胚胎毒性/致畸胎性研究中發現，在高達125毫克/公斤/天的劑量下並未偵測到有致畸胎性。

給予懷孕兔子口服劑量高達50毫克/公斤/天後發現有母兔體重增加比率降低、胎兒體重降低及胎兒再吸收 (resorption)發生率增加的現象。

11 藥物動力學特性

11.1 吸收

Bromazepam可被快速吸收，且在口服後兩個小時內血漿濃度會達到高峰，藥錠的絕對生體可用率為60%。

食物可能會降低bromazepam的生體可用率，但臨床相關性尚未確立。多次投予

bromazepam後其吸收程度仍維持恆定，觀察到可預期的穩定態濃度並確認藥物線性動力學的結果。大約在5-9天達到穩定態血漿濃度。在多次投予口服劑量3 mg，每天3次，達穩定狀態下bromazepam的平均最高濃度為120 ng/ml，比單次投予口服劑量3 mg觀察到的值高出3至4倍。

11.2 分佈

Bromazepam在吸收後，會快速分佈於體內。平均而言，有70%的bromazepam會藉由厭水性交互作用與血漿蛋白質結合，結合對象為白蛋白與 α 1-酸性糖蛋白。分佈體積約為50公升。

11.3 代謝

Bromazepam廣泛地經由肝臟代謝，沒有半衰期長於原型藥物的代謝物形成。就量而言，主要的代謝產物有兩種：3-hydroxy-bromazepam (活性低於bromazepam) 和 2-(2-amino-5-bromo-3-hydroxybenzoyl) pyridine (不具活性)。

至少部份的Bromazepam透過細胞色素P450 (CYP450)代謝，不過參與其中的特定CYP同功酶

尚未確認。但觀察發現，CYP3A4的強效抑制劑 (itraconazole)及CYP2C9中度抑制劑 (fluconazole)對bromazepam的藥物動力學沒有影響，顯示這些同功酶的參與程度不大。而與 fluvoxamine的明確交互作用 (見7.交互作用)中，可知CYP1A2有共同參與反應。

Bromazepam的排除半衰期大約為20小時，排除的清除率大約每分鐘40毫升。

本藥主要以代謝物方式排除。尿液中偵測到的完整bromazepam只有2%，而3-hydroxy-bromazepam與2-(2-amino-5-bromo-3-hydroxybenzoyl) pyridine 的glucuronide結合物之比例分別為給予劑量的27%和40%。

11.5 特殊族群的藥物動力學

老年族群

年長病人可能會有顯著較高的最高血中濃度、較少的分佈體積、較高的血清游離分率、較低的清除率而因此有較長的排除半衰期。這顯示在任何劑量速率下，bromazepam的穩定態濃度在年長病人中平均幾乎是年輕病人的兩倍 (見3.3特殊族群用法用量)。

腎功能不全

沒有正式針對腎功能不全病人所做的藥物動力學研究，也沒有從腎功能不全病人蒐集族群藥動資料。

肝功能不全

沒有正式針對肝功能不全病人所做的藥物動力學研究，也沒有從肝功能不全病人蒐集族群藥動資料。

12 臨床試驗資料

目前尚無資訊。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

2-1000粒鋁箔盒裝：

立舒定錠 1.5毫克 衛署藥輸字第004459號

立舒定錠 3毫克 衛署藥輸字第004457號

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

請儲存於30°C的溫度下，並在包裝所標示的有效日期 (EXP) 前使用。

14 病人使用須知

- 應該盡量減少藥物釋放到環境。藥物不應該通過廢水處理，也應避免與家庭垃圾一起丟棄。
- 請放置在小孩不易取得之處。

15 其他

2022年02月

版本：CDS 8.0

112.05.18

Delpharm Milano S.r.l.

Via Carnevale, 1-20054 Segrate (MI), Italy



台灣太昌華嘉股份有限公司

台北市內湖區堤頂大道二段407巷20弄1、3、5、7號10樓及22、24、26號10樓及22號10樓之1