

久裕企業股份有限公司 函

公司地址：新北市中和區中正路 880 號 14 樓之 5

聯絡電話：02-82277999 分機 2203

聯絡人：萬如耘

受文者：醫院/診所/藥局

發文日期：中華民國 112 年 04 月 14 日

發文字號：字第 11204015 號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：新包裝照片/新版仿單

主旨：暉致醫藥藥品 XANAX XR EXTENDED-RELEASE TABLETS 0.5MG (贊安諾持續性藥效錠 0.5 毫克，衛署藥輸字第 021698 號) — 包裝及仿單變更通知。

說明：

一、本公司為暉致醫藥股份有限公司之經銷商。

二、暉致醫藥藥品 XANAX XR EXTENDED-RELEASE TABLETS 0.5MG (贊安諾持續性藥效錠 0.5 毫克) 變更要點如下：

1. 自批號 GK4385、GK4386 起，藥商地址變更為台北市信義區信義路 5 段 7 號 27 樓。
2. 外盒新增 QR code，可連結至 TFDA 網站—藥品許可證。
3. 新仿單版本為 CDS 20181120-4。

三、此次變更係依衛生福利部規定自行辦理更新，是項藥品之成分、健保代碼及健保售價均無改變，敬請惠予繼續使用，不勝感激！

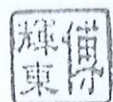
順頌 商祺

正本：醫院/診所/藥局

副本：

久裕企業股份有限公司

負責人：傅輝東



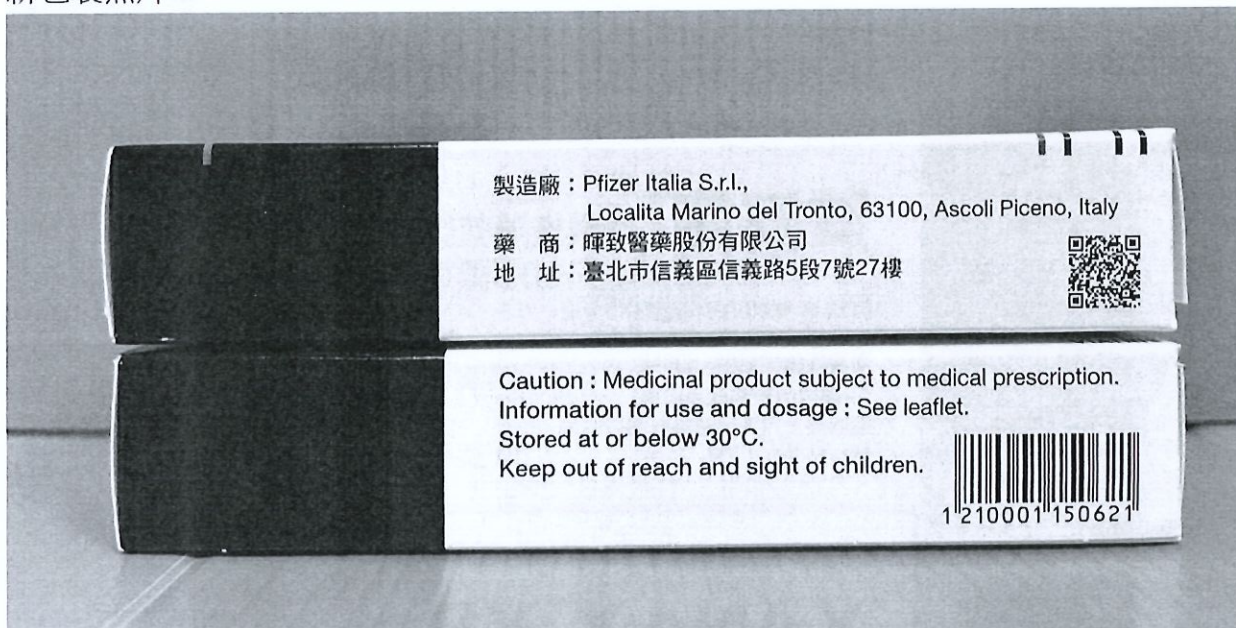
新包裝照片-1



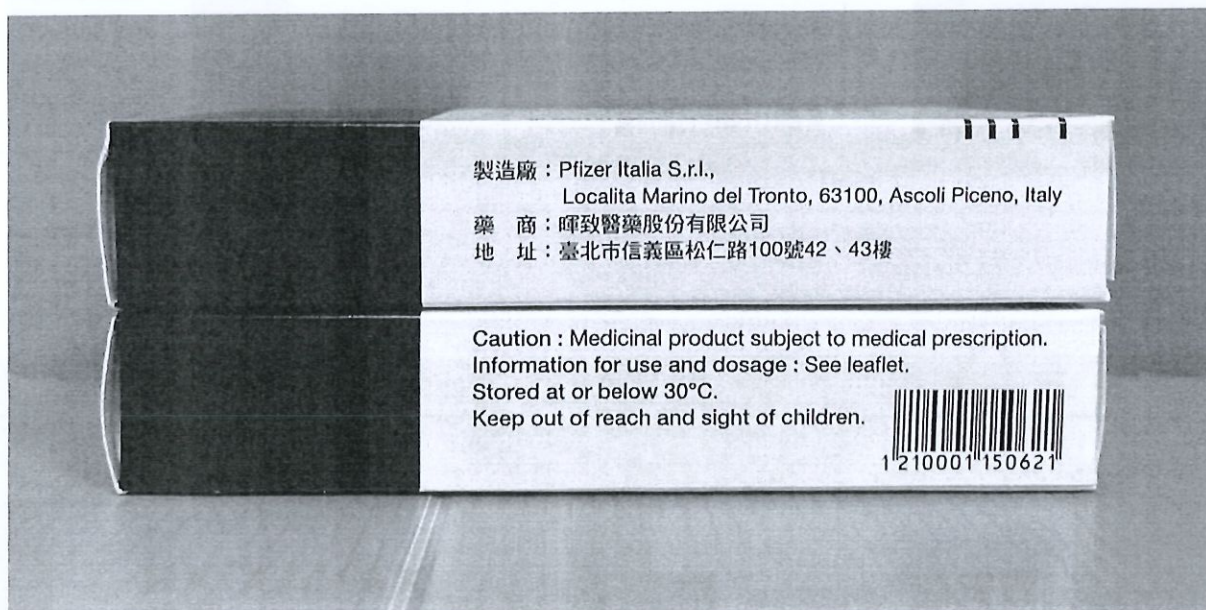
舊包裝照片-1



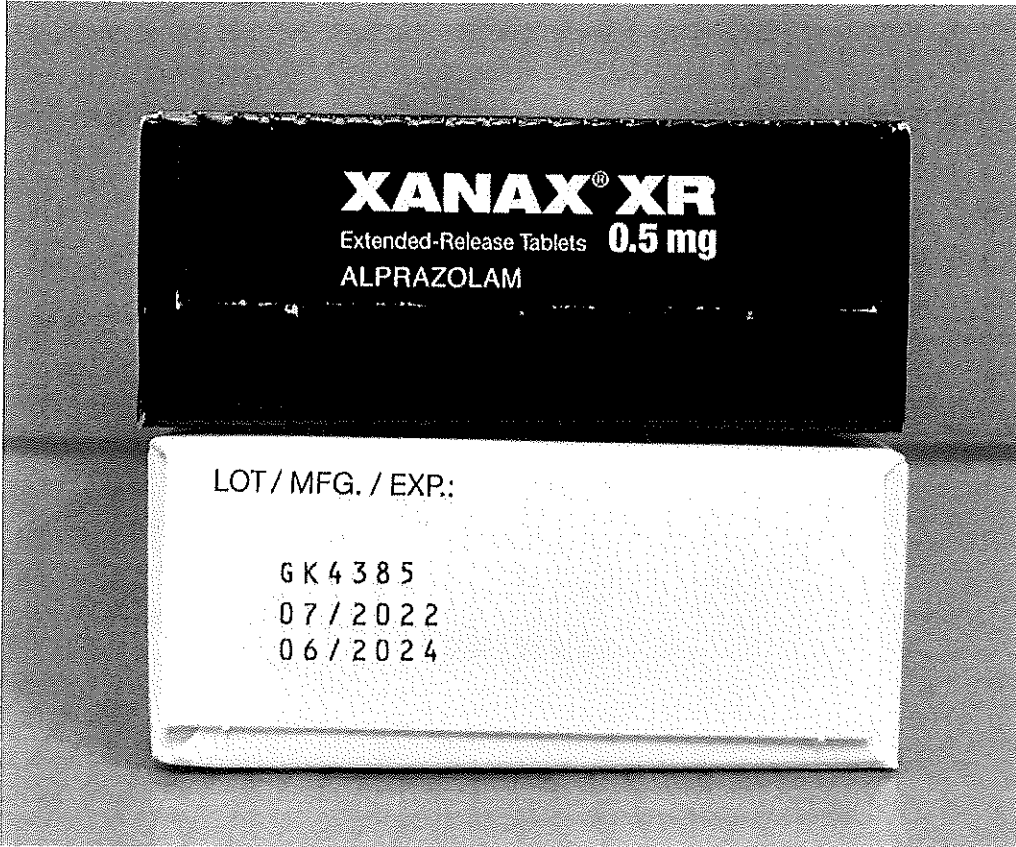
新包裝照片-2



舊包裝照片-2



新包裝照片-3



舊包裝照片-3



贊安諾持續性藥錠 0.5 毫克

Xanax XR Extended-Release Tablets 0.5 mg

0.5 mg 衛署藥輸字第 021698 號

1. 品名
XANAX XR

2. 定性與定量組成

XANAX XR Extended-release Tablets (以下稱持續性藥錠)含 0.5mg alprazolam。

3. 劑型
持續性藥錠。

4. 臨床特性

4.1. 適應症

焦慮狀態，恐慌症。

[說明]

- 焦慮狀態(焦慮性神經症)

出現於焦慮、緊張、激動、失眠、憂鬱、興奮和(或)自主神經系統活性過高等致多種內體主訴之病人之症狀。

- 焦慮-憂鬱混合狀態

此類病人同時出現焦慮和憂鬱兩種症狀。

- 神經性或反應性憂鬱

此類病人主要呈現心情憂鬱或全面性喪失興趣或喜樂，通常存在有焦慮、精神運動激昂、和失眠等症狀，而其它特徵包括食慾障礙，體重改變，內體主訴，認知障礙，體力不濟，無用感或罪惡感，或死亡或自殺念頭。

- 其他疾病引起的焦慮狀態，焦慮-憂鬱混合狀態，或憂鬱，此類疾病例如慢性戒煙或酒類以及功能性疾病或器質性疾病，特別是某些胃腸道、心血管、或皮膚病症。

- 恐慌症相關病症

本品適用於治療合併有或未合併有若干恐懼逃避之恐慌症；阻斷或減輕患有廣場恐懼症伴以恐慌症發作病人的恐慌發作或憂鬱。

本品長期六個月以上用治療焦慮、憂鬱和神經性(反應性)憂鬱引起的焦慮效果尚未經全身性臨床實驗確立，但恐慌相關病症病人曾經使用本品有效治療長達八個月。醫師須定期重行評估個別病人的用藥效果。

4.2. 用法用量

本藥須由醫師處方使用

本品之最適當劑量須依症狀嚴重程度和個別病人的反應決定；需要較高劑量病人，須小心增高劑量以免副作用產生；當需要較高劑量時，在增高劑量之前，須優先增高夜間劑量。一般而言，過去未曾使用過精神方面藥物病人所需劑量比較過去曾經接受過安眠劑、抗憂鬱劑或安眠藥治療病人或有慢性酒精中毒病史病人需要劑量更低。尤其是老人或虛弱病人，應遵守使用最低有效劑量的一般原則，以免發生鎮靜過度或共濟失調。

Alprazolam 持續性藥錠可以每天一次服用，藥錠應整錠吞服，不可咀嚼、咬碎或破壞。

Alprazolam 持續性藥錠用在恐慌症的建議劑量是以恐慌症病人的短期臨床試驗得和，以及介於 Xanax 錠每天三到四次和 Xanax XR 持續性藥錠每天兩次，在正常人體所產生相容的藥物動力學關係；Xanax XR 用在焦慮、憂鬱混合性焦慮-憂鬱，以及老人病人的建議劑量，則是基於 Xanax 錠每天三到四次和 Xanax XR 持續性藥錠每天兩次，所得的相容性藥物動力學關係。

當相同劑量的，每天三到四次的 Xanax 錠和每天兩次的 Xanax XR 持續性藥錠，Xanax XR 所獲致的穩定狀態血漿濃度，落在介於穩定狀態濃度至由 Xanax 所達到的血漿濃度值之間。所吸收的 alprazolam 總量在 Xanax 和 Xanax XR 是一樣的。

Alprazolam 持續性藥錠	
	通常每日總開始劑量*
焦慮	每日 1mg 平分之一或二次服用
憂鬱	每日 1mg 平分之一或二次服用
恐慌症相關病症	0.5-1.0 mg 睡前 或 0.5 mg 每日兩次
老年人	每日 0.5-1 mg 平分之一或二次服用
	通常每日總劑量範圍 每日 0.5-4.0 mg 平分之一或二次服用 每日 0.5-4.5 mg 平分之一或二次服用
	臨床研究之平均維持劑量為每日 5-6 mg 單次或平分兩次服用。偶爾病人需要高達每日 10 mg。劑量須依病人反應調整。劑量調整時每三至四日增加量感不超過 1 mg。
	每日 0.5-1 mg 若有所需且可忍受，即可漸增劑量

* 若出現副作用則須降低劑量。

中止治療

應緩慢降低劑量，建議本品每日劑量的降低應不超過每三日 0.5 mg，有些病人可能需要更為緩慢地降低劑量(參見 4.4 特殊警語及使用注意事項)。

本品用於十八歲以下孩童的安全性與功效尚未確立。

4.3. 禁忌

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

4.4 特殊警語及使用注意事項

Benzodiazepines 類藥物與鴉片類藥物併用，可能導致重度鎮靜、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。

建議治療腎或肝功能受損病人時應謹慎。

使用 benzodiazepines 類藥物(包括 alprazolam)會出現習慣性與心理或生理依賴性。如同所有 benzodiazepines 類藥物，過高劑量和長期使用會增加藥物依賴的風險，有酗酒和藥物濫用史病人藥物依賴的風險會更為提高。藥物濫用為 alprazolam 和其他 benzodiazepines 的已知風險，因此應監測接受 alprazolam 治療的病人。Alprazolam 可能會被不當使用 (diversion)。已發生對 alprazolam 與其他中樞神經(CNS)抑制剂如鴉片類藥物、其他 benzodiazepines 類藥物和酒精濫用並因過高劑量導致死亡的案例。開立處方或給藥時，應一併考慮上述風險。為了將風險降到最低，應使用最低適當劑量，且應教導病人正確的藥品儲藏方法，以及如何處理未使用的藥品(參見 4.2.用法用量、4.8.不良反應和 4.9.過量)。

Benzodiazepines 類藥物(包括 alprazolam)快速減量或突然停藥會引起戒斷症狀。症狀範圍由輕度不安與失眠至主要症狀群，包括腹部絞痛，肌肉痙攣，嘔吐，盜汗，震顫，全身驚厥和戒斷癱瘓(參見 4.2.用法用量-中止治療和 4.8.不良反應)。

原發性和繼發性嚴重憂鬱病症曾報告與恐慌症有關聯，而未接受治療病人的自殺病倒報告日增。因此，使用高劑量 alprazolam 治療患有恐慌症病人時，應採行如同用於治療憂鬱病人或懷疑可能潛藏有自殺念頭或自殺計劃者之任一種精神方面作用藥物相同之注意措施。

開立處方給嚴重憂鬱或具有自殺傾向的病人時，須給予適當的預防措施，並給予合適的處方量。

憂鬱症病人曾發生與使用 alprazolam 有關聯性之輕躁症及躁症的報告。

針對部份憂鬱類型的 alprazolam 治療用途尚未確立(參見 4.1.適應症)。

4.5. 與其他藥物之交互作用

當 benzodiazepines 類藥物與鴉片類藥物、酒精或其他本身即可能產生中樞神經系統(CNS)抑制作用的藥物同時給藥時，會產生加成性中樞神經系統抑制效果，包括呼吸抑制(參見 4.4.特殊警語及使用注意事項)。

同時投與本藥高達 4mg/每日劑量與 imipramine 或 desipramine 時，發現後二者的穩定狀態血藥濃度平均分別增高 31%和 20%，但此種變化的臨床意義未知。

Alprazolam 與其他會干擾它的代謝的藥物併用時，藥物動力學上的交互作用會發生。會抑制某些特定肝臟酵素(特別是 cytochrome P450III A4)的成分，可能會升高 alprazolam 的濃度，並促進它的活性。由 alprazolam 的臨床試驗、體外試驗、和其他代謝方式類似 alprazolam 的藥物臨床試驗之數據得知，不同程度的交互作用和其他藥物與 alprazolam 的交互作用。基於交互作用的程度和現有數據的型式，作出以下的建議：

- 不建議 alprazolam 與 ketoconazole 或其他 azole 型態的抗黴菌藥物併用。
- 當 alprazolam 與 nefazodone、fluvoxamine、cimetidine 併用時，應小心考量減量情況。
- 當 alprazolam 與 fluoxetine、propoxyphene、口服避孕藥、diltiazem 或巨環類抗生素，例如 erythromycin 和 troleandomycin，併用時，建議應小心使用。
- 與人類免疫缺乏病毒(HIV)蛋白酶抑制剂(例如 ritonavir)和 alprazolam 有關的交互作用較為複雜，且與時間相關。低劑量 ritonavir 造成對 alprazolam 原清率有相當的干擾，並延長 alprazolam 排除半衰期，臨床上的效應會因而加強。然而，隨 ritonavir 暴露時間增加，CYP3A 誘導作用便會抵消此抑制作用。此交互作用需要 alprazolam 的劑量調整或停藥。
- 曾有報告指出服用 alprazolam 有增加 digoxin 血中濃度的情形，特別是在老人族群(>65 歲)。因此對於併服 alprazolam 與 digoxin 的病人，應監測 digoxin 毒性相關的徵象與症狀。

4.6. 生育力、懷孕和授乳

懷孕

有關 benzodiazepine 治療後致畸胎性和出生後發育和行為的資料不一致。來自 benzodiazepine 類其他藥物的某些早期試驗證據，顯示子宮內暴露藥物可能與胚胎畸形相關。後續 benzodiazepine 類藥物試驗未提供任何缺陷之明確證據。曾有懷孕期最後 3 個月或分娩時有 benzodiazepines 暴露的嬰兒，呈現低肌張力嬰兒症候群或新生兒戒斷症候群的報告案例。若於懷孕期間使用 alprazolam，或病人於使用 alprazolam 期間懷孕，應告知病人本品對胎兒的潛在風險。

授乳

包括 alprazolam 在內的 benzodiazepines 類藥物於乳汁中含量低。然而，使用 benzodiazepines 時不宜哺乳。

4.7. 對駕駛與機械操作能力之影響

應警告使用 alprazolam 病人，除非已確知服用本品後不會昏昏欲睡或頭昏眼花，否則切勿操作機動車輛或進行危險性活動。

4.8. 不良反應

若出現不良反應，一般係出現於治療開始時，且通常於持續用藥時或減低劑量時消失。

在參與對照性臨床研究的病人及上市後的使用經驗中，和使用 alprazolam 治療有關的不良反應如下：

不良反應表

系統器官類別	非常常見 ≥ 1/10	常見 ≥ 1/100 至 < 1/10	不常見 ≥ 1/1,000 至 < 1/100	罕見 ≥ 1/10,000 至 < 1/1,000	非常罕見 見 < 1/10,000	發生頻率不明 (無法透過現有資料估計)
內分泌疾患						高泌乳激素血症*
代謝與營養疾患		食慾降低				
精神疾患	憂鬱	困惑狀態、定向力障礙、性欲降低、失眠、緊張、性欲增加*	焦慮、躁狂發作* (參見第 5.4 節特殊警告事項)、幻覺*	焦慮、躁狂發作* (參見第 5.4 節特殊警告事項)、幻覺*		躁狂症*、攻擊行為*、被害妄想*、精神異常*、精神運動過度活躍*、藥物濫用*
神經系統疾患	煩躁、頭暈、運動失調、記憶力受損、發音困難、牽眩、頭痛	平衡障礙、協調異常、注意力障礙、嗜睡、昏睡、顫抖	失憶			自主神經系統失調*、肌張力不全*
眼部疾患	視覺模糊					

不良反應表

系統器官類別	非常常見 ≥ 1/10	常見 ≥ 1/100 至 < 1/10	不常見 ≥ 1/1,000 至 < 1/100	罕見 ≥ 1/10,000 至 < 1/1,000	非常罕見 見 < 1/10,000	發生頻率不明 (無法透過現有資料估計)
胃腸道疾患	便秘、口乾	噁心				胃腸道異常*
肝膽疾患						肝炎*、肝功能異常*、黃疸*
皮膚與皮下組織疾患		皮膚炎*				血管性水腫*、光敏性反應*
肌肉骨骼與結締組織疾患			肌肉無力			
腎臟與泌尿系統疾患			失禁*			尿管留置*
生殖系統及乳房疾患		性功能障礙*	月經不規則*			
全身性疾患與投藥部位症狀	疲倦、易怒		戒斷症候群*			周邊水腫*
檢查數值		體重減輕、體重增加				眼內壓升高*

*上市後發現的不良反應。

許多自行報告不良行為為作用的病例中，為病人同時使用其他中樞神經系統作用藥物和(或)有潛藏精神方面病情。有違誤人持障礙、過去曾有暴力行為或侵略行為為病史病人，或有酗酒或濫用藥物史病人可能有出現此等副作用危險。創傷後壓力障礙病人服用 alprazolam 時曾有暴躁易怒、敵意和強制念頭等副作用報告。

4.9. 過量

如同其他 benzodiazepines 類藥物般，曾有本品本身用藥過量的死亡病例報告；此外，服用此藥物(包括本品)同時飲酒也曾有致命病例報告，此種病人體內酒精濃度常低於飲酒致命者體內酒精濃度。用藥過量的表徵為其藥理學作用的延伸，包括昏昏欲睡、言語含混、共濟失調、昏迷和呼吸抑制。除非併用其他藥物和(或)酒精，否則嚴重後遺症很罕見。用藥過量的處置方式主要為支持呼吸和心血管功能。血液透析的療效尚未確立。Flumazenil 可作為用藥過量相關的呼吸和心血管功能處置輔助藥物。

5. 藥理性質

5.1 藥效學性質

本錠含有 triazolobenzodiazepine，benzodiazepine 類藥物具有定性方面類似的性質：解除焦慮、催眠鎮靜、肌肉鬆弛、解除痙攣等作用，但劑量方面的藥效學性質各異，因而導致其各有不同的治療用途類型。

目前一般同意本類藥物作用係因增強 gamma-aminobutyric acid (GABA) 媒介的神經抑制作用結果。

5.2 藥物學性質

口服投藥後持續性藥效經血漿峰值濃度出現於投藥後 5 至 11 小時，alprazolam 平均半衰期為 11.2 小時。

Alprazolam 的主要代謝作用為氧化，主要代謝產物為 alpha-hydroxy-alprazolam 和一種由 alprazolam 衍生而得的 benzophenone，代謝產物的血漿濃度極低；alpha-hydroxy-alprazolam 的生物活性約為 alprazolam 之半，其半衰期似乎與 alprazolam 之幅度相等；benzophenone 代謝產物大體無活性。Alprazolam 和其代謝產物主要排泄於尿液。試管試驗中 alprazolam 係與人類血清蛋白結合(80%)。

5.3. 臨床前的安全性資料

致突變性

額外 Ames 試驗的結果顯示，alprazolam 並不具致突變性。以大鼠所進行的活體微核分析顯示，在最高達 100 毫克/公斤的試驗劑量下，alprazolam 並不會引發染色體變異，此劑量要比 10 毫克/日的人類最高每日建議劑量高出 500 倍。

致癌性

在針對大鼠投予最高達 30 毫克/公斤/日之劑量(相當於 10 毫克/日之人類最高每日建議劑量的 150 倍)，以及針對小鼠投予最高達 10 毫克/公斤/日之劑量(相當於 10 毫克/日之人類最高每日建議劑量的 50 倍)的 2 年 alprazolam 生物分析研究期間，並未發現任何顯示具有致癌性的可能性。

對生育力的影響

在最高達 5 毫克/公斤/日的試驗劑量下，alprazolam 並不會損害大鼠的生育力，此劑量相當於 10 毫克/日之人類最高每日建議劑量的 25 倍。

對眼睛的影響

對大鼠連續 2 年口服投予 3、10 及 30 毫克/公斤/日之劑量(相當於 10 毫克/日之人類最高每日建議劑量的 15 至 150 倍)的 alprazolam 時發現，白內障(母鼠)與角膜血管增生(公鼠)的發生數有隨劑量而增加的傾向。這些病變要到投藥 11 個月之後才會出現。

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峯期間給予斷斷 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(早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 alprazolam 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。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑

- XANAX XR Extended-release Tablets 0.5 mg
每錠含有：

Lactose – Methylhydroxypropylcellulose – Magnesium stearate – Colloidal silicon dioxide – FD & C blue nr 2 aluminum lake.

6.2 儲存

儲存於 30°C 以下。

有效期限(月份/年份)標示於包裝上(EXP=有效期限)。

6.3 包裝

XANAX XR Extended-release Tablets 為 30 錠裝。

版本：CDS 20181120-4

製造廠：Pfizer Italia S.r.l.

Localita Marino del Tronto, 63100 Ascoli Piceno, Italy

藥商：輝致醫藥股份有限公司

地址：臺北市信義區信義路 5 段 7 號 27 樓