

酣樂欣錠 0.25毫克

Halcion Tablets 0.25mg (triazolam)

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. 性狀

1.1 有效成分及含量

HALCION (triazolam) Tablets 0.25mg。

1.2 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。

1.3 劑型

錠劑。

1.4 藥品外觀

有分割線的藍色橢圓錠劑。

2. 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為短期輔助治療。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

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為睡前 0.25mg；某些病人 0.125mg 劑量已足夠；0.5mg 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為 0.125mg 至 0.25mg；此類病人治療開始時使用 0.125mg。如同所有藥物般，必須使用最低有效劑量。

成人：0.25mg

老年及/或虛弱病人：0.125mg 至 0.25mg (以 0.125mg 開始治療)。

用於 18 歲以下病人的安全性和功效尚未確立。

依賴性的風險可能隨著劑量和治療時間而增加；因此，應使用最低的有效劑量及治療時間，並經常重新評估連續治療的需求 (參見 5.2 警語/注意事項)。

連續使用後突然停用 triazolam 或快速降低劑量，可能加劇戒斷反應，而危及生命。為減少戒斷反應的風險，逐漸調降至停用 triazolam 或減少使用劑量 (參見 5.2 警語/注意事項)。

4. 禁忌

Triazolam 禁用於已知對 benzodiazepines 或對此類藥品製劑所含成分過敏之病人。

Triazolam 禁止與強效 CYP 3A 抑制劑如 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 7 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，在懷孕前 3 個月使用 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。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

Benzodiazepines 類藥物與鴉片類藥物併用可能引起重度鎮靜、呼吸抑制、昏迷和死亡之風險，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和最短治療時間，並嚴密監測病人是否有呼吸抑制及鎮靜等相關症狀。

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 0.125mg 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為 0.25mg（參見 3.1 用法用量）。由於 triazolam 會導致鎮靜(昏昏欲睡、嗜眠、眩暈、運動失調及/或協調功能不良)以及中樞神經系統抑制，病人使用後，特別是老年病人發生跌倒的機率較高。

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，則此類病人應謹慎不可使用本錠，例如搭乘少於 7 至 8 小時的過夜航班，其原因為此種情況曾有健忘發作報告。

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真正自殺企圖；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，行為可能洽當或不洽當)；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為，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為相關事件的報告，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為相關事件。飲酒和其他中樞神經系統抑制劑與鎮靜安眠藥併用，似乎會增加這些行為的危險，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 8 副作用/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 8 副作用/不良反應)。

5.2 藥物濫用及依賴性

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而增加，對於曾有酗酒或濫用藥物病史病人，則危險性更高。

藥物濫用是 benzodiazepine 類藥物的已知風險，因此當病人使用 triazolam 時應接受相應地監測。Benzodiazepine 類藥物容易不當流用(diversion)。已經有報告指出當 benzodiazepine 類藥物與其他中樞神經系統(CNS)抑制劑包括 opioid 類藥物、其他 benzodiazepine 類藥物、酒精及/或非法藥物一起濫用時發生過量相關死亡。處方或調劑 triazolam 時應考量這些風險。為減少這些風險，應使用最低的有效劑量，並應告知病人適當儲存及棄置未使用

的藥物，以避免不當流用(例如，透過朋友和親戚)。

連續使用後突然停用 triazolam 或快速降低其劑量，可能加劇戒斷反應，而危及生命。這些反應可能從輕微的不安和失眠，到重大症狀包括腹部和肌肉抽筋、嘔吐、出汗、震顫以及痙攣。更嚴重的急性戒斷徵象和症狀包括危及生命的反應，包括震顫性譫妄、憂鬱、幻覺、狂躁、精神病、癲癇及自殺傾向。

5.3 操作機械能力

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。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

以 benzodiazepine 類藥物治療後的致畸胎性及其對產後發育和行為影響的資料並不一致。一些 benzodiazepine 類其他藥物的早期研究證據顯示子宮內暴露可能與畸形有關。之後對 benzodiazepine 類藥物的研究沒有提出任何類型缺陷的明確證據。

在懷孕最後的第三孕期期間或生產期間暴露於 benzodiazepine 的嬰兒已經通報表現出鬆軟嬰兒症候群(floppy infant syndrome)或新生兒戒斷症狀。如果在懷孕期間使用 triazolam，或者如果病人在使用 triazolam 時懷孕，應告知病人其對胎兒的潛在危險性。

6.2 哺乳

哺乳婦女不可使用本錠。

7. 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，會產生加乘的 CNS 抑制效果，包括呼吸抑制（參見 5.1 警語/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。抑制某些肝臟酵素(特別是細胞色素 P450 3A4)之化合物可能提高 triazolam 濃度並促進其藥性。誘導 CYP3A4 的化合物可能會降低 triazolam 的濃度並降低其藥性。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 藥物清除率大為減少(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 禁忌)。

- 不建議同時服用 triazolam 與azole 類抗黴菌劑。
- 與葡萄柚汁同時服用時，triazolam 的生體可用率會提高。
- 當 triazolam 與 cimetidine 或 macrolide 類抗生素如 erythromycin、clarithromycin 及 troleandomycin 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。
- 在使用強效 CYP 3A 誘導劑(如 rifampicin 或 carbamazepine)治療期間，triazolam 的有效性可能會顯著降低，因此建議謹慎使用。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/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為鎮靜(昏昏欲睡、嗜眠、眩暈、運動失調及/或協調功能不良)，此等副作用被認為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 5.1 警語/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；劑量与其它副作用風險之間的關係尚未確立。

8.3 上市後經驗

上市後監視期間有下列藥物不良反應之報告：

免疫系統異常：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 5.1 警語/注意事項)。

精神異常：藥物濫用、藥物依賴 (參見 5.2 警語/注意事項)。

全身性異常與投藥部位異常：藥物戒斷症候群 (參見 5.2 警語/注意事項)。

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 係用於作為 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。**

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

目前尚無資訊。

10.2 藥效藥理特性

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影響減少，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。這種效應常被稱為「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。

10.3 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為 5 mg/kg/day (高於或相當於人體每天最高劑量 100 倍)的 triazolam。雌性大鼠給藥時間為自同籠前 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。

麻醉和鎮靜藥物的影響

非臨床研究已顯示，在幼年動物腦部發育高峰期間給予阻斷 N-甲基-D-天門冬胺酸 (NMDA) 受體及/或增強 γ -氨基丁酸 (GABA) 活性的麻醉和鎮靜藥物，會增加腦部神經元細胞的死亡，並造成長期的認知和行為缺陷。根據非臨床物種間的比較，這些影響被認為與人類在大腦脆弱期(孕期第三期至出生後第一年間)的接觸有關，而且可能延長至大約 3 歲。儘管有關 triazolam 影響的資訊有限，但由於作用機制包括增強 GABA 活性，因此可能產生類似效果。這些非臨床結果於人類用途的相關性仍未知。

11. 藥物動力學特性

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。

12. 臨床試驗資料

目前尚無資訊。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

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

13.2 效期

有效期限(月/年)標示於包裝 EXP 後方。

13.3 儲存條件

儲存於 25°C 以下。

15. 其他

版 本：CDS 20220621-1

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：台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓