使蒂諾斯

長效錠 6.25 毫克

衛署藥輸字第024677號

管4

本藥須由醫師處方使用

廠名：Sanofi Winthrop Industrie
廠址：30-36, Avenue Gustave Eiffel 37100 Tours, France
台灣安斯泰來製藥股份有限公司
台北市民生東路三段10號5樓

使蒂諾斯長效錠6.25毫克
Stilnox CR Tablet 6.25mg

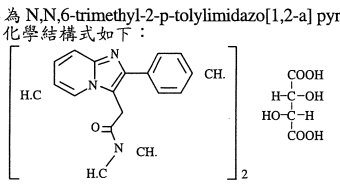
(Zolpidem tartrate)

衛署藥輸字第024677號
本藥須由醫師處方使用

【性狀與組成】

Stilnox CR 的成分中含有zolpidem tartrate，它屬於imidazopyridine類中的非 benzodiazepine安眠藥。Stilnox CR （zolpidem tartrate長效錠）口服錠劑之劑量為6.25毫克。

Zolpidem tartrate 的化學名為 N,N,6-trimethyl-2-p-tolylimidazo[1,2-a] pyridine-3-acetamide L-(+)-tartrate (2:1)。它的化學結構式如下：



Zolpidem tartrate 為一種白色至灰白色的結晶性粉末，它略溶於水、酒精及丙稀乙二醇（propylene glycol）。其分子量為764.88。

Stilnox CR 為一種兩層的加衣錠：其中一層會快速釋放出藥物成分，另一層則會緩慢釋出藥物成分。Stilnox CR 6.25毫克的錠劑中含有的非活性成分如下：膠質二氧化矽、 hypromellose、乳糖一水合物、硬脂酸鎂、微晶性纖維素、聚乙稀乙二醇（ polyethyleneglycol）、 重酒石酸鉀（potassium bitartrate）、紅色氧化鐵、澱粉甘醇酸鈉（sodium starch glycolate）及二氧化鈦。

【臨床藥理學】

藥物藥效學：

一般的假說認為，藥物的鎮靜、抗痙攣、抗焦慮、及肌肉鬆弛作用與調節$GABA_A$受體(含氯離子通道之大分子複合物)的次單位有關。$GABA_A$ 受體複合物的主要調節點位於 α 次單位上，該處也被認為是benzodiazepine (BZ)受體的位置所在。

Zolpidem tartrate的活性部分為zolpidem，它是一種安眠藥，其化學結構與benzodiazepines、barbiturates、pyrrolopyrazines、pyrazolopyrimidines、或其他已知有安眠特性的藥物並無相似之處。相較於benzodiazepines的不具選擇性，以及其會活化所有的次BZ受體，zolpidem於體外試驗中主要與BZ_1受體結合，因為其與α_1/α_5之次單位親和力的比值較高。BZ_1受體主要分布於感覺運動皮質區的第四層（Lamina IV of the sensorimotor cortical regions）、黑質（網狀部位）、小腦分子層（cerebellum molecular layer）、嗅球、丘腦體腹側、橋腦、下丘、及蒼白球。Zolpidem選擇性地結合於BZ1受體並不具有絕對性，但已足以解釋為什麼zolpidem在動物試驗中，相對上較缺乏肌肉鬆弛及抗痙攣的效果，以及在人體試驗中，zolpidem的安眠劑量並不會導致深層睡眠（第3及第4階段）減少的原因所在。

藥物動力學：

Stilnox CR 具有雙相(biphasic)的吸收特性，首先它類似於 zolpidem tartrate 速效錠，其藥物會立刻釋出並快速由腸胃道所吸收，之後，藥物會再緩慢釋出以維持其血中濃度超過3個小時。

成年與老年患者每日給予一次 Stilnox CR 的劑量，治療兩週後，並無證據顯示其有藥物累積的現象。

吸收：

給予健康的成年男性單一劑量之 Stilnox CR，zolpidem 的平均最高血中濃度（C_{max}）為134 ng/mL （範圍介於68.9至197 ng/mL），最高血中濃度出現時間的中位數（T_{max}）為1.5小時。Zolpidem的平均曲線下面積（AUC）為740 ng•hr/mL （範圍： 295 - 1359 ng•hr/mL）。

在一項研究食物對藥物吸收之影響的試驗中，給予45名健康自願受試者StilnoxCR，以比較在空腹狀態下或餐後30分鐘內給藥的藥物動力學差異。結果顯示，餐後給藥的平均曲線下面積（AUC）及最高血中濃度（C_{max}）會分別下降23%及30%，達到最高血中濃度出現時間的中位數（T_{max}）則會從2小時延後至4小時。半衰期則沒有改變。由上述的結果可知，若想要儘快入眠，Stilnox CR不應在用餐時或在餐後立刻給藥。

分布：

當藥物濃度介於 40-790 ng/mL 之間時，其蛋白質總結合率皆為92.5 ± 0.1%。

代謝：

Zolpidem會轉變成無活性的代謝物，主要是由腎臟排除。

排除：

給予健康的成年男性單一劑量之 Stilnox CR，zolpidem的平均排除半衰期為2.8小時（範圍：1.62-4.05小時）。

特殊族群：

老年人：

給予24名健康的老年受試者（≥65歲）單一劑量之Stilnox CR 6.25毫克，zolpidem的平均最高血中濃度（C_{max}）為70.6 ng/mL （範圍：35.0 - 161 ng/mL），最高血中濃度出現時間的中位數（T_{max}）為2小時。Zolpidem的平均曲線下面積為 413 ng•hr/mL（範圍：124 - 1190 ng•hr /mL），平均排除半衰期為2.9小時（範圍：1.59-5.50小時）

肝功能不全：

Stilnox CR 並未針對肝功能不全的患者做過研究。在一項試驗中，我們將8名慢性肝功能不全的患者之藥物動力學與健康受試者作比較，結果發現，給予單一口服劑量的zolpidem tartrate 速效錠20公絲，肝功能不全患者的平均C_{max} 及AUC分別為健康受試者的2倍(250 vs 499 ng/mL)及5倍（788 vs 4,203 ng•hr/mL）。T_{max} 則沒有改變。肝硬化病人的平均半衰期為9.9小時（範圍：4.1-25.8小時），比正常人的2.2小時（範圍：1.6-2.4小時）要長。因此，Stilnox CR的劑量應根據肝功能不全的程度加以調整。（參閱 *注意事項及用法用量*）

腎功能不全：

Stilnox CR並未針對腎功能不全的患者做過研究。針對每週接受血液透析3次的11名末期腎衰竭患者（平均肌酸酐廓清率為 6.5 ± 1.5 mL/min）給予每日口服10公絲劑量的zolpidem tartrate 速效錠，共給藥14或21天，以了解其藥動學的情況。結果發現，若在基準點已做過藥物濃度的調整，則第一天與最後一天的 C_{max}、T_{max}、半衰期、及AUC在統計上並無差異。第一天的C_{max}為172 ±29 ng/mL（範圍：46-344 ng/mL）。在重覆給藥14天或21天後，其C_{max}為203 ± 32 ng/mL（範圍： 28 to 316 ng/mL）。第一天的T_{max}為1.7 ± 0.3 小時（範圍： 0.5-3.0小時）；重覆給藥14天或21天後，其T_{max} 為0.8 ± 0.2小時（範圍： 0.5-2.0小時）。這項差異的主要原因為最後一天的血清檢體採樣時間與前一次給藥的時間相距10小時，而不是24個小時，因而導致藥物濃度殘留及達到最高血中濃度的時間縮短。 第一天的半衰期為2.4 ± 0.4小時（範圍： 0.4-5.1小時）。重覆給藥14天或21天後，其半衰期為2.5 ± 0.4 小時（範圍：0.7-4.2小時）。第一次劑量的AUC為796 ± 159 ng•hr/mL，重覆給藥後的AUC為818 ± 170 ng•hr/mL。Zolpidem 不會被血液透析所清除。未代謝的藥物在給藥14或21天後並無累積的現象。Zolpidem 的藥動學在腎功能不全患者身上並無明顯的不同。然而，為了小心起見，這些患者仍應予以嚴密的監測。

支持安全性及療效的對照性試驗

在兩項有安慰劑對照組的試驗中，以Stilnox CR治療慢性原發性失眠症（chronic primary insomnia）之患者並予以評估（其定義乃遵照美國精神病學會（APA）之精神疾病的診斷與統計手冊之說明，DSM 第4版）。

在一項為期3週的試驗中，以雙盲、隨機、有平行組別的方式，給予原發性失眠症的老年（≥65歲）門診病患（共205人）Stilnox CR 6.25毫克及安慰劑以進行比較。在最初兩個晚上，Stilnox CR 6.25 毫克可縮短在進入睡眠後（WASO）的最初6個小時中間醒來的時間，治療兩週後，則可縮短入睡後最初4個小時中間醒來的時間。以客觀的方法（多頻道睡眠記錄，polysomnography recordings）對睡眠的誘導（減少達到持續睡眠之入睡潛期）進行評估，結果顯示在最初兩晚及治療2週後，Stilnox CR 6.25 毫克的效果皆優於安慰劑。在幫助患者睡眠的整體印象方面，於最初兩晚及治療3週後，Stilnox CR 6.25 毫克的效果亦優於安慰劑。

根據此一試驗的多頻道睡眠記錄結果顯示，Stilnox CR治療組的患者在試驗夜晚結束後的清醒狀態紀錄會比安慰劑組來的增加。

針對鎮靜/安眠藥之安全性考量所進行的相關試驗

隔天的殘留效應： 2個有對照組的臨床試驗中；以老年患者（≥ 65歲）為對象，劑量為Stilnox CR 6.25 毫克，Stilnox CR對於警覺性、記憶、或運動功能之影響的評估乃採取神經認知測試（neurocognitive tests）。於這些試驗中，測試會在夜間給藥8小時後進行，結果顯示其功能並未有明顯的降低。此外，在鎮靜效果的自我評估方面，也沒有證據顯示Stilnox CR 6.25毫克有隔天的藥物殘留效應出現。

接受Stilnox CR 6.25毫克治療的老年患者隔天出現嗜眠的比例為6%，安慰劑組則為5%（參閱不良反應）。而若增加劑量，即以Stilnox CR 12.5毫克治療的成年患者，則於隔天出現嗜眠現象的比例為15%，安慰劑組則為2%。

反跳性反應(Rebound effects)：反跳性失眠(rebound insomnia) 的定義是指在治療停止後，其睡眠參數（入睡潛期（latency）、睡眠效率、及醒來的次數）相較於治療前呈現與劑量相關性的惡化，使用短效與中效的安眠藥曾有這種情況出現。在以Stilnox CR治療原發性失眠症患者的兩個試驗中，只有在突然停藥後的第一晚曾出現反跳性反應。Stilnox CR治療組的患者在停藥後的第二晚，其狀況相較於治療前並沒有較為惡化。

【適應症】

失眠症

【說明】Stilnox CR （zolpidem tartrate 長效錠） 可用於治療失眠，其特徵為入睡困難及/或睡眠無法持久（以入睡之後醒來的時間來計算）。（參閱臨床藥理學：用以支持其安全性及療效的對照性試驗。）

雖然用以支持其療效的這兩項臨床試驗其治療期間皆為3週，但對於入睡潛期（latency）及睡眠持久性的最終正式評估係於治療2週後進行。

【禁忌】

對 **zolpidem tartrate** 或其處方中之非活性成分過敏者，應禁用**Stilnox CR**。

【警語】

睡眠困擾有可能是身體及/或精神出現問題的徵兆，因此病患只有在經過仔細評估後才可以針對失眠問題給予症狀性的治療。 若失眠症在治療**7-10**天後沒有改善，則可能必須加以評估是否有原發性精神病及/或其他疾病存在。若失眠的狀況惡化或出現新的思考或行為異常，則有可能是未經確認的精神或身體疾病所造成的結果。這種情況有可能在接受鎮靜/安眠藥的治療過程中被發現，包括**Stilnox CR**。因為**Stilnox CR**某些重要副作用的出現與劑量有關（參閱注意事項與用法用量），因此儘可能給予最小的有效劑量是很重要的，特別是老年患者。

有報告指出，鎮靜/安眠藥的使用與各種思考或行為的異常變化有關。這些變化可能與抑制作用被壓抑有關（例如，個性變得異常積極與外向），其作用與酒精及其他中樞神經抑制劑所產生的效果類似。除了行為的變化外，例如，舉止古怪、焦燥不安、及人格解體，也有在視覺及聽覺上出現幻覺的報告。曾出現諸如**"**睡眠狀態開車**"**（例如，服用鎮靜/安眠藥後於未完全清醒的情況下開車，之後卻不記得發生過的事）的複雜行為報告。這種情況有可能出現於剛開始服用鎮靜/安眠藥或曾服用過鎮靜/安眠藥的患者。雖然在治療劑量下，單獨服用**Stilnox CR** 有可能出現如**"**睡眠狀態開車**"**的行為，但是當**Stilnox CR**與酒精或其他中樞神經抑制劑併用時，出現該類行為的風險會與使用**Stilnox CR**的劑量高於最大建議劑量時的風險同樣升高。由於**"**睡眠狀態開車**"**的行為會給病人及社區帶來危險，因此，當病人出現該類行為時應停用**Stilnox CR**。服用鎮靜/安眠藥的患者在未完全清醒的狀態下，亦曾有過其他複雜行為（例如，煮食食物、打電話、或從事性行為）的報告。如同**"**睡眠狀態開車**"**的情況一樣，病人通常不記得發生過什麼事。健忘、焦慮及其他神經-精神方面的症狀也有可能在未預期的情況下出現。有報告指出，憂鬱症患者使用鎮靜/安眠藥會使其憂鬱的情況惡化，包括出現自殺的念頭。

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。

上述所提及的行為異常其實很難確定是屬於藥物誘發、自發性病因導致、或未知的精神性或生理性疾病所造成。惟有任何新的行為徵兆或症狀出現，皆應進行仔細及立即性的評估。

有報告指出，鎮靜/安眠藥的劑量迅速降低或突然停藥會出現與其他中樞神經抑制劑類似的戒斷徵兆與症狀（參閱 *藥物的濫用與依賴* **)**

Stilnox CR 類似其它的鎮靜/安眠藥，它具有抑制中樞神經的作用。因為 **Stilnox CR** 作用迅速，因此它只可以在睡前服用。病患在服用本藥物後，應小心避免從事須要精神完全集中或有良好運動協調能力的工作，例如機械操作或開車，以避免危險，服用**Stilnox CR**後之次日，仍有可能會潛在損及上述活動的能力。**Stilnox CR**與酒精併服會有加成反應，因此服用**Stilnox CR**時不可以飲酒。當患者與其它中樞神經抑制劑併服時也應小心。**Stilnox CR** 與這些藥物併用時可能會有加成反應，因此可能必須作劑量的調整。

嚴重之過敏及類似過敏的反應

患者在首次或後續的鎮靜/安眠藥服用上（包括**Stilnox CR**），曾出現過舌頭、聲門或喉部的血管水腫報告。有些患者甚至還有其他的症狀，包括呼吸困難、喉嚨緊縮、或嘔心及嘔吐，這些都可被視為過敏反應。有些患者可能需要至急診接受治療。若血管水腫發生於舌頭、聲門或喉部，有可能使呼吸道阻塞，甚至致死。患者服用Stilnox CR後若曾出現血管水腫，則不應再嘗試使用本藥。

【注意事項】

一般性

使用於老年人及/或虛弱的患者: 治療老年人及/或虛弱的患者時，在重覆投藥後更應顧慮有或/或認知功能的障礙，或對鎮靜/安眠藥異常敏感，因此應該特別小心。這類患者的**Stilnox CR**建議應使用較低之劑量，以降低副作用發生的可能性（參閱用法用量），且應給予嚴密的監測。

使用於有其他疾病的患者 ：在臨床經驗上，接受**zolpidem**治療的患者同時患有全身性疾病的個案相當有限。患者的疾病或狀況若會影響藥物的代謝或血流動力學的反應，則在使用**Stilnox CR** 時應小心。雖然在試驗中， **zolpidem tartrate** 以安眠劑量治療正常或有輕度至中度之慢性阻塞性肺病（**COPD**）的患者並未顯示有呼吸抑制的作用，但是其整體喚醒指標（**Total Arousal Index**）下降，氧的最低飽和度也下降，氧的不飽合度低於**80%**的時間增長，相較於安慰劑組，以**zolpidem tartrate**（**10**毫克）速效錠治療的患者有**90%**會出現輕度至中度的睡眠窒息現象。因此，呼吸功能不全的患者在服用**Stilnox CR**時應小心，因為鎮靜/安眠藥有可能會抑制呼吸。有上市後的報告指出，服用**zolpidem tartrate** 速效錠之患者會出現呼吸功能不全的現象，但這些患者大多數在用藥前就已有呼吸障礙的問題。末期腎衰竭病人重覆接受**zolpidem tartrate** 速效錠的治療並不會造成藥物的累積，其藥動學參數也沒有改變。 因此，有腎功能不全的患者不需要作劑量的調整；然而，這些患者應給予嚴密的監測（參閱藥物動力學）。有一項試驗結果顯示，肝功能不全的患者會延遲藥物的排除；因此，肝功能不全的患者應從較低的劑量開始給藥，並應該給予嚴密的監測。

*使用於憂鬱症患者：*若病患有憂鬱的徵兆或症狀，在使用鎮靜/安眠藥時應小心。此類患者有自殺的傾向，可能必須採取保護的措施。此類病患常有刻意服藥過量的情況；因此，每次在開立處方給予此類患者時，應儘可能給予最少量的藥物。

病患的資訊：病患資訊列印在這張仿單的最後部分。為了確保 **Stilnox CR**在使用上的安全性與療效，病患資訊欄中所提供的資訊與使用方法應與病患進行討論。

"睡眠狀態中開車**"**及其他的複雜行為。
曾有報告指出，患者在服用鎮靜/安眠藥後於尚未清醒的情況下起床去開車，而且通常不記得曾發生過的事。若病人出現這類情況，應該立刻通報他/她的醫師，因為於**"**睡眠狀態開車**"**是很危險的。這類行為似乎較容易發生於**Stilnox CR**與酒精或其他中樞神經抑制劑（參閱警語）併用時。服用鎮靜/安眠藥的患者在未完全清醒的狀態下，亦曾有過其他複雜行為（例如，煮食食物、打電話、或從事性行為）的報告。如同**"**睡眠狀態開車**"**的情況一樣，病人通常不記得曾發生過的事。

實驗室檢驗：沒有特殊的實驗室檢驗之建議。

【藥物交互作用】

中樞神經刺激劑： 有多項試驗為給予健康受試者單一劑量的 **zolpidem tartrate** 速效錠，以評估其與多種中樞神經藥物之間的交互作用。其中一項試驗為**haloperidol**與**zolpidem tartrate** 併用，結果顯示 **haloperidol** 對 **zolpidem** 的藥動學與藥效學並無影響。**Imipramine**與 **zolpidem tartrate** 併用，除了 **imipramine** 的最高血中濃度降低**20%**以外，在藥動學方面並無交互作用，但是警覺度下降的情況則會有加成作用。同樣地， **chlorpromazine** 與 **zolpidem tartrate** 併用在藥動學方面並無交互作用，但是在警覺度下降與精神運動表現（**psychomotor performance**）上則有加成的效果。單一劑量給藥沒有出現藥物交互作用並不代表長期服用也不會出現交互作用。

酒精與**zolpidem tartrate**併服會對精神運動表現產生加成反應。

在一項探討單一藥物劑量的交互作用試驗中，給予男性自願受試者 **zolpidem tartrate 10**毫克及 **fluoxetine 20**毫克，在穩定狀態下，於臨床上並未出現明顯的藥動學或藥效學交互作用。當以多劑量的 **zolpidem tartrate** 及 **fluoxetine** 給予女性的健康自願受試者時，於穩定的濃度狀態下，只有**zolpidem**之半衰期明顯地增加了**17%**。沒有證據顯示其在精神運動表現上有加成的反應。

在使用**sertraline 50**毫克的情況下（自願受試者為健康的女性，每日早上**7**點給藥，連續給藥**17**日），連續**5**個晚上服用**10**毫克的**zolpidem tartrate**，**zolpidem** 的**Cmax** 會明顯地升高（**43%**），T_{max}則會顯著地縮短（**53%**）。**Sertraline** 及 **N-desmethylsertraline**之藥動學則不受**zolpidem**所影響。

針對 **Stilnox CR** 與其它的中樞神經刺激劑併用所進行的系統性評估相當有限，因此任何中樞神經刺激劑與 **zolpidem** 併用時，都應小心考量其藥理學反應。任何有中樞神經抑制作用的藥物都可能會加強 **zolpidem** 的中樞神經抑制作用。

*經由 **cytochrome P450** 影響藥物代謝之藥物：*在一項隨機、雙盲、交叉設計的藥物交互作用試驗中，以**10**位健康自願受試者進行一項 **itraconazole**（劑量為**200**毫克，每日一次，給藥**4**天）與 **zolpidem tartrate** 速效錠單一劑量（**10**毫克，在**itraconazole** 最後一次給藥的**5**小時後給藥）的交互作用評估，結果發現，**zolpidem**的$AUC_{0\text{-}\infty}$增加了**34%**。但是對**zolpidem**的藥效學並無顯著的影響，包括主觀性的昏嗜睡感、姿勢上的不穩擺動、或精神運動表現。

在一項隨機、有安慰劑控制組、交叉設計的藥物交互作用試驗中，以8位健康的女性自願受試者進行一項 rifampin（連續5天，每日劑量為 600毫克）與 zolpidem tartrate 速效錠單一劑量（20毫克，在rifampin最後一次給藥的17小時後給藥）的交互作用評估，結果顯示，zolpidem的AUC （–73%）、C_{max} （–58%）、及$T_{1/2}$ （–36%）都有顯著的降低，其藥效學作用也有明顯的下降。

其他的藥物：根據**cimetidine/zolpidem tartrate** 及 **ranitidine/zolpidem tartrate** 併用的試驗結果顯示，不論 **cimetidine** 或 **ranitidine** 皆未對**zolpidem**之藥動學或藥效學造成影響。**Zolpidem** 對**digoxin** 之動力學沒有影響，也不會影響**warfarin**對正常受試者的凝血時間（**prothormbin time**）。**Zolpidem**之鎮靜/安眠作用會被 **flumazenil** 所抵消；然而，**zolpidem**的藥動學卻沒有顯著的變化。

藥物/實驗室檢驗之交互作用： **Zolpidem** 是否會對一般的臨床實驗室檢驗造成干擾並不清楚。但是，根據臨床的數據顯示，從兩種標準的尿液藥物篩檢中，並未發現 **zolpidem** 與 **benzodiazepines**、 **opiates**、 **barbiturates**、 **cocaine**、 **cannabinoids**、或 **amphetamines** 會產生交叉反應。

【致癌性、突變性、及生育力受損】

致癌性 ： **Zolpidem tartrate**以**4**、**18**、及 **80**毫克/公斤/日的餵食劑量餵食**CD-1**小白鼠及**Sprague-Dawley** 大白鼠兩年。即使以高達**80**毫克鹽基/公斤/日的劑量餵食小白鼠或大白鼠，也沒有證據顯示該藥有致癌性（以毫克/平方公尺作為計算基礎，餵食老鼠的劑量為**Stilnox CR 12.5**毫克**[10** 毫克的**zolpidem**鹽基**]**之人體劑量**[MHRD]**的**40**和**80**倍）。

突變性 ：在多項測試中皆未顯示 **zolpidem** 有突變性，包括細菌反轉突變（**bacterial reverse mutation**）**(Ames)**分析的體外試驗，在老鼠淋巴細胞所進行的哺乳類基因進化突變（**forward mutation**）分析之體外試驗，以及在老鼠肝細胞所進行的非計劃性（**unscheduled**）**DNA**合成分析之體外試驗。在人類淋巴細胞所進行的染色體變異分析（**chromosomal aberration assay**）之體外試驗或在老鼠身上進行的體內微核試驗，**zolpidem** 皆不會引起分裂反應（**clastogenic**）。

生育力受損： 以口服胃管灌食**Sprague-Dawley**老鼠 **4**、**20**、或**100** 毫克鹽基/公斤/日之劑量的**zolpidem tartrate**。雄鼠從交配前**71**天開始給藥，直到交配為止，雌鼠則從交配前**14**天開始給藥，一直到交配、懷孕、及分娩後**25**天斷奶為止。 **Zolpidem 100** 毫克鹽基/公斤/日之劑量與求偶週期異常及交媾前的時間拉長有關，但並不會使生育力下降。**Zolpidem 20** 毫克鹽基/公斤/日之劑量則沒有造成任何影響（以毫克/平方公尺作為計算基礎，該劑量為**Stilnox CR6.25**毫克之人體劑量**[MHRD]**的**40**倍）。

【懷孕】

致畸性的影響： 懷孕分類C級。

在懷孕的**Sprague-Dawley** 母鼠之體內胚胎器官形成期間，以口服胃管餵食 **4**、**20**、或**100** 毫克鹽基/公斤/日之劑量的 **zolpidem tartrate**。當**zolpidem tartrate**之劑量為 **20** 毫克鹽基/公斤/日或更高時，對母體及胚胎/胎兒會有不良的影響，懷孕的母鼠會出現與劑量有關的嗜睡及運動失調，若檢查胎兒的頭骨則會發現，其骨化不完全的現象與劑量之間具有相關性。但是在任何劑量下皆未見有致畸性的情況。**Zolpidem 4** 毫克鹽基/公斤/日的劑量對母體及胚胎/胎兒則沒有造成影響。（以毫克/平方公尺作為計算基礎，該劑量為**Stilnox CR6.25**毫克之人體劑量**[MHRD]**的**8**倍）。

在懷孕的**Himalayan Albino** 母兔之體內胚胎器官形成期間，以口服胃管餵食 **1**、**4**、或**16** 毫克鹽基/公斤/日之劑量的 **zolpidem tartrate**（以毫克/平方公尺作為計算基礎，該劑量為**Stilnox CR12.5**毫克之人體劑量**[MHRD]**的**30**倍），結果懷孕的母兔在所有的劑量下，都會出現與劑量相關的鎮靜作用與減少體重的增加。在**16** 毫克公絲鹽基/公斤/日的高劑量下，會增加胎兒著床後流產以及胎兒胸骨發育不全的風險。在任何劑量下皆未見有致畸性的情況出現。**Zolpidem** 對母兔沒有毒性的劑量必須低於**1** 毫克鹽基/公斤/日以下（以毫克/平方公尺作為計算基礎，該劑量小於**4**倍的**Stilnox CR6.25**毫克人體劑量**[MHRD]**）。對胚胎/胎兒沒有毒性影響的劑量為**4**毫克鹽基/公斤/日（以毫克/平方公尺作為計算基礎，該劑量為**Stilnox CR6.25**毫克之人體劑量**[MHRD]**的**16**倍）。

給予懷孕的**Sprague-Dawley** 母鼠 **4**、**20**、或**100** 毫克鹽基/公斤/日之**zolpidem tartrate**，從懷孕的第**15**天開始給藥，直到產後授乳期的第**21**天為止。當劑量為**20** 毫克鹽基/公斤/日及更高時，母鼠會出現與劑量有關的嗜睡及運動失調。當劑量為**100**毫克鹽基/公斤/日時，母鼠的體重增加會減少，也有證據顯示其乳腺會停止分泌，同時有一母鼠死亡的案例。 當給予母鼠的劑量為**20** 毫克鹽基/公斤/日及更高時，對小鼠的影響為體重降低，若劑量達**100** 毫克鹽基/公斤/日時，則小鼠的存活率會下降。對母鼠及小鼠沒有毒性的劑量為**4** 毫克鹽基/公斤/日（（以毫克/平方公尺作為計算基礎，該劑量為**Stilnox CR6.25**毫克之人體劑量**[MHRD]**的**8**倍）。

目前尚無針對懷孕婦女所進行的適當及控制良好之研究。在懷孕期間，只有確定對胎兒的潛在利益大於潛在危險時才能給予 **Stilnox CR**。

非致畸性的影響：在懷孕期間服用**zolpidem**的婦女，尚未有研究追蹤評估**zolpidem**對其小孩所造成的影響。然而，母親在懷孕期間服用鎮靜/安眠藥，其小孩於出生後有可能置身於該藥的戒斷症狀風險中。此外，母親在懷孕期間服用鎮靜/安眠藥，其嬰兒在出生後曾有新生兒衰弱無力的報告。

生產與分娩： **Stilnox CR** 於生產及分娩時的使用仍尚未確立（參閱懷孕）

【授乳的母親】

研究指出，**zolpidem**於授乳母親的半衰期與年輕的正常自願受試者之半衰期類似（**2.6**± **0.3**小時）。服用藥物的總劑量中，有**0.004%-0.019%**的藥物會分泌於乳汁中，但是**zolpidem**對嬰兒所造成的影響則不清楚。

此外，在老鼠的動物實驗中，**zolpidem**會抑制老鼠的乳汁分泌。對乳汁分泌不會有所影響的 **zolpidem** 劑量為**4** 毫克鹽基/公斤/日。

Stilnox CR不建議使用於授乳的母親。

【兒童的使用】

Stilnox CR 使用於**18**歲以下之患者的安全性及療效尚未確立。

【老年人的使用】

在一項為期**3**週的有安慰劑對照組的試驗中，共有**99**位老年患者（≥**65**歲）參與，**Stilnox CR**的每日服用劑量為**6.25**毫克。這群服用**Stilnox CR 6.25**毫克的老年患者所產生的不良事件與服用**Stilnox CR 12.5**毫克的年輕成人患者（≤ **64**歲）類似。以**Stilnox CR**治療的患者發生暈眩的比例為**8%**，安慰劑組則為**3%**。

【不良反應】

與停藥有關者：在臨床試驗中接受**Stilnox CR**治療的**201**位患者，有**3.5%**的病人因為出現不良反應而停藥。最常見與停藥有關的不良反應為昏昏欲睡（**1.0%**）及暈眩（**1.0%**）。

在一項雙盲試驗中，服用選擇性**serotonin reuptake** 抑制劑（**SSRI**）的患者若同時接受**zolpidem tartrate** 速效錠治療（**N=95**），則中途停藥的患者中有七分之四會與注意力無法集中、憂鬱之症狀持續或惡化、及躁狂的反應有關；安慰劑組（**N=97**）則有一位患者在出現自殺傾向後予以停藥。

有對照組之臨床試驗的不良反應發生率：

有對照組之臨床試驗中最常見的不良事件：成年與老年患者分別接受**12.5**毫克及**6.25**毫克的**Stilnox CR**治療**3**週後，所出現的與**Stilnox CR**治療相關的最常見之不良反應為頭痛、昏昏欲睡及暈眩。

有對照組之臨床試驗中，**Stilnox CR**治療組之發生率≥**1%**的不良事件：在有安慰劑對照組的試驗中，以**Stilnox CR**治療的失眠患者出現發生率等於或大於**1%**之不良反應列舉於以下的表格中。試驗醫師所報告的不良事件會依其發生頻率並根據**MedDRA**字典來加以分類。但是處方藥物的醫師必須了解，圖表所列出的結果並不能用來預測一般醫療過程之副作用發生率，因為病患的特質與其他的因素和這些臨床試驗的情況有所不同。同樣地，在此所報告的副作用發生率也不能與其它臨床醫師使用相關藥物所提出的結果作比較，因為每個藥物試驗進行的條件都不盡相同。然而，這些圖表所提供的訊息可供醫師作為評估的參考基礎，以了解該群病患所出現的副作用和藥物及非藥物因子之間的關連性。

下列表格中所列出的結果乃來自於兩個使用**Stilnox CR**治療之有安慰劑對照組的臨床試驗。在這些試驗中，有原發性失眠症的患者接受為期**3**週之**Stilnox CR 6.25**毫克（表**1**）的治療。表中只列出**Stilnox CR**治療組之發生率≥**1%**的不良事件及與安慰劑組比較有較高發生率的不良事件。

表 1. 為期 3 週，受試者為老年人之有安慰劑對照組試驗的不良事件發生率
（占通報患者的百分比）

全身系統/ 不良反應 *	**Stilnox CR** 6.25 毫克 (N=99)	安慰劑 (N=106)
傳染與感染		
鼻咽炎	6	4
下呼吸道感染	1	0
外耳炎	1	0
上呼吸道感染	1	0
精神障礙		
焦慮	3	2
精神運動遲緩	2	0
神情呆滯	1	0
心情憂鬱	1	0
神經系統失調		
頭痛	14	11
暈眩	8	3
昏昏欲睡	6	5
灼熱感	1	0
姿勢上的暈眩	1	0
記憶障礙**	1	0
肌肉不自主的收縮	1	0
感覺異常	1	0
顫抖	1	0
心臟的不適		
心悸	2	0
呼吸、胸部及縱隔的不適		
喉嚨乾燥	1	0
胃腸道的不適		
脹氣	1	0
嘔吐	1	0
皮膚及皮下組織異常		
紅疹	1	0
蕁麻疹	1	0
肌肉骨骼及結締組織的異常		
關節痛	2	0
肌肉痙攣	2	1
頸痛	2	0
腎臟與泌尿系統失調		
排尿困難	1	0
生殖系統及乳房異常		
女性的陰道乾澀	1	0
一般性的不適及服藥情況		
類似生病之流行性感冒	1	0
發熱	1	0
受傷、中毒及療程中的併發症		
頸部受傷	1	0

* Stilnox CR治療組的患者至少1% 出現該事件，且其發生率高於安慰劑組。
**記憶障礙包括：記憶受損、健忘、健忘持續惡化。

與劑量相關的不良事件： 從劑量比較的試驗結果顯示，以**zoldipem**治療所產生的多種不良事件與劑量之間具有關連性，特別是某些中樞神經與腸胃道方面的不良事件。

Stilnox CR 上市前評估報告中之其他不良事件： 參與 **Stilnox CR**試驗所出現的其他不良事件（發生率**<1%**），在本質及發生率上與接受**zolpidem tartrate**速效錠治療並無差異，其說明如下。

Zolpidem Tartrate 速效錠之上市前評估報告的不良事件： **Zolpidem tartrate** 速效錠所進行的臨床試驗遍及美國、加拿大及歐洲，其收納的受試者有**3,660**人。臨床試驗醫師會將臨床試驗中所引起的不良事件以其所選擇的學術名辭加以記錄。為了能有意義的估計出現不良事件的患者比例，所以類似的不良事件將被分類至較少的標準不良事件類別中，分類則採用世界衛生組織（**WHO**）字典修訂版中的常用學術名辭。在此所列出的不良事件發生率是指接受**zolpidem**治療的**3,660**位患者，在任何劑量下，至少出現一種**zolpidem**速效錠之不良事件的百分比。除了不具意義與事件太輕微者外，所有與治療相關的不良事件都會加以記錄。在此必須強調的是，雖然這些事件皆在**zolpidem**速效錠的治療期間出現，但並不表示一定是**zolpidem**所引起的。

不良事件會進一步依照身體的系統來加以分類，並按照頻率遞減及以下的定義來敘述之。不良事件中，常見者之發生率為大於**1/100**；不常見者之發生率為**1/00-1/1,000**；罕見者之發生率則小於**1/1,000**。

自主神經系統：常見：口乾。 不常見：出汗增加、蒼白、姿勢性低血壓、昏厥。罕見：視覺調節異常、唾液變化、潮紅、青光眼、低血壓、陽萎、唾液增加、裏急後重。

全身性： 常見：過敏 、衰弱、背痛、類似流行性感冒的症狀。不常見：胸痛、水腫、跌倒、疲倦、發燒、身體不適、外傷。罕見：過敏反應、過敏惡化、過敏性休克、臉部水腫、熱潮紅、**ESR**增加, 疼痛、坐立不安（**restless legs**）、僵硬、耐受性增加、體重減輕。

心血管系統： 常見：心悸 。不常見：腦血管異常、高血壓、心跳加速。罕見：狹心症、心律不整、動脈炎、循環衰竭、期外收縮、高血壓惡化、心肌梗塞、靜脈炎、肺栓塞、肺水腫、靜脈曲張、心室心跳加速。

中樞與周邊神經系統： 常見：運動失調、精神紊亂、抑鬱、暈眩、昏昏欲睡、服用迷幻藥的感覺、欣快感、頭痛、失眠、嗜睡、頭昏眼花、頭暈。不常見：夢境怪異、不安、健忘、焦慮、認知能力衰退、孤立感（**detached**）、注意力無法集中、構音困難、情緒不穩、幻覺、感覺遲鈍、錯覺、腿部痙攣、偏頭痛、神經質、感覺異常、睡眠障礙、想睡（白天服藥後）、語言障礙、昏迷、顫抖。罕見： 步伐異常、思考異常、攻擊性反應、神情呆滯、食慾增加、性慾減退、幻想、癡呆、人格解體、言語障礙、感覺異常、運動機能減退、壓力過低（**hypotonia**）、歇斯底里、興奮感、躁症反應、神經痛、神經炎、神經病變、神經官能症、恐慌反應、局部麻痺、人格異常、夢遊症、有自殺傾向、強直性痙攣、打呵欠。

胃腸道系統： 常見：腹痛、腹瀉、消化不良、打嗝、噁心。不常見：厭食、便祕、吞嚥困難、胃腸脹氣、胃腸炎、嘔吐。罕見：腸炎、噯氣（**eructation**）、食道痙攣、胃炎、痔瘡、腸阻塞、直腸出血、齲齒。

血液與淋巴系統： 罕見：貧血、高血紅素血症、白血球減少、淋巴腺病、巨紅血球貧血、紫癜、栓塞。

免疫系統：不常見：感染。罕見：膿腫、單純疱疹、帶狀疱疹、外耳炎。

肝膽系統：不常見：肝功能異常、**SGPT** 上升。罕見：膽紅質血症、**SGOT** 上升。

代謝與營養： 不常見：高血糖症、口渴。罕見：痛風、高膽固醇血症、高血脂症、鹼性磷酸酯酶（**alkaline phosphatase**）上升, 血液尿素氮（**BUN**）上升、眼窩水腫。

肌肉骨骼系統：常見：關節痛、肌痛。不常見：關節炎。罕見：關節病、肌肉無力、坐骨神經痛、肌腱炎。

生殖系統： 不常見：月經不順、陰道炎。罕見：乳房纖維腺腫大、乳房腫瘤、乳房疼痛。

呼吸系統： 常見：咽炎、竇炎、上呼吸道感染。不常見：支氣管炎、咳嗽、呼吸困難、鼻炎。罕見：支氣管痙攣 、流鼻血、氧不足、喉炎、肺炎。

皮膚及其附屬器官：常見：皮疹。不常見：紫癜。罕見：粉刺、大疱疹、皮膚炎、癤病**(furunculosis)**、注射部位發炎、光過敏反應、蕁麻疹。

特殊感覺： 常見：複視、 視覺異常。不常見：眼睛刺激感、眼睛疼痛、鞏膜炎、味覺異常、耳鳴。罕見：結膜炎、角膜潰瘍、淚液分泌異常、嗅覺倒錯、光幻視。

泌尿生殖系統： 常見：泌尿道感染。不常見：膀胱炎、尿失禁。罕見：急性腎衰竭、排尿困難、頻尿、夜尿、多尿、腎盂腎病、腎痛、尿滯留。

【藥物的濫用與依賴】

管制性物質： 根據管制性物質條例，zolpidem tartrate 被歸類為第4級的管制性物質。其他的第4級管制性藥物包括 benzodiazepines （diazepam、alprazolam 等）及非 benzodiazepine類的安眠藥（zaleplon 及eszopiclone）。

濫用與依賴： 針對先前的藥物濫用者所作的研究發現，zolpidem tartrate 速效錠（Stilnox）40毫克單一劑量所造成的藥物濫用可能性與diazepam 20毫克類似，但不完全相同。然而，zolpidem tartrate 10毫克造成藥物濫用的可能則與安慰劑沒有差別。

鎮靜/安眠藥突然停藥會引起戒斷徵兆與症狀。在這些被報告的症狀中，從輕度的不安與失眠到戒斷症狀都有可能發生，戒斷症狀包括腹部及肌肉痙攣、嘔吐、冒汗、顫抖及全身痙攣。 Zolpidem在美國的臨床試驗經驗中，並未顯示其有任何明顯的戒斷症狀。然而，美國的臨床試驗顯示，在zolpidem最後一次劑量後接續給予安慰劑，結果在48小時內會出現以下的不良事件，這些反應在DSM-III-R標準中屬於非複雜性的鎮靜/安眠藥戒斷症狀，包括：疲勞、噁心、潮紅、頭昏眼花、無法控制的哭泣、嘔吐、胃痙攣、恐慌性的攻擊、神經質、及腹部不適。這些不良事件的發生率為1%或更低。然而，在目前的治療建議劑量下所獲得的數據尚無法對依賴性（若有的話）之發生率進行確實的估計。Zolpidem的濫用、依賴及戒斷現象在藥物上市後的報告中很少被提及。

藥物或酒精的成癮者或濫用者在**zolpidem**的誤用、濫用及成癮性上乃屬於高危險群病人。因此，當他們接受**zolpidem**或任何其他的安眠藥治療時，應小心加以監測。

【過量】

徵兆與症狀：由上市後的報告可知，**zolpidem tartrate**速效錠單一藥物過量會引起意識方面的障礙，從嗜眠至輕度昏迷都有可能發生。有一例曾出現心血管及呼吸不全的現象。但是**zolpidem tartrate** 之藥物過量即使高達**400**毫克（為速效錠最高建議劑量的**40**倍），患者仍可能從中完全恢復。同時合併有多種中樞神經抑制劑(包括**zolpidem tartrate**在內)之過量情況，則可能會引起較為嚴重的症狀，甚至死亡。

建議性治療：如果場所合宜，應立刻洗胃並給予一般的症狀性與支持性療法。必要時，應注射靜脈輸注液。以**flumazenil**治療可能會有所幫助。在所有的藥物過量案例中，都應監測其呼吸、脈搏、血壓及其他相關的徵象，並給予一般性的支持性治療。此外，也應監測低血壓及中樞神經的抑制作用，並施以適當的醫療。當**zolpidem tartrate**過量時，鎮靜劑應暫停使用，即使處於興奮狀態下也不例外。以透析治療**zolpidem**藥物過量的效果仍不清楚，雖然接受血液透析的腎衰竭患者已證實其**zolpidem**的治療劑量並不會被透析所清除。

毒物控制中心：在處理所有藥物過量的問題時，應考慮患者有可能同時服用多種藥物。因此，醫師可以與毒物控制中心連絡，以獲得處理安眠藥過量的最新資訊。

【用法用量】

Stilnox CR的劑量必須因人而異。

Stilnox CR 口服長效錠之劑量為6.25毫克。Stilnox CR 長效錠應整顆吞服，不可折半、壓碎或咀嚼。Stilnox 與食物併服或在餐後立刻服用會使藥效減緩。

Stilnox CR 的成人建議劑量為6.25 毫克，於睡前服用。

老年人及虛弱的患者對zolpidem的作用可能特別敏感。肝功能不全的患者無法像正常人一樣迅速地排除該藥。因此，這群患者的Stilnox CR 建議劑量為 6.25 毫克，於睡前服用（參閱注意事項）。

【包裝及貯存】

Stilnox CR 6.25 毫克的錠劑為兩層加衣錠*，其外觀為粉紅色、圓形、雙凸表面，其中一面刻有ZMR型字樣。2-1000錠/瓶裝或盒裝。

*兩層加衣錠無法被肉眼所辨識。該錠劑必須整顆吞服，不可壓碎、咀嚼、或折半。

儲存溫度為15°-25° C （59°-77°F）。短程旅行時，所允許的儲存溫度可達30° C （86°F）。

製造廠：Sanofi Winthrop Industrie
廠　址：30-36, Avenue Gustave Eiffel 37100 Tours, France.
藥　商：台灣安斯泰來製藥股份有限公司
地　址：台北市民生東路三段10號5樓

US insert: Feb 2006

STCR-0908-03