

## 0213-DORM-01

**Dormicum<sup>®</sup>** Ampoules 5 mg/ml, 15 mg/3ml, 50 mg/10ml, 5 mg/5ml

**導眠靜<sup>®</sup> 注射劑 5 毫克/毫升、15 毫克/3 毫升、50 毫克/10 毫升、5 毫克/5 毫升**

Midazolam

### 1. 說明

#### 1.1 藥物之治療 / 藥理分類

藥理治療分類：安眠藥及鎮靜劑：benzodiazepine 衍生物

ATC code: N05CD08.

#### 1.2 劑型

注射劑

#### 1.3 使用途徑

靜脈注射、肌肉及直腸投藥之安瓿。

#### 1.4 無菌/放射聲明

無菌製劑

#### 1.5 成分

*主成分*：midazolam(原形成分為 midazolam hydrochloride)。

Dormicum<sup>®</sup>安瓿 5 毫克/1 毫升、15 毫克/3 毫升、5 毫克/5 毫升及 50 毫克/10 毫升。

*賦形劑*：Sodium chloride, hydrochloric acid, sodium hydroxide, water for injection.

### 2. 臨床特性

#### 2.1 適應症

知覺鎮靜、急救加護病房鎮靜、手術前給藥、麻醉誘導及維持。

*說明*

Dormicum<sup>®</sup>為短效性睡眠誘導劑，適用於成人、孩童和新生兒病人：

可用於診斷或治療前合併或不合併局部麻醉劑之知覺鎮靜(靜脈投藥)。

可用於麻醉誘導之事前給藥(包括於孩童的肌肉或直腸給藥)。

可用於麻醉誘導及維持。作為用於成人的吸入麻醉時之誘導劑或與麻醉劑中的一種鎮靜成份併用，包括全靜脈麻醉(靜脈注射、靜脈輸注)。

可用於急救加護病房之長期鎮靜作用(靜脈 bolus 或持續輸注)。

## 2.2 用法用量

Midazolam 需緩慢投藥且其劑量需依個體狀況加以調整之強效鎮靜劑。

劑量需是個人化，且應依臨床需要、體質、年齡及併用之藥物來調整所需之鎮靜程度。

投藥於 60 歲以上之成人、衰弱及慢性病病患時須小心調整劑量，與患者有關之特殊因素都需列入考慮。

### a) 知覺鎮靜

診斷或手術前之基礎(知覺)鎮靜，應以靜脈給予 Dormicum<sup>®</sup>，劑量應依個人體質及臨床狀況加以調整，且不可以快速或單劑靜脈 bolus 給藥。鎮靜作用的產生依病患身體狀況及詳細給藥條件(例如給藥速率、劑量)而有差異。如果需要，依個人需求可給予後續劑量。

注射約 2 分鐘後產生藥效。

60 歲以下之成人的起始劑量為 2.5 毫克，在手術開始前 5-10 分鐘給予。

如必要時，再給予 1 毫克劑量。

平均總劑量範圍為 3.5-7.5 毫克。

通常總劑量不需要大於 5.0 毫克。

對於 60 歲以上之成人、衰弱及慢性病病患，起始劑量必須降至約 1.0 毫克，並於療程開始前 5-10 分鐘給予。如必要時，可再給予 0.5-1 毫克。因這類病患的最強藥效產生較慢，因此應緩慢並小心調整 Dormicum<sup>®</sup> 的額外劑量。如非必要，通常總劑量不需要大於 3.5 毫克。

### 孩童

#### 肌肉注射：

孩童的劑量為 0.1-0.15 毫克/公斤，在手術前 5-10 分鐘給予。對於較焦慮的病人，可給予 0.5 毫克/公斤。通常總劑量不需要大於 10.0 毫克。

#### 靜脈注射：

應緩慢調整 Dormicum<sup>®</sup> 的劑量直到想要的臨床效果。給予 Dormicum<sup>®</sup> 的起始劑量應超過 2-3 分鐘，在開始手術或重複一劑量前，必須再等 2-3 分鐘以完全評估其鎮靜效果。如需更進一步的鎮靜作用，持續以少量增加的劑量調整直到適當的鎮靜效果。嬰兒和小於 5 歲的幼兒可能比較大孩童和青少年需要更高的劑量。

小於 6 個月的孩童病人：對於沒有插管、小於 6 個月大的孩童病人其資料有限。小於 6 個月大的孩童病人特別容易因為呼吸道阻塞和低供氧量而受傷，因此，以少量增加的劑量調整至臨床效果且必須小心監視。

6 個月至 5 歲的孩童病人：起始劑量 0.05-0.1 毫克/公斤，可能需要總劑量至 0.6 毫克/公斤以達想要的臨床效果但不應超過 6 毫克。

6 至 12 歲的孩童病人：起始劑量 0.025-0.05 毫克/公斤，總劑量由 0.4 毫克/公斤到最大量 10 毫克。

12 至 16 歲的孩童病人：劑量應如同成人。

### **b) 麻醉**

事前給藥：手術前給予 Dormicum® 可產生鎮靜(睡眠誘導及紓解憂慮)及手術前記憶喪失的作用。

Dormicum® 亦可與抗膽鹼劑併用。

於此適應症中，Dormicum® 應於麻醉誘導前 20-60 分鐘，注射於大型肌肉之深部。

#### 成人

用於手術前的鎮靜(包括誘導睡眠及減輕憂鬱)和破壞對於手術的記憶，對狀態良好(good risk)之成人(ASA 身體狀態 I 和 II 且病人小於 60 歲)的建議劑量為 0.07-0.1 毫克/公斤(大約 5 毫克)。

當給予老年人、虛弱或慢性病患 Dormicum® 時，必須依個人狀況降低劑量。如沒有併用麻醉劑時，建議劑量為 0.025-0.05 毫克/公斤。一般劑量為 2-3 毫克。70 歲以上之病患因可能有過度嗜睡的現象產生，應在持續觀察下，小心肌肉注射 Dormicum®。

#### 孩童

1-15 歲的孩童所需之平均劑量若以體重計算，比例上高於成人。肌肉注射 Dormicum® 的有效且安全劑量範圍為 0.08-0.2 毫克/公斤體重。

建議 Dormicum® 應注射於肌肉深部，並於麻醉誘導前 30-60 分鐘給予。

兒童直腸給藥：Dormicum® 的總劑量通常為 0.4 毫克/公斤，範圍為 0.3-0.5 毫克/公斤，應於手術麻醉誘導前 20-30 分鐘投藥。

直腸給藥的注射用溶液是由固定於針筒末端的塑膠推進器注入。

若投送的體積太少，可加水至總體積為 10 毫升。

#### 麻醉誘導(成人)

在誘導麻醉時，如果 Dormicum® 用於其他麻醉劑之前，則藥物反應會出現個體差異，故劑量應依病患年齡及臨床狀況逐步給予至所需效果。誘導麻醉時，當 Dormicum® 用於其他靜脈注射劑之前，需顯著降低每種藥物的起始劑量，有時可能降至一般起始劑量的 25%。

應以逐步調整以達所需之麻醉程度。Dormicum® 之靜脈誘導劑量須緩慢遞增。

每一次劑量不超過 5 毫克，注射時間為 20-30 秒，每次增加劑量時之給藥間隔為 2 分鐘。

在 60 歲以下之正常成人，靜脈注射劑量 0.15-0.2 毫克/公斤，20-30 秒且等待 2 分鐘，此時通常將有足夠的作用。在狀態良好(good risk)之老年手術患者(ASA I 和 II)，建議起始劑量為 0.2 毫克/公斤。在某些具有嚴重全身性疾病或虛弱的病人，較低的劑量可能已足夠。

在 60 歲以下、非事前給藥之成人病患，靜脈注射較高劑量(0.3-0.35 毫克/公斤，20-30 秒)且等 2 分鐘以出現作用。如果需要完全誘導，可能需要約再 25 % 之原起始劑量，也可以揮發性液體吸入性麻醉劑來取代，以達到完全誘導之效果。

對於有抗藥性之病患，可能需高達 0.6 毫克/公斤的總劑量來誘導，但如此較大之劑量會延長意識恢復的時間。

非事前給藥的老年病人通常需要少量 Dormicum<sup>®</sup>以誘導麻醉：建議起始劑量 0.3 毫克/公斤。沒有事前給藥且有嚴重全身性疾病或其他虛弱狀況的老年病人通常只需要少量 Dormicum<sup>®</sup>來誘導麻醉，給予起始劑量 0.2-0.25 毫克/公斤通常即可；在某些案例，0.15 毫克/公斤可能已經足夠。

Dormicum<sup>®</sup>不建議用於孩童之麻醉誘導，因其使用經驗有限。

### 維持劑量

#### 成人

可由間歇靜脈注射小劑量(範圍為 0.03-0.1 毫克/公斤)，或持續靜脈輸注 Dormicum<sup>®</sup>(範圍為 0.03-0.1 毫克/公斤/小時)並與止痛劑併用來維持所需的麻醉程度。

依據病人的個別反應改變劑量和劑量間的時間間隔。

60 歲以上之成人、虛弱及慢性病病患，必須降低維持劑量。

#### 孩童

在接受 ketamine 麻醉的孩童(ataralgia)，建議肌肉注射 Dormicum<sup>®</sup>劑量 0.15-0.20 毫克/公斤，通常在 2-3 分鐘達到足夠的深層睡眠。

### ***c) 在加護病房之靜脈注射鎮靜***

根據臨床需要、身體狀況、年齡和併用藥物，以持續輸注或間歇 bolus 給予 Dormicum<sup>®</sup>的逐步調整來達到所需之鎮靜效果(見交互作用)。

#### 成人

靜脈注射之初劑量(loading dose)須以間歇注射給予。每次給予 1-2.5 毫克的劑量，注射時間為 20-30 秒，給藥間隔為 2 分鐘。

靜脈注射初劑量可為 0.03-0.3 毫克/公斤，總劑量通常不超過 15 毫克。

血容積過少、血管收縮及體溫過低之病人，應減低甚或不需使用初劑量(loading dose)。

當 Dormicum<sup>®</sup>和強效止痛劑併用時，須先注射止痛劑，如此在止痛劑已產生的鎮靜效果下，才能安全滴定 Dormicum<sup>®</sup>藥效加成後所需的鎮靜效果。

維持劑量的範圍為 0.03-0.2 毫克/公斤/小時。血容積過少、血管收縮及體溫過低之病人，應降低維持劑量，有時可能需降至一般劑量的 25%。如果病患狀況許可，應定時偵測鎮靜程度。

### 孩童

至少以 2 至 3 分鐘的給藥時間給予 0.05 至 0.2 毫克/公斤的靜脈給藥以達到所需之臨床效果(Dormicum<sup>®</sup>不可以快速靜脈注射給藥)，接著給予 0.06-0.12 毫克/公斤/小時(1-2 微克/公斤/分鐘)的持續靜脈輸注。可視需要增加或降低輸注(通常為 25 % 的起始或連續輸注)，或補充幾劑 Dormicum<sup>®</sup>以增加或維持所需之效果。

在血液動力學不良的病患中，開始輸注 Dormicum<sup>®</sup>時，應以小劑量逐步滴定一般的初劑量，且監測病患血液動力學的不穩定性，例如低血壓。這些病患同時也易受 Dormicum<sup>®</sup>呼吸抑制作用的影響，故需小心監測呼吸速率及氧飽和度。

### 新生兒

在小於 32 週的新生兒以 0.03 毫克/公斤/小時(0.5 微克/公斤/分鐘)或在大於 32 週的新生兒以 0.06 毫克/公斤/小時(1 微克/公斤/分鐘)開始持續靜脈輸注 Dormicum<sup>®</sup>。在新生兒不應靜脈注射初劑量(loading dose)，靜脈輸注可能在前幾個小時以迅速建立具療效的血漿濃度。應小心且經常再評估輸注速率，特別在最初的 24 小時後，如此可給予最低可能有效的劑量和降低藥物蓄積的可能性。

#### 2.2.1 特殊劑量指示

見 2.2 用法用量及 2.5 特殊族群之使用。

### 2.3 禁忌症

已知對 benzodiazepine 或對此產品的任何成分過敏的病人。

### 2.4 警告及注意事項

#### 2.4.1 一般

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。

只在備有年份和大小適當的復甦設備時才可使用 Midazolam，因為靜脈注射 Midazolam 可能抑制心肌收縮力和引起窒息。極少數案例發生心臟呼吸不良事件，包括呼吸抑制、窒息、呼吸停止及/或心臟停止。這些威脅生命的意外事件較可能發生在注射太快或投用高劑量時（見 2.6 不良反應）。

如果是由非麻醉科醫師進行知覺鎮靜，強烈建議應檢閱最新的施行指引。

### 事前給藥

將 midazolam 應用於事前給藥時，投藥後應對患者進行適當的觀察，因為個別病患對藥物的敏感性不同，且有些人可能會出現過量的症狀。

### 高危險群病患

應特別小心高危險群病患的使用：

- 60 歲以上之成人
- 重症
- 器官功能受損的病患：
  - 呼吸功能受損
  - 腎功能受損
  - 肝功能損害
  - 心臟功能受損

這些高危險群患者需較低之劑量（見 2.2 用法用量），並應持續監測是否有因生命功能改變而出現的早期症狀。

本藥成分屬第四級管制藥品，使用時請遵醫囑。

#### *出院規定*

接受 Dormicum<sup>®</sup>注射之後，患者只有在治療醫師建議並有陪同者陪伴的情況下才可出院或離開門診。建議患者在出院後返家時應有人陪伴。

#### *耐受性*

有些報告指出，加護病房使用 Dormicum<sup>®</sup>作長期鎮靜之用曾出現有效性喪失的現象。

#### *戒斷症狀*

因突然停止治療後，戒斷症狀的發生率較高，特別在長期鎮靜之後（如 $\geq 2-3$ 天），故建議逐漸降低劑量。可能會發生下列症狀：頭痛、肌肉疼痛、焦慮、緊張、浮躁、精神混亂、易怒、反彈性失眠、情緒變化、幻覺及痙攣。

#### *健忘*

Midazolam 會造成順行性健忘(anterograde amnesia)。對預定在用藥後離院的門診患者，延長的健忘可能會造成一些問題。

#### *非常規性反應(Paradoxical reactions)*

非常規性反應如激動狀態、不自主運動(包括強直/陣攣的抽筋及肌肉震顫)、過度活動、產生敵意、激怒反應、攻擊性、陣發性興奮及攻擊，都曾出現在使用 midazolam 的報告中。這類反應可能發生在較高劑量和/或注射太快時。有少數這類反應發生在孩童及使用高劑量的老年人身上的報告。

#### *Midazolam 之排除作用的改變*

在接受具抑制或誘導 CYP3A4 肝臟酵素作用藥物的病人中，midazolam 的排除可能會改變，且 midazolam 的劑量可能需要跟著調整（見 2.4.4 與其他藥物間的交互作用以及其他形式的交互作用）。

在肝功能不全、低心輸出率的病患及新生兒中，midazolam 的排除均可能會延長(見 2.5 特殊族群的使用)。

### *早產兒*

因有窒息的危險性增加，故在麻醉未插管、小於 36 週大的早產兒時，應特別小心。

小於 36 週大的早產兒應避免採快速注射給藥，且須小心監視呼吸速率及氧氣飽和度。

### *小於 6 個月大的小兒病患*

小於 6 個月大的小兒病患特別容易發生氣道阻塞和換氣不足的現象，因此必須以小幅增量的方式將劑量提高至具臨床作用的程度，並應小心監視呼吸速率及氧氣飽和度(亦請參見上述的「早產兒」一節)。

### *併用酒精/中樞神經抑制劑*

應避免合併使用 Dormicum<sup>®</sup>與酒精或/及中樞神經鎮靜劑。此類併用可能增加 Dormicum<sup>®</sup>的臨床作用，可能包括嚴重鎮靜作用、臨床相關之呼吸及/或心血管抑制(見 2.4.4 與其他藥物間的交互作用以及其他形式的交互作用)。

### *有酒精或藥物濫用病史者*

Dormicum<sup>®</sup>應儘量避免使用於有酒精或藥物濫用病史的病人。

### *其他*

如同中樞神經抑制劑及肌肉鬆弛劑之作用，當重症肌無力(myasthenia gravis)之患者接受 midazolam 時需特別小心。

## **2.4.2 藥物濫用及依賴性**

### *依賴性*

當 midazolam 作長期鎮靜之用時，可能會有 midazolam 的生理依賴性。依賴性會隨治療劑量及治療期間之增加而增加；依賴性在有酒精及/或藥物濫用病史的病人中也比較高。

## **2.4.3 駕駛及機械操作能力**

**2.4.4 鎮靜、記憶喪失、無法集中及肌肉功能的破壞都可能負面影響開車或操作機械的能力。在接受 Dormicum<sup>®</sup>之前，應警告病患在完全恢復前不可開車或操作機械。醫師應判定何時可重新開始進行這些活動。與其它藥物間的交互作用以及其它形式的交互作用**

### **藥物動力學藥物-藥物交互作用(DDI)**

Midazolam 幾乎都是經由細胞色素 P450 3A4 (CYP3A4)進行代謝。CYP3A 的抑制劑和誘導劑可能會升高及降低 midazolam 的血中濃度，繼而影響其藥效。除了 CYP3A 活性調節作用之外，目前尚無任何其它機制經證實會使 midazolam 發生臨床相關的藥物動力學藥物-藥物交互作用。不過，也有假說指出，和治療血清濃度較高的藥物(如 valproic acid)併

用時，理論上可能會因急性白蛋白置換反應而發生藥物交互作用(見下文說明)。目前未知 Midazolam 是否會改變其它藥物的藥物動力學。

合併投予具 CYP3A 抑制作用的藥物之後，midazolam 的臨床作用可能會增強，作用時間也可能會延長，因此，建議應嚴密監視使用 midazolam 期間的臨床反應和生命徵象。視 CYP3A 抑制作用的程度而定，midazolam 的劑量可能必須大幅降低。反之，合併投予具 CYP3A 誘導作用的藥物之後，可能需要較高劑量的 midazolam 才能達到預期的效果。

投予 CYP3A 的抑制劑之後，如果出現 CYP3A 誘導作用以及不可逆轉的抑制作用(即所謂的機制性抑制作用[mechanism-based inhibition])，其對 midazolam 之藥物動力學所造成的影響可能會持續數天乃至數週。機制性 CYP3A 抑制劑的例子，包括抗菌劑(如 clarithromycin、erythromycin、isoniazid)、抗 HIV 藥物(如 HIV 蛋白酶抑制劑、delavirdine)、抗高血壓藥物(如 verapamil、diltiazem)、性類固醇和其接受體的調節劑(如 gestodene、raloxifene)、以及數種草本成分(如佛手柑油、葡萄柚)。相對於其它的機制性抑制劑(見下列說明)，做為口服避孕藥使用的 ethinylestradiol/norgestrel 以及葡萄柚汁(200 毫升)較不會使靜脈注射用 midazolam 的血中濃度出現相關的變化。

各種藥物的抑制/誘導能力有相當廣泛的差異。抗黴菌劑 ketoconazole 是一種極為強效的 CYP3A 抑制劑，它會使靜脈注射 midazolam 的血中濃度升高約 5 倍。結核病抑制藥物 rifampicin 是最為強力的 CYP3A 誘導劑之一，合併投予 rifampicin 會使靜脈注射 midazolam 的血中濃度降低 60% 左右。

Midazolam 之藥物動力學因 CYP3A 調節作用而發生改變的程度也會因其使用模式而異：

- a) 注射投予之 midazolam 的血中濃度變化程度預期要比口服投予時小，因為 CYP3A 調節作用不僅會影響全身清除率，也會影響口服投予之 midazolam 的生體可用率。
- b) 目前尚無任何研究探討過 CYP3A 調節作用對直腸投予和肌肉注射投予 midazolam 後之藥物動力學的影響。由於直腸投予後有部份藥物會繞過肝臟，且結腸中的 CYP3A 含量要比上胃腸道少，因此一般認為，直腸投予 midazolam 之後因 CYP3A 調節作用所造成的血中濃度變化程度要比口服投予時小。由於藥物在肌肉注射投予之後會直接進入全身循環，因此一般認為，CYP3A 調節作用所造成的影響應該和靜脈注射時相當。
- c) 臨床研究顯示，靜脈注射單劑的 midazolam 之後，最大臨床藥效因 CYP3A 調節作用所產生的變化並不明顯，但藥效持續時間可能會延長，此表現相當符合藥物動力學的原理。不過，長期投予 midazolam 之後，在 CYP3A 抑制的情況下，不僅藥效會增強，藥效持續時間也會延長。

以下所列為靜脈注射投予 midazolam 後所發生之臨床藥物動力學藥物-藥物交互作用的範例。很重要的一點是，任何在體外試驗或體內試驗中顯示具有 CYP3A 調節作用的藥物都可能會改變 midazolam 的血中濃度，繼而改變其藥效。如果所論及的併用藥物並無任何和靜脈注射之 midazolam 併用的相關資料，在此將會列出包括來自口服 midazolam 之臨

床藥物-藥物交互作用研究的資料。不過，如上所述，注射投予之 midazolam 的血中濃度變化程度預期要比口服投予時小。

### 對 CYP3A 具抑制作用的藥物

#### Azole 類抗黴菌劑

- Ketoconazole 會使靜脈注射之 midazolam 的血中濃度升高 5 倍，並使其最終半衰期延長 3 倍左右。若要合併使用注射給藥的 midazolam 與強效 CYP3A 抑制劑 ketoconazole，則應在加護病房(ICU)或相似設備下使用，以確保密切之臨床監測，並且在發生呼吸抑制及/或鎮靜作用延長時給予適當醫療措施。應考慮分開給藥及調整劑量，特別是在給予超過一劑靜脈注射之 midazolam 時。
- Fluconazole 與 itraconazole 都會使靜脈注射之 midazolam 的血中濃度升高 2-3 倍，且 itraconazole 與 fluconazole 分別會使其最終半衰期延長 2.4 倍及 1.5 倍。
- Posaconazole 會使靜脈注射之 midazolam 的血中濃度升高 2 倍左右。

#### 巨環素類抗生素

- Erythromycin 會使靜脈注射之 midazolam 的血中濃度升高約 1.6-2 倍，並使 midazolam 的最終半衰期延長 1.5-1.8 倍。
- Clarithromycin 會使 midazolam 的血中濃度升高達 2.5 倍，並使其最終半衰期延長 1.5-2 倍。

#### 其它來自口服 midazolam 研究的資料

- Roxithromycin：Roxithromycin 對 midazolam 之藥物動力學的影響要比 erythromycin 和 clarithromycin 小。口服投予之後，midazolam 的血中濃度會升高 50% 左右，而 erythromycin 與 clarithromycin 則分別會使 midazolam 的血中濃度會升高 4.4 倍及 2.6 倍。Roxithromycin 對 midazolam 的最終半衰期只會產生約 30% 的輕度影響，這表示其對靜脈注射之 midazolam 的影響可能更小。

#### HIV 蛋白酶抑制劑

- Saquinavir 与其它 HIV 蛋白酶抑制劑：和以 ritonavir 促進之 lopinavir 合併投予時，靜脈注射之 midazolam 的血中濃度會升高 5.4 倍，且最終半衰期也有相似的增加。若要合併使用注射給藥的 midazolam 與 HIV 蛋白酶抑制劑，則治療設備要遵照上述 azole 類抗黴菌製劑中 ketoconazole 部分。

#### 組織胺接受器 2 拮抗劑

- Cimetidine 會使 midazolam 的穩定狀態血中濃度會升高 26%。

#### 鈣離子通道阻斷劑

- Diltiazem：單劑的 diltiazem 會使靜脈注射之 midazolam 的血中濃度升高約 25%，並使其最終半衰期延長 43% 左右。

#### 其它來自口服 midazolam 的資料

- Verapamil/diltiazem 分別會使口服 midazolam 的血中濃度升高 3 倍及 4 倍。Midazolam 的最終半衰期也會分別延長 41% 及 49%。

#### 各種不同藥物/草藥

- Atorvastatin 會使靜脈注射之 midazolam 的血中濃度較對照組升高約 1.4 倍。

#### 其它來自口服 midazolam 的資料

- Fluvoxamine 會使口服 midazolam 的血中濃度略為升高(28%)，並使其最終半衰期延長為兩倍。
- Nefazodone 會使口服 midazolam 的血中濃度升高 4.6 倍，並使其最終半衰期延長 1.6 倍。
- Aprepitant 會以劑量相關的模式升高口服 midazolam 的血中濃度，在投予 80 毫克/日的劑量之後，口服 midazolam 的血中濃度會升高約 3.3 倍，且終端半衰期會延長約 2 倍。
- Chlorzoxazone 會降低經由 CYP3A 生成之代謝物  $\alpha$ -hydroxymidazolam 相對於 midazolam 的比例，這表示 chlorzoxazone 對 CYP3A 具有抑制作用。
- Bicalutamide 對口服 midazolam 只會產生輕微的影響，亦即使其血中濃度升高 27%。
- Goldenseal 會使經由 CYP3A 生成之代謝物  $\alpha$ -hydroxymidazolam 相對於 midazolam 的比例降低約 40%，這表示 goldenseal 對 CYP3A 具有抑制作用。

#### **對 CYP3A 具誘導作用的藥物**

- Rifampicin：在連續 7 天一天投予一次 rifampicin 600 毫克之後，會使靜脈注射之 midazolam 的血中濃度降低約 60%，並使其最終半衰期縮短 50-60%。

#### 其它獲自口服 midazolam 研究的資料

- Carbamazepine/phenytoin：重複投予 carbamazepine 或 phenytoin 會使口服 midazolam 的血中濃度降低近 90%，並使其最終半衰期縮短約 60%。
- Efavirenz 會使經由 CYP3A 所生成之代謝物  $\alpha$ -hydroxymidazolam 相對於 midazolam 的比例升高 5 倍，這也證實其對 CYP3A 具有誘導作用。

#### 草藥與食物

- 紫錐菊根(Echinacea purpurea root) 萃取物會使靜脈注射之 midazolam 的血中濃度降低 20%，並使其半衰期縮短約 42%。
- 貫葉連翹(St John's wort) 會使 midazolam 的血中濃度降低約 20-40%，並使其最終半衰期縮短約 15-17%。

#### 急性蛋白置換作用

- Valproic acid：一篇已發表的文章指出，valproic acid 對 midazolam 的蛋白置換作用乃是一個可能的 DDI 機制。基於方法學的考量，這項研究的臨床關聯極為有限。不過，由於 valproic acid 的治療血中濃度相當高，因此並不能排除其在急性投予的情況下會對 midazolam 產生蛋白置換作用，致使 midazolam 的臨床藥效變得更為明顯。

### **藥效學藥物-藥物交互作用(DDI)**

將 midazolam 和其它鎮靜劑/安眠藥(包括酒精)併用可能會導致鎮靜/安眠作用增強。此類藥物包括鴉片劑/類鴉片劑(用於做為鎮痛劑、止咳劑或替代治療藥物)、抗精神病藥物、其它用於做為抗焦慮劑或安眠藥的 benzodiazepine 類藥物、barbiturate 類藥物、propofol、ketamine、etomidate；鎮靜性抗憂鬱劑、抗組織胺劑、以及中樞作用性抗高血壓藥物。Midazolam 會降低吸入性麻醉劑的最低肺泡濃度(MAC)。

將 midazolam 和任何中樞作用抑制劑(包括酒精)併用時，其對鎮靜作用、呼吸及血液動力學的影響都可能增強，因此應適當監視生命徵象。服用 midazolam 之病患應完全避免攝取酒精(見 2.4.1 一般<警告及注意事項>)。

關於其他中樞神經抑制劑(包括酒精)的警告事項請見 2.7 過量。

脊髓麻醉已證實會提高靜脈注射之 midazolam 的鎮靜作用，因此可能必須降低 midazolam 的劑量。此外，以肌肉注射的方式分別投予 lidocaine 和 bupivacaine 時，鎮靜用之 midazolam 靜脈注射劑的劑量也必須降低。

可提高警覺性/記憶力的藥物(如 AchE 抑制劑 physostigmine)會逆轉 midazolam 的安眠作用。同樣地，250 毫克的咖啡因也會局部逆轉 midazolam 的鎮靜作用。

## **2.5 特殊族群**

### **2.5.1 懷孕**

目前未有足夠的數據以評估 midazolam 用於懷孕之安全性。除非沒有更安全的代替方法，否則懷孕期間應避免使用 benzodiazepines。在懷孕的最後三個月給予 midazolam 或分娩期間給予高劑量，有報告指出胎兒的心跳不規則、新生兒出現肌張力過弱、吸吮力不足、體溫過低和中度呼吸抑制等作用。再者，母體若於懷孕後期階段長期接受 benzodiazepines，嬰兒可能會發展出生理依賴性，且在產後期間也可能發展出戒斷症狀的危險性。

### **2.5.2 授乳母親**

Midazolam 會少量分泌於乳汁中，所以建議授乳母親應在服用 midazolam 24 小時內停止授乳。

### **2.5.3 小兒之使用**

參見第 2.2 用法用量與 2.4 警告及注意事項。

- 對早產新生兒、足月新生兒、以及體重不足 15 公斤的幼兒，不建議採用濃度超過 1 毫克/毫升的 midazolam 溶液。此時應將較高的濃度稀釋成 1 毫克/毫升。
- 對 6 個月大以下的小兒病患，除非是在 ICU 中，否則並不建議採用靜脈注射及直腸投予的方式給藥，因為他們很容易發生氣道阻塞與換氣不足的現象。
- Dormicum<sup>®</sup>並不適用於兒童的麻醉誘導或做為兒童進行合併麻醉時的鎮靜劑成分，因為可供參考的資料相當有限。

#### 2.5.4 老年人之使用

對≥60 歲的老年病患必須採用較低的劑量，並應持續監視是否出現生命維持功能改變的早期徵兆(參見 2.2.用法用量與 2.4 警告及注意事項)。

#### 2.5.5 腎功能受損

在腎功能受損的患者中，未結合之 midazolam 的藥物動力學和健康志願者大致相同。

不過，在慢性腎病患者中，目前已證實會出現 $\alpha$ -hydroxymidazolam 蓄積的現象，這可能會促進 midazolam 的臨床作用，繼而導致鎮靜作用的持續時間延長。

表1 停止輸注 midazolam 之後至恢復清醒所需的時間(小時)

	患者數	至恢復清醒所需的時間(分)	
		平均值±標準差	範圍
所有患者	37	27.8±37.2	0-140
未併有腎功能或肝功能障礙的患者	24	13.6±16.4	0-58
併有腎功能障礙但未併有肝功能障礙的患者	9	44.6±42.5	2-120
併有腎衰竭及肝病的患者	2	-	124-140

#### 2.5.6 肝功能受損

肝功能受損會降低靜脈注射 midazolam 的清除率，進而增長最終半衰期，因此，臨床效果可能會增強或延長。可能須降低 midazolam 劑量，並適當監控生命跡象（見 2.2 用法用量與 2.4 警告及注意事項）。

### 2.6 不良反應

#### 2.6.1 上市後經驗

當使用 Dormicum<sup>®</sup>注射劑，下列不良反應的發生曾被報導過：

**免疫系統疾病：**一般過敏反應（皮膚反應、心血管反應、支氣管痙攣）、過敏性休克。

**精神疾病：**混亂狀態、欣快感、幻覺。

非常規性反應 (paradoxical reactions) 如激動、不自主運動(包括強直/陣攣性痙攣及肌肉震顫)、過度活動、產生敵意、激怒反應、攻擊性、陣發性興奮及攻擊，都曾出現在使用 Dormicum®的報告中，特別是孩童及老年人。

### 依賴性

Dormicum®的使用 - 即使是在治療劑量內 - 也可能導致生理依賴性。在長時間靜脈給藥後，若停止用藥，特別是突然間斷，很可能會伴隨戒斷症狀的產生，包括戒斷性痙攣。

**神經系統疾病：**鎮靜時間過長、警覺性降低、頭痛、暈眩、運動失調、手術後鎮靜、順行性健忘，這些作用的發作時間長短與給予的劑量是直接相關的。在療程結束時可能仍有順行性有健忘的現象，且在個別病例中也有健忘時間延長的報告。

有報告指出早產兒或新生兒有痙攣現象發生。

**心臟性失調：**有少數發生嚴重心臟呼吸性副作用的病例，包括心臟停止、低血壓、心跳過低、血管擴張。這類致命性作用較常發生在 60 歲以上，及已有呼吸功能不足或心臟功能受損的病患，特別是注射太快或使用高劑量時 (見 2.4 警告及注意事項)。

**呼吸性疾病：**有少數發生嚴重心臟呼吸性副作用的病例，包括呼吸抑制、窒息、呼吸停止、呼吸困難、喉痙攣。這類致命性作用較常發生在 60 歲以上，及已有呼吸功能不足或心臟功能受損的病患，特別是注射太快或使用高劑量時 (見 2.4 警告及注意事項)。打嗝 (hiccup)。

**胃腸系統疾病：**噁心、嘔吐、便秘、口乾。

**皮膚和四肢：**皮疹、蕁麻疹、搔癢。

**一般及使用部位疾病：**注射部位的發紅及疼痛現象、血栓靜脈炎、栓塞。

**受傷、中毒及過程中併發症：**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，其風險會較高。

## 2.7 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 Dormicum®的情況下，其過量很少是具生命威脅性的，但可能導致反射消失、窒息、低血壓、心臟呼吸抑制及少數昏迷的現象。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，特別是老年病患。對併有呼吸疾病的患者，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

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

若是口服的話，應使用適當之方法來預防藥品進一步之吸收，如：在 1-2 小時內以活性炭治療。若投予活性炭時，對有嗜睡現象的患者，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 CNS 抑制的情形很嚴重，可考慮使用 flumazenil (安易醒<sup>®</sup>)，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做法。由於 flumazenil 的半衰期很短(約 1 小時)，因此，使用此藥的患者必須持續接受監視到其作用逐漸消失之後為止。Flumazenil 和會降低癲癇發作閾值的藥物(如三環抗憂鬱劑)併用時應特別小心。關於正確使用此藥的進一步說明，請參閱 flumazenil (安易醒<sup>®</sup>)處方資訊。

### 3. 藥理特性及療效

#### 3.1 藥效學特性

##### 3.1.1 作用機轉

Dormicum<sup>®</sup>之主成份 midazolam 屬於 imidazobenzodiazepine 衍生物，其自由基為親脂性，對水的溶解度低。

在 imidazobenzodiazepine 環狀結構之第二個位置上的鹼性氮，可使 Dormicum<sup>®</sup>之活性成份，與酸結合成水溶性鹽基。

Midazolam 藥理作用之特色為作用迅速，因能快速代謝轉換。更由於其毒性低，使 midazolam 具有較寬廣之治療範圍。

Dormicum<sup>®</sup>有快速之鎮靜作用與明顯之睡眠誘導效果。並具有抗焦慮、抗痙攣及肌肉鬆弛作用。

靜脈或肌肉注射後，短期內會產生順行性健忘(病患無法記起在該化合物之作用高峰時所發生的事件)。

#### 3.2 藥物動力學特性

##### 3.2.1 吸收

###### 肌肉注射給藥之吸收

Midazolam 能迅速且完全地被肌肉組織吸收，且在 30 分鐘內可達到最高血中濃度。肌肉注射後，絕對生體可用率超過 90%。

###### 直腸給藥之吸收

Midazolam 在直腸給藥後迅速被吸收，約 30 分鐘達到最高血中濃度，其絕對生體可用率約 50%。

##### 3.2.2 分佈

Midazolam 經靜脈注射後，由血中濃度對時間之曲線可看出一或兩個明顯的分佈期。在穩定狀態下分佈體積為 0.7-1.2 公升/公斤。與血漿蛋白質結合率為 96-98%，其主要為白

蛋白。Midazolam 會緩慢且少量地進入腦脊髓液。在人體中，顯示 midazolam 會緩慢通過胎盤且進入胎體循環。乳汁中可發現少量的 midazolam。

### 3.2.3 代謝

Midazolam 幾乎完全經由生物轉化被排除。Midazolam 利用 cytochrome P450 3A4 同酶素氫氧化，尿液和血漿主要的代謝物是 $\alpha$ -hydroxymidazolam。 $\alpha$ -hydroxymidazolam 的血漿濃度是原藥的 12%。 $\alpha$ -hydroxymidazolam 具藥理活性，但對靜脈注射 midazolam 作用僅有少量的貢獻(約 10%)。目前沒有證據顯示 midazolam 的氧化代謝物中有遺傳學的同質異構物存在。

### 3.2.4 排除

健康受試者之排除半衰期為 1.5-2.5 小時，血中清除率為 300-500 毫升/分鐘。Midazolam 主要係經由腎臟途徑排出體外：有 60-80% 的劑量會以與 glucuro 結合之 $\alpha$ -hydroxymidazolam 的型式經由尿液排除。只有不到 1% 的劑量會以未改變之原形藥物的型式出現於尿液中。此代謝物的排除半衰期不到 1 小時。

當靜脈輸注 midazolam，其排除動力學與 bolus 注射時並無不同。

### 3.2.5 特殊族群之藥物動力學

#### 老年人

60 歲以上成人之排除半衰期可能延長四倍（見 2.4.1.一般（警告及注意事項）和 2.5.4 老年人之使用）。

#### 孩童

在孩童的直腸吸收速率相似於成人，但生體可用率比較低（5-18%）。然而，在靜脈注射和直腸給藥後，3-10 歲孩童的排除半衰期比成人（1-1.5 小時）的短，此差異與孩童有較快的代謝清除率具一致性（見 2.4.1.一般（警告及注意事項）和 2.5.3 小兒之使用）。

#### 新生兒

可能由於肝臟未發育成熟，早產兒和足月新生兒的排除半衰期平均為 6-12 小時且其清除率降低(見 2.4.1 一般（警告及注意事項）)。

#### 肥胖

在肥胖患者體內的平均半衰期要比非肥胖患者長(各為 8.4 與 2.7 小時)。這是因為依總體重修正後的分佈體積增加了約 50% 的緣故。肥胖患者與非肥胖患者的清除率並無明顯差異。

#### 肝受損病患

肝硬化病人相較於健康志願者，其排除半衰期可能較長，且清除率較小(見 2.4.1 一般（警告及注意事項）)。

#### 腎受損病患

慢性腎衰期病人的排除半衰期相似於健康志願者（見 2.4.1.一般（警告及注意事項）和 2.5.3 小兒和 2.5.5 腎功能受損）。

### **重症病患**

重症病患之 midazolam 的排除半衰期延長（見 2.4.1 一般（警告及注意事項））。

### **心臟功能不足病患**

充血性心衰竭病人的排除半衰期較健康志願者長（見 2.4.1 一般（警告及注意事項））。

## **4. 藥劑特性**

### **4.1 儲存**

本品在超過包裝上所標示的有效日期(EXP)之後即不可再使用。

請將安瓿留置於外盒內，以避免光線照射。

冷凍後可能會出現沉澱物，此沉澱物在溫度回升至室溫並充分搖動後便會完全溶解。

### **4.2 使用、操作及處置方面的特殊指示**

不可以 Macrodex 6% 之 Dextrose 溶液稀釋 Dormicum® 安瓿溶液。

Dormicum® 安瓿溶液不可與鹼性溶液混合。Midazolam 會在 sodium bicarbonate 內沉澱。

Dormicum® 安瓿溶液可用 0.9% 氯化鈉、5% 及 10% 葡萄糖，5% 聚左旋糖(levulose)、林格爾溶液(Ringer's solution)及 Hartmann's 溶液稀釋，混合比例為每 100-1000 毫升的輸注溶液中，含 15 毫克之 midazolam。這些溶液可在室溫下保持物理及化學穩定性達 24 小時或於 5 °C 下維持 3 天。

為避免和其它溶液發生可能的不相容反應，除了以上所提及的溶液之外，Dormicum® 安瓿溶液不可和其它溶液混合使用。

從微生物學的觀點來看，本品應立即使用。若未立即使用，在使用之前，使用者應注意使用中的貯存時間與貯存狀態，通常在 2-8°C 的溫度下不可存放超過 24 小時，除非已在控制良好且確定無菌的狀態下完成稀釋。

Dormicum® 安瓿僅供單次使用。任何未用完的溶液都應予以拋棄。

使用前應目視檢查溶液。只有不含微粒異物的澄清溶液才可使用。

### **直腸投予**

安瓿溶液的直腸投予乃是利用一種固定於針筒末端的塑膠送藥裝置來進行的。如果準備投予的藥量太少，可用水將總體積加至 10 毫升。

### 4.3 包裝

Ampoules 5 毫克/5 毫升

衛署藥輸字第 019456 號

Ampoules 5 毫克/1 毫升，15 毫克/3 毫升，50 毫克/10 毫升

衛署藥輸字第 019457 號

100 支以下安瓿裝

藥品應置於兒童不易取得之處

本藥限由醫師使用

2012 年 09 月

Ref: CDS 5.0

10.12-DOR-3-B-01

藥 商：羅氏大藥廠股份有限公司

地 址：台北市民生東路 3 段 134 號 9 樓

電 話：02-2715-3111

製造廠：Cenexi SAS.

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

許可證持有者：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

許可證持有者地址：Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland.

“導眠靜”和“Dormicum”註冊商標係由瑞士商赫夫門羅氏藥廠股份有限公司授權羅氏大藥廠股份有限公司使用。