

核准日期：2008年09月12日

修改日期：2010年05月04日

2012年08月13日

2013年01月17日

2014年9月16日

2015年6月23日

2017年04月01日

2019年01月11日

# 马来酸咪达唑仑片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

## 【药品名称】

通用名称：马来酸咪达唑仑片

商品名称：多美康<sup>®</sup>（Dormicum<sup>®</sup>）

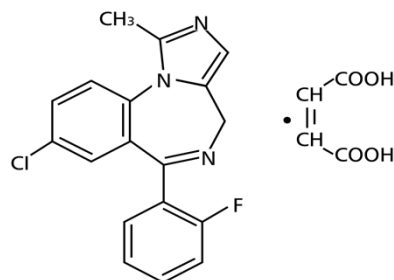
英文名称：Midazolam Maleate Tablets

汉语拼音：Malaisuan Midazuolun Pian

## 【成份】

化学名称：8-氯-6-(2-氟苯)-1-甲基-4H-咪唑并(1,5- $\alpha$ )(1,4)苯并二氮杂卓顺丁烯二酸盐。

化学结构式：



分子式：C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>ClFN<sub>3</sub>•C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量：441.86

辅料：本品含有无水乳糖

## 【性状】

本品为异形薄膜包衣片，除去包衣后显白色。

### 【适应症】

睡眠障碍，失眠，特别适用于入睡困难者、手术或诊断性操作前用药。

### 【规格】

15 mg（以咪达唑仑计）。

### 【用法用量】

疗程应尽量短，通常为数天至两周，最长不得超过两周。应根据个体情况逐渐减小剂量，不可突然停药。（见【注意事项】依赖性）

某些病例的用药周期可能需要超过最长疗程，对这些患者应在用药前对患者的病情进行再评估。因起效快，患者必须在就寝前即刻用水吞服本品。如果患者服药后可保证至少7~8个小时不受干扰的睡眠，则可在一天内的任何时间服用本品。

#### *标准剂量*

成人7.5~15mg。

治疗应从最低推荐剂量开始，不应超过最大剂量，因为这将增加发生中枢神经系统不良事件的风险，可能包括临床相关的呼吸和心血管抑制。

#### *术前用药*

须在手术前30~60分钟口服本品15mg。

### 特殊剂量

#### *老年人和衰弱患者*

对于老年人和衰弱患者，推荐剂量是7.5mg。

在老年患者中本品表现出较强的镇静效应，因此也可能增加发生心脏和呼吸功能抑制的风险。老年患者应慎用本品，如有必要，应考虑减量。

#### *肝功能不全患者*

重度肝功能不全患者不应接受本品治疗（见【禁忌】）。轻度至中度肝功能不全患者，应考虑最低可能剂量，但不应超过7.5mg（见【药代动力学】特殊人群药代动力学）。

#### *肾功能不全患者*

在重度肾功能不全患者体内，本品可能导致更显著、持续时间更长的镇静作用，可能包括临床相关的呼吸和心血管抑制。因此在这类患者中使用本品应非常谨慎，应滴定给药，以达到所需的效果。应该考虑最低剂量，但不应超过7.5mg（见【药代动力学】特殊人群药代动力学）。

### 【不良反应】

免疫系统异常：易感个体可能发生超敏反应和血管性水肿。

精神异常：意识模糊状态，定向力障碍，情感和情绪障碍。这些现象主要出现在治疗开始阶段，通常在多次用药后消失。偶见性欲改变。

抑郁：原有的抑郁症状可能会在苯二氮卓类药物使用期间表现出来。已知会发生反常反应，如躁动、激动、活动过度、紧张、焦虑、易激惹、攻击性、愤怒、噩梦、做梦异常、幻觉、行为失当和其他行为上的不良反应。如出现这类情况，应停药。老年人更易发生这类反应。

依赖性：使用本品（即使在治疗剂量）可能产生生理依赖性：突然停止治疗可能产生戒断症状或反弹现象，包括反弹性失眠、情绪变化、焦虑和躁动（见【注意事项】）。也可能产生心理依赖性。在多种药物滥用者中有滥用本品的报道。

神经系统异常：白天嗜睡、头痛、头晕、警觉性下降、共济失调。这些现象主要发生在治疗开始阶段，通常在多次用药后消失。作为术前用药时，本品可能引起术后镇静作用。在治疗剂量下可能发生顺行性遗忘，高剂量下风险增加。遗忘效应可能引起不当行为（见【注意事项】）。

眼部疾病：复视。这一现象主要发生在治疗开始阶段，通常在多次用药后消失。

胃肠系统异常：偶有胃肠道紊乱的报道。

皮肤和皮下组织异常：偶有皮肤反应的报道。

各种肌肉骨骼和结缔组织异常：肌无力。这一现象主要发生在治疗开始阶段，通常在多次用药后消失。

全身性疾病及给药部位各种反应：疲乏。这一现象主要发生在治疗开始阶段，通常在多次用药后消失。

各类损伤、中毒和手术并发症：有使用苯二氮卓类药物的患者中跌倒和骨折的报道。在同时服用镇静药（包括酒精饮料）的患者和老年患者中风险增加。

呼吸系统异常：曾有呼吸抑制的报道。

心脏异常：曾有心力衰竭包括心脏停搏的报道。

## 【禁忌】

**本品禁止用于如下患者：**

- 严重呼吸功能不全患者；
- 严重肝功能不全患者（由于可导致肝性脑病，苯二氮卓类药物不适合用于重度肝损害患者的治疗）；
- 睡眠呼吸暂停综合征患者；
- 儿童；
- 已知对苯二氮卓类药物或其制剂中辅料过敏者；
- 重症肌无力患者；
- 本品不得用于非常强效CYP3A诱导剂或抑制剂合并治疗的患者（合并使用酮康唑、伊

曲康唑、伏立康唑或HIV蛋白酶抑制剂（包括利托那韦增强剂），以及与HCV蛋白酶抑制剂波普瑞韦和特拉匹韦合并治疗的患者（见【药物相互作用】）。

## 【注意事项】

### *耐受性*

在重复使用数周后，短效苯二氮卓类药物的催眠效果可能有所减弱。

### *疗程*

苯二氮卓类安眠药的疗程应尽可能短（见【用法用量】），不应超过2周。应根据个体情况逐渐减小剂量。如需延长治疗时间，应事先对患者的病情进行再评估。

### *反弹性失眠*

停用本品后，可能会出现失眠，并且可能比治疗开始前更严重（“反弹性失眠”）。反弹性失眠是一种短暂性综合征，可能伴随情绪变化、焦虑和躁动。骤然中断治疗后产生反弹性失眠的风险更大，因此建议本品减量应逐渐进行（见【注意事项】药物滥用和依赖性）。

### *遗忘*

本品可能引起顺行性遗忘，最易发生在服药后最初数小时内。因此为了降低该风险，病人应保证能够有7~8小时不间断的睡眠（见【不良反应】）。

### *残留效应*

只要本品的口服剂量不超过15mg/天，且患者在服药后能保证有至少7~8小时不间断的睡眠，则标准患者口服本品后不会出现残留效应。这一点已经被采用敏感的药理学方法所观察到的临床结果证实。

### *精神类及反常药物反应*

已知使用苯二氮卓类药物会发生反常反应，如躁动、激动、易激惹、攻击性，焦虑以及较为罕见的妄想、愤怒、噩梦、幻觉、精神病、行为失当和其他行为上的不良反应。一旦发生这类反应，应停止用药。

这类反应更容易在老年患者中发生。

### *特殊患者人群*

在老年患者和/或衰弱患者以及呼吸或心血管功能不全患者中，推荐剂量为7.5mg。这类患者可能对咪达唑仑样心脏-呼吸功能抑制的临床副作用更敏感，因此这类患者使用本品应非常谨慎，如有必要应考虑降低剂量（见【用法用量】特殊剂量）。

肝功能不全患者和/或肾功能不全患者的剂量指导见【用法用量】特殊剂量。

不推荐将苯二氮卓类药物作为精神性疾病的主要治疗药品。苯二氮卓类药物不应单独用于抑郁症治疗或者与抑郁相关的焦虑症的治疗，因为在这些病人中可发生自杀现象。

### *合并使用酒精/中枢神经系统镇静剂*

本品应避免与酒精/中枢神经系统镇静剂同时使用。这类合并用药有可能加强本品的临床

效应，可能引起可能导致昏迷或死亡的深度镇静、临床相关的呼吸和/或心血管抑制（见【药物相互作用】）。

#### *酒精或药物滥用史*

本品应避免用于有酒精或药物滥用史的患者。

#### *与改变CYP3A活性的药物联用*

患者合并使用对CYP3A活性具有抑制或诱导作用的药物，其咪达唑仑药代动力学发生改变。因此临床效应和不良反应可能分别被增强或削弱（见【药物相互作用】）。

#### *乳糖不耐受*

本品禁用于患有罕见的遗传性半乳糖不耐受、Lapp乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者。

#### *依赖性*

使用本品可能产生生理和心理上的依赖。依赖性风险随给药剂量的增加和治疗时间的延长而增加；在具有酒精或药物滥用史的患者中风险更大。

#### *戒断*

戒断症状包括头痛、腹泻、肌肉疼痛、极度焦虑、紧张，躁动、意识模糊和易激惹。严重时可能出现以下症状：失实感、人格解体、听觉过敏、麻木和手足刺痛感，对光、噪声和身体接触敏感，幻觉或惊厥。

突然停药后发生戒断现象/反弹性失眠的风险较高，因此建议药物剂量的减少应逐渐进行（见【用法用量】和【注意事项】）。

#### *驾驶和机械操作能力*

镇静、遗忘、注意力不集中和肌肉功能受损对驾驶和机械操作能力会产生不良影响。在接受本品治疗前，应提醒患者在完全恢复前不得驾驶机动车或进行机械操作。应该由医生决定重新进行这些操作的时间。

如果睡眠时间不足或摄入酒精，警觉性下降的可能性会增加（见【药物相互作用】）。

严禁用于食品和饲料加工。

### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

#### **孕妇**

目前尚无足够的咪达唑仑用于孕妇的安全性数据。除非无更安全的选择，否则应避免在孕期使用苯二氮卓类药物。

应告知患者妊娠前三个月期间服用苯二氮卓类药物会增加先天性畸形的风险。

如果给育龄妇女使用该药物，应告知患者如果她打算或怀疑已怀孕时，需告知医生停止使用该药物。

据报道，妊娠期的最后三个月之内使用咪达唑仑或在分娩期间使用大剂量咪达唑仑可导致

胎心不齐、新生儿肌张力减退、吸吮力差、体温过低和中度呼吸抑制。

此外，在怀孕后期长期服用苯二氮卓类药物的妇女分娩的婴儿可能形成生理依赖性，而且可能在出生后出现戒断症状。

### **哺乳期妇女**

由于咪达唑仑能够进入乳汁，哺乳期妇女不应服用本品。

### **【儿童用药】**

儿童禁用（见【禁忌】）。

### **【老年用药】**

老年人用药时应注意监测血压、心肺功能，以低剂量为宜（见【用法用量】和【注意事项】）。

### **【药物相互作用】**

#### ***药代动力学药物相互作用（见【禁忌】和【注意事项】）***

咪达唑仑几乎全部通过细胞色素P450 3A（CYP3A4和CYP3A5）代谢。CYP3A的抑制剂和诱导剂可能增高或降低其血药浓度，因而影响咪达唑仑的药效学作用。尚未证实，除调节CYP3A活性机制外，存在其他与咪达唑仑有临床意义药代动力学相互作用的来源。咪达唑仑对于其他药物的药代动力学影响尚未明确。

与CYP3A抑制剂合用时，口服咪达唑仑的临床作用增强，作用持续时间延长，因此需要减量。反之，与CYP3A诱导剂合用时，口服咪达唑仑的临床作用减弱，作用持续时间缩短，因此需要加量。

在使用CYP3A调节剂后，如果发生CYP3A诱导作用或不可逆的抑制作用（称为基于抑制作用的机制），对咪达唑仑药代动力学的影响可能会持续数日到数周。基于机制CYP3A抑制剂的示例包括抗菌类药物（如克拉霉素、红霉素、异烟肼），抗逆转录病毒药物（如，利托那韦等HIV蛋白酶抑制剂，包括利托那韦增强蛋白酶抑制剂；地拉夫定），钙通道阻滞剂（如维拉帕米、地尔硫卓），酪氨酸激酶抑制剂（如伊马替尼，拉帕替尼，艾代拉里斯，或雌激素受体调节剂雷洛昔芬）。

乙炔雌二醇与甲基炔诺酮或乙二烯酮合并用药，咪达唑仑的暴露水平无临床显著程度的改变。

#### **抑制CYP3A的药物**

#### ***CYP3A抑制剂的分类***

CYP3A抑制剂可以根据其抑制作用的强度以及与口服咪达唑仑合并用药时改变临床作用的重要性分类：

- **非常强效抑制剂**：咪达唑仑曲线下面积（AUC）升高>10倍。此类药物包括如酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、HIV蛋白酶抑制剂，包括利托那韦增强的蛋白酶抑制剂。

**口服咪达唑仑禁止与非常强效的CYP3A抑制剂合并用药**（见【禁忌】）。

- **强效抑制剂**：咪达唑仑AUC升高5~10倍。此类药物包括如高剂量克拉霉素，酪氨酸激酶抑制剂（如艾代拉里斯）和HCV蛋白酶抑制剂波普瑞韦和特拉匹韦

口服咪达唑仑禁止与波普瑞韦和特拉匹韦合并用药（见【禁忌】）。

- **中效抑制剂**：咪达唑仑AUC升高2~5倍。此类药物包括氟康唑、泰利霉素、红霉素、地尔硫卓、维拉帕米、奈法唑酮、NK1受体拮抗剂、(阿瑞匹坦、奈妥匹坦、卡索匹坦)、tabimoreline、泊沙康唑。

考虑到可能会增加咪达唑仑的不良反应，咪达唑仑与强效或中效CYP3A抑制剂合并用药时，需仔细评估患者的状况。

- **弱效抑制剂**：咪达唑仑AUC升高1.25~2倍。以下药物和草药属于此类：如芬太尼、罗红霉素、西米替丁、雷尼替丁、氟伏沙明、比卡鲁胺、丙哌维林、依维莫司、环孢菌素、西美瑞韦、葡萄柚汁、紫松果菊、也包含在白毛茛中的黄连素。

咪达唑仑与CYP3A弱效抑制剂合并用药通常不会导致咪达唑仑临床作用的相关改变。

#### 诱导CYP3A的药物

如果患者接受咪达唑仑与CYP3A诱导剂合并用药，可能需要增加咪达唑仑的剂量，特别是当咪达唑仑与CYP3A强效诱导剂合并用药时。CYP3A强效诱导剂（AUC下降80%）包括：如利福平、卡马西平、苯妥英、恩扎鲁胺和米托坦具有持久的CYP3A4诱导作用。CYP3A中效诱导剂（AUC下降50%-80%）包括圣约翰草，弱效诱导剂（AUC下降20%-50%）包括依非韦仑，氧异安定，替卡格雷，维罗非尼，槲皮黄素和人参。

#### 药理学药物相互作用

咪达唑仑与其他镇静剂/催眠剂，包括酒精同时服用可能会导致镇静/催眠作用增强。示例包括阿片制剂/类罂粟碱（当其作为镇痛药、镇咳药或替代疗法使用时）、抗精神病药物、作为抗焦虑药或催眠药使用的其他苯二氮卓类、巴比妥类、丙泊酚、氯胺酮、依托咪酯；镇静类抗抑郁药，抗组胺类药物和中枢降压药。咪达唑仑使吸入麻醉剂的最低肺泡浓度（MAC）降低。

咪达唑仑与包括酒精在内的任何中枢抑制剂合用时，可能增强如镇静和心脏-呼吸功能抑制等副作用。在使用咪达唑仑的患者应避免摄入酒精（见【注意事项】）。

其他中枢神经系统抑制剂（包括酒精）的注意事项请参见【药物过量】。

提高警觉性/记忆力的药物，如乙酰胆碱酯酶抑制剂毒扁豆碱可逆转咪达唑仑的催眠作用。与此类似，250mg咖啡因可部分逆转咪达唑仑的镇静作用。

#### 【药物过量】

##### 症状

苯二氮卓类常会引起睡意、共济失调、构音不良和眼球震颤。如果单独用药，本品过量很

少会危及生命，但可能会引起反射消失、呼吸暂停、肌张力低、低血压、心脏呼吸功能抑制，极少数患者可能发生昏迷。如果发生昏迷，一般会持续数小时并可能延长和周期性发作，尤其对于老年患者而言。在患有呼吸系统疾病的患者中呼吸抑制作用更加严重。

苯二氮卓类会增加其他中枢神经抑制剂的作用，包括酒精。

#### *处理*

监测患者的生命体征，根据患者的临床状况采取支持治疗。特别是，患者可能需要针对心脏-呼吸功能抑制作用或中枢神经系统作用的对症治疗。

如果是口服给药，可采取适当方法阻止进一步吸收，比如在给药后1~2小时内使用活性炭。如果采用活性炭，必须对嗜睡患者给予气道保护。如果发生混合性吞食，可考虑洗胃，但是不可作为常规措施。

如果中枢神经系统受到严重抑制，可考虑使用氟马西尼（Anexate<sup>®</sup>），一种苯二氮卓抑制剂。该药物必须在严密监测下使用。氟马西尼的半衰期短（约1小时），因此需要在药效减退后对用药患者进行监测。如同时使用降低癫痫阈值的药物（如三环类抗抑郁药），应用氟马西尼需非常谨慎。关于氟马西尼正确用药的更多信息，请参阅其使用说明书。

### **【药理毒理】**

#### **药理作用**

咪达唑仑具有催眠和镇静作用，其起效快、作用时间短。它还具有抗焦虑、抗惊厥和肌肉松弛作用。咪达唑仑单次和/或多次给药后，对精神运动功能有损伤，但是对血流动力学的影响极小。

苯二氮卓类药物的中枢作用是通过增强抑制性突触的GABA能神经传递而介导的。当存在苯二氮卓类药物时，通过正向变构调节增强了GABA受体对神经递质的亲和力，从而导致释放的GABA对突触后跨膜氯离子通量的作用增强。

#### **毒理研究**

##### **遗传毒性**

咪达唑仑Ames试验、中国仓鼠肺细胞（V79）与人淋巴细胞染色体畸变试验、小鼠微核试验结果均为阴性。

##### **生殖毒性**

大鼠生育力试验中，大鼠静脉注射马来酸咪达唑仑达人静脉注射剂量0.35mg/kg的10倍时，未见对生育力的影响。

##### **致癌性**

小鼠与大鼠掺食法给予马来酸咪达唑仑连续2年，剂量为1、9、80mg/kg/天。高剂量组雌性小鼠可见肝脏肿瘤发生率明显增加。高剂量组雄性大鼠中可见甲状腺滤泡细胞良性肿瘤发生率增加。马来酸咪达唑仑9mg/kg（相当于人剂量0.35mg/kg的25倍）时未见肿瘤发生率增加。



这些肿瘤发生的机制尚不清楚，但这些肿瘤是在长期给药后出现的，而临床上人体通常仅单次用药或数次用药。

## 【药代动力学】

### 吸收

咪达唑仑口服后吸收迅速、完全。

由于首过效应明显，口服咪达唑仑的绝对生物利用度为30%~70%。在口服剂量7.5~20mg范围内，咪达唑仑的药代动力学呈线性。

单次服用本品15mg，血药浓度1小时内达到峰值70~120ng/ml。食物可使咪达唑仑的吸收速率下降，达峰时间延迟约1小时。吸收半衰期为5~20分钟。

### 分布

咪达唑仑在组织中的分布非常迅速，多数情况下分布相不明显，或在口服给药后1~2小时内分布基本完成。稳态时的分布容积为0.7~1.2L/kg。血浆蛋白结合率为96~98%。所结合的血浆蛋白主要是白蛋白。微量的咪达唑仑能缓慢进入脑脊液。在人体中，有证据表明咪达唑仑能缓慢透过胎盘进入胎儿血液循环。人类乳汁中可见少量的咪达唑仑。咪达唑仑不是药物转运蛋白的底物。

### 代谢

咪达唑仑通过生物转化的方式几乎能完全消除。咪达唑仑被细胞色素酶P450，CYP3A同工酶羟基化。同工酶CYP3A4和CYP3A5都积极参与咪达唑仑的肝内氧化代谢的两个关键通道。口服给药后，咪达唑仑代谢对肠道CYP3A和肝脏CYP3A的依赖程度相似。。

咪达唑仑产生两种主要氧化代谢产物：1'-羟基咪达唑仑（也称为 $\alpha$ -羟基咪达唑仑）和4-羟基咪达唑仑。1'-羟基咪达唑仑是尿液和血浆中的主要代谢产物。1'-羟基咪达唑仑的血浆浓度可达母体化合物的30~50%。1'-羟基咪达唑仑具有药理活性，对口服咪达唑仑药理作用的贡献较大（约34%）。

### 排泄

对于健康青年志愿者，消除半衰期为1.5~2.5小时。1'-羟基咪达唑仑的消除半衰期不到1小时；因此在给予咪达唑仑后，前体化合物和主要代谢产物的浓度平行下降；在尿液回收的原型药物不到给药量的1%。60-80%剂量发生葡萄糖苷酸化，以1'-羟基咪达唑仑结合物形式经尿液排泄。每天服药一次，咪达唑仑不会在体内产生蓄积。咪达唑仑重复给药不会诱导产生药物代谢酶。

## 特殊人群药代动力学

### 老年人

与青年男性受试者相比，60岁以上的老年男性受试者中咪达唑仑的清除半衰期显著延长

2.5倍。老年男性受试者中咪达唑仑的总体清除率显著降低，口服片剂的生物利用度显著增加。但是与青年女性受试者相比，老年女性受试者未见明显差异。

#### *肝功能不全患者*

慢性肝病（包括肝硬化晚期）患者中，咪达唑仑的药代动力学有显著改变。特别是与对照组相比，肝硬化患者因肝脏清除率下降，其口服咪达唑仑的清除半衰期延长，绝对生物利用度显著增加。

#### *肾功能不全患者*

在重度肾功能不全患者中，游离咪达唑仑的药代动力学没有改变。但具有轻度药理活性的主要代谢产物1'-羟基咪达唑仑葡萄糖醛酸结合物（经肾脏排泄）会在重度肾功能不全患者体内蓄积。这种蓄积作用可导致镇静作用持续时间延长。因此，该类患者应慎用咪达唑仑口服制剂并应滴定给药，以达到所需的效果（见【用法用量】）。

#### *肥胖患者*

肥胖患者中，咪达唑仑的分布容积增加。因此，与非肥胖患者相比，肥胖患者的咪达唑仑平均清除半衰期更长（分别为5.9小时和2.3小时）。与非肥胖患者相比，肥胖患者口服咪达唑仑片剂的生物利用度没有差异。

### **【贮藏】**

遮光，25°C以下密封保存。

请置于儿童接触不到处。

### **【包装】**

铝塑包装。10片/盒，100片/盒。

### **【有效期】**

60个月

### **【执行标准】**

JM20130002

### **【批准文号】**

进口药品注册证号：H20140591

精神药品进口准许证号：

### **【生产企业】**

公司名称：Roche Pharma (Schweiz) Ltd.

地 址：Schoenmattstrasse 2, 4153 Reinach, Switzerland

生产厂：Productos Roche S.A. de C.V.

地址：Via Isidro Fabela Nte. 1536-B, CP50030 Col. Parque Industrial, Toluca, Mexico

包装厂：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

地址：Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

国内联系方式：

上海罗氏制药有限公司

地址：上海市龙东大道1100号

邮政编码：201203

电话号码：(021) 28922888

传真号码：(021) 50801800

免费咨询电话：800-820-8780

由于说明书更新较快，如需参阅最新批准的中文说明书，请访问罗氏中国网站：  
<http://www.roche.com.cn>