

安定文錠0.5 公絲Ativan Tablets 0.5mg 衛署藥輸字第018741 號

安定文錠1.0 公絲Ativan Tablets 1mg 衛署藥輸字第018752 號

安定文錠2.0 公絲Ativan Tablets 2mg 衛署藥輸字第018753 號

【成分名（中文名）】Lorazepam（樂耐平）

【劑型、含量】

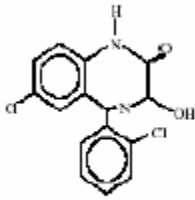
錠劑：每錠含Lorazepam（0.5mg, 1.0mg, 2.0mg）

【說明】

Lorazepam 為接近的白色粉末，且幾乎溶於水、微溶於三氯甲烷、微溶或難溶於二氯甲烷，

難溶於酒精。化學名稱為7-chloro-5-(o-chlorophenyl)-1, 3-dihydro-3-hydroxy-2H-1, 4-benzodiazepin-2-one。

結構式：



化學式： $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$

分子量：321.2

【臨床藥理】

安定文為Benzodiazepine 藥物，會與 $\gamma$ 氨基丁酸(GABA)上的benzodiazepine 受器複合體作用，並增加 $\gamma$ 氨基丁酸(GABA)的親和力。Benzodiazepine 的藥效包括促進抗焦慮作用、鎮靜與減低發作的的能力。其作用的強度與Benzodiazepine 受器被佔有的程度有關。

依文獻資料：Lorazepam 經口服後90%會被吸收，投藥後約2 小時達最高血中濃度。其分佈的體積約為1.3L/Kg, 未被束縛的Lorazepam 經由被動運輸自由的穿透血腦障壁。在濃度160ng/mL 下，Lorazepam 約92%會被血漿蛋白結合。Lorazepam 快速的以第三對氫氧基被結合且代謝成一不具活性的尿酸化物Lorazepam glucuronide，是Lorazepam 的主要代謝途徑。

未被結合的Lorazepam 在人體血漿中，半衰期約為12 至18 小時。根據八名健康受驗者口服單顆2mg 之 $^{14}C$ -Lorazepam 的試驗，約88%的服用劑量由尿液排除，7%由糞便排除。約74%的尿酸化物Lorazepam glucuronide 由尿液排除。

Lorazepam 並沒有活性代謝物，其尿酸化物不具中樞神經系統活性。

Lorazepam 的血中濃度與投藥劑量成比例。投藥達6 個月之久，尚不見有Lorazepam 積蓄過多的現象發生，而在這樣的情況之下，也不見代謝藥物的酵素有被誘發的徵象。Lorazepam的代謝少涉及cytochrome P450。其藥動學特性不大受年齡影響。在一研究中，據統計老年人的總廓清率呈有意義的降低，但排除的半衰期卻沒有明顯的影響，基本上老年人給予的劑量比年輕人低。

此藥用於肝病(肝炎、酒精性肝硬化)患者，未有產生變化的報導。從腎臟機能不全的病人(輕微到腎衰竭)身上施行單劑量藥物動力實驗顯示，Lorazepam 的吸收、

廓清、排泄均無顯著變化。尿酸化物Lorazepam glucuronide 的排除則有意義的減少，從兩個慢性腎衰竭病人的研究顯示，尿酸化物的排除障礙與其半生期的延長有關。血液透析對完整的Lorazepam 沒有作用，但對於尿酸化物從血液排除中有實質的幫助。

#### 【適應症】

焦慮狀態。

說明：1. 短期控制焦慮症狀包括：

暫時減緩焦慮的症狀、潛在性之焦慮症、精神上的焦慮、焦慮引發身體症狀

焦慮引起的抑鬱症狀、反應性焦慮。

焦慮引發失眠、酒精引發之副作用、預防精神錯亂安定文只有用於對非藥物治療沒有反應時，以及嚴重、抗拒人群至無法接受的痛苦。日常生活所引發的焦慮與緊張通常不需使用抗焦慮藥物治療。

2. 其他治療引發的精神上焦慮與嚴重沮喪。如預防作用的抗嘔吐藥、反胃的症狀治療、化療引發的嘔吐。

3. 外科手術前

#### 【禁忌症】

安定文禁止使用於下列病人：1. 睡眠呼吸暫停，2. 嚴重呼吸功能不全，3. 已知對benzodiazepine 類藥物過敏者。

#### 【用法用量】

本藥須由醫師處方使用。

投藥的頻率及治療的時間長短應依照個別患者的反應而調整。

平均每日劑量2-4mg，分次使用。治療焦慮，一般病患初劑量每日需1~3mg 可分2~3 次給予，若是治療失眠則可在就寢前一次給予全日劑量2~4mg。2 歲以上兒童依醫師決定劑量使用。

對於老年人或身體衰弱的患者，其初劑量建議採取每日1mg 或2mg 分次服用，但可依照情況的需要及病人的耐受程度予以調整，為避免副作用應慢慢增加劑量，先從晚上開始調量，作為手術前的藥療法，建議於手術前夜或手術一、二小時給予2mg 至4mg。

#### 【警告事項】

使用benzodiazepines 藥物，包括lorazepam，可能導致潛在致死性呼吸抑鬱。也可能導致身體或心裡的依賴性。

服用Lorazepam 的患者，除非確定該藥物不致於引起困倦或眩暈，否則不該駕車或操作具有危險性的機械。在服用Lorazepam 期間，對酒精和其他中樞神經系抑制劑的耐受性將會減低，所以應該避免喝酒或其他中樞神經系抑制劑。Lorazepam 並非用以治療原發性憂鬱症或精神病，治療憂鬱引起的焦慮須注意病患仍有自殺的可能性。連續使用Lorazepam 作為治療時，應該定期判斷是否有繼續使用的必要。因為安定文錠(2.0mg)含有FD&C Yellow #5, 酒石黃，因為酒石黃對某些敏感的病人可能引起過敏反應，包括氣喘。所以禁止使用於對酒石黃過敏者。

#### 【藥物濫用與依賴性】

使用benzodiazepine 類藥物可能會導致依賴性。尤其是使用高劑量、長期用藥、曾對酒精、藥物有濫用情形者或有某些特定的疾病者。因此，有藥物或酒精成癮者應

避免使用本藥。用適當劑量與短時間的治療焦慮症，發生藥物依賴的可能性將減低。一般而言，benzodiazepines 應被開立一短期處方（例如24週），不建議長期連續性的使用。一星期治療後即中斷可能會發生戒斷症狀（例如回復性失眠）。須避免突然停止服用lorazepam，應逐漸減少劑量。若發生生理性依賴，突然停止治療可能會產生見戒斷的症狀，包括頭痛、肌肉痛、焦慮、緊張、沮喪、失眠、不安、困惑、易怒、出汗、煩躁不安、頭暈、症狀復發，這些症狀可能會因為個別病徵不同有所不同。較為嚴重的症狀有：現實感喪失、人格解體、聽覺過敏、耳鳴、無感覺/末端刺痛、對光、噪音、身體接觸/知覺改變敏感、非自主性反應、反胃、嘔吐、腹瀉、食慾喪失、幻覺/妄想，抽筋/癲癇、震顫、腹部痙攣、肌肉疼痛、精神激昂、心悸、心搏快速、驚懼發作、眩暈、反射過強、短期記憶喪失與體溫過高。之前有癲癇病史或服用其他會增加癲癇發生之抗抑鬱藥的病人，發生抽筋/癲癇的可能性較高。有跡象顯示，耐受性與benzodiazepine 的鎮靜作用有關。

#### 【注意事項】

Lorazepam 使用於呼吸功能不佳者（例如慢性阻塞性肺病，睡眠呼吸暫停）須小心。焦慮可能是其他疾病的一個症狀，有可能是心理或生理疾病造成。若病人是因為胃腸或心血管疾病所併發的焦慮，需注意安定文錠對這樣的病症病沒有明顯的幫助。使用benzodiazepine 類藥物包括lorazepam，會引發或加重原發性憂鬱症。若無適當的抗憂鬱治療，benzodiazepines 可能會引發自殺的傾向。

年老或過勞的病人對lorazepam 的作用可能更敏感，所以要多觀察這些病人並隨他們的藥物反應來調整劑量。

對於急性狹角性青光眼或重症肌無力患者的使用要小心。

對於肝、腎功能不良，或慢性呼吸功能不足者，要增加觀察頻率，並隨病患反應調整用藥劑量，通常使用較低的劑量。

對於所有benzodiazepines 類藥物，lorazepam 的使用可能會加重肝性腦病，所以施行於嚴重肝功能不足與/或腦病患者時要非常小心。有些服用benzodiazepines 的病人會出現血液失調的現象；有些病人出現肝酵素指數會上升。建議使用長期治療的病人定期做血液與肝功能檢查。

使用benzodiazepine 類藥物，曾出現短暫性健忘，或記憶缺失的報告。尤其當安定文錠作為一前驅藥。若安定文錠使用於失眠所引發的憂慮時，應考慮到藥物作用期間短暫性健忘的危險性。病人應確定會有一段不受干擾的睡眠時間使藥物作用（約7-8小時）。

服用benzodiazepines 期間benzodiazepines 偶而會有異常反應的報告。例如不安、精神激昂亢奮、具攻擊性、幻想、憤怒、做惡夢、幻覺、精神病、行為異常等。這些行為可能更容易發生於孩童與老人，若發生這些反應，應馬上停藥。

雖然低血壓的發生率非常低，但仍要小心施行於血壓改變則易產生心血管或腦血管併發症者，尤其是老年人治療憂鬱引起的焦慮須注意病患仍有自殺的可能性。不可開具大量安定文錠的處方。

讓老鼠服用lorazepam 6 mg/kg/day 超過一年會有食道擴張的發生，無作用的劑量有1.25mg/kg/day（幾乎是人類每日服用劑量10mg 的六倍）此作用只有在戒斷反應發生的2個月內才可回復。其臨床的機制未知。然而，長期使用lorazepam 治療的老年人，應小心使用並注意有無上消化道疾病的症狀。

動物實驗的資料，未發現lorazepam 有致癌性、致突變性及生育力損害。

#### 【懷孕】

Benzodiazepines 不可於懷孕期間使用，尤其是前後三個月。若有懷孕的意願或可能，則須告知醫師並暫停使用此藥。懷孕期間使用benzodiazepines 可能會導致胎兒的損害。有些研究已指出懷孕前三個月使用benzodiazepines 會增加胎兒先天異常的風險。在人類的臍帶血樣品指出，胎盤會轉移benzodiazepines 與代謝產物 glucuronide。孕婦服用glucuronide幾星期或直到分娩前者，其胎兒出生後有戒斷症狀的報告。孕婦於懷孕末期或分娩期服用benzodiazepines，新生兒會有活動性不足、肌張力不足、體溫過低、呼吸性抑鬱症、呼吸暫停、或對低溫的代謝反應缺失等症狀。新生兒對於lorazepam 的結合緩慢。超過七天仍可從尿液中偵測到其尿酸化物。Lorazepam 的尿甘酸化可能會抑制膽紅素的結合，導致新生兒高膽色素血症。

#### 【哺乳】

Lorazepam 可從乳汁中偵測到，所以哺乳期間的婦女不可服用。除非經由醫師判斷其利益超

過對嬰兒潛在的危險性。當哺乳的母親服用benzodiazepines，其嬰兒有鎮靜、哺乳無力情況發生。應觀察嬰兒的藥理反應（包括鎮靜與過敏性）。

#### 【兒童的使用】

兒童使用Lorazepam 安全性尚未建立，不推薦使用於兒童。

#### 【交互作用】

Lorazepam 等benzodiazepine 類藥物，與其他會抑制中樞神經系統的物質併用時，會產生加成的中樞神經系抑制效果。

如酒精、巴比妥鹽、精神抑制藥、鎮靜劑/安眠藥、抗焦慮藥、抗抑鬱藥、麻醉止痛藥、抗組織胺劑、抗痙攣劑、麻醉藥。

曾有報告指出Lorazepam 與clozapine 併用會產生明顯鎮靜、唾液腺分泌過多及運動失調現象。

Lorazepam 與valproate 併用可能會增加血漿濃度且減少lorazepam 的廓清。當與valproate

併用時，Lorazepam 的劑量要減少約50%。

Lorazepam 與促尿酸排泄藥probenecid 併用，因為增加其半生期與減少總廓清率，可能會增快其藥效或延長lorazepam 的作用，當與probenecid 併用時，lorazepam 劑量要減少約50%。

服用theophylline 或aminophylline 可能會減少benzodiazepines 類的鎮靜作用，包括lorazepam。

當lorazepam 與loxapine 併用時，有過度恍惚、呼吸率明顯減少的報告。且一病人有低血壓的情形。

#### 【副作用】

不良反應以CIOMS 頻率表表示：

|    |                    |
|----|--------------------|
| 常見 | ≥ 10%              |
| 普通 | ≥ 1%               |
| 少見 | ≥ 0.1% and < 1%    |
| 罕見 | ≥ 0.01% and < 0.1% |

|  |   |
|--|---|
| 極罕見                                    | < 0.01%   |
| 全身頻率未定                                 | 過敏性反應、過敏性/類過敏性反應、血中抗利尿激素不當 (SIADH)、低血鈉症                   |
| t                                      | 體溫過低  |
| 普通                                     | 肌肉無力、虛弱   |
| 心血管                                    |   |
| 頻率未定                                   | 低血壓、血壓降低  |
| 消化系                                    |   |
| 少見                                     | 反胃  |
| 頻率未定                                   | 便秘、膽紅素增加、黃疸、肝臟胺基轉移酵素增加、鹼性磷酸酵素增加                           |
| 血液/淋巴                                  |   |
| 頻率未定                                   | 血小版減少症、顆粒白血球缺乏、全部血球減少                                     |
| 神經系統與特殊感覺                              |   |
| 頻率未定                                   | Benzodiazepine 對於中樞神經的作用與劑量有關，很多嚴重中樞神經憂鬱症多發生於高劑量          |
| 椎體外症狀、震顫、眩暈、視覺障礙 (包括複視與視覺模糊)、發音困難/發音模糊 |   |
| 頭痛、痙攣/癲癇、記憶缺失、抑制消除、精神欣快、昏迷、自殺聯想/企圖     |   |
| 異常反應包括焦慮、不安、興奮、敵意、侵略、發怒、睡眠障礙/失眠症、      |   |
| 性慾覺醒、幻覺                                |   |
| 常見                                     | 鎮靜、疲倦、困倦  |
| 普通                                     | 運動失調、困惑、憂鬱、不顯著憂鬱、頭昏                                       |
| 少見                                     | 性慾改變、陽痿、性高潮減少   |
| 呼吸系統                                   |   |
| 頻率未定                                   | 呼吸抑制、窒息、睡眠呼吸暫停惡化(benzodiazepines 對於呼吸抑制的程度與劑量有關)、呼吸障礙疾病惡化 |
| 皮膚                                     |   |
| 頻率未定                                   | 皮膚過敏反應、禿頭症  |

#### 【臨床實驗報告】

Lorazepam 的主要代謝產物，Lorazepam glucuronide，在動物身上沒有中樞神經系統作用的實證。

致癌性：在一項18 個月的老鼠實驗沒有證據顯示有致癌的潛在性。

致畸性：一將lorazepam 施行於果蠅的研究顯示沒有致畸活性。

生育力損害：研究老鼠口服lorazepam 劑量20mg/k 顯示沒有生育力的損害。

#### 【過量處理】

在處理任何藥物過量的案例時，都應該注意到患者所服下的藥物有可能不只一種。依臨床經驗，服用lorazepam 過量常合併服用酒精與/或其他藥物。

症狀：各種程度的中樞神經系抑制現象。症狀包括：思睡、嗜眠、精神混亂、發音困難、虛弱、步伐失調、中樞神經失調、肌張力過低、血壓過低、呼吸抑制、心血管活動緩慢、昏迷，甚至死亡(但很罕見)。

處理：

建議行一般的支持性處理方法與症狀計量，並監測生命現象。若有抽吸的危險性，不建議使用催吐。

洗胃可施行於剛服用過量藥物或徵狀性的病人；服用活性炭可限制藥物的吸收。雖然發生低血壓的可能性不高，但若發生可用正腎上腺素控制。用血液透析處理 Lorazepam 的效果差，但其非活性代謝產物 Lorazepam glucuronide 的血液透析效果非常高。

住院病患亦可給予 Benzodiazepine 拮抗劑 flumazenil，但醫師應提醒病人注意在長期使用 Benzodiazepine 及環狀抗憂鬱劑過量之病患有產生痙攣 (seizure) 之危險性。也要定期告知有關 Flumazenil 的用藥資訊。

**【保存條件】**

室溫 20° to 25°C (68° to 77°F) 貯存，防光、熱，請放置於兒童取用不到的地方。

**【包裝】**

03002-600=0.5mg 100's/盒， 03003-310=0.5mg 500's/瓶

03004-600=1.0mg 100's/盒， 03005-310=1.0mg 500's/瓶

03006-600=2.5mg 100's/盒， 03007-310=2.0mg 500's/瓶

製造商：Wyeth-Pharma G.M.B.H.

地址：D-48159 Munster Schleebruggenkamp 15, Federal Republic of Germany

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