

宏恩藥訊 104 年 4 號

Country Hospital Drug Bulletin

發行人：徐昭森 出版：台北宏恩綜合醫院藥劑科 網址：www.country.org.tw

總編輯：石奉周 地址：台北市仁愛路四段 61 號 電話：(02)2771-3161

主編：張楚堂 e 址：country_pharm@country.com.tw

副主編：邱永男、游壽連、邱聖友 編輯：黃以瑜、賴昱亮

新藥介紹—Rozerem® 8mg

邱永男藥師

成份：

Ramelteon 8mg

中文名稱：

柔速瑞膜衣錠 8 毫克

劑型和規格：

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。

適應症：

適應症與用途 Rozerem 適用於治療入睡困難型失眠。

作用機轉：

Rozerem (ramelteon) 是褪黑激素受體促效劑，對褪黑激素 MT1 及 MT2 受體都有高度親和性，高於對 MT3 受體之親和性。在體外試驗中，Ramelteon 對於人體細胞中的 MT1 或 MT2 受體，具有完整的促效活性。一般認為，Ramelteon 會對 MT1 及 MT2 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，可影響晝夜性節律，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 具有活性，對人體 MT1 及 MT2 受體的鍵結親和性，分別約為 Ramelteon 的 1/10 及 1/5。雖然 M-II 之於 MT1 及 MT2 受體的效力低於原始藥物，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 對於血清素 5-HT_{2B} 受體有弱親和性，但對於其他受體或酵素，沒有明顯的親和性。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。

藥物動力學：

吸收：吸收快速，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%。

分佈：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。

代謝：主要是氧化成羥基和羧基衍生物，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。

排泄：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。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。

用量與用法：

成人建議劑量，是於就寢前 30 分鐘內，服用至 4~8 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 的每天總劑量不應超過 8 毫克。

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患者則會增加 10 倍以上。重度肝功能不全的患者，不建議服用 Rozerem；中度肝功能不全的患者應謹慎服用 Rozerem。

腎功能不全 腎功能不全於原藥或 M-II 的 C_{max} 及 AUC 並無影響。對於腎功能不全患者，不需調整 Rozerem 的劑量。

藥物交互作用：

Rozerem 與 fluvoxamine (CYP1A2 抑制劑) 併用時，其的 AUC 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。

Rozerem 與 rifampin 等強效 CYP 酵素誘導劑併用，可能會降低療效。

若併用 **ketoconazole**(強效 CYP3A4 抑制劑)及 Rozerem，ramelteon 的 AUC 增加 84%，C_{max} 增加 36%。

Rozerem 合併 **fluconazole** (強效 CYP2C9 抑制劑) 使用時，ramelteon 的 AUC 及 C_{max} 增加約 150%。患者若服用 fluconazole 等強效 CYP2C9 抑制劑，應謹慎服用 Rozerem。

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，因此患者服用 Rozerem 後，不應再喝酒。

不良反應：

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%。

懷孕分級： C 級

在動物實驗中，大鼠的 ramelteon 用量遠高於人體建議劑量 (RHD) 8 毫克/天，結果顯示會造成發育毒性，包括致畸胎作用。目前未針對懷孕婦女，進行控制完善、充分的試驗。不應於懷孕期間服用 Rozerem，除非潛在藥效大於對胎兒的潛在風險。

授乳婦女：

目前仍不確定 ramelteon 是否會出現於人類乳汁中，但已知授乳大鼠的乳汁中會出現 ramelteon 的成分。由於許多藥物都會分泌至人類乳汁中，因此授乳婦女應謹慎用藥。

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。

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 TA 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)

參考資料：

1. Rozerem 仿單
2. Kato, K; Hirai, K; Nishiyama, K; Uchikawa, O; Fukatsu, K; Ohkawa, S; Kawamata, Y; Hinuma, S; Miyamoto, M (Feb 2005). "Neurochemical properties of ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2 receptor

agonist." *Neuropharmacology* **48** (2):

301–10. doi:10.1016/j.neuropharm.2004.09.007. PMID 15695169.

3. Roth, T; Stubbs, C; Walsh, JK (Mar 2005). "Ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2-receptor agonist, reduces latency to persistent sleep in a model of transient insomnia related to a novel sleep environment." (PDF). *Sleep* **28** (3): 303–7. PMID 16173650.
4. Clinical Pharmacokinetic Monitoring of Midazolam in Critically Ill Patients in relation to midazolam as a drug-drug interaction to Rozerem

