



亞眠靚長效錠

Somn Well XR Tablets

衛部藥輸字 第 027800 號

須由醫師處方使用

版本日期 2025-01-15

1 性狀

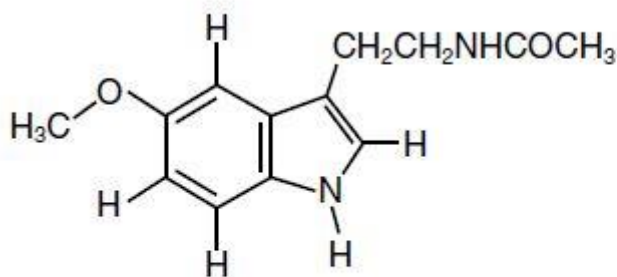
1.1 有效成分及含量

本品的褪黑激素活性成分非來自植物或動物。

Melatonin 2mg prolonged release tablets 主成分為：Melatonin

化學名稱為：Chemical name: N-[2-(5-Methoxyindol-3-yl)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 $C_{13}H_{16}N_2O_2$ ，分子量為 232.27

1.2 賦形劑

Lactose Monohydrate、Calcium hydrogen phosphate dehydrate、Methyl alcohol、Ammonio methacrylate copolymer、Purified Talc、Colloidal anhydrous silica、Magnesium Stearate。

1.3 劑型

錠劑

1.4 藥品外觀

藥錠為圓形 白色

2 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。

3 用法及用量

3.1 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。

3.3 特殊族群用法用量



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。此類患者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患的經驗。根據公開資料顯示肝功能不全病患，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。

4 禁忌

對本品或本產品的任何成分過敏者禁用

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

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。

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。

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。

5.3 操作機械能力

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，患者在服用褪黑激素後應避免從事危險活動（如駕駛或作業機械）。

5.4 實驗室檢測

褪黑激素對實驗室檢驗影響的資料尚未建立。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

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。

6.2 哺乳

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900 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

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。

6.4 小兒

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。

6.5 老年人

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 和最大血中濃度較高，反映了老年人褪黑激素的代謝較低。

6.6 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。肝硬化患者的血漿褪黑激素含量在白天顯著增加。與對照組相比，患者的 6-sulfatoxymelatonin 總排泄量顯著降低。

6.7 腎功能不全

重複給藥後，褪黑激素不會累積。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。

6.8 其他族群

自體免疫性疾病：目前並無褪黑激素使用在自身免疫性疾病患者的臨床資料。因此，褪黑激素不建議用於患者自體免疫性疾病患者。

7 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 和 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) 同功酉每 CYP1A2 和 CYP2C19 的代謝，使得褪黑激素濃度提高 (AUC 升高 17 倍，血清 Cmax 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能，如 zalepon，zolpidem 和 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。

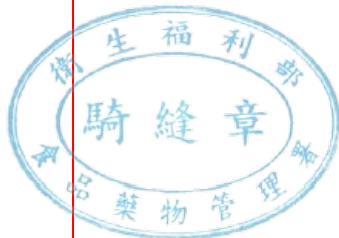
Thioridazine and imipramine - 研究顯示，本品與會影響中樞神經系統的活性物質如 thioridazine 和 imipramine 併服，無臨床證據顯示有明顯的藥物動力學上的交互作用。然而，與單獨使用 imipramine 相比，本品與 imipramine 併服，會提高病人的寧靜感，並會增加執行工作的困難度；而與單獨使用 tothioridazine 相比，本品與 tothioridazine 併服，會增加病人對於“眩暈”的感覺。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/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% 服用褪黑激素的患者紀錄不良反應，而安慰劑組為 37.8%。比較每 100 例病人不良反應患者的比例，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% 的全性評估組）因為不良反應導致停藥。

8.2 臨床試驗經驗

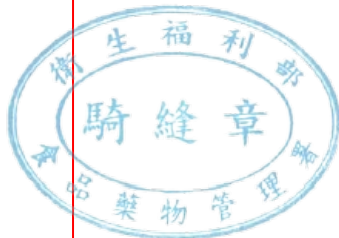
總體發生比率 $\geq 1\%$ 關於不良反應的不適經驗

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		
流感	1.5	0.9
下呼吸道感染	1.9	1.2
鼻咽炎	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

下表包含臨床試驗中被定義為可能，極可能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，已嚴重降低的順序呈現：

很常見 ($\geq 1/10$)；普通 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)；罕見 ($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)；少見 ($> 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)；非常稀少 ($< 1/10,000$)，未知 (無法從可用數據建立)。小於 1%，和治療相關而發生的不良事件



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		高甘油三酯血症， 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， 口腔粘膜水皰， 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

9 過量

一般來說，所有使用過量治療的主要採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，無需給於特別的治療。

10 藥理特性

屬於 Melatonin Receptor A 受體活化劑，ATC code 為：N05CH01。

褪黑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。褪黑素與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。

10.1 作用機轉

Melatonin 對 MT1/MT2 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 受體則和相位差有關。

10.2 藥效藥理特性

由於褪黑激素可調節生物時鐘的作用以及增加內源性褪黑激素生成，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患者。

10.3 臨床前安全性資料

11 藥物動力學特性

[本產品之生體相等性試驗結果與原廠產品一致]

尚未有本品的局對生物利用率評估。

其他口服褪黑激素製劑的絕對生物利用率評估約在 15% 區間，其具高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利用率相當。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，褪黑激素在 2-8 毫克的藥物動力學範圍內呈線性。

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 Tmax，Melatonin 2 毫克長效錠的代謝吸收率會受食物影響。空腹和與食物並服的 Tmax 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， α 1- 酸性蛋白，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- 羥基激素的葡萄糖苷酸綴合物，以及 2% 的無代謝原型排泄。

性別

女性的最高血中濃度 (Cmax) 比男性增加 3-4 倍。甚至同性別的不同個體的血中最高濃度 (Cmax) 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 Cmax 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 Cmax 大約為 500 pg/mL 水平與老年人的 Cmax 大約為 1200 pg/mL (55-65) ；成人的 AUC 水平約在 3000 pg*h/mL，而老年人的 AUC 約為 6000 pg*h/mL。

12 臨床試驗資料

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)。僅在多導極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。

在多導極睡眠檢查 (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無增加。

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。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

30 粒鋁箔盒裝。

13.2 效期

36 個月

13.3 儲存條件

25°C 避光儲存。

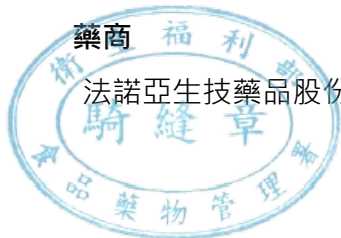
製造廠

OMAN PHARMACEUTICAL
PRODUCTS CO., LLC

PLOT NO. 108, RAYSUT INDUSTRIAL CITY, P.O. BOX:2240,
POSTAL CODE-211, SALALAH, SULTANATE OF OMAN

114.01.15

藥商



法諾亞生技藥品股份有限公司

臺北市大安區延吉街253巷2弄6號