樂必眠 膜衣錠10毫克
Zolnox Film Coated Tablets 10mg

衛署藥製字第044605號
GMP G-7597

【成　份】
每錠含Zolpidem hemitartrate 10毫克

【賦 形 劑】
Silicon dioxide; Lactose spray dried; Sodium starch Glycolate; Avicel 102; Magnesium stearate; Sepifilm LP770.

【適 應 症】
失眠症

【用法、用量】
本藥須由醫師處方使用
口服

劑量
必須用最低有效劑量開始治療，建議起始劑量：女性為5毫克，男性為5毫克或10毫克。
若5毫克劑量無效，劑量可增加至10毫克。每日最高劑量不可超過10毫克。
女性的建議起始劑量與男性不同，是因為zolpidem的清除率，女性較低。
本藥作用快速，**須於臨睡前服用，或坐於床上服用。**

特殊族群
兒童
Zolpidem用於18歲以下患者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，所以此類患者的建議劑量是每日5毫克，劑量得視個別情況增減之。

肝功能不全者
因為肝功能不全者zolpidem的排除與代謝會降低，所以此類患者必須從每天5毫克開始治療，而且老年人使用應該特別小心。對於65歲以下的成年患者，只有在當臨床反應不足且耐受性良好時，才可將劑量增至10毫克。

治療期間
本藥不宜長期使用，應該盡量縮短治療期，從幾天到4週，包括減量期在內 (參閱警語及特殊使用注意事項)。
應告知患者治療方式如下：
–偶爾失眠：治療2-5天 (例如旅行期間)。
–短暫性失眠：治療2-3週 (例如煩惱期間)。
非常短的治療期不需要逐漸停止治療。
某些患者可能需要持續治療超過建議的治療期間，這種案例需要審慎反覆地再評估患者的狀況。

【禁　忌】
本藥禁用於下列狀況：
–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

【警　語】
本藥含有乳糖，故禁止用於先天性半乳糖血症、葡萄糖及半乳糖吸收不良、或乳糖酵素缺乏等情況。
服用本藥可能出現夢遊行為，例如開車、打電話及準備與食用食物。本藥用於睡眠呼吸中止症的患者及重症肌無力的患者應小心。

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患者開立zolpidem處方時應小心。

肝功能不全：
Zolpidem不可用於重度肝功能不全的患者，因為它可能會導致腦病變。
本藥應單次服用且當晚不可重覆服用
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；且次日早晨可能會有思睡之風險，在服藥後需有7-8小時的睡眠時間。

【注意事項】
在處方安眠藥之前，應該儘可能確定失眠的原因並且治療潛在因素。倘若失眠症在治療7-14天後沒有改善，則可能表示有原發性精神病及/或其他疾病存在，應定期再評估患者狀況。

兒科患者：
本藥用於18歲以下患者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) 的兒科患者 (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【用法用量】：特殊族群：兒童)。

老年人：
(參閱用法用量)

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。這情況最常在服藥後的幾小時後發生，為了降低這些風險，患者應確定能有7-8小時不受干擾的睡眠期間。

憂鬱：
若患者有憂鬱的症狀，使用zolpidem時應小心。此類患者有自殺的傾向，因此，應給予最少量的zolpidem，以避免患者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，就必須再評估患者的狀況。

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、精神病、行為異常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：
曾有患者在服用zolpidem而在未完全清醒的狀態下，發生夢遊伴隨其他行為如"睡眠狀態開車"、烹飪、吃東西、打電話、或性行為，但事後記憶缺失的報告。酒精或其他中樞神經系統抑制劑與zolpidem併用似乎會增加此種行為的風險，如同投予超過建議劑量的zolpidem一般。鑒於對患者和其他人的危險，強烈建議曾有此類行為(例如睡眠狀態開車)的患者應停止zolpidem治療(參閱藥物交互作用：酒精，以及不良反應：精神方面異常)。

精神運動障礙：
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。

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。

依賴性：
使用像zolpidem一般的鎮靜/安眠藥可能會造成生理或心理依賴性。
幾個因素似乎會助長依賴性的發生：
–治療期間
–劑量
–對藥物或其他物質 (包括酒精) 有依賴性之病史
在治療劑量下，及/或沒有風險因子的患者也可能會產生依賴性。
曾有Zolpidem在治療劑量下產生依賴性的罕見病例報告。
一旦產生依賴性，突然停止治療會引起戒斷症候群。
有些症狀常見而且似乎尋常：失眠、頭痛、嚴重焦慮、肌肉疼痛、肌肉緊繃、暴躁。其他症狀較為罕見：激躁或甚至精神紊亂、手指與腳趾感覺異常、對聲音、光線及身體接觸反應過度、人格解體、現實解體、幻覺與痙攣。
戒斷症候群可能會在停止治療之後接著的幾天出現。
不管適應症是焦慮或睡眠障礙，併用幾種benzodiazepine可能會增加依賴性的風險。
曾經有藥物濫用的病例報告。

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。

健忘與精神運動性功能障礙
服藥後數小時內可能會發生順行性健忘和精神運動性功能障礙。
為了降低這些風險，本藥應在睡前服用，甚至在床上服用 (參閱用法用量)，並且最好在睡眠小時 (7-8小時) 期間不受干擾。

行為障礙
Benzodiazepine或相關物質可能會使某些人發生一種結合意識受損與不同程度行為障礙的徵候群。
可能會觀察到下列現象：
–失眠惡化、夢魘、激躁、緊張
–譫妄、幻覺、夢遊症、精神病症狀
–失去抑制並衝動
–順行性健忘
–易受暗示
這種徵候群可能伴隨一些行為障礙，對患者或他人有潛在的危險，例如：
–患者不尋常的行為模式
–對自己或他人具攻擊性，尤其是如果患者被家人或朋友制止做某些他/她想要做的事的時候
–無意識的行為而且事後健忘
如果出現這些症狀，應該停止治療。

蓄積風險
Benzodiazepine或相關物質 (像所有藥物一樣) 留在體內的時間大約5個半衰期 (參閱藥動學性質)。在老年患者、或有肝或腎功能不全的患者，半衰期可能會顯著地延長。重複給藥之後，本藥及其代謝產物達到穩定狀態的時間比較遲，濃度也比較高。只有在穩定狀態方可評估藥品的療效和安全性。可能需要調整劑量 (參閱用法用量)
已知zolpidem的代謝途徑，因此預期腎功能不全的患者不需調整劑量 (參閱藥動學性質)

老年人
處方benzodiazepine或相關物質給老年人時必須非常小心，因為有鎮靜及/或肌肉鬆弛作用的風險，可能會導致跌倒而造成嚴重的後果。

特殊使用注意事項
倘若患者有酒精中毒或其他依賴性的病史 (不管是否與藥物有關) 的病史，都必須非常小心 (參閱藥品交互作用與其他型式之交互作用)。
必須對所有患者作有系統的失眠評估，並在處方安眠藥之前，治療其原因。失眠可能與潛在的身心障礙有關。短期治療後，如果失眠持續或惡化，便需要對診斷再進一步評估。

治療期間
必須依其失眠的類型清楚告知患者治療期間 (參閱用法用量)。

合併憂鬱症者-重鬱症 (MAJOR DEPRESSION) 發作-憂鬱症被ZOLPIDEM治療掩蓋
失眠可能是憂鬱症的症狀，必須治療憂鬱症。如果持續失眠，就必須再評估患者的狀況。
合併重鬱症發作的患者：
Benzodiazepine及和相關物質不應單獨處方，因為憂鬱症會繼續獨立發作，伴隨持續或加重的自殺風險 (憂鬱會被zolpidem治療掩蓋)
因為這些患者有自殺的危險，所以必須處方及提供最低量的zolpidem給他們，以降低蓄意服藥過量的可能性。

逐漸停止治療的方法
應該向患者詳細說明停止治療的方法。
除了需要逐漸減少劑量之外，還應該警告患者可能會出現反跳性失眠，以使逐漸停藥可能導致的失眠可以減到最低。
應警告患者這段期間可能很難受。

兒童
Zolpidem 用於18歲以下患者的安全性與療效尚未經證實 (參閱藥效學性質)。

老年人、肝功能不全的患者
因有蓄積在體內的風險，故需調整劑量 (參閱用法用量)。

呼吸功能不全的患者
對於呼吸功能不全的患者，應考慮benzodiazepine及和相關物質的鎮靜作用 (尤其是因為焦慮和激躁可能是呼吸功能代償失調而需要轉至加護病房的徵兆)。

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。

【藥品交互作用與其他型式之交互作用】
不適當的組合：
+酒精：
不宜與酒精併服。酒精會增強本藥的鎮靜作用。警覺性減弱可能會使駕駛或操作機械有危險。

必須小心的組合：
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。
警覺性減弱可能會使駕駛或操作機械有危險。
此外，嗎啡衍生物 (止痛劑、止咳劑與置換療法) 與巴比妥鹽：會增加呼吸抑制的風險，萬一過量可能會致死。
+Buprenorphine
會增加呼吸抑制的風險，可能會致死。
應小心評估此種組合的風險/效益。告知患者必須小心遵照處方服藥。

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。
+Ketoconazole
Zolpidem與ketoconazole併用時，鎮靜作用可能會增強。
+Rifampicin
與rifampicin (CYP3A4誘導劑) 併用時，zolpidem的藥效減低。
由於增加肝臟代謝，因此降低zolpidem的血漿濃度和療效。
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。

【懷孕與授乳】
懷孕
動物研究已證實本藥沒有致畸性。目前有關懷孕初期三個月期間暴露於本藥的臨床資料還不充分。由相關藥物 (benzodiazepines) 類推：
–如果在懷孕中期及/或後期三個月服用高劑量的zolpidem，可能會發生胎動與胎兒心跳變異性減少。
–在接近懷孕末期使用benzodiazepine治療，即使劑量很低，仍然可能使新生兒出現例如背部肌張力不足及吸奶困難以致體重增加不夠的徵兆。這些徵兆是可逆轉的，但是可能會持續1-3 週，視處方之benzodiazepine的半衰期而定。接受高劑量benzodiazepine治療的母親，生出來的新生兒可能會發生可逆性呼吸抑制或呼吸中止及體溫過低。此外，即使沒有這些徵兆，新生兒也可能會出現戒斷徵候群，其特徵是新生兒出生後可能會有過度激動、激躁與顫抖等症狀。發病的時間是藥物的排除半衰期而定，如果半衰期長，症狀可能會很顯著。

母親在懷孕後期間服用鎮靜/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。
鑑於這些資料，懷孕期間最好不要使用zolpidem。
如果在接近懷孕結束時必須開始用zolpidem治療，應避免處方高劑量，監測新生兒時也應考慮上述影響。

授乳
授乳期間不宜使用本藥。

【對駕駛或操作機械能力的影響】
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；且次日早晨可能會有包括思睡、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。應該提醒患者，服用 zolpidem 的時候不要使用酒精或其他精神作用物質。
駕駛或操作機械時，與其他鎮靜藥物併用是不智的，或者必須審慎考慮 (參閱藥品交互作用與其他型式之交互作用) 。
如果睡眠不足，警覺性受損的風險會更大。

以下不良事件，包括上市前及上市後所發生之不良事件：

【不良反應】
使用以下CIOMS的頻率分級：
極常見 ≧ 10%；常見 ≧1%, < 10%；不常見 ≧ 0.1%, < 1%；
罕見 ≧ 0.01%, < 0.1%；極罕見 < 0.01%；未知 (由現有的資料無法判定) 。
證據顯示，使用zolpidem所產生的不良反應與劑量之間具有關連性，尤其是特定中樞神經系統及腸胃道系統的不良作用。

免疫系統作用
未　知：血管神經性水腫

精神方面的不良作用
常　見：幻覺、激躁、夢魘
不常見：精神紊亂的狀態、暴躁
未　知：坐立不安、具攻擊性、妄想、憤怒、精神病、行為異常、夢遊症、依賴性 (停止治療後可能出現戒斷症狀或反跳性反應) 、性慾障礙、憂鬱

神經系統的不良作用
常　見：嗜睡、頭痛、頭暈、失眠加劇、順行性健忘 (健忘反應可能伴有不適當的行為)
未　知：意識下降、注意力干擾、言語障礙

眼睛方面的的不良作用
不常見：複視

呼吸、胸腔與縱隔方面的不良作用
未知：呼吸抑制

胃腸的不良作用
常見：腹瀉、噁心、嘔吐、腹痛

肝臟作用
未知：肝臟酵素升高、肝細胞型，膽汁鬱積型或混合型肝損傷

皮膚及皮下組織的不良作用
未知：皮疹、搔癢、蕁麻疹、多汗

肌肉骨骼和結締組織方面的不良作用
常見：背痛
未知：肌肉無力

感染和寄生蟲感染
常見：上呼吸道感染、下呼吸道感染

全身及注射部位的不良作用
常見：疲倦
未知：步態不穩、耐藥性、跌倒 (尤其是老年人不遵守zolpidem的建議劑量時) 。
·不良作用依劑量和患者個人的敏感性而定。

神經-精神的不良作用 (參閱警語及特殊使用注意事項)
–在治療劑量時，可能會發生順行性健忘。此種風險會隨著劑量增加而升高。
–行為障礙、意識受損、暴躁、具攻擊性、激躁、幻覺、夢遊症 (參閱警語及特殊使用注意事項)
–生理與心理依賴性，即使在治療劑量下也可能發生，停止治療時會伴有戒斷症症候群或反跳性失眠
–酒醉、頭痛、運動失調
–精神紊亂、警覺性減弱，甚至思睡 (尤其是老年患者) ，失眠、夢魘、緊張
–性慾改變

【過　量】
徵兆與症狀
在Zolpidem過量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，從思睡到昏迷，以及較為嚴重的症狀 (包括死亡) 的報告。

處理
萬一發生口服過量，在一小時之內，如果患者的意識清醒，應催吐，否則應洗胃，這時必須保持呼吸道暢通。超過一小時之後，投予活性炭可以減少藥物的吸收。
建議在特殊病房嚴密監測患者的心臟或呼吸功能。
出現嚴重症狀時，可考慮使用flumazenil。然而，flumazenil半衰期只有40~80分鐘。由於作用時間很短，需密切觀察病人情況，可能需再追加給予flumazenil。投與flumazenil可能引起神經症狀 (抽搐) 。
Zolpidem 不會被透析清除。

【藥理性質】
藥效學性質
安眠鎮靜藥，ATC碼：N05CF02 (N：中樞神經系統)
Zolpidem是一種imidazopyridine安眠藥，藥效活性與benzodiazipine有關，在性質上與同類之其他化合物相近：
–肌肉鬆弛
–抗焦慮
–鎮靜
–安眠
–抗痙攣
–健忘
實驗性研究已證實鎮靜效果所需的劑量低於抗痙攣、肌肉鬆弛或抗焦慮效果所需的劑量。這些效果與它對GABA-omega (BZ1和BZ2) 大分子受體複合體的一個中樞接受器的特定催動性作用有關，這種複體調節氯離子通道的開啟。
Zolpidem選擇性地與omega 1受體 (BZ1) 結合。
在人體，zolpidem可以縮短入睡的時間、減少夜間醒來的次數、增加總睡眠時間，以及改善睡眠品質。這些效果與電腦圖的特性有關，與benzodiazepine所誘發者不同。夜間睡眠紀錄研究證實zolpidem可以延長第二階段睡眠與深度睡眠 (第三階段與第四階段) 。
Zolpidem在建議劑量下不會影響快速動眼睡眠 (paradoxical sleep, REM) 的總體期間。
[兒童]
一項在6-17歲失眠伴隨注意力不足及過動孩童進行的八週研究，最常見精神與神經學的不良作用，頭暈為23.5% (安慰劑1.5%) ，頭痛為12.5% (安慰劑9.2%) ，幻覺為7.4% (安慰劑0%) -參閱用法用量。

藥動學性質
[吸收]
口服給藥後，zolpidem的生體可用率約為70%。最高血漿濃度在0.5至3小時內達到。
[分佈]
Zolpidem在治療劑量時呈現線性藥動學。血漿蛋白質結合率約為92%，在成人體內的分佈體積為0.54±0.02 L/kg。
[代謝與排除]
Zolpidem在肝臟代謝，以無活性的代謝產物形式，主要由尿液 (約60%) 和糞便 (約40%) 排除。
它對肝臟酵素沒有誘發作用。血漿排除半衰期為2.4小時 (0.7至3.5小時) 。
[有風險的族群]
–老年人的肝廓清率減低，最高血漿濃度大約升高50%，而半衰期則未顯著延長 (平均3小時) ，分佈體積降至0.34±0.05 L/kg。
–腎功能不全的患者，不管有沒有接受透析治療，腎臟廓清率都會適度降低，其他動力學參數則沒有改變。Zolpidem不能被透析。
–肝功能不全的患者，zolpidem的生體可用率增加，廓清率降低，排除半衰期延長 (約10小時) 。

【儲存條件】
置於避光、防潮、陰涼、室溫(15℃~30℃)儲存。
請勿超過包裝上所標示的保存期限。

【包　裝】
2-1000錠塑膠瓶、鋁箔盒裝。

製 造 廠：羅得化學製藥股份有限公司
地　　址：台中市大甲區東西七路一段65號
委 託 者：瑪科隆股份有限公司
地　　址：台中市西區忠明南路303號24樓之2