



使蒂諾斯長效錠6.25毫克

Stilnox CR Tablet 6.25 mg

衛署藥輸字 第 024677 號

須由醫師處方使用

管制藥品分類級別 第四級管制藥品

版本日期 2024-06-26

使用Stilnox CR後可能會發生複雜性睡眠行為 (如夢遊、夢駕、或在未完全清醒的情況下從事其他活動)。其中一些事件可能會導致嚴重傷害，包括死亡。如果病人曾使用Stilnox CR後發生複雜性睡眠行為，請儘速回診並停止使用Stilnox CR。

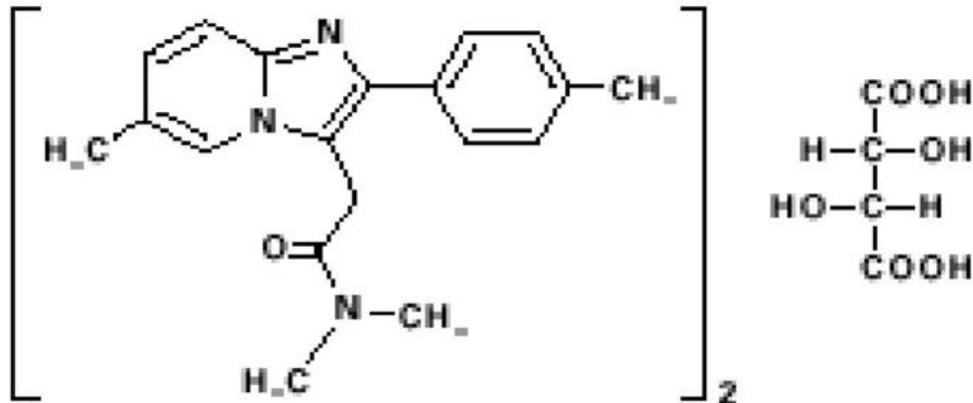
1 性狀

1.1 有效成分及含量

每錠含Zolpidem tartrate 6.25毫克。

Zolpidem tartrate，屬於imidazopyridine類中的非 benzodiazepine安眠藥。

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、酒精及丙烯乙二醇 (propylene glycol)。其分子量為764.88。

1.2 賦形劑

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、聚乙炔乙二醇 (polyethylene glycol)、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。

1.3 劑型

長效錠。

1.4 藥品外觀

Stilnox CR 6.25 毫克錠劑外觀為粉紅色、圓形、雙凸表面，其中一面刻有 ZMR 型字樣。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。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。

2 適應症

成人失眠症之短期治療

【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12.：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。

3 用法及用量

3.1 用法用量

口服使用。

必須用最低有效劑量開始治療，建議起始劑量為6.25毫克。若6.25毫克劑量無效，劑量可以增加至12.5毫克。每日最高劑量不可超過12.5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。

本藥須於臨睡前服用，或坐於床上服用。

和所有的安眠藥一樣，Zolpidem不宜長期使用，應該盡量縮短治療期，不可超過4週。未經反覆地再評估病人的狀況，不可持續治療超過建議的治療期間，因為濫用和依賴性的風險隨治療期的延長而增高 (參閱5.)。

3.3 特殊族群用法用量

兒童

Zolpidem用於18歲以下病人的療效和安全性尚未被證實，因此不可將zolpidem處方給這些人使用。

老年人或衰弱者

老年人或衰弱的人對zolpidem可能特別敏感，所以此類病人的建議劑量是每日6.25毫克，劑量得視個別情況增減之。(參閱6.5)

肝功能不全

因為肝功能不全者zolpidem的排除與代謝會降低，所以用於此類病人應該特別小心，必須從每日6.25毫克開始治療，而且老年人使用應該特別小心。(參閱4及6.6)

4 禁忌

Zolpidem 禁用於下列狀況：

- 對zolpidem或本藥其他任何非活性成分過敏
- 嚴重肝功能不全
- 急性及/或嚴重呼吸功能不全
- 睡眠呼吸暫止徵候群

- 肌無力 (myasthenia gravis)
- 曾使用Stilnox CR後發生複雜性睡眠行為(如夢遊、夢駕、或在未完全清醒的情況下從事其他活動)的病人。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

【警語】

Zolpidem用於睡眠呼吸暫止徵候群的病人及肌無力的病人應小心。

- 呼吸功能不全

安眠藥有可能會抑制呼吸，因此對有呼吸功能不全的病人開立zolpidem處方時應小心。

- 併用鴉片類藥物(opioids)的風險

合併使用鴉片類藥物和benzodiazepines類藥物或其他鎮靜安眠藥（包括zolpidem）可能導致鎮靜、呼吸抑制、昏迷和死亡。由於這些風險，鴉片類藥物和benzodiazepines類藥物的合併處方，應保留給替代治療療效不足的病人。

如果決定開立併用zolpidem與鴉片類藥物的處方，須儘可能地減低劑量及使用時間，並密切注意病人呼吸抑制和鎮靜的徵象和症狀（參閱7.）。

本藥應單次服用且當晚不可重覆服用。

【注意事項】

在處方安眠藥之前，應該儘可能確定失眠的原因及治療潛在因素。倘若失眠症在治療7-10日後沒有改善，則可能表示有原發性精神病及/或其他疾病存在，須再評估病人狀況。

- 精神病

安眠藥如zolpidem不宜用於精神病的初級治療。

- 健忘

服藥後數小時內可能會發生順行性健忘。為了降低這些風險，病人應確定能在7-8小時睡眠期間不受干擾。

- 自殺和憂鬱

一些流行病學研究顯示，接受benzodiazepine類藥物及其他安眠藥(包括zolpidem)治療的病人，不論有沒有憂鬱症，其自殺和企圖自殺的發生率會增加。但其因果關係尚未建立。

若病人有憂鬱的症狀，使用zolpidem時應小心。此類病人有自殺的傾向，因此，應給予最少量的zolpidem，以避免病人蓄意服藥過量的可能性。先前存在的憂鬱症在使用zolpidem期間可能會顯露出來。失眠可能是憂鬱症的症狀，如果持續失眠，就必須再評估病人的狀況。

- 其他精神和“自相矛盾”的反應

其他精神和自相矛盾的反應，如坐立不安、失眠加劇、情緒激動、易怒、攻擊性行為、妄想、憤怒、夢魘、幻覺、行為異常、譫妄及其他不良行為效應會發生在使用鎮靜/安眠藥如 zolpidem 的時候。如果發生這種情況，應停止使用 zolpidem。

老年人較常發生這些症狀。

- 夢遊症與其相關行為

在開始使用含 zolpidem 藥品的期間，使用者都可能會發生複雜性睡眠行為（如夢遊、夢駕、或在未完全清醒的情況下從事其他活動），其結果可能會導致嚴重傷害，包括傷害他人或死亡等結果，且多數使用者清醒後不會記得做過這些事情。依據上市後報告顯示，即使是在建議劑量下，不論是否併服酒精或其他中樞神經抑制劑（如：鎮靜劑、鴉片類藥物、抗焦慮藥），使用者皆有可能發生複雜性睡眠行為。若病人出現這類行為，應儘速回診並停用此藥。

- 精神運動障礙

像其他鎮靜/催眠藥一樣，zolpidem 具有中樞神經系統(CNS)抑制作用。

如有下列狀況，精神運動障礙(包括損害駕駛能力)的風險會增加：

在從事需要精神警覺性的行為前不到7-8個小時內服用 zolpidem，服用劑量超過建議劑量，或 zolpidem 與其他中樞神經系統抑制劑、酒精、或與其他增加 zolpidem 血中濃度的藥物併用（參閱7.，以及5.3）。

- 耐藥性

像 zolpidem 一般的鎮靜/安眠藥使用超過數週後，其安眠療效可能會逐漸減弱。

- 反跳性失眠

一種停止使用鎮靜/安眠藥治療失眠後可能顯現的短暫失眠惡化的徵候群。

使用短效鎮靜/安眠藥期間，在兩次投藥之間可能會出現戒斷症狀。

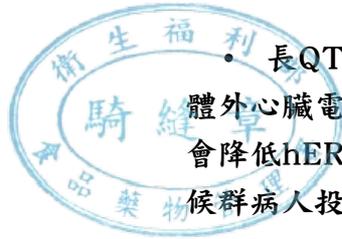
若失眠的狀況惡化或出現新的思考或行為異常，則有可能是未經確認的精神或身體疾病所造成的結果。

上述所提及的行為異常其實很難確定是屬於藥物誘發、自發性病因而導致、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。

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。病人在服用本藥物後，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。

- 嚴重外傷

由於其藥理學性質，zolpidem 可引起思睡及意識降低的情形，可能導致跌倒而造成嚴重外傷。



- 長QT症候群病人

體外心臟電生理研究顯示，在使用很高濃度和多功能幹細胞的實驗條件下，zolpidem可能會降低hERG相關鉀電流，故對先天性長QT症候群病人的潛在後果未知。於先天性長QT症候群病人投予zolpidem治療時，應依藥品利益風險慎重評估。

- 嚴重之過敏及類似過敏的反應

病人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。有些病人甚至還有其他的症狀，包括呼吸困難、喉嚨緊縮、或噁心及嘔吐，這些都可被視為過敏反應。有些病人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。病人服用Stilnox CR後若曾出現血管水腫，則不應再嘗試使用本藥。

使用於有其他疾病的病人：在臨床經驗上，接受zolpidem治療的病人同時患有全身性疾病的個案相當有限。病人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）的病人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，氧的不飽和度低於80%的時間增長，相較於安慰劑組，以zolpidem tartrate（10毫克）速效錠治療的病人有90%會出現輕度至中度的睡眠窒息現象。因此，呼吸功能不全的病人在服用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速效錠之病人會出現呼吸功能不全的現象，但這些病人大多數在用藥前就已有呼吸障礙的問題。

5.2 藥物濫用及依賴性

依賴性

使用zolpidem可能會造成濫用及/或生理或心理依賴性。依賴性的風險會隨著劑量及治療期間的增加而增加。使用本藥治療超過4週的病人中，依賴性病例的報導較為頻繁。有精神障礙及/或酒精或藥物濫用史的病人濫用和依賴性的風險也較高。對於目前有酒精或藥物濫用史的病人，使用本藥應格外謹慎。

一旦產生依賴性，突然停止治療會引起戒斷症候群。

管制藥品：

根據管制藥品管理條例，zolpidem tartrate被歸類為第4級的管制藥品。其他的第4級管制藥品包括 benzodiazepines（diazepam、alprazolam等）及非 benzodiazepine類的安眠藥（zaleplon及eszopiclone）。

5.3 操作機械能力

使用本藥治療後，應小心避免從事駕駛或操作機械能力之行為，以避免危險；且次日早晨可能會包括有思睡、反應時間延長、頭暈、嗜睡、視力模糊/複視、警覺性降低和駕駛能力受損等不良反應之風險，在服藥後需有7-8小時的睡眠時間。

此外，zolpidem與酒精和其他中樞神經系統抑制劑併用會增加這種不良反應的風險。應該提醒病人，服用zolpidem的時候不要使用酒精或其他精神作用物質。

5.4 實驗室檢測

實驗室檢驗： 沒有特殊的實驗室檢驗之建議。

5.5 其他注意事項

化學物質提交（以犯罪目的非法使用藥品）

Stilnox鎮靜作用的快速產生效果，加上記憶刪除功能，特別是在受害者不知情的情況下與酒精混合使用時，已證實會導致受害者喪失行為能力，從而促進犯罪行為（這可能是危險的）。

醫護人員應依據其臨床評估並僅在有醫療需求的情況下處方Stilnox，以避免可能會被非法用於化學物質提交。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

懷孕期間不建議使用zolpidem。

動物研究未顯示在生殖毒性方面直接或間接有害的影響。

Zolpidem可通過胎盤。

從世代研究收集的大量數據，沒有證據證明在懷孕初期三個月期間暴露於benzodiazepines類藥物後會發生畸形。然而，在某些流行病學案例對照研究中觀察到，使用benzodiazepines類藥物，唇裂和顎裂的發生率增加。

在懷孕中期及/或後期三個月服用benzodiazepines類藥物，曾有描述胎動與胎兒心跳變異性減少的病例。

在懷孕末期或在分娩期間使用zolpidem，對新生兒產生的影響，例如體溫過低、肌張力不足、餵食困難（可能導致體重增加不足）和呼吸抑制，這是由於本藥的藥理作用所致。曾有嚴重新生兒呼吸抑制病例的報告。

此外，母親在懷孕後期長期服用鎮靜/安眠藥，小孩於出生後可能會產生生理依賴性，並且可能有出現戒斷症狀的危險。建議在出生後對新生兒進行適當的監測。

如果本藥已處方給有生育能力的女性，而她打算懷孕或疑似已經懷孕了，應警告她要聯繫醫師討論停藥。

致畸性的影響： 懷孕分類C級。

動物數據

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 CR 6.25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 CR 12.5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 CR 6.25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 CR 6.25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日開始給藥，直到產後授乳期的第21日為止。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 CR 6.25毫克之人體劑量[MHRD]的8倍）。

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】）。

6.2 哺乳

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。

6.4 小兒

Stilnox CR 使用於18歲以下之病人的安全性及療效尚未確立。

Zolpidem用於18歲以下病人的療效和安全性尚未被證實。在一項對伴有失眠與注意力不足過動症障礙（ADHD）的兒科病人（6-17歲）進行的8週研究中，精神和神經系統障礙構成了zolpidem與安慰劑最常見的治療相關不良反應，包括頭暈（23.5%比1.5%）、頭痛（12.5%比9.2%）、幻覺（7.4%比0%）（參閱 3.3：兒童）。

6.5 老年人

在一項為期3週的有安慰劑對照組的試驗中，共有99位老年病人（≥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毫克的老年病人所產生的不良事件與服用Stilnox CR 12.5毫克的年輕成人病人（≤64歲）類似。以Stilnox CR治療的病人發生暈眩的比例為8%，安慰劑組則為3%。

使用於老年人及/或衰弱的人：治療老年人及/或衰弱的人時，在重覆投藥後更應顧慮有運動及/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。這類病人的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3.3），且應給予嚴密的監測。

6.6 肝功能不全

Zolpidem不可用於重度肝功能不全的病人，因為它可能會導致腦病變。有一項試驗結果顯示，肝功能不全的病人會延遲藥物的排除；因此，肝功能不全的病人應從較低的劑量開始給藥，並應該給予嚴密的監測（參閱3.3、4，以及8。）。

6.7 腎功能不全

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，有腎功能不全的病人不需要作劑量的調整；然而，這些病人應給予嚴密的監測（參閱11. ）。。

7 交互作用

• 酒精

不宜與酒精併服。酒精會增強本品的鎮靜作用。警覺性減弱可能會使駕駛或操作機械有危險。

• 中樞神經系統抑制劑

與抗精神病劑(精神安定藥)、安眠藥、抗焦慮劑/鎮靜劑、抗鬱劑、麻醉性止痛藥、抗癲癇藥、麻醉劑及鎮靜的抗組織胺劑併用會增強中樞神經系統抑制作用。Zolpidem與這些藥物併用可能會增加思睡和精神運動障礙，包括損害駕駛能力。就麻醉性止痛藥而言，也可能出現欣快感增強，導致心理依賴性增加。

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。

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 C_{max} 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。

- 鴉片類藥物

併用 benzodiazepines 類藥物和其他鎮靜安眠藥（包括 zolpidem）和鴉片類藥物，會增強中樞神經系統抑制作用，從而增加鎮靜、呼吸抑制、昏迷和死亡的風險。如須併用 benzodiazepines 類藥物和鴉片類藥物，須儘可能地減低劑量及使用期間，並密切注意病人呼吸抑制和鎮靜的徵象和症狀（參閱 5.）。

- CYP450 抑制劑與誘導劑

抑制細胞色素 P450 的化合物可能會增強某些像 zolpidem 一樣的安眠藥的活性。Zolpidem 經由肝臟細胞色素 P450 酵素代謝，主要為 CYP3A4，及 CYP2C9、CYP1A2 等酵素。與 CYP3A4 誘導劑如 rifampicin 和聖約翰草 (St John's Wort) 併用時，zolpidem 的藥效會減低。已證實聖約翰草會與 zolpidem 產生藥動學交互作用。相較於單獨使用 zolpidem，與聖約翰草併用，zolpidem 的平均 C_{max} 和 AUC 會降低（分別降低 33.7 和 30.0%）。與聖約翰草併用可能會降低 zolpidem 的血中濃度，因此不建議同時使用。

Zolpidem 與 ketoconazole 併用時，鎮靜作用可能會增強，合併使用時，應考慮使用較低劑量的 zolpidem。

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 日）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 $AUC_{0-\infty}$ 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。

與 rifampicin（CYP3A4 誘導劑）併用時，zolpidem 的藥效減低。

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 日，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。

Fluvoxamine是CYP1A2的強抑制劑，CYP2C9和CYP3A4的中度到弱度的抑制劑。與fluvoxamine併用可能會增加zolpidem的血中濃度，建議不要併用。

Ciprofloxacin被證明是CYP1A2和CYP3A4的中度抑制劑。併用ciprofloxacin可能會增加zolpidem的血中濃度，建議不要併用。

- 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（prothrombin 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。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

有對照組之臨床試驗中最常見的不良事件：

成年與老年病人分別接受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。

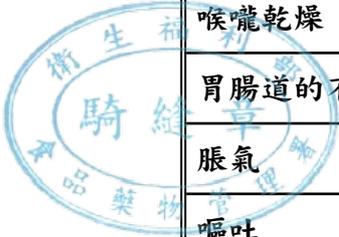
有對照組之臨床試驗中，Stilnox CR治療組之發生率 $\geq 1\%$ 的不良事件：

在有安慰劑對照組的試驗中，以Stilnox CR治療的失眠病人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，因為病人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，以了解該群病人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，有原發性失眠症的病人接受為期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 $\geq 1\%$ 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
(占通報病人的百分比)

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治療組的病人至少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： 證據顯示，使用zolpidem治療所產生的不良反應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。

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病人比例，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位病人，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。

上市前和上市後期間發生的不良事件：

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1/100-1/1,000；罕見者之發生率則小於1/1,000。

感染和寄生蟲感染

常見：流感

不常見：胃腸炎、迷路炎、下呼吸道感染、外耳炎、上呼吸道感染

免疫系統

未知：血管神經性水腫

罕見：過敏反應

精神方面異常

常見：焦慮、精神運動遲緩、定向力缺失

不常見：坐立不安、具攻擊性、夢遊症（參閱5.1）、憂鬱、幻覺，包括視幻覺和入睡幻覺、神情呆滯、暴飲暴食、精神紊亂的狀態、人格解體、情緒低落、失控、情緒欣快、情緒波動、夢魘、壓力症狀

罕見：性慾障礙

極罕見：妄想、依賴性(停止治療後可能出現戒斷症狀或反跳性反應)

未知：憤怒、行為異常、複雜性睡眠行為（如夢遊、夢駕、或在未完全清醒的情況下從事其他活動）、譫妄

神經系統的異常

很常見：頭痛、嗜睡

常見：頭暈、認知障礙如記憶障礙（記憶減退、健忘、順行性健忘）、注意力障礙

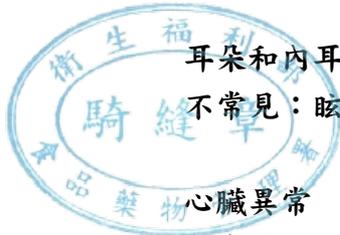
不常見：平衡失調、感覺遲鈍、感覺異常、運動失調（ataxia）、燒灼感、姿勢性頭暈、味覺異常、肌肉不自主收縮、震顫

罕見：意識下降、言語障礙

眼睛視力方面的異常

常見：視覺障礙

不常見：眼睛發紅、視力模糊、視覺深度知覺改變、眼睛疲勞



耳朵和內耳方面的異常

不常見：眩暈、耳鳴

心臟異常

不常見：心悸。

呼吸系統

不常見：咳嗽、喉嚨乾燥、喉嚨發炎

極罕見：呼吸抑制（參閱5.1）

胃腸道系統

常見：噁心、便秘

不常見：嘔吐、腹部不適、胃腸脹氣、胃腸蠕動頻繁、胃食道逆流疾病、腹痛

肝膽系統

罕見：肝細胞型，膽汁鬱積型或混合型肝損傷（參閱3.3、4，以及6.6）

皮膚及其附屬器官

不常見：皮疹、蕁麻疹、接觸性皮膚炎、皮膚起皺

肌肉骨骼系統

常見：肌痛、肌肉痙攣、頸部疼痛、背痛

不常見：關節痛、肌肉無力

泌尿生殖系統

不常見：排尿困難

生殖系統

不常見：痛經、月經過多、陰道乾澀

全身性

常見：疲倦

不常見：衰弱、胸部不適、酒醉感、類流感、嗜睡、疼痛、發熱

罕見：步態不穩、跌倒（尤其是老年人不遵守zolpidem的建議劑量時）（參閱5.1）。

未知：耐藥性

調查研究

不常見：血壓升高、體溫上升、心跳加快

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、紫癍、栓塞。

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。

與停藥有關者

在臨床試驗中接受Stilnox CR治療的201位病人，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）的病人若同時接受zolpidem tartrate 速效錠治療（N=95），則中途停藥的病人中有四分之三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）則有一位病人在出現自殺傾向後予以停藥。

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。

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或任何其他安眠藥治療時，應小心加以監測。

9 過量

徵兆與症狀

在Zolpidem單獨使用或與其他中樞神經系統抑制劑（包括酒精）併用的情況，曾有意識障礙到昏迷，以及較為嚴重的症狀(包括死亡)的報告。

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。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。出現嚴重症狀時，可考慮使用flumazenil。然而，投與flumazenil可能引起神經症狀（抽搐）。

Zolpidem 不會被透析清除。

毒物控制中心：在處理所有藥物過量的問題時，應考慮病人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。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

目前尚無資訊。

10.2 藥效藥理特性

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BZ₁受體結合，因為其與 α_1/α_5 之次單位親和力的比值較高。BZ₁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。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 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日開始給藥，直到交配為止，雌鼠則從交配前14日開始給藥，一直到交配、懷孕、及分娩後25日斷奶為止。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 CR 6.25毫克之人體劑量[MHRD]的40倍)。

11 藥物動力學特性

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。

成年與老年病人每日給予一次 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Stilnox CR，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 $92.5 \pm 0.1\%$ 。

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病人做過研究。在一項試驗中，我們將8名慢性肝功能不全的病人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毫克，肝功能不全病人的平均 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 5.1 注意事項及 3.1)。

腎功能不全：

Stilnox CR並未針對腎功能不全的病人做過研究。針對每週接受血液透析3次的11名末期腎衰竭病人 (平均肌酸酐廓清率為 6.5 ± 1.5 mL/min) 給予每日口服10毫克劑量的zolpidem tartrate 速效錠，共給藥14或21日，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，則第一日與最後一日的 C_{max} 、 T_{max} 、半衰期、及AUC在統計上並無差異。第一日的 C_{max} 為 172 ± 29 ng/mL (範圍：46 - 344 ng/mL)。在重覆給藥14日或21日後，其 C_{max} 為 203 ± 32 ng/mL (範圍：28 to 316 ng/mL)。第一日的 T_{max} 為 1.7 ± 0.3 小時 (範圍：0.5 - 3.0小時)；重覆給藥14日或21日後，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日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。第一日的半衰期為 2.4 ± 0.4 小時 (範圍：0.4 - 5.1小時)。重覆給藥14日或21日後，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日後並無累積的現象。Zolpidem 的藥動學在腎功能不全病人身上並無明顯的不同。然而，為了小心起見，這些病人仍應予以嚴密的監測。

12 臨床試驗資料

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) 之病人並予以評估 (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) 門診病人 (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。在幫助病人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治療組的病人在試驗夜晚結束後的清醒狀態紀錄會比安慰劑組增加。

針對鎮靜/安眠藥之安全性考量所進行的相關試驗

隔日的殘留效應： 2個有對照組的臨床試驗中；以老年病人 (≥ 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毫克有隔日的藥物殘留效應出現。

接受Stilnox CR 6.25毫克治療的老年病人隔日出現嗜眠的比例為6%，安慰劑組則為5% (參閱8.)。而若增加劑量，即以Stilnox CR 12.5毫克治療的成年病人，則於隔日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治療原發性失眠症病人的兩個試驗中，只有在突然停藥後的第一晚曾出現反跳性反應。Stilnox CR治療組的病人在停藥後的第二晚，其狀況相較於治療前並沒有較為惡化。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

2-1000錠 / 鋁箔盒裝。

13.2 效期

詳見外盒標示。

13.3 儲存條件

低於30° C 儲存。

15 其他

使蒂諾斯長效錠6.25毫克/ 衛署藥輸字第024677號
STCR-I2312-14

製造廠

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE 30-36, AVENUE GUSTAVE EIFFEL 37100 TOURS, FRANCE

藥商

台灣安斯泰來製藥股份有限公司 台北市中山區民生東路3段10號5樓