

妥開利™ 注射劑

TRACRIUM™ Injection

衛署藥輸字第 013148 號

定性與定量組成

妥開利注射劑為每毫升含 atracurium besylate 10 mg 的滅菌溶液，不含抗菌性防腐劑，裝在透明安瓿中。

劑型

注射/輸注用溶液。

臨床特性

【適應症】

本藥乃一高選擇性及競爭性的非去極化神經肌肉阻斷劑。可作為手術全身麻醉或加護病房鎮靜時的輔助劑，以鬆弛骨骼肌、幫助氣管插管及與人工呼吸器的協調。

【劑量與用法】

本藥限由醫師使用

• 成人注射用法

本藥係經由靜脈注射。建議劑量範圍為 0.3-0.6 mg/kg 體重(視所需之完全阻斷時間而定)，可產生 15-35 分鐘的適度肌肉鬆弛。通常在靜脈注射 0.5-0.6 mg/kg 體重後的 90 秒內，便可完成氣管內插管。必要時，可給予補充劑量 0.1-0.2 mg/kg 體重，以延長神經肌肉的完全阻斷。連續給予補充劑量並不會引起神經肌肉阻斷作用的蓄積。完全阻斷期後約需 35 分鐘，可自動恢復 95% 的正常神經肌肉功能。

本藥所引起的神經阻斷作用，可先用 atropine，再用標準劑量的抗膽鹼酯酶(anticholinesterase) 藥物，如 neostigmine 及 edrophonium，即可迅速抵消其作用，而且不會使肌肉再度鬆弛 (recurarisation)。

• 成人點滴注射用法

手術時間較長時，可在初劑量 0.3-0.6 mg/kg 後，以 0.3-0.6 mg/kg/小時的速度，持續給予本藥點滴注射，來維持神經肌肉阻斷。

本藥建議的點滴注射速度，可使用於心肺繞道手術(cardiopulmonary bypass surgery)中。但如體溫降至 25°C-26°C 時，會使 atracurium 的去活化速度減慢。所以在體溫過低的情況下，將點滴的注射速度減半，即可維持完全的神經肌肉阻斷。

本藥適用的點滴液如下：

溶液	安定時間
Sodium Chloride i.v. Infusion BP* (0.9 % w/v)	24 小時
Glucose i.v. Infusion BP (5% w/v)	8 小時
Ringer's Injection USP**	8 小時
Sodium Chloride (0.18% w/v) and Glucose (4% w/v) i.v. Infusion BP	8 小時
Compound Sodium Lactate i.v. infusion BP (Hartmann's Solution for Injection)	4 小時

*BP: British Pharmacopoeia

**USP: United States Pharmacopoeia

用這些點滴液稀釋 atracurium besylate，使其濃度到達 0.5 mg/mL 或更高時，該溶液在白天溫度高達 30°C 的情況下，可於上述安定時間內仍保持安定。

兒童：一個月以上的兒童，其劑量與成人劑量一樣，以體重為基準算法。

新生兒：因為資訊不夠充分，所以無法推薦新生兒劑量。但是，已知這些患者對非去極化肌肉鬆弛劑的敏感性增加。

老年人：老年人可以使用 TRACRIUM 標準劑量。不過建議給予較低的標準劑量，並且慢慢給予。

腎功能及/或肝功能不全患者：在所有的腎或肝功能衰竭的情況下，包括最後階段衰竭，都可以使用 TRACRIUM 標準劑量。

心臟血管疾病患者：臨床上有明顯心臟血管疾病的患者，本藥初劑量的給藥時間應超過 60 秒。
用於加護病房(ICU)中的患者：注射 0.3-0.5 mg/kg TRACRIUM 的適當初劑量之後，可以用 11-13

µg/kg/分鐘(0.65-0.78 mg/kg/小時)的速率，持續點滴注射來維持神經肌肉的阻斷。患者的劑量需求個別差異很大，並且也會隨時間而增減。有些患者可能需要低至 4.5 µg / kg/分鐘(0.27 mg/kg/小時)或高達 29.5 µg/kg/分鐘(1.77 mg/kg/小時)的劑量。加護病房中的患者點滴注射本藥後，由神經肌肉阻斷狀態自發性恢復的速度與給藥多久無關。預計約在停藥後 60 分鐘，患者可自動恢復至 train-of-four 比率>0.75 的狀態(也就是在 train-of-four 中，第四級牽搦高度與第一級牽搦的比率)。根據臨床試驗的觀察，約在 32-108 分鐘的範圍內。

監測：與所有的神經肌肉阻斷劑一樣，在使用本藥期間，建議監測神經肌肉功能，以個別調整劑量。

【禁忌症】

對 atracurium、cisatracurium、benzenesulfonic acid 過敏的患者。

【警語及注意事項】

與其他神經肌肉阻斷劑一樣，本藥會使呼吸肌及其他骨骼肌麻痺，但對意識沒有影響。使用本藥時，必須配合適當的全身麻醉，並準備氣管內插管及人工換氣的設備，而且必須由有經驗的麻醉師密切監督。

與其他神經肌肉阻斷劑一樣，在使用本藥期間，敏感的患者可能會釋出組織胺。具有對組織胺敏感性增加病史的患者，應小心使用本藥。

使用在對於其他神經肌肉阻斷劑有過敏反應的患者時需注意，曾有高比率的神經肌肉阻斷劑間的交互敏感報告(大於 50%)(參閱禁忌症)。

在推薦劑量範圍內，本藥沒有明顯的迷走神經或神經節阻斷性質。所以在臨床上不會影響心跳；在手術期間，也不會抵消許多麻醉劑或迷走神經刺激所引起的心動徐緩。

與其他非去極化神經肌肉阻斷劑一樣，重症肌無力或其他形式神經肌肉疾病及嚴重電解質不平衡的患者對於 *TRACRIUM* 的敏感性可能會增加。

對於動脈血壓下降特別敏感的患者，例如血容積過少者，應以 60 秒以上的時間，緩慢注射本藥。

高 pH 值會使本藥的活性消失，所以不得和 thiopentone 或其他鹼性物質在相同的針筒中混合。若選擇一小靜脈作為注射部位，則注射本藥後，應使用生理食鹽水沖洗靜脈。

如果其他麻醉劑也是經由和本藥相同的針管和套管給藥，則每種藥均應使用適量的生理食鹽水沖洗，此點非常重要。

TRACRIUM 是低張溶液，絕不能被投予在輸血的點滴管線中。

在容易感受惡性發熱的動物(豬)研究，及容易感受惡性發熱患者的臨床研究中，顯示 *TRACRIUM* 不會引發此種症狀。

與其他非去極化神經肌肉阻斷劑一樣，燒傷患者可能會產生抗藥性。這種患者需要依照燒傷後所經過的時間及燒傷的程度來增加劑量。

加護病房患者：當對於實驗動物投予高劑量時，一個 atracurium 的代謝物 laudanosine 會引起短暫的低血壓，並且在某些種類的動物身上，會引起大腦興奮作用。雖然接受 *TRACRIUM* 治療的加護病房患者曾發生痙攣，但尚未能與 laudanosine 建立因果關係(參閱不良反應)。

【藥物交互作用】

與吸入性麻醉劑如 halothane，isoflurane 及 enflurane 同時使用時，會增強 *TRACRIUM* 的神經肌肉阻斷作用。

與其他非去極化神經肌肉阻斷劑一樣，非去極化神經肌肉阻斷作用的強度及/或持續時間將會因與下列藥物相互作用而增加：

--抗生素，包括 aminoglycosides，polymyxins，spectinomycin，tetracyclines，lincomycin 及 clindamycin

--抗心律不整藥物：propranolol，鈣通道阻斷劑，lidocaine，procainamide 及 quinidine

--利尿劑：furosemide 及其他可能會影響的利尿劑，如 mannitol，thiazide 利尿劑及 acetazolamide

--magnesium sulphate

--ketamine

--鋰鹽

--神經節阻斷劑：trimetaphan，hexamethonium。

少數某些藥物會使潛伏的重症肌無力暴露出來或使其加重，或者實際上誘發肌無力的症狀，可能因而增加對 *TRACRIUM* 的敏感性。這些藥物包括各種抗生素，β-阻斷劑(propranolol，oxprenolol)、抗心律不整藥物(procainamide，quinidine)、抗風濕藥物(chloroquine，D-penicillamine)、trimetaphan、chlorpromazine、類固醇、phenytoin 及 lithium。

當患者接受長期抗痙攣藥物治療時，非去極化神經肌肉阻斷劑的起始作用時間可能會延後，而且阻斷作用的持續時間也會縮短。

TRACRIUM 與非去極化神經肌肉阻斷劑併用時，所產生的神經肌肉阻斷作用比單獨給予藥效相同之 *atracurium* 總劑量所預期的療效還大。與不同的藥物併用，將會產生不同程度的協同效果。

去極化的骨骼肌鬆弛劑，如 *suxamethonium chloride*，不宜用來延長非去極化阻斷劑，如 *TRACRIUM* 的作用，因為會產生長期、複雜且難以用抗膽鹼酯酶藥物抵消的阻斷作用。使用抗膽鹼酯酶藥物，常用於治療阿茲海默症，如：*donepezil*，可能降低 *atracurium* 藥效及抵消神經肌肉阻斷作用。

【懷孕與授乳】

生育力

尚未執行關於生育力的研究。

懷孕

動物試驗顯示 *atracurium* 對胎兒發展無顯著影響。

與其他神經肌肉阻斷劑一樣，只有當本藥對母親的益處遠大於任何可能對胎兒造成之危險時，才可在懷孕期間使用之。

本藥適用於剖腹生產時維持肌肉鬆弛，因為在推薦劑量範圍內，本藥不會有顯著的劑量通過胎盤。

授乳

本藥是否會分泌至乳汁中尚不清楚。

【對駕駛及機械操作能力的影響】

此注意事項於使用 *TRACRIUM* 之病患無關。*TRACRIUM* 需與一般麻醉劑併用，因此適用於一般使用麻醉劑後執行工作之注意事項。

【不良反應】

副作用以器官及頻率分類列於下。頻率之定義為：極常見(≥ 1/10)，常見(≥ 1/100 至 < 1/10)，不常見(≥ 1/1000 至 < 1/100)，罕見(≥ 1/10000 至 < 1/1000)，極罕見(< 1/10000)。極常見、常見及不常見來自於臨床試驗資料。罕見及極罕見通常來自主動報告。“未知”則代表該反應之頻率無法從現有資料中判斷。

臨床試驗資料

血管疾患

因組織胺釋出所引起的事件，以“#”標記。

常見：低血壓(輕微、短暫)#，皮膚發紅#

呼吸、胸腔及縱隔腔疾患

因組織胺釋出所引起的事件，以“#”標記。

不常見：支氣管痙攣#

上市後資料

免疫系統疾患

極罕見：過敏性反應、類過敏性反應。

曾有患者併用一或多種麻醉藥品而出現非常罕見、嚴重的類過敏性及過敏性反應之報告。

神經系統疾患

未知：痙攣

同時接受 *atracurium* 及一些其他藥物治療的加護病房患者，曾經有發生痙攣的罕見報告。這些患者通常有一種或多種會誘發痙攣的狀況(例如，腦部外傷、大腦水腫、病毒性腦炎、缺氧性腦病變、尿毒症)。痙攣的發生與 *laudanosine* 尚未能建立因果關係。在臨床試驗中，*laudanosine* 的血中濃度與痙攣的發生之間沒有關聯性。

皮膚和皮下組織異常

罕見：蕁麻疹

骨骼肌與結締組織疾患

未知：肌肉病變、肌無力

曾有一些報告指出，加護病房的重症患者在長期使用肌肉鬆弛劑後會引起肌肉無力或肌肉病變。大多數患者有併用 *corticosteroids*。這些事件很少與 *atracurium* 有關，並且未能與之建立因果關係。

【過量】

徵狀

長期肌肉麻痺及其後遺症是過量的主要徵兆。

處置

維持呼吸道暢通，並利用正壓換氣法輔助，直到恢復適當的自發性呼吸。因意識沒有受到損害，故必須使患者完全鎮靜。一旦自發性恢復出現，則可給予抗膽鹼酯酶藥物，併服 *atropine* 或 *glycopyrrolate* 來促進復原。

藥理學特性

【藥效學】

作用機轉

Atracurium 是一高選擇性及競爭性的非去極化神經肌肉阻斷劑。

藥效學作用

TRACRIUM 對眼內壓沒有影響，因此可用於眼科手術。

【藥物動力學】

Atracurium 經由非酵素分解程序發生的 Hofmann elimination，及經由非專一性酯酵素催化的酯水解作用去活化。

測試體內偽膽鹼酯酶(*pseudocholinesterase*)值偏低之患者的血漿顯示 *atracurium* 的去活化過程不受影響。

患者之血液 pH 及體溫變化若在正常生理範圍內，對 *atracurium* 的作用時間不會有顯著影響。*TRACRIUM* 對神經肌肉阻斷作用的終止與肝腎之代謝與排除無關。因此其作用時間並不受肝、腎或循環功能不良所影響。

Atracurium 的排除半衰期約為 20 分鐘，分佈體積為 0.16 L/kg。血清蛋白結合率為 82%。

特殊患者族群

血液過濾作用對於 *TRACRIUM* 及其代謝物，包括 *laudanosine*，的血中濃度影響很小。血液透析或血液灌注法對於 *atracurium* 及其代謝物的血中濃度之影響則未知。

肝腎功能不正常的加護病房患者，代謝物的血中濃度較高(參閱警語及注意事項)。這些代謝物不會導致神經肌肉的阻斷。

【臨床前安全性資料】

致突變性

有三個短期試驗評估 *atracurium* 的致突變性。在生體外的 Ames salmonella 試驗使用高達 1000 micrograms/plate 的濃度，以及生體內的老鼠骨髓試驗使用能阻斷神經肌肉的劑量，都未觀察到致突變性。在另一個生體內的老鼠淋巴試驗中，高達 60 micrograms/mL 且造成 50%細胞死亡的劑量並未觀察到致突變性；在 80 micrograms/mL 的劑量且不加入代謝藥物時有中度的致突變性，在極高濃度(1200 micrograms /mL)且加入代謝藥物時只有些微的致突變性，而此二種濃度都造成 80%以上的細胞死亡。

以人體對 *TRACRIUM* 的暴露量而言，致突變性的風險可以被忽略。

致癌性

並未有致癌性相關試驗。

藥劑學特性

【賦形劑】

Benzenesulphonic Acid Solution

Water for Injections.

【不相容性】

無資料

【有效期限】

有效期限標示於包裝上。

【貯存注意事項】

請於 2-8°C 避光儲存，不可冷凍。

安瓿開啟後，未使用的部份必須丟棄。

只允許在運送途中或短期離開冷藏室，而暫存於溫度高達 25°C 的地方。據估計，如果妥開利注射劑在 25°C 存放一個月，則藥效會減少 5%。

【容器之性質與內容物】

每安瓿 2.5、5 毫升，100 支以下盒裝。

【使用及操作說明】

參見劑量與用法 – “成人點滴注射用法”內容。

版本編號: *GDS19/IP106*

版本日期: 03 June 2013

TRACRIUM 為葛蘭素史克集團公司的註冊商標。

製造廠：GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A.

廠 址：Strada Provinciale Asolana 90 43056 San Polo di Torrile Parma, Italy.

藥 商：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

地 址：臺北市忠孝西路一段六十六號二十四樓