柔速瑞膜衣錠8毫克
ROZEREM™ Tablets 8mg
(Ramelteon)

衛署藥輸字第025852號
本藥須由醫師處方使用

適應症與用途

ROZEREM 適用於治療入睡困難型失眠。

支持療效的臨床試驗期間達 6 個月。睡眠潛伏期的最終正式評估，分別在交叉試驗期間治療後 2 天（僅老年人）、6 週試驗的第 5 週（成人與老年人）及 6 個月試驗結束時（成人與老年人）執行 [請參照「臨床試驗」]。

用量與用法

本藥須由醫師處方使用

成人劑量

ROZEREM 建議劑量，是於就寢前 30 分鐘內，服用 4至 8 毫克。建議不要伴隨高脂肪餐點，或在食用高脂肪餐點後立即服用 ROZEREM。

ROZEREM 的每天總劑量不應超過 8 毫克。

肝功能不全病人之用藥

重度肝功能不全的病人，不建議服用 ROZEREM；中度肝功能不全的病人應謹慎服用ROZEREM。請參照 [「警告與注意事項」、「臨床藥理學」]。

與其他藥物併用

ROZEREM 不應併用 fluvoxamine。病人若服用其他的 CYP1A2 抑制劑，應謹慎服用 ROZEREM [請參照「藥物交互作用」、「臨床藥理學」]。

劑型與含量

ROZEREM為含劑量 8 毫克的口服錠劑。

ROZEREM 8 毫克錠劑為圓形、淡橘黃色、有膜衣，兩面分別印有 TAK 及 RAM-8 字樣。

禁忌症

病人服用 ROZEREM 後若出現血管水腫，請勿再服用本藥。

請勿同時服用 ROZEREM 與 fluvoxamine [請參照「藥物交互作用」]。

警告與注意事項

重度過敏性反應與類過敏性反應

病人服用首次或後續劑量 ROZEREM 後，曾有少數病例回報出現舌頭、聲門或喉頭血管水腫情形。有些病人曾出現其他過敏性反應的症狀，例如呼吸困難、喉頭腫脹、噁心、嘔吐；部分病人必須掛急診接受治療。如果血管水腫影響舌頭、聲門或喉頭，可能導致呼吸道阻塞而致死。病人服用 ROZEREM 後若出現血管水腫，請勿再服用本藥。

須評估共病診斷結果

睡眠障礙可能是生理及精神疾患的表現症狀，因此應仔細評估病人後，再開始失眠的症狀性治療。治療 7 到 10 天後，失眠症狀仍未緩解，表示病人可能有原發性精神或內科疾病，應加以評估。失眠惡化，或出現新的認知性或行為性異常，可能源於潛在精神或生理疾患，此時需要進一步評估病人。在 ROZEREM 臨床開發計畫中，曾有受試者出現失眠症狀惡化、認知及行為異常等情形。

思想異常及行為改變

多種認知性和行為性變化，曾有報告指出與安眠藥的使用有關。在原發性憂鬱病人中，曾有報告指出憂鬱惡化（包括自殺意念和自殺完成）與服用安眠藥有關。

病人服用 ROZEREM 後，曾回報出現幻覺及行為改變，例如行為怪異、情緒激動、狂躁；也可能意外出現失憶、焦慮及其他神經精神症狀。

曾有報告指出，病人服用安眠藥後，可能出現「睡眠駕駛」等複雜行為（亦即服用安眠藥後，在非完全清醒的狀態下開車）及其他複雜行為（例如作菜和進食、打電話或發生性行為），且不記得事情經過。喝酒及併用其他中樞神經系統抑制劑，可能提高前述行為的風險。不論病人是否過去有服用安眠藥之藥物史，都可能發生前述事件。病人服用 ROZEREM 後，曾回報出現複雜行為。若病人回報出現任何複雜睡眠行為，則強烈建議考慮停用 ROZEREM。

對中樞神經系統的影響

病人服用 ROZEREM 後，應避免從事需要集中力的危險活動（如操作車輛或重型機械）。

服用 ROZEREM 後，除非必要，病人應限制活動，準備就寢。

應告知病人不要同時攝取酒精及 ROZEREM，因為兩者併用可能有加乘效果。

生殖影響

ROZEREM 可能對成人生殖荷爾蒙造成影響，即降低睪固酮，並提高泌乳激素濃度。目前仍不確定，長期甚至長期間歇性服用 ROZEREM，對發育中人體的生殖軸心有何影響 [請參照「臨床試驗」]。

有其他疾病的病人服用

ROZEREM 尚未針對重度睡眠呼吸中止症病人進行研究，因此不建議這類病人服用 ROZEREM [請參照「特殊族群用藥」]。

重度肝功能不全病人請勿服用 ROZEREM [請參照「臨床藥理學」]。

醫學檢驗

監測

無需標準監測步驟。

如果病人出現無法解釋的停經、溢乳、性欲降低或生育力問題，應考慮評估泌乳激素及睪固酮濃度。

對實驗室檢驗的干擾

目前為止，ROZEREM 尚未知是否會干擾常用臨床檢驗結果。此外，試管內試驗數據顯示，ramelteon 不會造成兩種標準試管內尿液毒品篩檢法中，benzodiazepines、類鴉片劑、巴比妥酸鹽、古柯鹼、大麻或安非他命的偽陽性結果。

不良反應

下列嚴重不良反應會在其他章節更詳細討論：

- 重度過敏性反應與類過敏性反應 [請參照「警告與注意事項」]
- 思想異常、行為改變及複雜行為 [請參照「警告與注意事項」]
- 對中樞神經系統的影響 [請參照「警告與注意事項」]

臨床試驗相關經驗

造成治療中止的副作用

本段記述的數據，反映 5373 位暴藥於 ROZEREM 的受試者狀況，其中 722 人暴藥時間達 6 個月以上，448 人達一年。

臨床試驗暴藥於 ROZEREM 的 5373 位受試者中，6% 因不良事件而中止治療，接受安慰劑的 2279 位受試者則有 2% 中止。服用 ROZEREM 的受試者中，導致治療中止最常見的不良事件包括嗜睡、頭暈、噁心、疲倦、頭痛及失眠；以上事件的發生率均低於 1%。

ROZEREM 最常見的不良事件

表 1 列舉在 ROZEREM 安慰劑對照試驗的 2861 位慢性失眠病人中，各種不良事件的發生率。

各項臨床試驗的條件狀況極不相同，因此某藥物在臨床試驗中觀測到的副作用比率，不能直接與其他藥物的臨床試驗比率相比較，且不一定反映實際觀察的比率。然而，臨床試驗所得的副作用資訊，確實可以做為研究基礎，用以鑑定用藥相關的不良事件，並用於估算比率。

表 1. 治療相關不良事件的發生率（受試者 %）

MedDRA 用語	安慰劑 (n=1456)	Ramelteon 8 mg (n=1405)
嗜睡	2%	3%
疲倦	2%	3%
頭暈	3%	4%
噁心	2%	3%
失眠惡化	2%	3%

藥物交互作用

其他藥物對 ROZEREM 的影響

Fluvoxamine（強效 CYP1A2 抑制劑）：ROZEREM 與 fluvoxamine 併用時，ramelteon 的 $AUC_{o\text{-}inf}$ 比單獨服用 ROZEREM 時增加約 190 倍，C_{max} 增加約 70 倍。ROZEREM 不應與 fluvoxamine 併用 [請參照「禁忌症」、「臨床藥理學」]。其他效力較弱的 CYP1A2 抑制劑則尚未研究。若服用效力較弱之 CYP1A2 抑制劑，應謹慎服用 ROZEREM。

Rifampin（強效CYP酵素誘導劑）：投予多次劑量的 rifampin 導致ramelteon 及其代謝物M-II的總曝露量平均降低約 80%。ROZEREM 與 rifampin 等強效 CYP 酵素誘導劑併用，可能會降低療效 [請參照「臨床藥理學」]。

Ketoconazole（強效CYP3A4抑制劑）：若併用 ketoconazole 及 ROZEREM，ramelteon 的 $AUC_{o\text{-}inf}$ 增加 84%，C_{max} 增加 36%。病人若服用 ketoconazole 等強效 CYP3A4 抑制劑，應謹慎服用 ROZEREM [請參照「臨床藥理學」]。

Fluconazole（強效CYP2C9抑制劑）：ROZEREM 合併 fluconazole 使用時，ramelteon 的 $AUC_{o\text{-}inf}$ 及 C_{max} 增加約 150%。病人若服用 fluconazole 等強效 CYP2C9 抑制劑，應謹慎服用 ROZEREM [請參照「臨床藥理學」]。

Donepezil：ROZEREM 合併 donepezil 使用時，ramelteon 的 $AUC_{o\text{-}inf}$ 及 C_{max} 分別增加約 100% 和 87%。應密切監測同時服用 ROZEREM 和 donepezil 的病人 [請參照「臨床藥理學」]。

Doxepin：ROZEREM 合併 doxepin 使用時，ramelteon 的 $AUC_{o\text{-}inf}$ 及 C_{max} 分別增加約 66% 和 69%。應密切監測同時服用 ROZEREM 和 doxepin 的病人 [請參照「臨床藥理學」]。

酒精對 ROZEREM 的影響

酒精本身就會降低行為能力，並導致嗜睡，由於 ROZEREM 的主要作用在於促進睡眠，因此病人服用 ROZEREM 後，不應再喝酒 [請參照「臨床藥理學」]。這兩種物質併用可能會產生加乘效果。

藥物／檢驗交互作用

ROZEREM 尚未知是否會干擾常用臨床檢驗結果。此外，試管內試驗數據顯示，ramelteon 不會造成兩種標準試管內尿液毒品篩檢法中，benzodiazepines、類鴉片劑、巴比妥酸鹽、古柯鹼、大麻或安非他命的偽陽性結果。

特殊族群用藥

懷孕

風險摘要

ROZEREM使用於懷孕婦女，目前上市後報告數據尚未發現與藥物相關的重大出生缺陷、流產、母體或胎兒的不良結果風險。在動物實驗中，大鼠在 ramelteon 劑量大於人體建議劑量 (RHD) 8 毫克／天的 36 倍（依照體表面積 mg/m^2）時，結果顯示會造成發育毒性，包括致畸胎作用 [請參照「數據」]。

特定族群的重大出生缺陷和流產的估計背景風險尚未知。所有懷孕都有出生缺陷、流產、或其他不良結果的風險。在美國一般人口，臨床確認的懷孕中，重大出生缺陷和流產的估計背景風險分別為 2-4 %和 15-20 %。

數據

動物數據

懷孕大鼠於器官生成期間口服 ramelteon（10、40、150 或 600 毫克／公斤／天），在劑量大於 40 毫克／公斤／天時，胎兒構造異常（畸形和變異）的發生率升高。依據體表面積 (mg/m^2) 換算，無影響劑量約為人體建議劑量 (RHD) 的 50 倍。懷孕兔子於胚胎器官生成期間口服最高 300 毫克／公斤／天劑量時(以 mg/m^2 換算，相當於人體建議劑量的 720 倍），並無證據顯示產生胚胎／胎兒毒性。

大鼠於妊娠及授乳期間口服 ramelteon（30、100 或 300 毫克／公斤／天），劑量大於 30 毫克／公斤／天時，子鼠出現生長遲滯、發育遲緩及行為改變等現象。以 mg/m^2 換算，無影響劑量為人體建議劑量的 36 倍。施予最高劑量時，發現子鼠的畸形發生率及死亡率升高。

授乳

風險摘要

目前仍無資料顯示 ramelteon 或其代謝物是否會出現於人類乳汁中，或對哺乳嬰兒或產乳的影響。已知大鼠的乳汁中會出現 ramelteon 及其代謝物。當藥物出現在動物乳汁中，該藥物便有可能存在於人類乳汁中。Ramelteon 因為其作用機轉，對於哺乳嬰兒有嗜睡的潛在風險 [請參照「臨床考量」]。應同時考量哺乳對於發育和健康的益處、母親對ROZEREM的臨床需求、以及ROZEREM或母體本身狀況對於哺乳嬰兒的任何潛在不良影響。

臨床考量

經由哺乳而暴露到ROZEREM的嬰兒，應監測是否有嗜睡和餵食的問題。泌乳的婦女，在治療期間或服用ROZEREM後的25小時內（約5個排除半衰期），可考慮中止哺乳，將乳汁擠出並丟棄，以盡量減少哺乳嬰兒暴露到藥物。

兒科使用

ROZEREM 對兒科病人的安全性及效果，未經確立。本產品是否可安全用於前青春期及青春期病人，需要進一步研究。

老年使用

在一項雙盲、安慰劑對照的療效試驗中，接受 ROZEREM 的受試者共有 654 位為 65 歲以上，其中 199 人為 75 歲以上。老年人與較年輕成人的受試者間，未觀察到安全性或療效上的整體差異。

一項針對老年失眠病人 (n=33) 進行的雙盲、隨機分配、安慰劑對照試驗，評估病人服用單劑 ROZEREM 後，在半夜醒來時該藥物對平衡、活動力和記憶力的影響。目前並無多次用藥影響的相關資訊。相對於安慰劑，夜間服用 8 毫克的 ROZEREM 並不會降低半夜的平衡、活動力或記憶力。該試驗並未明確顯示本藥物對老年人夜間平衡的影響。

慢性阻塞性肺病

ROZEREM 的呼吸抑制效果，在一項針對輕至中度 COPD 病人 (n=26) 進行的交叉試驗中，病人在服用單劑 16 毫克的藥物或安慰劑後接受評估，而另一項交叉試驗 (n=25) 則在中至重度 COPD 病人服用 8 毫克藥物或安慰劑後，評估 ROZEREM 對呼吸參數的影響，其中 COPD 定義為病人在第一秒的用力吐氣容積 (FEV_1)／用力肺活量比率 <70%，且在對 albuterol 的可逆性 <12% 時，FEV_1 < 預期值的 80%。根據動脈血氧飽和度 (SaO2) 測量結果，輕至重度 COPD 病人接受單劑 ROZEREM 治療後，並未出現顯著的呼吸抑制作用。目前並無相關資訊說明 COPD 病人服用多劑 ROZEREM 後對呼吸的影響。本試驗並未明確顯示本藥物對於 COPD 病人的呼吸抑制作用。

睡眠呼吸暫停症

一項交叉設計試驗，針對輕度至中度阻塞性睡眠呼吸暫停症的受試者投與一次 16 毫克劑量的 ROZEREM 或安慰劑 (n=26)，評估其產生的影響。使用 ROZEREM 16 毫克治療一晚後，呼吸暫停／呼吸過低指數（主要結果變項）、呼吸暫停指數、呼吸過低指數、中樞性呼吸暫停指數、混合性呼吸暫停指數及阻塞性呼吸暫停指數，相較於安慰劑組均未顯示差異。單劑 ROZEREM 治療不會導致輕至中度阻塞性睡眠呼吸中止症惡化。目前並無相關資訊說明睡眠呼吸中止症病人服用多劑 ROZEREM 後對呼吸的影響。從本試驗無法確知，本藥物是否會導致輕至中度睡眠呼吸中止症病人的病情惡化。

ROZEREM 未曾針對重度阻塞性呼吸暫停症病人進行試驗；此類病人不建議使用 ROZEREM。

肝功能不全

ROZEREM 的曝露量在輕度肝功能不全受試者會增加 4 倍，而中度肝功能不全的病人則會增加 10 倍以上。中度肝功能不全的病人應謹慎服用Rozerem。[請參照「臨床藥理學」]。重度肝功能不全的病人，不建議服用 ROZEREM。

腎功能不全

腎功能不全於原藥或 M-II 的 C_{max} 及 AUC_{0-t} 並無影響。對於腎功能不全病人，不需調整 ROZEREM 的劑量 [請參照「臨床藥理學」]。

藥物濫用與依賴性

動物或人類長期使用後中止 ramelteon，不會產生戒斷徵候。Ramelteon 似乎不會造成生理依賴性。

人體資料：研究人員曾針對 ROZEREM 的濫用可能性進行一項實驗室試驗 [請參照「臨床試驗」]。

動物資料：Ramelteon 在動物行為試驗中，未顯示此藥造成獎賞效應。猴子不會自行服用 ramelteon，而此藥不會引發大鼠的制約性地點偏好。ramelteon 和 midazolam 之間並無共通性。Ramelteon 不影響旋轉棒測試（rotorod performance，為運動功能破壞的一項指標），也不會加強 diazepam 干擾旋轉棒測試的能力。

藥物過量

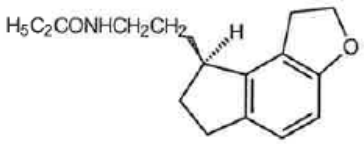
應採行一般症狀性及支持性療法，需要時伴隨立即洗胃。靜脈輸液應視需要給與。與所有藥物過量的病例相同，應監測呼吸、脈搏、血壓及其他適當生命徵象，並施行一般的支持性措施。

血液透析無法有效降低對 ROZEREM 的曝露。因此治療藥物過量時，使用透析並不適當。

毒物管制中心：與所有藥物過量的處理一樣，應考慮服食多種藥物的可能性。聯絡毒物管制中心，詢問處理藥物過量的最新資訊。

特性

ROZEREM (ramelteon) 是一種口服活性安眠藥物，化學名為 (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno-[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide，含有一個對掌中心。此化合物為 (S)-型鏡像異構物，實驗式為 $C_{16}H_{21}NO_2$，分子量為 259.34，結構式如下：



Ramelteon 易溶於甲醇、乙醇和dimethyl sulfoxide等有機溶劑；可溶於1-辛醇及 acetonitrile；幾不溶於水及 pH 3 - pH 11 的水性緩衝液。

每錠 ROZEREM含有以下賦形劑：lactose monohydrate、starch、hydroxypropyl cellulose、magnesium stearate、hypromellose、copovidone、titanium dioxide、yellow ferric oxide、polyethylene glycol 8000，以及含 shellac 與synthetic iron oxide black組成之ink。

臨床藥理學

作用機制

ROZEREM（ramelteon)是褪黑激素受體促效劑，對褪黑激素 MT_1 及 MT_2 受體都有高度親和性，高於對 MT_3 受體之親和性。在體外試驗中，Ramelteon 對於人體細胞中的 MT_1 或 MT_2 受體，具有完整的促效活性。

一般認為，ramelteon 對 MT_1 及 MT_2 受體的活性造成促眠的特性，因為這兩個受體在內生性褪黑激素的作用下，與晝夜性節律的維持有關，而晝夜性節律正是構成正常睡—醒周期的基礎。

Ramelteon 對於 GABA 受體複合體，或鍵結神經肽、細胞激素、血清素、多巴胺、正腎上腺素、乙醯膽鹼和類鴉片的受體，沒有明顯的親和性。Ramelteon 也不會干擾標準清單中選定的部分酵素活性。

Ramelteon 的主要代謝物 M-II 具有藥理活性，對人體 MT_1 及 MT_2 受體的鍵結親和性，分別約為Ramelteon 的 1/10 及 1/5。但 M-II 在循環中的濃度則高於原始藥物，造成平均體循環曝露量為 ramelteon 的 20 - 100 倍。M-II 和 ramelteon 一樣，不會干擾部分內生性酵素的活性。

ramelteon 所有其他已知的代謝物，不具活性。

藥動學

ROZEREM 的藥動學特性，已在健康受試者以及肝臟或腎臟功能不全的受試者身上，進行評估。給予人體口服 4 - 64 毫克範圍的ramelteon，會出現快速、大量的首渡代謝效應並呈現線性的藥物動力學。最高血清濃度（C_{max}）及濃度－時間曲線下面積（AUC）的個體差異大，此現象與高首渡代謝效應一致；這些數值的差異係數約為 100%。人類血清及尿液中，已鑑定出數種代謝物。

<u>吸收</u>

Ramelteon 吸收快速，中位最高濃度出現在空腹口服後約 0.75 小時（範圍 0.5 - 1.5 小時）。ramelteon 的總吸收率至少達 84%，但由於大量的首渡代謝效應，口服絕對生體可用率只有 1.8%。

<u>分佈</u>

在體外試驗中，ramelteon 的蛋白質結合率在人類血清中約為 82%，與濃度無關。而蛋白質結合中，以白蛋白佔大部分，因為 ramelteon 有 70% 結合於人類血清白蛋白。Ramelteon 並非選擇性分佈於紅血球。

Ramelteon 於靜脈注射後的平均分佈容積為 73.6 公升，顯示會廣泛地分佈至組織。

<u>代謝</u>

ramelteon 的代謝主要是氧化成羥基和羰基衍生物，而二次代謝產生尿甘酸共軛鹽。CYP1A2 是參與 ramelteon 在肝臟代謝的主要酵素；CYP2C及 CYP3A4 酵素也參與代謝，但程度較少。

主要代謝物在人類血清中的量，依序為 M-II、M-IV、M-I 和 M-III。以上代謝物形成快速，並表現單相降低及快速的排泄。M-II 的整體平均全身曝露量，約比原藥高出 20 - 100 倍。

<u>排泄</u>

口服放射標記的ramelteon之後，總放射活性84%排泄於尿液中，另有4%於糞便中，因此平均回收率為88%。不到0.1 %的劑量是以原始化合物的形式，排泄至尿液和糞便中。用藥後96小時排泄幾近完全。

每天一次重覆投與 ROZEREM，不會造成明顯的累積效果，因為 ramelteon 的清除半衰期很短（平均約 1 - 2.6 小時）。

M-II 的半衰期為 2 - 5 小時，與劑量無關。人體內原藥及其代謝物的血清濃度，於 24 小時達到可偵測濃度的下限或低於下限。

食物的影響

伴隨高脂肪餐點服用時，單次 16 毫克劑量 ROZEREM 的 $AUC_{0\text{-}inf}$ 相較於禁食狀態投與，高出 31%，而 C_{max} 低 22%。ROZEREM 伴隨食物服用時，中位 T_{max} 會延遲約 45 分鐘。食物對於 M-II AUC 值的影響類似。因此建議不要伴隨高脂肪餐點，或在食用高脂肪餐點後立即服用 ROZEREM [參見「用量與用法」]。

特殊族群的藥物動力學

年齡：24 位 63 - 79 歲的年長受試者接受單次 16 毫克劑量的 ROZEREM，結果平均 C_{max} 及 $AUC_{0\text{-}inf}$ 值各為 11.6 ng/mL（SD，13.8）及 18.7 ng.hr/mL（SD，19.4）。清除半衰期為 2.6 小時（SD，1.1）。相較於年輕人，年長受試者中 ramelteon 的總曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$）以及 C_{max}，分別高出 97% 及 86%。M-II 在年長受試者中的 $AUC_{0\text{-}inf}$ 和 C_{max}，分別增加 30% 及 13%。

性別：ROZEREM 或其代謝物的藥物動力學，在性別方面不具臨床上有意義的差異。

肝功能不全：輕度肝功能不全的受試者每天用藥 16 毫克，七天後 ROZEREM 的曝露量增加將近 4 倍；中度肝功能不全受試者的曝露量，更進一步增加（超過 10 倍）。輕度和中度肝功能不全的受試者對 M-II 的曝露量，相對於健康的對照組，只有微量增加。ROZEREM 的藥物動力學未曾針對重度肝功能不全（Child-Pugh 分類 C 級）的受試者進行評估。中度肝功能不全的病人應謹慎服用ROZEREM。 [請參照「警告與注意事項」]。

於一台灣開放性的藥物動力學臨床試驗，投與單一劑量Rozerem 8 毫克於健康受試者及輕度肝功能不全病人(Child-Pugh A)的結果顯示，相對於健康的對照組，輕度肝功能不全的受試者對 ROZEREM的曝露量及M-II 的曝露量有顯著的增加 (Rozerem 增加約4倍，M-II增加約1.4倍)，而其安全性與耐受性並無差異。

腎功能不全：ROZEREM 的藥物動力學特性已針對輕度、中度或重度腎功能不全的受試者（用藥前肌氨酸酐清除率分別為 53 - 95、35 - 49 或 15 - 30 mL/min/1.73 m^2），以及需要長期血液透析的受試者，於投與一次 16 毫克劑量後進行評估。在 ROZEREM 曝露參數上，受試者間的差異甚大。然而在任何治療組中，並未發現對原藥或 M-II 的 Cmax 或 AUCo-t 有影響；各組之間的不良事件發生率相似。上述結果與 ramelteon 可忽略的腎臟清除率一致，因為 ramelteon 主要經由肝臟代謝排除。腎功能不全的病人無需調整 ROZEREM 的劑量，包括重度腎功能不全者（肌氨酸酐清除率 ≦30 mL/min/1.73 m^2）以及需要長期血液透析的病人。

藥物－藥物交互作用

ROZEREM 具有高度受試者間變異性的藥動特性（C_{max} 及 AUC 的變異係數約為 100%）。如前所述，CYP1A2 是參與 ROZEREM 代謝的主要酵素；CYP2C及 CYP3A4 酵素也參與代謝，但程度較少。

其他藥物對 ROZEREM 代謝的影響

Fluvoxamine（強效CYP1A2抑制劑）：一項試驗在單次同時投與 ROZEREM 16 毫克之前，fluvoxamine 連續 3 天，每天投與 2 次 fluvoxamine 100 毫克。相較於單獨使用 ROZEREM，ramelteon 的$AUC_{0\text{-}inf}$ 增加約 190 倍，而C_{max} 增加約 70 倍。ROZEREM 不應併用 fluvoxamine。其他效力較弱的 CYP1A2 抑制劑，則尚未研究。病人若同時服用效力較低之 CYP1A2 抑制劑，應謹慎服用 ROZEREM [請參照「禁忌症」、「藥物交互作用」]。

Rifampin（強效CYP酵素誘導劑）：連續 11 天，每天一次投與 rifampin 600 毫克；單次 32 毫克劑量 ROZEREM 後，ramelteon 及代謝物 M-II 的總曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$ 及 C_{max} 皆同）平均降低約 80%（40% - 90%）。ROZEREM 與 rifampin 等強效 CYP 酵素誘導劑併用，可能降低療效 [請參照「藥物交互作用」]。

Ketoconazole（強效CYP3A4抑制劑）：一項試驗中每天兩次投與 ketoconazole 200 毫克，並於第 4 天投與單次 16 毫克劑量 ROZEREM。相較於單獨投與 ROZEREM，ramelteon 的 $AUC_{0\text{-}inf}$ 及 C_{max} 分別增加約 84% 和 36%。M-II 的藥動學參數中，也出現類似情形。若服用 ketoconazole 等強效 CYP3A4 抑制劑，應謹慎服用 ROZEREM [請參照「藥物交互作用」]。

Fluconazole（強效CYP2C9抑制劑）：使用 fluconazole 時，投與單次 16 毫克劑量的 ROZEREM 後，ramelteon 的最高濃度及總曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$ 及 C_{max}）增加約 150%。M-II 曝露量也出現類似情形。若服用

fluconazole 等強效 CYP2C9 抑制劑，應謹慎服用 ROZEREM [請參照「藥物交互作用」]。

Donepezil：連續 26 天，每天一次投與 donepezil 10 毫克，在單次投與 8 毫克劑量 ROZEREM 後，ramelteon 的總曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$）平均增加約 100%，最大暴露量（C_{max}）平均增加約 87%。M-II 曝露量則未觀察到改變。應密切監測同時服用 ROZEREM 和 donepezil 的病人 [請參照「藥物交互作用」]。

Doxepin：連續 23 天，每天一次投與 doxepin 10 毫克，在單次投與 8 毫克劑量 ROZEREM 後，ramelteon 的總曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$）平均增加約 66%，最大暴露量（C_{max}）平均增加約 69%。M-II 曝露量則未觀察到改變。應密切監測同時服用 ROZEREM 和 doxepin 的病人 [請參照「藥物交互作用」]。

併用 ROZEREM 與 fluoxetine（CYP2D6 抑制劑）、omeprazole（CYP1A2 誘導劑／CYP2C19 抑制劑）、theophylline（CYP1A2 受質）、dextromethorphan（CYP2D6 受質）、sertraline、venlafaxine、escitalopram、gabapentin 及 zolpidem 進行交互作用試驗，發現對 ramelteon 或 M-II 代謝物的最高濃度或總曝露量，並未造成臨床上有意義的變化。

ROZEREM 對其他藥物代謝的影響

Zolpidem：連續 11 天，每天一次投與 ramelteon 8 毫克，在單次投與 10 毫克劑量 zolpidem 後，zolpidem 的中位 T_{max} 增加約 20 分鐘，曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$ 和 C_{max}）則未改變。一般來說，服用 ROZEREM 的病人，不應再給予 zolpidem。

併用 ROZEREM 與 omeprazole（CYP2C19 受質）、dextromethorphan（CYP2D6 受質）、midazolam（CYP3A4 受質）、theophylline（CYP1A2 受質）、digoxin（p-醣蛋白受質）及 warfarin（CYP2C9 [S]/CYP1A2 [R] 受質）、venlafaxine、fluvoxamine、donepezil、doxepin、sertraline、escitalopram 及 gabapentin，發現對以上藥物的最高濃度或總曝露量，並未造成臨床上有意義的變化。

酒精對 ROZEREM 的影響

白天單次同時投與 ROZEREM 32 毫克及酒精（0.6 g/kg），對 ROZEREM 的最高濃度或總曝露量，並未造成臨床上有意義，或統計上顯著的影響。然而，在部分用藥後的時間點，一些心理動作能力的測量值出現加成作用（例如數字符號代換測驗、心理動作警覺能力測驗，以及視覺類比鎮靜量表）。字詞認識延宕測驗並未出現加成作用。酒精本身會損害執行能力，ROZEREM 則用來促進睡眠，因此病人使用 ROZEREM 時，不應攝取酒精。

非臨床毒物學

致癌性、致突變性及生育力損害

致癌性

小鼠分別口服 Ramelteon 0、30、100、300、1000 毫克／公斤／天，大鼠分別口服 0、15、60、250、1000 毫克／公斤／天，兩者均持續用藥 2 年，但高劑量組除外（公母小鼠及母大鼠服用 94 週）。在小鼠中，無論公母都出現肝腫瘤（腺瘤、肝癌、肝母細胞瘤），且發生率會隨劑量增加而升高。以體表面積 (mg/m^2) 換算，小鼠肝腫瘤的無影響劑量（30 毫克／公斤／天）約為人體建議劑量 8 毫克／天的 20 倍。

在大鼠中，公鼠服用的劑量 ≧250 毫克／公斤／天時，肝臟腺瘤及睪丸 Leydig 細胞良性腫瘤的發生率升高。母鼠的服用劑量 ≧60 毫克／公斤／天時，肝臟腺瘤發生率升高。公母大鼠的服用劑量為 1000 毫克／公斤／天時，肝癌發生率升高。大鼠腫瘤的無影響劑量（15 毫克／公斤／天），以 mg/m^2 換算約為人體建議劑量的 20 倍。

致突變性

在體外細菌反轉突變 (Ames) 測定、體外小鼠淋巴瘤 $TK^{+/-}$ 測定，及小鼠和大鼠的體內口服小核測定中，Ramelteon 均未出現基因毒性。針對天竺鼠肺臟細胞進行的體外染色體異常分析顯示，Ramelteon 具有誘變作用。

其他試驗顯示，在代謝活化情況下形成的 M-II 代謝物，濃度高於 ramelteon 的濃度；因此在體外試驗中也測定 M-II 代謝物產生基因毒性的可能性。

生育力損害

在公母大鼠發情和早期妊娠之前及期間，口服投予 ramelteon（劑量 6 到 600 毫克／公斤／天），服用劑量大於 20 毫克／公斤／天時，出現動情周期改變及黃體素、著床率及存活胚胎數減少等情形。以體表面積 (mg/m^2) 換算，無影響劑量約為人體建議劑量 8 毫克／天的 24 倍。公大鼠服用 ramelteon（最高 600 毫克／公斤／天），對精子品質或生殖表現沒有影響。

臨床試驗

對照臨床試驗

慢性失眠

有 3 項隨機分配、雙盲試驗採用多頻道睡眠記錄方法 (PSG)，針對慢性失眠病人進行研究，以提供客觀證據支持 ROZEREM 的助眠效果。

其中一項試驗針對罹患慢性失眠的成人（18 - 64 歲），採用平行設計，受試者睡前接受 ROZEREM 單次劑量 (8 毫克或 16 毫克)，或對應的安慰劑治療 35 天。於治療期間第 1、3、5 週的前 2 個晚上，進行 PSG 檢查。相較於安慰劑，ROZEREM 於每個時點，均可縮短進入持續睡眠期的平均潛伏時間。16 毫克劑量的助眠效果並未較佳。

另一項採用 PSG 的試驗分為三階段交叉試驗，對象為年滿 65 歲，且有慢性失眠病史的病人。受試者在每個試驗階段，連續兩晚於睡眠實驗室中接受 ROZEREM（4 毫克或 8 毫克或安慰劑），並接受 PSG 檢查。相較於安慰劑，ROZEREM 兩種劑量均可縮短進入持續睡眠期的潛伏時間。

第 3 項試驗評估對於成人慢性失眠病人的長期療效及安全性。受試者夜間服用單劑 8 毫克的 ROZEREM 或對應安慰劑，共持續 6 個月。於第 1 週及第 1、3、5、6 個月的最初兩天晚上進行 PSG 檢查。相較於安慰劑，ROZEREM 在所有時間點都能縮短睡眠潛伏時間。在此試驗中，比較第 7 個月第 1、2 夜的 PSG 檢查結果與第 6 個月第 22、23 夜的結果，發現 ramelteon 組的 LPS 顯著增加 33 %（9.5 分鐘）。相較之下，安慰劑組同一時段的 LPS 並未增加。

一項隨機、雙盲、平行分組試驗針對 65 歲以上的慢性失眠門診病人，療效採用主觀測量法（睡眠日誌）。受試者接受 ROZEREM（4 毫克或 8 毫克）或安慰劑，治療 35 晚。相較於安慰劑，ROZEREM 可縮短病人自評的睡眠潛伏時間。另一項類似的試驗，針對成人（18 - 64歲）使用 8 毫克及 16 毫克的 ramelteon，結果病人自評睡眠等待時間，相較於安慰劑組並未縮短。

雖然根據評估結果，成人可接受 16 毫克劑量治療，但試驗顯示該劑量的助眠效果並未較佳，但疲倦、頭痛和次日嗜睡的發生率較高。

暫時性失眠

一項隨機分配、雙盲、平行分組試驗採用首夜效果模型（first-night-effect model），健康成人於睡眠實驗室中在睡前服用安慰劑或 ROZEREM，並接受 PSG 檢查評估。相較於安慰劑，ROZEREM 可縮短受試者進入持續睡眠期的平均潛伏時間。

助眠劑安全性問題的相關研究

人類實驗室濫用傾向試驗結果

一項人類實驗室濫用傾向試驗，針對 14 位有鎮靜劑／安眠藥或抗焦慮劑濫用病史的受試者進行。受試者接受單次口服 ROZEREM（16、80 或 160 毫克）、triazolam（0.25、0.50 或 0.75 毫克）或安慰劑。所有受試者皆接受七項治療，各項治療間以一段沖淡期相隔，並接受多項濫用傾向的標準測驗。在表示濫用傾向的主觀作答上，ROZEREM 和安慰劑之間在高達建議治療劑量 20 倍時，未發現差異。陽性對照藥物 triazolam 在主觀測量上，一致顯示劑量—反應效應，其最高效果和 24 小時整體效果，都與安慰劑有所不同。

失眠試驗中的殘餘藥理作用

採用以下量表，以評估潛在的次日殘餘效果：記憶回溯測驗、文字列表記憶測驗、視覺類比情緒與感覺量表、數字符號代換測驗，以及一份睡眠後問卷，以評估清醒程度及集中力。此交叉試驗使用 2 晚的 ramelteon 後，並未發現次日殘餘效果的證據。

一項 35 晚、雙盲、安慰劑對照、平行分組的試驗，針對慢性失眠成年病人，於三個時點進行殘餘效果的測量。

整體而言，所有觀察到的差異程度都很小。第 1 週，接受 8 毫克 ROZEREM 的病人在疲勞程度的平均 VAS 分數（在 100 毫米量尺上的 46 毫米），大於安慰劑組（42 毫米）。第 3 週，接受 8 毫克 ROZEREM 的病人之立即回憶平均分數（16 詞中 7.5），低於安慰劑組（8.2 詞）；而接受 ROZEREM 治療的病人在遲鈍程度的平均 VAS 分數上（在 100 毫米 VAS 上的 27 毫米），大於安慰劑組（22 毫米）。在第 5 週時，服用 ROZEREM 的病人，次日清晨的殘餘效果，與安慰劑組並無差異。

反彈性失眠／戒斷

4 項試驗針對服用 ROZEREM 或安慰劑達 6 個月的受試者，評估其出現反彈性失眠及戒斷效果的可能性；其中 3 項試驗為期 35 天，1 項持續 6 個月。三項試驗共納入 2533 位受試者，其中 854 位為老年人。

Tyrer Benzodiazepine 戒斷症狀量表（BWSQ）：BWSQ 是一份自我評量量表，針對停用 benzodiazepine 受體促效劑後常發生的 20 項症狀，收集特定資訊；ROZEREM 並非 benzodiazepine 受體促效劑。

在三項 35 天的失眠試驗中，兩項於治療完成後一週使用問卷，另一項試驗則於完成後第 1 天及第 2 天使用問卷。在三項 35 天的試驗中，每天一次服用 4 毫克、8 毫克或 16 毫克 ROZEREM 的受試者，其 BWSQ 自評分數均與安慰劑組類似。

在 6 個月的試驗中，根據 BWSQ 的評量結果，並無證據顯示 8 毫克劑量組的病人出現戒斷反應。

反彈性失眠：在 35 天的試驗中，病人突然中斷治療後，繼續測量睡眠潛伏時間，以評估是否出現反彈性失眠。三項試驗中，其中一項針對接受 ROZEREM 8 毫克或 16 毫克的成年受試者進行 PSG 檢查；其他兩項則針對接受 ROZEREM 4 毫克或 8 毫克的老年受試者，以及接受 ROZEREM 8 毫克或 16 毫克的成年受試者，施行入睡困難型失眠的主觀測量。並無證據顯示病人在 ROZEREM 治療後期間，會出現反彈性失眠。

評估對內分泌功能影響的試驗

兩項對照試驗評估 ROZEREM 對內分泌功能的影響。

第一項試驗中，連續 4 週針對 99 位健康志願受試者，每天一次投與 ROZEREM 16 毫克或安慰劑。這項試驗評估甲狀腺軸心、腎上腺軸心及生殖軸心。此試驗未發現臨床上有意義的內分泌病變。然而，此項試驗期間有限，對於此類異常的探討因而受到限制。

第二項試驗中，連續 6 個月針對 122 位慢性失眠病人，每天一次投與 ROZEREM 16 毫克或安慰劑。這項試驗評估甲狀腺軸心、腎上腺軸心及生殖軸心。在甲狀腺或腎上腺軸心，並未發現顯著異常。不過，在生殖軸心發現異常。整體而言，ROZEREM 組女性的平均血清泌乳激素濃度，相對於基線的變化為 4.9 mcg/L（升高 34%），安慰劑組則為 -0.6 mcg/L（降低4%，p=0.003）。男性的活性藥物與安慰劑治療組之間，未有任何差異。此試驗所有使用 ramelteon 治療的病人中（男性與女性），32% 的泌乳激素濃度高於正常基線值，而安慰劑組只有 19%。兩個治療組的受試者，自訴月經模式相類似。

一項 12 個月、開放標示的試驗針對成年及老年病人，發現 2 名病人的早晨皮質固醇濃度異常，且接續的 ACTH 激發測試也異常。另有一名 29 歲女性病人經診斷發現泌乳激素瘤。以上事件與 ROZEREM 治療之間的關係未明。

包裝／儲存與處理方式

ROZEREM 為圓形、淡橘黃色的 8 毫克膜衣錠，一面印有 TAK 及 RAM-8 的字樣，

包裝：2-1000 錠瓶裝/鋁箔盒裝

請儲存於25˚C（77˚F）；可容許範圍15˚至30˚C（59˚至86˚F）[參見USP控制室溫]。請保持容器密閉，遠離潮濕環境。

病人諮詢資訊

建議病人閱讀用藥說明。

重度過敏性反應與類過敏性反應

請告知病人，曾有病人服用 ramelteon 後出現嚴重過敏性反應及類過敏性反應。請說明相關徵候／症狀，並

建議病人若發生這些現象，應立即就醫。

睡眠駕駛及其他複雜行為

曾有病人報告在服用安眠藥後下床，在意識不完全清醒的狀態下開車，且通常不記得事情的發生經過。如果病人發生此類事件，應立即通知醫師，因為「睡眠駕駛」十分危險。併用安眠藥與酒精或其他中樞神經系統抑制劑時，更容易出現這種行為。也曾有病人報告服用安眠藥後，在意識不完全清醒下從事其他複雜行為（例如做菜和進食、打電話、發生性行為）。和睡眠駕駛一樣，病人通常不記得這些事。

對內分泌的影響

病人若出現以下情形，應諮詢醫療人員：女性停經或分泌乳汁、性慾減退，或出現生育問題。請向病人說明相關徵候／症狀，並建議病人若發生這些現象，應尋求醫療協助。

用藥指示

- 建議病人於就寢前 30 分鐘內服用 ROZEREM。除非必要，應限制活動，準備就寢。
- 建議病人不要伴隨高脂肪餐點，或在食用高脂肪餐點後立即服用 ROZEREM。
- 請勿剝開藥錠，務必整顆吞服。

哺乳

建議使用ROZEREM的母親監測新生兒是否有嗜睡和進食問題的徵狀。哺乳婦女在治療期間、或在服用 ROZEREM 後的25小時內，可考慮擠出並丟棄乳汁，以盡量減少哺乳嬰兒暴露到藥物 [請參照「特殊族群用藥」]。

製造廠(bulk): TAKEDA Ireland Ltd.,
Bray Business Park,Kilruddery, County Wicklow, Ireland
委託包裝廠: 歐帕生技醫藥股份有限公司
地址:新竹縣湖口鄉光復路1號
藥商:台灣武田藥品工業股份有限公司
地址:台北市信義區松高路1號17樓
電話:0800-008999

US201812TW01