Anxo

管4

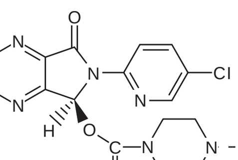
1毫克：衛署藥製字第057350號 G-11708
2毫克：衛署藥製字第057348號 G-11706
3毫克：衛署藥製字第057349號 G-11707

順眠 膜衣錠 1、2、3毫克
Runesda-S F.C. Tablets 1、2、3 mg

使用Eszopiclone後可能會發生複雜性睡眠行爲(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Eszopiclone後發生複雜性睡眠行爲，請儘速回診並停止使用本藥。

性質
Eszopiclone是一種pyrrolopyrazine 衍生物、cyclopyrrolone分類的nonbenzodiazepine安眠藥，其化學名爲(+)-(5S)-6- (5-chloropyridin-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]py-razin-5-yl 4methylpiperazine-1-carboxylate。分子量爲388.81，分子式爲$C_{17}H_{17}ClN_6O_3$。Eszopiclone有一S組態的不對稱中心，化學結構爲：



Eszopiclone外觀爲白色至淡黃色結晶固體，幾不溶於水，極微溶於乙醇，而可溶於磷酸鹽緩衝溶液(pH 3.2)。
Eszopiclone處方爲口服投予使用之膜衣錠。
順眠膜衣錠1、2、3毫克，含有相當1、2、3毫克Eszopiclone。

賦形劑
順眠膜衣錠1、3毫克：
Calcium phosphate dibasic, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate.
Coating:
FD&C blue No.2, hypromellose, microcrystalline cellulose, stearic acid, titanium dioxide.
順眠膜衣錠2毫克：
Calcium phosphate dibasic, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate.
Coating:
Hypromellose, microcrystalline cellulose, stearic acid, titanium dioxide.

適應症
失眠症(treatment of insomnia)。
說明：
Eszopiclone用來治療失眠症。在門診病患控制及睡眠實驗室研究中，睡前投予Eszopiclone可降低入睡潛伏時間與改善睡眠維持狀態。療效證實之臨床試驗最多進行六個月。入睡潛伏時間與睡眠維持狀態最終綜合評估時間點爲六週試驗之第四週(成人)，老年人之兩項兩週試驗之最終及成人六個月試驗之最終。

用法用量
本藥須由醫師處方使用。
Eszopiclone的劑量依個別病患狀況而不同，非老年人之成人建議起始劑量爲睡前投予1毫克。最高劑量爲睡前3毫克(請見「**警語**」)。老年人建議起始劑量爲就寢前投予1毫克，若治療需要亦可將劑量提高至2毫克(請見「**警語**」)。Eszopiclone若於與高脂肪、油膩餐點併服，會減緩Eszopiclone之吸收而可能降低入睡潛伏時間的改善效果(請見「**臨床藥理學**」之**藥物動力學**)。

特殊族群
肝功能不全
輕度至中度肝功能不全患者不需調整劑量，對於重度肝功能不全之病患，Eszopiclone之起始劑量需爲1毫克，最高不可超過2毫克，Eszopiclone使用於這些病患時需要多加注意。

併用CYP3A4抑制劑
併用Eszopiclone與強效CYP3A4抑制劑之病患，Eszopiclone起始劑量勿高過1毫克，如果必要則劑量可上升至2毫克。

臨床藥理學《依文獻記載》
藥效學
Eszopiclone用於安眠之精確機轉仍未知，但據信其療效是由於其與GABA受器複合體的相互作用及與benzodiazepine受器結合結果。Eszopiclone是一種pyrrolopyrazine 衍生物、cyclopyrrolone分類的nonbenzodiazepine安眠藥，其化學結構與pyrazolopyrimidines、imidazopyridines、benzodiazepines、barbiturates或其他已知安眠藥特性無關。

藥物動力學《依文獻記載》
Eszopiclone之藥物動力學已在健康受試者(成人及老年人)、肝功能不全與腎功能不全病患完成研究。在健康受試者方面，其藥物動力學資料由投予最高7.5毫克之單一劑量後，隨後每日投予一次1、3、6毫克投予7日觀察得知。Eszopiclone吸收快速，到達血中最高濃度值時間大約1小時，半衰期約6小時。在健康受試者試驗，Eszopiclone每日投予一次時並不會在體內蓄積，且在1至6毫克呈現劑量相關之線性藥物動力學特性。

吸收與分佈
Eszopiclone投予後迅速吸收與分佈，最高血中濃度值約在口服投予後1小時到達，Eszopiclone與血漿蛋白結合力弱(52至59%)。由Eszopiclone較高的自由游離情形顯示其不會受到蛋白結合導致的藥物交互作用影響。Eszopiclone之全血測得濃度對血漿測得濃度比值小於1，顯示本品無選擇性作用分佈至紅血球細胞。

代謝
口服投予後，Eszopiclone會廣泛地經由氧化作用與去甲基作用而代謝，其主要血漿代謝物爲(S)-zopiclone-N-oxide與(S)-N-desmethyl zopiclone，後者與GABA受器結合之效力低於Eszopiclone，而前者與GABA受器結合效果與Eszopiclone相較則無差異。體外試驗顯示，CYP3A4與CYP2E1會參予Eszopiclone的代謝，Eszopiclone不會抑制超低溫冷凍人體肝細胞之CYP450 1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1與3A4等酵素。

排泄
口服投予後，Eszopiclone之平均半衰期約爲6小時。口服投予zopiclone後，約有75%的劑量排除於尿液中，大部分爲代謝物，Eszopiclone爲racemic zopiclone之S-異構物，預期應呈類似的排除情形，口服Eszopiclone有低於10%劑量以原型態藥物排除於尿液中。

食物影響
在健康受試者，於高油脂餐點後口服投予Eszopiclone劑量3毫克，並不會改變其AUC(曲線下面積)，會降低C_{max}(最高血中濃度值) 21%，與延遲1小時到達最高血中濃度值，半衰期維持6小時並未改變。Eszopiclone的安眠致效作用，可能會因爲高油脂或餐點過於豐盛而降低。

特殊族群《依文獻記載》
年齡
與非老年人之成人受試者相比，65歲以上之受試者其AUC增加了41%，稍微延緩了Eszopiclone的排除(半衰期約9小時)，而最高血中濃度值則未改變。因此，Eszopiclone使用於老年病患，起始劑量應該爲1毫克且劑量不應超過2毫克。

性別
Eszopiclone之藥物動力學，於男性與女性族群皆類似。

種族
在Eszopiclone第一期臨床試驗的所有受試者數據分析，其藥物動力學於所有種族皆類似。

肝功能不全病患
投予Eszopiclone 2毫克於16位健康受試者與8位輕度、中度或重度肝功能不全受試者後評估，重度肝功能不全患者之暴露量較健康受試者增加2倍，最高血中濃度值及到達最高血中濃度值時間則未改變。Eszopiclone使用於重度肝功能不全患者，劑量不應超過2毫克，而在輕度至中度肝功能不全患者則不需調整劑量，Eszopiclone使用於肝功能不全患者需多加留意。(請見「**用法用量**」)

腎功能不全病患
已研究投予24位輕度、中度或重度腎功能不全病患後之藥物動力學，其病患之藥物曲線下面積及最高血中濃度值，與健康受試者之統計配對相吻合。口服投予Eszopiclone後，不到10%劑量以原型態藥物排除於尿液中，因此腎功能不全之病患不需調整劑量。

藥物交互作用《依文獻記載》
Eszopiclone經由CYP3A4與CYP2E1以去甲基化及氧化代謝。Eszopiclone與paroxetine, digoxin或warfarin之間沒有藥物動力學或藥物藥效學之交互作用。當Eszopiclone與olanzapine併用時，沒有觀察到兩者藥物動力學的交互作用，但對於心智功能會有藥效學上的交互作用。Eszopiclone與lorazepam會降低彼此的最高血中濃度值達22%。於已投予強效CYP3A4抑制劑ketoconazole 400毫克之病患，再併服Eszopiclone，則Eszopiclone之暴露量會增加2.2倍。對於經CYP450酵素代謝之藥物，Eszopiclone預期應不影響其清除率。(請見「**警語**」)

臨床試驗《依文獻記載》
Eszopiclone對於降低睡眠延遲時間與改善睡眠維持情形的療效，是建立在六組安慰劑對照試驗、共以2100位 (18歲至86歲)患有慢性及短暫性失眠症受試者進行試驗，最多進行6個月，其中兩組試驗是以老年病患進行(n=523)。總結來說，在成人建議劑量(2至3毫克)與老年人建議劑量(1至2毫克)範圍內，Eszopiclone顯著降低睡眠延遲時間與改善睡眠維持情形(客觀衡量爲入睡後至清醒時間[WASO]，主觀衡量爲總共睡眠時間)。

短暫性失眠症
評估患有短暫性失眠症之健康受試者(n=436)於睡眠實驗室進行雙盲、平行、單夜之安慰劑對照試驗，Eszopiclone 3毫克對於睡眠延遲時間與睡眠維持情形的療效優於安慰劑組(包含潛伏阻抗入睡[LPS]之多重睡眠監測[PSG]參數與WASO)

慢性失眠症
Eszopiclone對於慢性失眠症之療效已建立於五組對照試驗，其中三組是以成人慢性失眠症受試者進行，另兩組以老人慢性失眠症受試者進行。

成人
在第一組研究中，以慢性失眠症之成人受試者(n=308)進行6週雙盲、平行對照試驗，比較Eszopiclone 2毫克、3毫克及安慰劑的療效，客觀評估終點評估4週；Eszopiclone 2毫克組、3毫克組在4週之LPS改善皆優於安慰劑組，另外3毫克組對於WASO的改善優於安慰劑組。
在第二組研究中，以慢性失眠症之成人受試者(n=788)進行6個月雙盲、平行對照試驗，比較夜間投予Eszopiclone 3毫克及安慰劑的療效與安全性，Eszopiclone對於睡眠延遲、總睡眠時間與WASO之主觀評量改善皆優於安慰劑組。
另外，以Eszopiclone 1至3毫克個別投予兩天進行六階段PSG交叉試驗中，證實所有劑量對於LPS的療效，及3毫克對於WASO的改善效果。在此試驗中，其療效反應與劑量呈現線性關係。

老年人
以慢性失眠症之老年人受試者(65至86歲)進行2週雙盲、平行對照試驗，一組試驗(n=231)爲比較Eszopiclone與安慰劑的主觀衡量評估，另一組試驗(n=292)爲比較客觀與主觀衡量；在第一組試驗爲比較Eszopiclone 1毫克、2毫克與安慰劑，第二組試驗爲比較Eszopiclone 2毫克與安慰劑，全部試驗劑量對於睡眠延遲改善皆優於安慰劑組。而在兩組試驗中，Eszopiclone 2毫克對於睡眠維持之改善皆優於安慰劑組。

對於鎮靜/安眠藥物安全性的相關試驗
在兩項各12位病患進行雙盲、安慰劑對照、單劑量交叉試驗進行藥物對認知、記憶、鎮靜與心智功能的影響(其中一項爲失眠病患，另一項爲正常受試者)，於夜間劑量投予後的9.5與12小時以20級分衡量評估Eszopiclone 2毫克、3毫克對於認知功能與記憶的影響。雖然於投予劑量9.5小時後之試驗結果證實，服用Eszopiclone 3毫克受試者之表現以極小差距略差於安慰劑組受試者，但未觀察到一致的異常情形。
在一夜間投予Eszopiclone 3毫克，進行6個月之雙盲、安慰劑對照試驗中，其中8/593位受試者投予Eszopiclone 3毫克(1.3%)、0/195位受試者投予安慰劑(0%)，曾有記憶缺損的自主通報。大多數案例爲輕微症狀(5/8)，並無嚴重案例通報；其中4例發生於初始治療7天內，並未再復發。六個月試驗治療自主通報爲混亂(confusion)者兩組各爲0.5%，另一夜間投予成人Eszopiclone 2毫克、3毫克或安慰劑之六週試驗，其混亂的自主通報率分別爲0%、3.0%與0%，而記憶缺損通報分別爲1%、1%與0%。
在一264位老年失眠患者隨機分配夜間投予Eszopiclone 2毫克或安慰劑之2週試驗，混亂與記憶缺損之自主通報分別爲0% vs. 0.8%與1.5% vs. 0%。另一231位老年失眠患者之2週試驗，1毫克、2毫克與安慰劑組之混亂自主通報分別爲0%、2.5%與0%，記憶缺損之自主通報分別爲1.4%、0%與0%。
在一項以正常受試者接受Eszopiclone 1至7.5毫克固定劑量，投予後固定時間(最多16小時)以DSST評估鎮靜與心智功能，發現對於鎮靜與心智功能皆產生預期的影響，最多發生於投予後1小時，至多到4小時後，於5小時後則未發現影響。
在另一項試驗中，失眠患者夜間投予Eszopiclone 2或3毫克，在試驗第1、15與29日早晨以DSST進行評估。於監測日早晨，安慰劑組與Eszopiclone 3毫克組顯示DSST分數與基礎值相比皆有改善(推測應爲學習影響)，於安慰劑組第一夜之改善爲最大且達統計意義之差異，但於第15與29夜則未有統計上差異。而Eszopiclone 2毫克組與安慰劑組相比較，DSST改善分數在任何時間皆無統計上差異。

停藥後出現焦慮與失眠
長期使用其他安眠藥後，已發現有藥效學耐受性與適應現象。如果藥品之半衰期較短，此現象可能原因爲藥物或具藥物活性代謝物的相對缺乏(於受器部位)發生在每夜使用間隔時間內之少數時間點。這可解釋其他快速排除安眠藥夜間投予使用後，發現的兩項臨床現象：於睡眠的最後四分之一時段內容易清醒與日間焦慮狀況增加。
在一夜間投予Eszopiclone 3毫克，進行6個月之雙盲、安慰劑對照試驗，安慰劑組之焦慮不良反應比率爲2.1%，Eszopiclone爲3.7%。在一夜間投予之6週成人試驗，安慰劑組與Eszopiclone 2、3毫克之焦慮不良反應比率分別爲0%、2.9%與1.0%。在此試驗中之第45與46日，也就是停止試驗藥品的第1、2日進行單盲、安慰劑投予，結果發現在第45日開始直到14天後之停藥期間，有新的不良反應案例被記錄。先前44天夜間服用Eszopiclone 3毫克之105位受試者，在停藥期間之自主通報有焦慮(1%)、異常做夢(1.9%)、感覺過敏(1%)與神經官能症(1%)，而先前投予安慰劑之99位受試者於停藥期間則未有不良反應自主通報。
已觀察到短效至中效安眠藥有反彈性失眠現象，其定義爲停止治療後產生劑量相關性之短暫睡眠特徵惡化(與基礎值相比較，如：潛伏時間、睡眠效率與睡眠清醒次數)。停用Eszopiclone後反彈性失眠程度，已由一項投予Eszopiclone 2、3毫克之6週成人試驗的停藥頭兩天(第45與46夜)，與安慰劑及基礎值相比較進行客觀調查。在Eszopiclone 2毫克組，WASO的增加及睡眠效率的降低與基礎值相比較後有統計意義的差異，但都只發生在停藥治療後第一天夜晚。在Eszopiclone 3毫克組，停藥治療後第一天睡眠與基值相較並未有任何改變，而在停藥後第二夜之LPS與睡眠效率的改善與基礎值相比有統計意義之差異。而Eszopiclone及安慰劑組對基礎值相較之差異也已進行研究，在投予Eszopiclone 2毫克組停藥後第一夜，LPS與WASO爲具統計意義的升高，而睡眠效率則是降低，而在停藥後第二夜這些數值則無統計上的差異；而在投予Eszopiclone 3毫克組停藥後第一夜，睡眠效率則是具統計意義的降低。與安慰劑組相較，無論是在停藥後第一夜或第二夜，其他睡眠參數皆未發現有任何的差異。在Eszopiclone所有劑量中，停藥後突發反應皆爲輕微、類似回復慢性失眠症之特徵，並且可以在停藥後第二夜獲得改善。

禁忌《依文獻記載》
對Eszopiclone或本藥相關成分有過敏反應之患者禁用。
曾使用Eszopiclone後發生複雜性睡眠行爲(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。

警語《依文獻記載》
因爲睡眠障礙可能是因爲目前的生理與精神相關疾病導致，因此失眠症的症狀治療必須先對病患進行審慎的評估後才可進行。若治療未能在7至10天內緩和失眠症狀，可能需要評估是否併有主要精神及/或其他醫療疾病。失眠症惡化與出現新的思考與行爲異常，可能是因爲有未被確認出的精神或生理疾病，此類發現已在包含Eszopiclone在內的鎮靜/安眠藥物治療中顯現。因爲某些Eszopiclone的重要不良反應會有劑量相關性，因此需要處方最小的可致效劑量，尤其是處方在老年患者時(請見「用法用量」)。
在開始使用Eszopiclone的期間，使用者都可能會發生複雜性睡眠行爲(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爲。若病人出現這類行爲，應儘速回診並停用此藥。
一項使用鎮靜/安眠藥物發生多樣性的異常思考行爲改變已被報導，其中某些改變具降低抑制的特徵(例如：不適當的侵略性與外向)，此現象類似酒精或其他中樞神經系統抑制劑導致的作用。其他曾被報導的行爲改變包括舉止怪異、激動、幻覺與人格解體等等，複雜行爲諸如「夢駕」(也就是服用鎮靜安眠藥物後，未完全清醒的駕駛行爲，而患者事後無法回想此事件)亦曾被報導；這些不良反應皆可能發生在未曾使用鎮靜安眠藥物與曾使用鎮靜安眠藥物的患者。雖然單獨使用Eszopiclone治療劑量可能會發生夢駕等行爲，但使用超過建議劑量的Eszopiclone或與酒精及中樞神經系統抑制劑併用時，則會增加發生此類行爲的機率。因爲對於病患以及社會的風險，所以當病患發生夢駕等事件，請儘速回診並停用此藥。其他複雜行爲，例如病患在服用鎮靜/安眠藥物後無法完全清醒時，曾準備及進食用餐、打電話或性行爲，如同夢駕等不良事件，病患通常都無法回想起這些行爲，亦曾出乎意料發生記憶缺失與其他神經精神症狀等不良事件。併用鎮靜/安眠藥物的憂鬱症病患，曾有自殺想法與行爲(包含自殺死亡)等憂鬱症惡化情形被報導過。很難確判定上述異常行爲之個別案例是因爲藥物誘發、自發引起或是源於精神與生理等疾患，但是這些重要的突發行爲與症狀需要仔細與即刻的評估。快速調降鎮靜/安眠藥物劑量或是突然停用藥物之後，曾有類似其他中樞神經系統抑制劑之戒斷症狀被報導(請見「藥物濫用與依賴性」)。
如同其他安眠藥一樣，Eszopiclone擁有中樞神經系統抑制作用。因爲Eszopiclone的致效作用快速，因此Eszopiclone只可以於就寢前服用或是使用於就寢後入睡困難的病患。服用Eszopiclone之後，隔天病患須避免從事需集中注意力警覺且有危險性之工作或協調運動(例如：操作機械或駕駛車輛)，且需注意潛在的工作危害。如同其他安眠藥一樣，Eszopiclone若與其他會導致中樞神經系統抑制作用的治療精神異常用藥、抗癲癇劑、抗組織胺、酒精或其他藥物併用時，可能會導致加乘的中樞神經系統抑制作用。Eszopiclone不可與酒精併用，而Eszopiclone若要與其他中樞神經系統抑制劑併用時會有潛在的加乘作用，所以可能需要做劑量上的調整。

嚴重過敏性反應與類過敏反應《依文獻記載》
病患服用首次或之後頻次的鎮靜/安眠藥物(包括Eszopiclone)後，曾有罕見案例有舌頭、聲門或喉頭部位的血管性水腫被報導，某些病患還會有其他症狀如呼吸困難、喉嚨痛、噁心與嘔吐等過敏性反應；其中某些病患需要於急診部門進行醫療處置，如果血管性水腫部位包含舌頭、聲門或喉頭部位，可能會發生呼吸道阻塞及致死。病患於投予Eszopiclone治療後如果發生血管性血腫，請勿再次投予本藥品。

注意事項《依文獻記載》
一般
投予Eszopiclone的時間僅限於就寢前服用，在未就寢前、清醒時服用鎮靜/安眠藥物，可能會導致短暫的記憶缺損、幻覺、協調減弱、頭昏眼花與昏眩。

使用於老年病患與/或虛弱病患
以鎮靜/安眠藥物治療老年病患與/或虛弱病患時，需考量多次給藥後導致的行爲能力受損與/或認知表現影響或藥物敏感性，Eszopiclone使用於此類病患的最適合起始劑量爲1毫克(請見「用法用量」)。

使用於伴隨疾病之病患
Eszopiclone使用於伴隨疾病病患之臨床經驗是有限的，若病患之疾病或身體狀況可能會影響藥物代謝或血液動力學反應時，服用Eszopiclone需要多加留意。
一項以健康受試者進行之試驗，當投予建議劑量2.5倍之Eszopiclone (7毫克)時，並未顯現出呼吸抑制的影響。然而，欲處方Eszopiclone給呼吸功能不全的病患時，仍須謹慎思考。對於重度肝功能不全的病患，因爲全身暴露量在這些病患身上可能會有加倍情形，所以Eszopiclone的起始劑量須降低至1毫克，最高不可超過2毫克；而對於輕度至中度肝功能不全的病患，並不需要調整劑量。另外在任何程度的腎功能不全病患身上亦無需劑量調整，因爲只有少於10%的Eszopiclone以原型態藥物排泄於尿液中。
當Eszopiclone使用於已投予CYP3A4強效抑制劑藥物(例如ketoconazole)的病患時，則須調降Eszopiclone劑量；而與已知具有中樞神經系統抑制作用的藥物併用時，亦建議調降Eszopiclone劑量。

使用於憂鬱症之病患
投予鎮靜/安眠藥物於患有憂鬱症徵候及症狀的病患時，需要多加留意；這些病患可能會有自殺傾向，需要做好防護措施。而這些病患亦常有過量服藥的情形，任何一次處方藥物時，給予之總藥量應儘可能的少。

病患須知
需要告知病患以下資訊：
1. 需要囑咐病患需要於就寢前服用本藥，並限於他們有八個小時之睡眠時間。
2. 需要囑咐病患服用本藥時，不可併用酒精或其他鎮靜藥物。
3. 若病患曾有憂鬱症病史、精神疾病、自殺念頭、曾有藥物或酒精濫用病史或有肝疾患等，需要告知醫師。
4. 女性病患若懷孕、計畫懷孕或正在哺乳，請與醫師聯繫。

特別關注　「夢駕」與其他複雜行爲
曾有報導病患服用鎮靜安眠藥物後起床，並於未完全清醒時駕駛其車輛，通常病患對於此事件皆沒有記憶。因爲「夢駕」可能具有危險性，因此若病患曾經歷過此類事件，需要迅速報告給他/她的醫師。此行爲更可能發生於Eszopiclone與酒精或其他中樞神經系統抑制劑併服時(請見「警語」)。病患服用鎮靜安眠藥物後，於未完全清醒時的其他複雜行爲(例如：準備及進食用餐、打電話或性行爲)曾被報導。猶如「夢駕」一般，通常病患事後對這些事件皆沒有記憶。

實驗室檢驗
並未有特別的實驗室檢驗提出。

藥物交互作用《依文獻記載》
中樞神經系統作用劑
酒精：併服Eszopiclone與0.70g/kg以上之酒精會增加對心智行爲的影響，影響時間最多可至服用酒精4小時後。
Paroxetine：每日併服單一劑量之Eszopiclone 3毫克與paroxetine 20毫克，連續服用七天不會影響其藥物動力學與藥物藥效學。
Lorazepam：併服單一劑量之Eszopiclone 3毫克與lorazepam 2毫克，對於兩者之藥物動力學與藥物藥效學皆不會有臨床上的影響。
Olanzapine：併服Eszopiclone 3毫克與olanzapine 10毫克會降低DSST Scores。此交互作用僅會影響藥物藥效學，並不會影響兩者之藥物動力學。

抑制CYP3A4之藥物 (Ketoconazole)
CYP3A4爲排除Eszopiclone之主要代謝途徑，若併服強效CYP3A4抑制劑ketoconazole每日400毫克連續五天，會增加Eszopiclone之AUC 2.2倍、C_{max} 1.4倍與$t_{1/2}$ 1.3倍。其它強效CYP3A4抑制劑(如itraconazole、clarithromycin、nefadone、troleandomycin、ritonavir及nelfinavir)預期也有類似作用。

誘導CYP3A4之藥物 (Rifampicin)
併服rifampicin會降低80% 之racemic zopiclone暴露量。預計對於Eszopiclone也有類似作用。

高蛋白結合率之藥物
Eszopiclone對於蛋白結合率不高(約52-59%結合率)，因此預期蛋白結合率之改變應不致影響Eszopiclone。若病患併服Eszopiclone 3毫克與另一高蛋白結合率之藥物，預計應不會影響兩者血中未結合濃度。

低治療指數之藥物
Digoxin：單一劑量之Eszopiclone 3毫克不會影響digoxin穩定狀態時(每日兩次digoxin 0.5毫克服用一天後，再服用每日劑量0.25毫克6天)測得之藥物動力學。
Warfarin：口服投予單一劑量warfarin 25毫克後，再連續5天投予Eszopiclone 3毫克並不會影響(R)-或(S)-warfarin之藥物動力學與藥物藥效學(凝血酶原時間)。

致癌性，致突變性，生育率之損害性
致癌性
在一項以Sprague-Dawley大鼠進行之口服Eszopiclone致癌性試驗結果，並未發現有腫瘤增生情形；本項試驗投予高劑量Eszopiclone (16 mg/kg/day)後，其血中濃度值達人體最大建議劑量(MRHD)之80倍(母鼠)與20倍(公鼠)。然而，在另一項餵食Sprague-Dawley大鼠racemic zopiclone致癌性試驗結果，其Eszopiclone血中濃度高於前述試驗；若投予高劑量(100 mg/kg/day)，其血中濃度值達人體最大建議劑量之150倍(母鼠)與70倍(公鼠)，會增加母鼠之乳腺腺瘤及公鼠之甲狀腺濾胞腺瘤現象產生；導致乳腺腺瘤之機轉尚不明，甲狀腺瘤增生應確認是因爲TSH血中濃度增加而導致體內循環之甲狀腺荷爾蒙代謝增加，此機轉應與人類無關。
而在一項以餵食B6C3F1小鼠racemic zopiclone致癌性試驗結果，若投予高劑量(100 mg/kg/day)，其血中濃度值達人體最大建議劑量之8倍(母鼠)與20倍(公鼠)，發現於母鼠會有肺部腫瘤與肺腺瘤增生，而於公鼠發現皮膚纖維瘤與惡性瘤增生。其皮膚腫瘤是因攻擊行爲而導致皮膚損傷所致，此機轉應與人類無關。而另一項餵食CD-1小鼠高劑量100毫克Eszopiclone致癌性試驗結果，雖然未達最大耐受劑量而不足以整體評估致癌性效力，但其Eszopiclone血中濃度值達人體最大建議劑量之90倍，爲racemate試驗中之12倍暴露量，尚未發現皮膚與肺部相關腫瘤。
Eszopiclone於p53 transgenic mouse口服劑量達300 mg/kg/day之試驗，生物鑑定未發現腫瘤增生。

致突變性
Eszopiclone於小鼠淋巴瘤染色體異常試驗分析呈陽性，於中國倉鼠卵巢染色體異常試驗則是不確定的；而於細菌Ames基因突變試驗、非程序DNA合成(UDS)試驗或小鼠體外骨髓細胞微核試驗分析呈陰性。
Eszopiclone代謝物(S)-N-desmethyl zopiclone於中國倉鼠卵巢染色體異常試驗與淋巴瘤染色體異常試驗分析呈陽性；而於bacterial Ames基因突變試驗、體外^{32}P-postlabeling DNA adduct試驗及小鼠體外骨髓細胞染色體變異與微核試驗分析呈陰性。

生育率之損害性
一項生育率試驗於生殖前4星期開始餵食公大鼠Eszopiclone 45mg/kg/day，母大鼠則是自生殖前2星期餵食180 mg/kg/day至懷孕期第7天；另一項試驗則是僅餵食母大鼠180 mg/kg/day。試驗結果顯示，Eszopiclone會降低生育率，可能是因公鼠與母鼠皆餵食高劑量之試驗，結果顯示所有母鼠皆無法受孕，而對於兩種性別生育率之無作用劑量爲5 mg/kg(爲人體最大建議劑量之16倍)。其它影響還有preimplantation loss頻率增加(無效應劑量爲25 mg/kg)、不正常動情週期(無效應劑量爲25 mg/kg)以及減少精蟲數目與活動力，異常型態之精子增多(無效應劑量爲5 mg/kg)。

懷孕《依文獻記載》
懷孕用藥分級C級
於器官形成期餵食Eszopiclone給懷孕之大鼠及兔子，於試驗最高劑量(大鼠：250 mg/kg/day，人體最大建議劑量之800倍；兔子：16 mg/kg/day，人體最大建議劑量之100倍)皆未發現有致畸胎之情形。於大鼠試驗中，劑量爲125與150 mg/kg/day時會稍降低幼鼠之體重且有發展遲緩之跡象，但於62.5 mg/kg/day則無此影響(人體最大建議劑量之200倍)。
在另一項懷孕期開始至哺乳期，口服投予懷孕大鼠Eszopiclone最高劑量至180 mg/kg/day、最低劑量爲60 mg/kg/day(人體建議最大劑量之200倍)試驗；於所有投予劑量結果顯示皆會增加post-implantation loss機率與降低新生幼鼠重量及存活率，此外還會增加幼鼠之驚嚇反應。而本次試驗劑量並未產生顯著之母體損害毒性，對其子代所有的行爲及生育功能也未觀察出有相關影響。
目前尚未有足夠且控制良好之試驗研究Eszopiclone用於孕婦，只有治療效益大於對嬰兒之危害，Eszopiclone才應於懷孕期間使用。

陣痛與分娩
Eszopiclone目前於陣痛與分娩之研究尚未確立。

授乳婦
目前尚未明瞭Eszopiclone是否會分泌至人體乳汁中，但因許多藥物皆會分泌至人體乳汁中，所以授乳婦使用Eszopiclone需多加留意。

兒童使用
目前Eszopiclone使用於未滿18歲孩童之安全性及療效研究尚未確立。

老年人使用
有287位65歲至86歲受試者進行之Eszopiclone雙盲、平行、安慰劑對照試驗，睡前給予Eszopiclone 2 mg經過2週之研究結果顯示，老年受試者之總不良事件比率與年輕成年人無異(請見「不良反應」之表2)。Eszopiclone使用於老年族群可明顯降低入睡等待時間及改善睡眠維持。

不良反應《依文獻記載》
Eszopiclone上市前開發計畫包括以病患及/或健康受試者進行之兩種不同類別試驗：約以400位健康受試者進行藥理學/藥物動力學等試驗，另以1550位病患進行安慰劑對照之臨床療效試驗，共計約263 patient-exposure years。Eszopiclone之治療情形與治療時間呈現多樣化，包括開放設計與雙盲性試驗、住院病患與出院病患以及短期與長期暴露。不良反應爲收集並分析相關不良事件、體檢結果、生命徵象、體重、實驗室分析以及心電圖等等。
藥物暴露期間之不良事件主要經由臨床研究員選用之術語來進行調查與紀錄，若未將相似不良事件分組成爲較小數量的標準化事件分級，則其結果對於個別不良事件經驗之比例無法提供具意義之評估。列舉的不良事件頻率代表個別發生比例，至少爲一次，所列出的爲治療後發生的不良反應種類。治療後發生之不良反應認定是指治療後首次發生或於病患接受治療過程中與基礎值相較惡化。

在安慰劑對照試驗發現的不良反應《依文獻記載》
在以老年病患進行的平行、安慰劑對照試驗中，因爲發生不良反應而終止治療的比例，在投予安慰劑的208位病患爲3.8%，在投予Eszopiclone 2毫克的215位病患爲2.3%，而在投予Eszopiclone 1毫克的72位病患則爲1.4%。在一項以成人進行之6週平行試驗，投予Eszopiclone 3毫克的病患皆未因發生不良反應而停止治療。在一項以成人失眠症患者進行之長期6個月試驗中，因爲發生不良反應而終止治療的比例，在投予安慰劑的195位病患爲7.2%，在投予Eszopiclone 3毫克的593位病患則爲12.8%，因不良反應而終止治療之事件未有一項比例大於2%。

安慰劑對照試驗中，發生機率大於2%之不良反應
成年患者進行之Eszopiclone 2或3毫克之第三期安慰劑對照試驗，治療發生之不良反應列於表一，試驗治療爲期44天。此表僅列出發生率大於2%之不良反應，且Eszopiclone 2或3毫克患者之發生率較安慰劑組高之不良反應。

表1 以成年患者進行6週之Eszopiclone安慰劑對照試驗，治療發生之不良反應發生率(%)[1]

不良反應	安慰劑 (N=99)	Eszopiclone 2mg (N=104)	Eszopiclone 3mg (N=105)
全身			
頭痛	13	21	17
病毒感染	1	3	3
消化系統			
口乾	3	5	7
消化不良	4	4	5
噁心	4	5	4
嘔吐	1	3	0
神經系統			
焦慮	0	3	1
混亂	0	0	3
憂鬱	0	4	1
頭昏眼花	4	5	7
幻覺	0	1	3
性慾降低	0	0	3
焦躁	3	5	0
嗜眠	3	10	8
呼吸系統			
感染	3	5	10
皮膚與附屬器官			
起疹	1	3	4
特殊感覺			
味覺異常 (unpleasant taste)	3	17	34
泌尿生殖系統			
月經痛*	0	3	0
男性女乳症**	0	3	0

[1]Eszopiclone組之不良反應若與安慰劑組相等或較低，則未列於此表，但包含以下之不良反應：夢境異常、意外傷害、背痛、腹瀉、感冒症狀、肌痛、疼痛、咽頭炎與鼻炎。
*：女性之不良反應
**：男性之不良反應

列於表一之不良反應於成人呈現劑量相關性者包括：病毒感染、口乾、頭昏眼花、幻覺、感染、起疹與味覺異常，其中又以味覺異常之相關性最爲明顯。

老年患者(65至86歲)進行之Eszopiclone 1或2毫克之第三期安慰劑對照試驗，治療發生之不良反應列於表二，試驗治療爲期14天。此表僅列出發生率大於2%之不良反應，或是投予Eszopiclone 1或2毫克患者之發生率較安慰劑組高之不良反應。

表2 以老年患者(65至86歲)進行2週之Eszopiclone安慰劑對照試驗，治療發生之不良反應發生率(%)

不良反應	安慰劑 (N=208)	Eszopiclone 1mg (N=72)	Eszopiclone 2mg (N=215)
全身			
意外傷害	1	0	3
頭痛	14	15	13
疼痛	2	4	5
消化系統			
腹瀉	2	4	2
口乾	2	3	7
消化不良	2	6	2
神經系統			
夢境異常	0	3	1
頭昏眼花	2	1	6
焦躁	1	0	2
神經痛	0	3	0
皮膚與附屬器官			
搔癢	1	4	1
特殊感覺			
味覺異常 (unpleasant taste)	0	8	12
泌尿生殖系統			
尿道感染	0	3	0

[1]Eszopiclone組之不良反應若與安慰劑組相等或較低，則未列於此表，但包含以下之不良反應：腹痛、無力、噁心、起疹與嗜眠。

列於表二之不良反應於老年人呈現劑量相關性包括：疼痛、口乾與味覺異常，其中又以味覺異常之相關性最爲明顯。
此類統計不能預估正常治療使用時發生之不良反應，因爲病患的特徵與其他因素可能與試驗收載比率不同。相同地，列舉之頻率不一定能與其他不同治療、不同用法、不同研究者之臨床試驗相比較。然而，列舉之頻率可以提供處方醫師評估藥物或非藥物因素對於此族群的不良反應發生率之一些根據基礎。

Eszopiclone上市前臨床試驗發現的其他不良反應《依文獻記載》
以下列出於美國與加拿大已進行之每日投予Eszopiclone 1至3.5毫克的1550位受試者第二期與第三期臨床試驗不良反應，是以修正之COSTART用詞來表示列於不良反應章節中之不良反應發生率。除了表1、表2或其他說明項部份，或是其他一般族群常見的小事故、非藥物引起之反應等，所有被報導的不良反應皆已納入。雖然這些事件是發生在Eszopiclone治療期間，但未必是因Eszopiclone而引起。不良反應進一步依照身體部位系統及依頻率遞減排列，頻率定義如下所列：常見：不良反應發生率大於1/100；不常見：發生率小於1/100，但大於1/1000；罕見：發生率小於1/1000。性別特異之不良反應則是依照發生之適當性別進行分類。
全身：常見：胸痛；不常見：過敏反應、蜂窩性組織炎、臉部水腫，發燒、口臭、中暑、疝氣、抑鬱、頸部僵硬、光敏感反應。
心血管系統：常見：偏頭痛；不常見：高血壓；罕見：血栓性靜脈炎。
消化系統：不常見：食慾減退、膽石症、食慾增大、黑便、口腔潰瘍、口渴、潰瘍性口腔炎；罕見：結腸炎、吞嚥困難、胃炎、肝炎、肝腫大、肝損害、胃潰瘍、口腔炎、舌頭水腫、直腸出血。
血液淋巴系統：不常見：貧血、淋巴結病。
新陳代謝、營養系統：常見：周邊水腫；不常見：高膽固醇症、體重增加、體重減輕；罕見：脫水、痛風、高血脂症、低鉀血症。
肌肉骨骼系統：不常見：關節炎、黏液囊炎、關節疾病 (主要爲腫大、僵硬與疼痛)、腿痙攣、肌無力、肌肉抽動；罕見：關節退化症、肌病、上瞼下垂。
神經系統：不常見：顫動、冷感、運動失調、情緒易變、有敵意、肌張力增加、感覺減退、不協調、失眠症、記憶缺損、神經官能症、眼球震顫、皮膚感覺異常、反射減退、思考異常(主要爲不易專心)、眩暈；罕見：步伐異常、興奮、感覺過敏、運動功能減退(hypokinesia)、神經炎、神經病變、恍惚、顫抖、複雜性睡眠行爲(如夢遊、夢駕、或在未完全清醒的情況下從事其他活動)。
呼吸系統：不常見：氣喘、支氣管炎、呼吸困難、鼻出血、打嗝、喉頭炎。
皮膚與附屬器官：不常見：痤瘡、禿頭症、接觸性皮膚炎、皮膚乾燥、濕疹、皮膚變色、冒汗、蕁麻疹；罕見：多形性紅斑、癤病(furunculoris)、帶狀皰疹、多毛症、斑性丘狀發疹、水疱性皮疹。
特殊感覺：不常見：結膜炎、乾眼症、耳痛、外耳炎、中耳炎、耳鳴、前庭障礙；罕見：聽覺過敏、虹膜炎、瞳孔放大、畏光。
泌尿生殖系統：不常見：月經不順、乳房腫脹、乳房變大、乳房腫瘤、乳房疼痛、膀胱炎、排尿困難、女性泌乳、血尿、腎結石、腎臟疼痛、乳腺炎、月經過多、子宮出血、頻尿、尿失禁、子宮出血、陰道出血、陰道炎；罕見：少尿症、腎盂腎炎、尿道炎。

藥物濫用與依賴性《依文獻記載》
濫用性、依賴性與耐受性
濫用性與依賴性
藥物濫用與成癮性依照身體的依賴性與耐受性的區別而有所不同。藥物濫用是將藥物用以非醫療目的用途，且通常會併用其他精神活性物質。身體依賴性是一種適應狀態，若突然停止或快速降低藥物劑量、降低藥物血中濃度及/或投予其拮抗劑時，會出現特殊的戒斷症狀。耐受性則是身體對於藥物暴露的適應作用，會產生降低藥效的情形。耐受性可能會發生在期待的或非期待的作用，而不同作用的發展速率可能不一樣。
藥物成癮性是一種原發性、慢性、神經生物學的疾病，其發展與表現會受到基因遺傳學、心理社會學以及環境因素的影響。可能會有以下一種或數種的行爲特徵：用藥行爲失控、強迫使用的念頭、持續使用不顧損害以及對使用藥物的渴望。藥物成癮性是一種可利用多重方法治療的疾病，但常見復發情形。
在一項以已知有benzodiazepine濫用病史的受試者進行藥物濫用傾向試驗，當Eszopiclone劑量達6與12毫克時，會產生類似diazepam 20毫克作用程度的欣快感。在本項試驗中，當劑量達到建議劑量2倍或更高時，Eszopiclone與diazepam皆會產生劑量相關性的記憶缺失與幻覺之報導。
Eszopiclone的臨床試驗未顯示有嚴重戒斷症狀的跡象，然而，以Eszopiclone治療後再以安慰劑替換之臨床試驗中，於投予最後一劑Eszopiclone後48小時內，下列符合DSM-IV criteria等單一鎮靜/安眠戒斷症狀曾被報導：焦慮、異常夢境、噁心與胃部不適等不良反應曾被報導，這些不良反應發生率皆低於2%。使用benzodiazepines或類似藥劑可能會導致身體或心理依賴性，而藥物濫用與依賴性的風險會隨著治療劑量、治療時間與併用其他精神活性藥物而增加，此風險在有酒精或藥物濫用病史患者或是有精神症狀病史之患者會更加大。服用Eszopiclone或其他安眠藥之病患需要小心監控。

藥物耐受性
在重複投予benzodiazepines與類benzodiazepine藥劑數週後，可能會發生安眠藥效失效的情形。於使用6個月觀察睡眠評估之相關參數，未發現有耐受性情形。Eszopiclone 3毫克的耐受性已在相關試驗完成評估：一項以安慰劑對照試驗進行的44天研究，以4週客觀評量與6週主觀評量入睡時間與睡眠維持狀態；另一項進行6個月安慰劑對照試驗以主觀評量入睡時間與WASO。

藥物過量《依文獻記載》
Eszopiclone上市前的藥物過量臨床經驗有限，在Eszopiclone的臨床試驗中，有一例藥物過量達36毫克曾被報導，而此受試者完全復原。亦曾有racemic zopiclone藥物過量達340毫克(最高建議劑量之56倍)，而這些病患皆完全復原。

徵象與症狀
由臨床前試驗的藥理藥效之擴大，可以預估中樞神經抑制劑過量藥效之徵象與徵狀，嗜眠至昏迷等不同程度的知覺損傷已有描述。於歐洲之上市後報導，過量racemic zopiclone曾有罕見的致死案例被報導，常與其他中樞神經抑制劑過量相關。

建議治療處置
如果許可的話，全身症狀與支持性治療須與洗胃同時使用，需要時須使用靜脈輸液，而Flumazenil可能有幫助。如同所有的藥物過量案例，呼吸、脈搏、血壓與其他相似徵兆皆須監測，且需使用全身支持性治療。低血壓與中樞神經抑制需要以適當的醫療處置治療，而以血液透析治療藥物過量的益處則尚未確立。

毒藥物防治諮詢中心
如同所有藥物過量案例之處理相似，必須考慮到多重用藥的可能性。醫師可能希望聯絡毒藥物防治諮詢中心，取得關於安眠藥物劑量過量之相關處置資訊。

包裝與儲存方法
包裝：2-1000錠鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。
儲存：儲存於25℃以下。

藥　商：瑩碩生技醫藥股份有限公司
地　址：臺北市南京東路二段206號8樓之3
製造廠：歐帕生技醫藥股份有限公司
地　址：新竹縣湖口鄉湖南村光復路1號