

亞眠靚長效錠2毫克

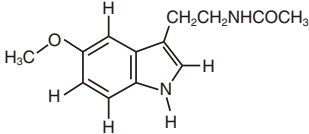
Somn Well XR Tablet

(Melatonin 2mg Prolonged Release Tablets)

衛部藥輸字第 027800 號
本藥須由醫師處方使用

【描 述】

主成分為：Melatonin。
化學名稱為：N-[2-(5-Methoxy-1H-indol-3-y)ethyl]acetamide。Melatonin為略帶灰白色，無味的結晶粉末，微溶於水和稀釋的鹽酸。分子結構式為：



分子式為 C₁₃H₁₆N₂O₂，分子量為 232.27

本品的褪黑激素活性成分非來自植物或動物。Melatonin 2 mg prolonged release tablets 主成分為 melatonin，並含有下列賦形劑：Lactose Monohydrate、Calcium hydrogen phosphate dehydrate、Methyl alcohol、Ammonio methacrylate copolymer、Purified Talc、Colloidal anhydrous silica、Magnesium Stearate。

【藥理學】

屬於Melatonin Receptor A受體活化劑，ATC code為：N05CH01。褪黑激素是由松果體產生的天然存在的激素，在結構上與血清素有關係。生理上，天黑後不久褪黑激素分泌就會增加，約在清晨2-4點達到頂峰，並在下半夜減少。褪黑激素是一種調節生物鐘的激素，它也與睡眠調節作用有關，可助眠。

• 作用機轉

Melatonin對MT1MT2受體的活性，被認為有助於它調理生理時鐘和助眠的功效。MT1受體被認為會抑制神經元放電，而MT2受體則和相移反應有關。

• 使用之合理性

由於褪黑激素可調節生物時鐘以及補充內源性褪黑激素的缺乏，可有效改善睡眠質量，特別是對55歲以上患有原發性失眠的病人。

• 藥物動力學【本產品之生體相等性試驗結果與原廠產品一致】

尚未有本品的絕對生體可用率評估。其他口服褪黑激素製劑的絕對生體可用率評估約在15%區間，其具有變異性跟首渡代謝有關。本品和其他口服褪黑激素溶液的相對生物可用率相當。其他褪黑激素配方製劑的生物可用率數據顯示，成人可完全吸收口服褪黑激素，但老年人可能降至50%。從其他褪黑激素配方的公開資料得知，褪黑激素的藥物動力學在2-8毫克的範圍內呈線性。

其他口服褪黑激素製劑的絕對生物利用率評估約15%，有顯著地首渡代謝效應，以其他口服褪黑激素製劑處方推估之首度代謝效應約為85%。在與食物並服後2.6小時達到T_{max}，Melatonin 2毫克長效錠的吸收率會受食物影響。空腹和與食物併服的T_{max}比較為1.6小時比2.6小時，AUC數值則不受食物影響。

• 分 佈

褪黑激素的體外血漿蛋白的結合率約60%，主要是和白蛋白，α1-酸性蛋白醣，高密度脂蛋白結合。和其他血清蛋白結合並不明顯。血清中的褪黑激素和研究發表的濃度範圍相同，文獻數據顯示，褪黑激素分佈在所有體液中，並且在所有組織均可發現。

• 代 謝

實驗數據發現，細胞色素P450系統的同工酶CYP1A1和CYP1A2，CYP2C19也可能的參與褪黑激素代謝。主要的代謝物是6-硫代褪黑激素（6-S-MT），它是無活性的。在肝臟進行生物轉化。服用後12小時，代謝物完全排泄。

• 排 泄

半衰期為3.5-4小時。代謝物由腎臟排除，以89%的硫酸化和6-羥基激素的葡糖苷酸鹽化合物，以及2%的無代謝原形排泄。

• 性 別

女性的最高血中濃度（C_{max}）比男性增加3-4倍。同性別的不同個體的最高血中濃度（C_{max}）也曾觀察到五倍的差異。然而，儘管血液濃度有差異，但男性和女性之間卻沒有藥效學上的差異。

• 老 年

已知褪黑激素代謝會隨年齡而下降。在固定的劑量範圍，發現與年輕受試者相比，老年受試者的AUC和C_{max}數值較高，反映了老年人褪黑激素的代謝率較低。成人（18-45歲）的C_{max}大約為500 pg/mL，老年人的C_{max}大約為1200 pg/mL（55-65）；成人的AUC約在3000 pg*^h/mL，而老年人的AUC約為6000 pg*^h/mL。

• 腎臟功能不全

重複給藥後，褪黑激素不會蓄積。這個發現與人類褪黑激素的短半衰期相符。每天給藥後第1和第3週後在23:00（給藥後2小時），測得病人的血中含量分別為411.4 ± 56.5和432.00 ± 83.2 pg/mL，與接受單劑量褪黑激素長效錠的健康志願受試者的血中含量相似。

• 肝功能不全

褪黑激素主要在肝臟代謝，因此肝功能不全會導致內源性褪黑激素含量升高。肝硬化病人的血漿褪黑激素含量在白天顯著增加，與對照組相比，病人的6-sulfatoxymelatonin總排泄量顯著降低。

• 臨床試驗（參考文獻）

第三期研究和睡眠實驗室研究被視為樞紐試驗。這些研究納入了年齡大於55歲的原發性失眠病人。不包含患有

嚴重神經系統疾病，精神病或神經外科疾病或服用中樞神經治療藥物（包括苯二氮卓類藥物或其他安眠藥物）的病人。主要評估工具是李氏睡眠評質量表（LSEQ），其中包括10個關於睡眠和清晨行為方面的自評問題。LSEQ測量入睡容易程度（GTS），睡眠品質（QOS），睡眠清醒容易度（AFS）和清醒後行為（BFW）。臨床樞紐試驗的最主要的療效指標是睡眠品質，或是睡眠品質和清醒後行為的組合（病人必須在睡眠品質以及清醒後行為有臨床上的改善）。僅在多導睡眠監測研究中客觀觀察入睡時間和睡眠長度。長效褪黑激素與其他催眠藥合併使用的療效尚未評估。

在多導睡眠檢查（PSG）研究（受試40位：長效褪黑激素和安慰劑組各半）中，開始2週的單盲與安慰劑治療，接著治療3週（雙盲、安慰劑對照組、平行試驗）和3週的退出期。使用長效褪黑激素的受試者入睡的時間比安慰劑組明顯縮短了9分鐘。經試驗發現長效褪黑激素對於入睡時間的改善較安慰劑組有顯著差異（長效褪黑激素組為10至11分鐘，安慰劑組為21至20分鐘）。在本試驗中也發現，長效褪黑激素對睡眠結構和快速動眼睡眠期間並沒有影響。與安慰劑組相比，長效褪黑激素不會影響日夜周期也不會延長睡眠持續時間。

在一項針對門診病人為期兩週的試驗研究（試驗編號Neurim VII：共170位受試者；長效褪黑激素組82位，安慰劑組88位），採隨機，雙盲，安慰劑對照組，平行比較方式，治療3週和另2週使用安慰劑的退出期。主要療效評估指標是睡眠品質（QOS）。受試者在睡眠品質和晨間清醒度有臨床上明顯地改善的比例，長效褪黑激素組為47%，安慰劑組為27%。長效褪黑激素與安慰劑相比，睡眠品質平均差異約6mm，晨間清醒度大約為9mm，均優於安慰劑組。在最後兩週使用安慰劑的退出期，睡眠參數逐漸恢復到基礎線且無反彈性失眠，不良反應和戒斷症狀也未增加。

第二個針對門診病人的試驗（共334位受試者；長效褪黑激素組169位，安慰劑組165位），前2週使用安慰劑，隨後3週採隨機，雙盲，安慰劑對照組，平行比較方式，治療3週。發現受試者在睡眠品質和晨間清醒度有臨床上明顯地改善的比例，長效褪黑激素治療組為26%，而安慰劑治療組為15%。長效褪黑激素治療組病人紀錄想睡到睡著的時間縮短了24.3分鐘，而安慰劑治療組縮短了12.9分鐘。此外，病人自評其睡眠質量，覺醒次數和晨間清醒度，長效褪黑激素治療組明顯比安慰劑治療組改善更多。長效褪黑激素治療組生活品質的改善也比安慰劑對照組明顯。

第三項研究的55歲以上受試者超過600名，其中400多名病人使用長效褪黑激素治療長達6個月。給予長效褪黑激素的病人在使用睡眠日記評估主觀入睡時間變化，與安慰劑組相比在3週後相差7.8分鐘（p=0.014），13週內，治療組與安慰劑對照組相比，總是維持入睡時間縮短的小差異。此外，試驗結果顯示失眠緩解（PSQI<6）和臨床相關的生活品質評量提高10%（WHO-5指數）的病人占比從第3週的16.7%（安慰劑組為10.6%，p=0.044）增加至第13週時的25.8%（安慰劑組為15.7%安慰劑，p=0.006）。

本研究還檢測了長效褪黑激素對年輕人原發性失眠和褪黑激素代謝產物低的受試者縮短入睡時間的影響。未發現對入睡時間縮短有臨床上的顯著意義。

長期的安全性：3週和26週期間的安全性與安慰劑組相當，沒有戒斷和反彈性失眠。在一項非盲長期試驗中，96名受試者完成12個月的長效褪黑激素治療，沒有發現耐受性，反彈性失眠或戒斷現象。

【適應症】

單獨使用於55歲以上睡眠品質差的原發性失眠病人的短期治療。

【用法用量】

建議劑量為每日2 mg，飯後，睡前1-2小時服用。治療最多13週。建議整顆吞服，不建議壓碎或剝半使用。

兒童與青少年：

由於安全性和有效性數據不足，本品不推薦使用於18歲以下的兒童和青少年。

腎功能不全：

尚未知各個階段的腎功能不全對褪黑激素藥物動力學的影響。此類病人給予褪黑激素時應慎重。

肝功能不全：

尚未有長效褪黑激素使用在肝功能不全病人的經驗。根據公開資料顯示肝功能不全病人，因為清除率降低，白天的內因性褪黑激素值明顯較高，因此不推薦此類病人使用。

【禁 忌】

對本品或本產品的任何成分過敏者禁用。（請參閱【描述】）

【警 語】

嗜睡：褪黑激素可能會引起嗜睡。因此，如果嗜睡的影響可能有安全風險時，應謹慎使用該產品。

對機械驅動和操作能力的影響：褪黑激素對駕駛和使用機器的能力影響不大。然而，病人在服用褪黑激素後應避免從事此類活動（如駕駛或操作機械）。

自體免疫疾病：目前並無褪黑激素使用在自體免疫性疾病病人的臨床資料。因此，褪黑激素不建議用於患有自體免疫疾病病人。

賦形劑：本片劑含有乳糖。患有罕見的半乳糖不耐，LAPP乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良的病人，不宜服用。

對生殖力的影響：根據體表面積，在交配至早期妊娠期間的大鼠，以體表面積比例計算，給予超過900倍推薦劑量褪黑激素，未觀察到對其生育能力或繁殖性能的顯著影響。

對懷孕大鼠（處於器官生成期），給予依體表面積計算超過900倍的推薦劑量的口服褪黑激素，觀察到對胚胎發育沒有顯著影響。目前並無關於孕婦的相關臨床研究資料，不建議在孕婦和計畫懷孕的婦女使用。

哺乳期母親：已證實大鼠，倉鼠，山羊，猴和牛在內的幾種動物，可將外源性褪黑激素通過胎盤或乳汁由母體轉運到胎兒。對在妊娠期間的大鼠投與依體表面積計算

超過9000倍的推薦劑量的口服褪黑激素，發現產後或斷奶的幼鼠的生長，活力和發育些微降低；但是無效劑量超過臨床劑量的250倍。

在人類乳汁中曾檢測到內源性褪黑激素，因此，外源褪黑激素也可能分泌到人類乳汁中。褪黑激素對哺乳嬰兒的影響尚未確定。因此，不建議哺乳期母親使用。

兒童與青少年使用：由於安全性和有效性數據不足，本品不建議使用於18歲以下的兒童和青少年。

老年人使用：已知褪黑激素代謝會隨年齡而下降。在劑量範圍內，與年輕受試者相比，老年受試者的AUC和最高血中濃度較高，反映了老年人褪黑激素的代謝較低。

【致癌性】

大鼠口服褪黑激素的終生致癌性研究顯示，依體表面積計算給予超過700倍的推薦劑量的雄性大鼠，甲狀腺濾泡腺瘤的發病率增加。在較低劑量時，無腫瘤組織病理學檢查，因此無法確定其無效劑量。這些作用與該物種的肝酶誘導相關，並且不太可能與人類相關。

【基因毒性】

來自體外和體內的急性毒性試驗結果顯示，沒有證據顯示褪黑激素具有潛在的基因毒性。

與其他藥物的交互作用：

藥物動力學的交互作用

肝臟酵素－體外試驗已發現褪黑激素在高於治療濃度下會誘導CYP3A，但與臨床的相關性仍未知。如果發生酵素誘導，併用藥物的血漿濃度會減少。

在高於治療濃度下，褪黑激素在體外似乎不會誘導CYP1A酶。因此，透過褪黑激素誘導CYP1A酶，進而與其他活性物質產生交互作用的可能應不明顯。褪黑激素主要透過CYP1A酶進行代謝。因此，其他活性物質若是對CYP1A酶的作用結果產生影響，則褪黑激素與其他活性物質之間的交互作用是可能的；

喹諾酮類－CYP1A2抑制劑如喹諾酮類可能會導致褪黑激素之暴露量增加。

Carbamazepine and rifampicin－CYP1A2誘導劑如Carbamazepine and rifampicin都可能導致血漿中褪黑激素濃度降低。

Fluvoxamine－病人使用Fluvoxamine治療時注意，他會抑制肝細胞色素P450（CYP）同功酶CYP1A2和CYP2C19的代謝，使得了褪黑激素濃度提高（AUC升高17倍，血清C_{max}升高了12倍）。應避免併用。

5-或8-甲氧基補骨脂素（5- or 8-methoxypsoralen）－5-或8-甲氧基補骨脂素（5和8-MOP）會抑制褪黑激素之代謝進而增加褪黑激素濃度，所以必須注意使用。

Cimetidine－長效褪黑激素和Cimetidine併用時，Cimetidine暴露量不變下，褪黑激素暴露量增加1.7倍。Cimetidine會抑制CYP2D，進而抑制褪黑激素代謝增加其血漿濃度，所以病人也使用Cimetidine製劑時應審慎注意。

吸菸－由於CYP1A2的誘導，吸煙可能會降低褪黑激素濃度。

雌激素－使用雌激素（例如避孕藥或激素替代療法）的病人必須小心謹慎，雌激素會藉由抑制CYP1A1和CYP1A2對於褪黑激素的代謝而增加褪黑激素濃度。

其他－在文獻中有大量關於腎上腺素活化劑/拮抗劑，鴉片劑活化劑/拮抗劑，抗抑鬱藥物，前列腺素抑制劑，苯並二氮雜，色氨酸和酒精對內源性褪黑激素分泌的影響的數據。這些活性物質是否干擾長效褪黑激素的動態或動力學效應，或被褪黑激素影響，尚未得到研究。

藥效學上的相互作用

酒精－飲酒時不要服用本品，因為它可以降低本品幫助睡眠的有效力。本品的延長釋放特性可能被酒精改變，導致褪黑激素立即大量釋放。

安眠藥－本品可以增強苯二氮卓類藥物和非苯二氮卓安眠藥物的鎮靜性，如zalepon, zolpidem and zopiclone。在臨床試驗中，同時投予本品和zolpidem後1小時，兩者間有明顯的短暫性藥效學上的相互作用。同時投予本品和zolpidem與單獨使用zolpidem相比，注意力不足，記憶障礙和行動失調性會提高。

Thioridazine and imipramine－研究顯示，本品與會影響中樞神經系統的活性物質如thioridazine和imipramine併服，無臨床證據顯示有明顯的藥物動力學上的交互作用。然而，與單獨使用imipramine相比，本品與imipramine併服，會提高病人的寧靜感，並會增加執行工作的困難度；而與單獨使用thioridazine相比，本品與thioridazine併服，會增加病人對於“眩暈”的感覺。

對實驗室檢驗的影響：

褪黑激素對實驗室檢驗影響的資料尚未建立。

【不良反應】

臨床試驗中（共1931例病人服用長效褪黑激素，1642例服用安慰劑），48.8%服用褪黑激素的病人紀錄不良反應，而安慰劑組為37.8%。比較每100例病人不良反應病人的比例，安慰劑組的比例高於長效褪黑激素治療組（安慰劑組為5.743 vs. 服用長效褪黑激素組3.013）。依據MedDRA定義，在長效褪黑激素和安慰劑治療組中最常見的不良反應是頭痛，鼻咽喉炎，背痛和關節痛。在長效褪黑激素治療組中，有72例（佔安全性評估組的2.9%）因為不良反應導致停藥，而安慰劑組有62例（4.0%的安全性評估組）因為不良反應導致停藥。

總體發生比率≥1%關於不良反應的不適經驗

全身系統 / 不適經驗	長效褪黑激素治療組%	安慰劑組%
	(N=1931)	(N=1642)
消化系統疾病		
肚子痛	1.1	0.7
上腹痛	1.0	1.2
便秘	1.2	0.9
腹瀉	3.1	1.8
噁心	1.8	1.7
嘔吐	1.5	0.9
全身性的障礙和投藥部位狀況乏力	1.9	1.2

感染和寄生蟲感染	1.5	0.9
流感		
下呼吸道感染	1.9	1.2
鼻咽喉炎	4.0	3.0
咽炎	1.9	1.2
上呼吸道感染	2.9	1.2
尿道感染	2.1	0.7
肌肉骨骼和結締組織疾病		
關節痛	3.5	1.8
背痛	3.8	1.5
肌肉抽筋	1.1	0.6
頸部疼痛	1.1	0.6
肢端疼痛	1.6	1.1
神經系統疾病		
頭暈	1.6	1.2
頭痛	5.7	6.2
偏頭痛	1.1	1.2
精神疾病		
焦慮	1.0	1.2
呼吸，胸腔和縱膈疾病		
咳嗽	2.2	1.3
咽喉疼痛	1.5	0.9
鼻炎	1.1	0.9

下表為臨床試驗中被定義為可能，極可能或絕對與治療有關的不良反應。接受長效褪黑激素治療的受試者總共9.5%有不良反應紀錄，而服用安慰劑的受試者為7.4%。僅包括在受試者中與安慰劑相當或稍高於安慰劑治療組的那些不良反應。

在每個發生率分組中，以嚴重降低的順序呈現：

很常見（≥1/10）；普通（≥1/100至<1/10）；罕見（≥1/1,000 至 <1/100）；少見（>1/10,000 至 <1/1,000）；非常稀少（<1/10,000），未知（無法使用可數據建立）。

小於1%，和治療相關而發生的不良事件

System Organ Class 分類	罕 見	少 見
感染和寄生蟲感染		帶狀皰疹
血液和淋巴系統疾病		白細胞減少症，血小板減少
心臟疾病		心絞痛，心悸
代謝與營養疾病		高甘油三脂血症，低鈣血症，低鈉血症
精神疾病	神經緊張，不安，失眠，怪夢	情緒改變，侵略，躁動，哭泣，壓力症候群，早醒，性欲增高，情緒低落
神經系統疾病	偏頭痛，情緒動作活躍，頭暈，嗜睡	記憶障礙，注意力不集中，睡眠品質差
眼部疾病		視力下降，視力模糊，流淚增加
耳與迷路疾病		姿勢性眩暈症
血管疾病		熱潮紅
胃腸道疾病	腹痛，上腹痛，口腔潰瘍，口乾	胃食道逆流，胃腸不適，口腔粘膜炎，舌頭潰瘍，嘔吐，腸鳴異常，腸胃氣脹，唾液分泌過多，口臭，腹部不適，胃痛，胃炎
肝膽疾病	高膽紅素血症	
皮膚和皮下組織異常	瘙癢，皮疹，瘙癢廣泛，皮膚乾燥	濕疹，紅斑，手部皮膚炎，牛皮癬，廣泛性皮疹，瘙癢，指甲異常
肌肉骨骼和結締組織異常	肢端疼痛	關節炎，肌肉，頸部疼痛，夜間抽筋
生殖系統和乳房不適	更年期症狀	陰莖異常勃起
一般的不適和投予位置狀態觀察	虛弱，胸痛	疲勞，疼痛，口渴
腎臟和泌尿系統不適	糖尿，蛋白尿	多尿，血尿，夜尿
儀器檢查	體重增加，肝功能異常	肝酶上升，電解質異常，生化值異常

【過 量】

一般來說，所有使用過量治療，主要為支持療法和症狀治療。

症 狀

尚未有藥物過量的報告。臨床研究，每天給予5mg長效褪黑激素達12個月，不良作用報告沒有明顯改變。根據文獻報導，每日服用高達300毫克的褪黑激素，不會引起臨床上明顯的不良反應。如果發生過量的話，預期會出現嗜睡症狀。

治 療

預期有效成分在服用後12小時內會清除，無需給予特別的治療。

【包 裝】

30粒鋁箔盒裝。

【儲 存】

25°C以下避光儲存。

製造廠：Oman Pharmaceutical Products Co. LLC

地 址：Plot No. 101, Raysut Industrial Estate, P.O. Box: 2240, Postal Code -211, Salalah, Oman.

藥 商：法諾亞生技藥品股份有限公司

地 址：台北市大安區延吉街253巷2弄6號