

Ramelteon – lek nasenny nowej generacji

Małgorzata Berezińska¹, Anna Lorenc-Duda¹, Jolanta B. Zawilska²

¹Zakład Farmakologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Zakład Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Adres do korespondencji: Jolanta B. Zawilska, Zakład Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, tel. 042 677 92 94, e-mail: jolanta.zawilska@umed.lodz.pl

Wprowadzenie

Sen jest fizjologicznym, odwracalnym stanem organizmu charakteryzującym się bezruchem i zmniejszoną wrażliwością na bodźce czuciowe. Przejścia pomiędzy stanem snu i czuwania są precyzyjnie regulowane przez złożony układ jąder i szlaków mózgowych wpływających na pracę kory mózgowej i wzgórza. Układ ten znajduje się m.in. pod kontrolą jąder nadskrzyżowaniowych podwzgórza (ang. *suprachiasmatic nuclei* – SCN), struktury uznawanej za główny zegar biologiczny ssaków [1]. Aktywność bioelektryczna neuronów SCN przyczynia się do utrzymania organizmu w stanie czuwania i bierze udział w okołodobowym procesie regulującym przebieg rytmu sen–czuwanie. Spadek aktywności neuronów SCN powoduje przesunięcie okołodobowego procesu regulacji snu w kierunku narastającej senności [1].

Jednym z istotnych elementów złożonego układu okołodobowego ssaków jest szyszynka i produkowany przez nią hormon indoloaminowy – melatonina. Biosynteza melatoniny przebiega w rytmie okołodobowym wytwarzanym przez SCN. Poziomy melatoniny są wysokie w nocy, a niskie w ciągu dnia. Wyprodukowana w szyszynce melatonina jest uwalniana do krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego, a następnie, po dotarciu do narządów docelowych, pobudza specyficzne receptory i wywiera różnorodne działania biologiczne [2]. U ssaków występują dwa podtypy receptorów melatoninowych o wysokim powinowactwie do hormonu: MT_1 (MeI_{1a}) i MT_2 (MeI_{1b}), oraz receptor o niskim powinowactwie: MT_3 (ML_2) [3]. Wysoki stopień ekspresji receptorów MT_1 i MT_2 w SCN [3] wskazuje na to, że melatonina może wpływać na funkcjonowanie zegara biologicznego oraz rytm snu i czuwania. Wyniki doświadczeń przeprowadzonych na myszach pozbawionych genu kodującego receptory MT_1 sugerują, że melatonina wywiera dwójakie działanie na rytm aktywności elektrycznej neuronów SCN. Pobudzenie receptorów MT_1 prowadzi do

Ramelteon – a new generation hypnotic drug · Ramelteon is a selective, high affinity agonist of melatonin MT_1 and MT_2 receptors, recently approved by FDA for the treatment of insomnia characterized by difficulty with sleep onset. Ramelteon promotes sleep by regulating the sleep/wake rhythm through its action on melatonin receptors in the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus (a site of the central circadian pacemaker). The drug has no appreciable affinity for a large number of receptors, ion channels, transporters, and no effect on the activity of numerous enzymes. Ramelteon has been demonstrated to reduce latency to persistent sleep and increase total sleep time, with no next-morning residual effects, rebound insomnia or withdrawal symptoms upon discontinuation. The drug did not alter sleep architecture. The most commonly reported adverse effects of ramelteon were mild to moderate, and include headache, somnolence and sore throat.

Keywords: ramelteon, melatonin, melatonin receptors, circadian rhythms, insomnia, chronobiological sleep disorders.

© Farm Pol, 2010, 66(3): 173-178

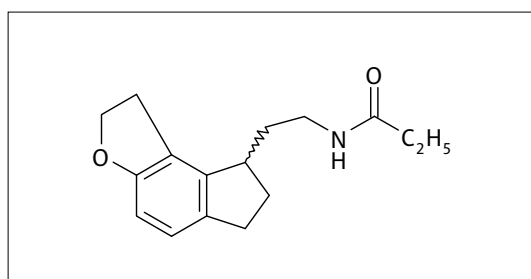
zahamowania aktywności bioelektrycznej [4, 5], natomiast aktywacja receptorów MT_2 wywołuje przesunięcie faz okołodobowego rytmu aktywności neuronów SCN [4, 6]. Wzrost produkcji melatoniny pod koniec dnia zbiega się w czasie ze spadkiem aktywności elektrycznej SCN; spadek ten prowadzi do dalszego wzrostu produkcji i uwalniania melatoniny. Wzrastająca ilość melatoniny, działającej poprzez receptory MT_1 , hamuje aktywność elektryczną SCN. Uważa się, że egzogenna melatonina działając na SCN może dodatkowo ułatwiać zasypianie, a zatem potencjalnie mogłaby być wykorzystywana w leczeniu zaburzeń snu [7].

Ramelteon: profil receptorowy, działania farmakologiczne

W lipcu 2005 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*; FDA)

Tabela 1. Krótka charakterystyka ramelteonu

| | |
|---|--|
| Nazwa handlowa (USA) | Rozerem® |
| Data zatwierdzenia przez FDA | 22.07.2005 |
| Wskazania do stosowania | bezsenność charakteryzująca się trudnością w zasypianiu |
| Mechanizm działania | wybiórczy agonista receptorów melatoninowych MT ₁ /MT ₂ |
| Średni czas do osiągnięcia najwyższego stężenia we krwi | 45 min |
| Okres połowicznej eliminacji | 1–2,6 godz. |
| Wysokość dawki | 8 mg |
| Zalecenia lekarskie | 8 mg, 30 min przed snem |
| Ostrzeżenia | nie należy stosować w ciężkiej niewydolności wątroby oraz podawać łącznie z fluwoksaminą |
| Główne działania niepożądane | senność, zawroty głowy, zmęczenie |



Ryc. 1. Ramelteon, (S)-N-[2-(1,6,7,9-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)etyl] propionamid – struktura chemiczna

zatwierdziła ramelteon (Rozerem®, Takeda Pharmaceuticals) w leczeniu bezsenności charakteryzującej się trudnościami w zasypianiu (Tabela 1) [7]. Ramelteon (TAK-375, (S)-N-[2-(1,6,7,9-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)etyl] propionamid; Ryc. 1) jest selektywnym agonistą receptorów melatoninowych, o wysokim powinowactwie do receptorów MT₁ i MT₂; związek ten ma większe powinowactwo i selektywność do tych receptorów niż endogenny ligand – melatonina [7–9]. W badaniach przeprowadzonych na komórkach, w których dokonano ekspresji cDNA kodujących ludzkie receptory MT₁ i MT₂, ramelteon wykazywał właściwości pełnego agonisty obu typów receptorów [10]. W przeciwieństwie do melatoniny, ramelteon ma bardzo niskie powinowactwo do receptorów melatoninowych typu MT₃ [9], zidentyfikowanych jako reduktaza chinonowa-2 [11]. Ramelteon nie wykazuje powinowactwa do receptorów dla peptydów, cytokin, czynników wzrostu i receptorów dla innych neuroprzekazników (m.in. receptorów adenozynowych: A₁, A_{2A}, A₃; adrenergicznych: α₁, α₂, β₁, β₂, β₃; angiotensynowych AT₁ i AT₂; dopaminowych:

D₁, D₂, D₃, D₄ i D₅; GABA-ergicznych: GABA_A i GABA_B; histaminowych: H₁, H₂ i H₃; I₂-imidazolinowych; cholinergicznych nikotynowych oraz muskarynowych: M₁, M₂, M₃, M₄ i M₅; opioidowych: μ, δ i κ; P_{2x}-purynergicznych; serotoninowych: 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5HT_{5A}, 5HT₆ i 5-HT₇) [7–9]. Ponadto, ramelteon nie wiąże się z kanałami jonowymi oraz nie wpływa na aktywność wielu enzymów (m.in. acetylocholinoesterazy, syntazy tlenu azotu, 5-lipooksygenazy, cyklooksygenazy 1 i 2, monoaminooksydazy A i B, fosfodiesterazy typu 1, 2, 3, 4 i 5; kinazy białkowej A, kinazy białkowej C, fosfolipazy A₂, fosfolipazy C) [7–9].

Ramelteon wpływał na aktywność SCN szczurów, powodując przyspieszenie fazy okołodobowego rytmu aktywności lokomotorycznej w stopniu większym niż melatonina. Ponadto lek hamował opóźnienie fazy rytmu aktywności lokomotorycznej szczurów indukowane przez glutaminian i światło [7]. Zastosowany w dawkach 0,1 i 1 mg/kg masy ciała (m.c.) ułatwiał szczurom przystosowanie się do nowego cyklu oświetleniowego, co wskazuje na jego działanie chronobiotyczne [12]. Lek podawany zwierzętom w dawkach 3–30 mg/kg m.c. nie wpływał na pamięć i zdolność do uczenia się [12]. Ramelteon (0,03 i 0,3 mg/kg m.c.; *per os*) znacząco skracał latencję snu i wydłużał czas snu u swobodnie poruszających się makaków jawańskich (*Macaca fascicularis*). Analiza EEG podczas snu wykazała, że nie różni się on od zapisu zarejestrowanego u zwierząt, które nie otrzymywały leku [13]. W badaniach prowadzonych na swobodnie poruszających się kotach, którym podawano ramelteon w dawkach 0,001, 0,01 i 0,1 mg/kg m.c. zaobserwowano, że lek skracał czas czuwania oraz wydłużał czas snu wolnofalowego i snu REM. W badaniach tych wykazano, że działanie ramelteonu utrzymywało się do 6 godzin po podaniu leku [14].

Na makakach reżusach (*Macaca mulatta*) przeprowadzono badania nad możliwością powstania uzależnienia od ramelteonu. Zwierzętom podawano lek codziennie przez rok. Nagłe zaprzestanie podawania ramelteonu nie wywołało widocznych zmian w zachowaniu, masie ciała, aktywności motorycznej i postawie ciała zwierząt. Powyższe wyniki sugerują, że stosowanie ramelteonu nie prowadzi do psychicznego i fizycznego uzależnienia [15]. Brak uzależniających właściwości ramelteonu wykazano również w badaniach na szczurach [12].

Wyniki badań na zwierzętach, świadczące, że ramelteon może być skutecznym i bezpiecznym lekiem ułatwiającym zasypianie, zainicjowały serię badań klinicznych. Ramelteon zastosowany u zdrowych ochotników w dawkach 4, 8, 16, 32 i 64 mg był dobrze tolerowany, nie wywoływał zmian w zapisie EEG oraz nie wpływał na koncentrację, pamięć i zdolności psychomotoryczne badanych osób [7]. W następnym etapie oceniano skuteczność i bezpieczeństwo

Sen jest fizjologicznym, odwracalnym stanem organizmu charakteryzującym się bezruchem i zmniejszoną wrażliwością na bodźce czuciowe. Przejścia pomiędzy stanem snu i czuwania są precyzyjnie regulowane przez złożony układ jąder i szlaków mózgowych wpływających na pracę kory mózgowej i wzgórze. Układ ten znajduje się m.in. pod kontrolą jąder nadskrzyżowaniowych podwzgórze (ang. *suprachiasmatic nuclei* – SCN), struktury uznawanej za główny zegar biologiczny ssaków.

ramelteonu u zdrowych ochotników, u których wywoływano przejściowe trudności w zasypianiu. Ramelteon podawany w dawkach 16 i 64 mg, na pół godziny przed położeniem się do łóżka, w porównaniu z placebo skracał znacząco latencję snu i wydłużał czas snu. Lek nie zmieniał czasu trwania wybudzeń po zaśnięciu (ang. *wake time after sleep onset* – WASO) i czasu poszczególnych faz snu. Obie dawki były dobrze tolerowane. Niektóre z osób, którym podano wyższą dawkę leku następnego dnia skarżyły się na nieco większą senność i osłabienie koncentracji. Należy jednak zauważyć, że dawka 64 mg ramelteonu jest znacznie wyższa niż dawka zalecana do leczenia bezsenności [7, 16]. W najnowszych badaniach nad chronobiologicznym potencjałem ramelteonu, przeprowadzonych na 75 zdrowych osobach, u których w warunkach laboratoryjnych przyspieszono o 5 godzin fazy rytmu snu i czuwania, lek zastosowany w dawkach 1, 2 oraz 4 mg (raz dziennie, na 30 min przed położeniem się do łóżka) wywoływał wcześniejszy (o 80–90 min) spadek stężeń melatoniny w ślinie [17]. Powyższe zmiany, statystycznie znamienne w stosunku do placebo, wskazują na zdolność ramelteonu do „przesuwania” wskazówek okołodobowego zegara biologicznego. Można zatem sądzić, że podobnie jak melatonina [2, 18, 19], ramelteon znajdzie zastosowanie w leczeniu chronobiologicznych zaburzeń snu.

W kolejnym etapie badań skuteczność ramelteonu oceniano u osób cierpiących na przewlekłą bezsenność. Do badań wybrano osoby uskarżające się na bezsenność od co najmniej 3 miesięcy, ze stwierdzoną polisomnograficznie, podczas dwóch kolejnych nocy w laboratorium badania snu, latencją snu powyżej 20 minut i średnim okresem wybudzeń po zaśnięciu powyżej 60 minut. Pacjenci przez kolejne 2 noce, 30 minut przed zwyczajową porą położenia się spać, otrzymywali ramelteon w dawkach 4, 8, 16 i 32 mg lub placebo. U wszystkich osób przeprowadzono badanie polisomnograficzne, a następnego dnia oceniano zdolności psychomotoryczne. Wykazano, że u osób otrzymujących ramelteon latencja snu była krótsza, całkowity czas snu wydłużył się, poprawie uległa także jakość snu. Nie stwierdzono znaczącego upośledzenia zdolności psychomotorycznych następnego dnia po podaniu ramelteonu [7, 20].

Dużą grupę osób z bezsennością stanowią pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat). W tej grupie wiekowej podawanie dotychczas stosowanych leków nasennych wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Ramelteon, pozbawiony depresyjnego działania na ośrodkowy układ nerwowy, mógłby być bezpiecznym lekiem dla osób starszych. W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa działania ramelteonu przeprowadzono badania na grupie 829 osób w wieku powyżej 65 lat, cierpiących na przewlekłą bezsenność. Pacjenci stosowali ramelteon w dawkach 4 i 8 mg przez 5 tygodni,

a następnie oceniali jego działanie. W porównaniu z placebo lek skracał latencję snu i wydłużał czas snu. Ramelteon był dobrze tolerowany, a częstość występowania efektów ubocznych była zbliżona do częstości w grupie osób otrzymujących placebo. Nie stwierdzano niekorzystnych skutków przerwania stosowania leku [21].

Wyniki badań klinicznych stanowiły podstawę do rekomendacji ramelteonu w leczeniu bezsenności charakteryzującej się trudnościami w zasypianiu. Ramelteon może być stosowany u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, ponieważ nie wpływa depresyjnie na ośrodek oddechowy [22, 23], oraz u osób z łagodnym i umiarkowanym bezdechem sennym [24]. W wielu badaniach zaobserwowano, że w dawkach powyżej 4 mg ramelteon wykazywał działanie pronasenne [7]. Zwiększając dawkę powyżej 8 mg nie uzyskiwano nasilenia efektu terapeutycznego, za wyjątkiem niewielkiego dalszego skrócenia latencji snu [25]. W oparciu o wyniki badań klinicznych zaleca się podawać doustnie 8 mg leku (1 tabletkę), 30 min przed położeniem się spać. Należy podkreślić, że do pełnej oceny skuteczności terapeutycznej ramelteonu konieczne są badania porównawcze ramelteon – inne leki nasenne.

Właściwości farmakokinetyczne ramelteonu

Ramelteon szybko i w dużym stopniu (co najmniej 84%) jest wchłaniany z przewodu pokarmowego [26]. Jednakże, ze względu na nasilony efekt pierwszego przejścia, całkowita biodostępność leku po podaniu doustnym wynosi $< 2\%$ [7, 27]. Najwyższe poziomy ramelteonu w osoczu pojawiają się średnio po 45 min (30–90 min) po podaniu leku na czczo. Po przyjęciu pojedynczej dawki leku (16 mg) z pokarmem bogatym w tłuszcze średni T_{max} był opóźniony o 45 min w porównaniu z przyjęciem na czczo. Po przyjęciu z pokarmem pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia ramelteonu od czasu (ang. *area under curve* – AUC) było o 31% większe, a maksymalne stężenie (C_{max}) o 22% niższe niż po podaniu leku na czczo. Pośitek wywierał podobny wpływ na wartość AUC metabolitu ramelteonu, M-II. Stąd zalecenia producenta, aby nie przyjmować ramelteonu łącznie lub zaraz po spożyciu posiłku bogatego w tłuszcze.

Wiązanie *in vitro* ramelteonu z białkami ludzkiego osocza wynosi około 82% i nie zależy od stężenia leku. W największym stopniu (około 70%) lek wiąże się z albuminami krwi [28]. Duża średnia objętość dystrybucji leku po podaniu dożylnym (73,6 l)

Wzrost produkcji melatoniny pod koniec dnia zbiega się w czasie ze spadkiem aktywności elektrycznej SCN; spadek ten prowadzi do dalszego wzrostu produkcji i uwalniania melatoniny. Wzrastająca ilość melatoniny, działającej poprzez receptory MT_1 , hamuje aktywność elektryczną SCN. Uważa się, że egzogenna melatonina działając na SCN może dodatkowo ułatwiać zasypianie, a zatem potencjalnie mogłaby być wykorzystywana w leczeniu zaburzeń snu.

Ramelteon jest selektywnym agonistą receptorów melatoninowych, o wysokim powinowactwie do receptorów MT₁ i MT₂; związek ten ma większe powinowactwo i selektywność do tych receptorów niż endogenny ligand – melatonina.

Dużą grupę osób z bezsennością stanowią pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat). W tej grupie wiekowej podawanie dotychczas stosowanych leków nasennych wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Ramelteon, pozbawiony depresyjnego działania na ośrodkowy układ nerwowy, mógłby być bezpiecznym lekiem dla osób starszych.

wskazuje na znaczną dystrybucję tkankową leku. Częsteczkę ramelteonu cechuje większa lipofilność niż częsteczkę melatoniny, z czym wiąże się większy wychwyt leku przez tkanki i jego zatrzymanie w tkankach [29].

Przemiany metaboliczne ramelteonu są odmiennie od biotransformacji melatoniny, chociaż, podobnie jak w przypadku endogennej częsteczki, zachodzą przy udziale monoooksygenaz cytochromu P450. Metabolizm ramelteonu polega głównie na utlenianiu

leku do hydroksylowych i karbonylowych pochodnych, które następnie są sprzęgane z kwasem glukuronowym. CYP1A2 jest głównym izoenzymem zaangażowanym w metabolizm ramelteonu; jest to izoenzym biorący udział m.in. w metabolizmie fluwoksaminy, ciprofloksacyny czy norfloksacyny. Mniejszą rolę w metabolizmie ramelteonu odgrywają izoenzymy podrodziny CYP2C oraz CYP3A4. Metabolity ramelteonu powstają szybko i podlegają szybkiemu wydaleniu z ustroju. Ilościowo są obecne w osoczu w następującej kolejności: M-II, M-IV, M-I oraz M-III. Metabolit M-II jako jedyny wykazuje powinowactwo do receptorów MT₁/MT₂ [20], a siłę jego działania szacuje się na 10% siły działania substancji macierzystej [26]. Dłuższy (2–5 godz.) okres półtrwania M-II w porównaniu z ramelteonem [26] przyczynia się do tego, że całkowita średnia ekspozycja na ten główny metabolit jest 20–100-krotnie większa niż na ramelteon, zatem obecność tego metabolitu warunkuje w znacznym stopniu farmakologiczną aktywność leku.

W badaniach radioizotopowych wykazano, że 84% ramelteonu ulega wydaleniu z moczem, a ok. 4% z kałem [27]. Poniżej 0,1% dawki ulega wydaleniu z moczem i kałem w stanie niezmienionym [7]. Do całkowitego wydalenia pojedynczej dawki ramelteonu dochodzi w czasie 96 godz. Okres półtrwania leku wynosi 1–2,6 godz. i jest znacznie dłuższy od okresu biologicznego półtrwania melatoniny (20–45 min) [30].

W badaniach radioizotopowych wykazano, że 84% ramelteonu ulega wydaleniu z moczem, a ok. 4% z kałem [27]. Poniżej 0,1% dawki ulega wydaleniu z moczem i kałem w stanie niezmienionym [7]. Do całkowitego wydalenia pojedynczej dawki ramelteonu dochodzi w czasie 96 godz. Okres półtrwania leku wynosi 1–2,6 godz. i jest znacznie dłuższy od okresu biologicznego półtrwania melatoniny (20–45 min) [30].

Bezpieczeństwo stosowania ramelteonu

W żadnym z przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie obserwowano bezsenności z odbicia i objawów odstawiennych [16, 20, 21, 37]. Ramelteon zastosowany w dawkach przekraczających nawet 20-krotnie dawkę terapeutyczną nie wykazywał działań uzależniających oraz nie wywoływał zaburzeń zachowania [31].

U pacjentów cierpiących na przewlekłą bezsenność, którym podawano ramelteon w dawce 16 mg raz dziennie przez 6 miesięcy, nie stwierdzono istotnych zmian w osoczowych stężeniach T₃, T₄, TSH, kortyzolu, ACTH, LH, FSH, estradiolu (kobiety) i testosteronu (mężczyźni). W grupie kobiet, które otrzymywały lek zaobserwowano podwyższenie stężenia prolaktyny, które jednakże nie wywoływało zmian klinicznych [32]. W przypadku ramelteonu, w przeciwieństwie do innych leków nasennych, FDA nie wyznaczyła żadnych ograniczeń czasowych stosowania leku [33]. Wg klasyfikacji FDA lek został zaliczony do kategorii C, zatem należy stosować go w ciąży jedynie w sytuacji, gdy zysk terapeutyczny dla matki jest wyższy niż potencjalne ryzyko dla płodu [10]. Nie zaleca się stosowania leku w okresie laktacji z uwagi na brak odpowiednich badań u ludzi (u szczurów ramelteon jest wydzielany wraz z mlekiem [10]). Ze względu na duży wskaźnik terapeutyczny ramelteonu nie zaleca się modyfikowania dawek u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością wątroby, chociaż lek, szczególnie u tej ostatniej grupy, należy stosować zachowując dużą ostrożność [10, 34]. W badaniach działania ramelteonu u osób z niewydolnością nerek o różnym stopniu nasilenia nie obserwowano większych różnic w całkowitej ekspozycji na lek lub najwyższym stężeniu leku, w porównaniu z pacjentami bez niewydolności tego narządu [35]. Dane te wskazują, że nie jest konieczne modyfikowanie dawki leku u osób z zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów, którzy wymagają hemodializy [10, 35].

Interakcje lekowe

Bezsenności często współtowarzyszą inne schorzenia wymagające leczenia farmakologicznego. Pociąga to za sobą nasilone ryzyko występowania interakcji lekowych. W przypadku ramelteonu istotną klinicznie interakcją wydaje się być przede wszystkim równoległe stosowanie tego leku z fluwoksaminą, silnym inhibitorem izoenzymu CYP1A2, które prowadziło do około 190-krotnego zwiększenia AUC dla ramelteonu [28]. Z kolei łączne stosowanie ramelteonu z rifampicyną, induktorem CYP3A4, wiązało się z 80% zmniejszeniem AUC dla ramelteonu i jego metabolitu M-II [28]. Badania Sainati i wsp. [7] wykazały, że wielokrotne stosowanie fluoksetyny (inhibitora izoenzymu CYP2D6) zwiększa ekspozycję na ramelteon o ok. 50%. Z uwagi na duży wskaźnik terapeutyczny ramelteonu nie istniała konieczność zmiany dawkowania leku [7]. W dotychczas przeprowadzonych badaniach nie wykazano klinicznie istotnego ryzyka interakcji ramelteonu z lekami metabolizowanymi przez izoenzymy cytochromu P450: CYP3A4 – midazolamem, flukonazolem, ketokonazolem [7], dekstrometorfanem – substratem CYP2D6 [7], warfaryną – substratem CYP2C9/CYP1A2, teofiliną – substratem

CYP1A2, omeprazolem – induktorem CYP1A2/inhibitor CYP2C19 oraz digoksyną (substratem podlegającym transportowi przez P-glikoproteinę) [10]. Łączne podanie ramelteonu z alkoholem prowadziło do około 50% wzrostu ekspozycji na ramelteon [34] oraz zmiany przez ramelteon niektórych wyników testów mówiących o sprawności psychoruchowej [10].

Działania niepożądane

W większości badań klinicznych częstość występowania działań niepożądanych ramelteonu (bez względu na zastosowaną dawkę leku) była zbliżona do częstości objawów niepożądanych obserwowanych w grupie osób, które otrzymywały placebo i nie różniła się znacznie w różnych grupach wiekowych lub w zależności od płci [7, 21, 25, 36]. Większość działań niepożądanych to działania łagodne do umiarkowanych [7, 10, 16, 20, 37, 38]. Przypadki odstawienia leku ze względu na działania niepożądane były nieznaczne [20, 21].

Objawami niepożądanym, które najczęściej występowały po zastosowaniu ramelteonu w dawce 8 mg były: bóle głowy (7%), senność (5%), zawroty głowy (5%), zmęczenie (4%), nasilenie bezsenności (3%), nudności (3%), infekcje górnych dróg oddechowych (3%), ból gardła, depresja, obniżenie popędu płciowego, mlekotok [10, 20, 26, 39]. Następnego dnia po zastosowaniu ramelteonu nie obserwowano charakterystycznych dla benzodiazepin objawów niepożądanych, takich jak nadmierna senność, zaburzenia koncentracji i funkcji poznawczych [25, 39]. Po 5-tygodniowej terapii nie zaobserwowano bezsenności z odbicia ani objawów zespołu odstawienia [21, 25].

Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi (503-3011-1)

Otrzymano: 2009.10.02 · Zaakceptowano: 2009.11.07

Piśmiennictwo

- Moore R.Y.: Suprachiasmatic nucleus in sleep-wake regulation. *Sleep Med.* 2007, 8: S27–S33.
- Zawilska J.B., Skene D.J., Arendt J.: Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol. Rep.* 2009, 61: 383–410.
- Dubocovich M.L., Rivera-Bermudez M.A., Gerdin M.J., Masana M.L.: Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors. *Front. Biosci.* 2003, 8: 1093–1098.
- Liu C., Weaver D.R., Jin X., Shearman L.P., Pieschl R.L., Gribkoff V.K., Reppert S.M.: Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron* 1997, 19: 91–102.
- Jin X., von Gall C., Pieschl R.L., Gribkoff V.K., Stehle J.H., Reppert S.M., Weaver D.R.: Targeted disruption of the mouse Mel_{1b} melatonin receptor. *Mol. Cell. Biol.* 2003, 23: 1054–1060.
- Hunt A.E., Al-Ghoul W.M., Gillette M.U., Dubocovich M.L.: Activation of MT_2 melatonin receptors in rat suprachiasmatic nucleus phase advances the circadian clock. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2001, 280: C110–C118.
- Cajochen C.: TAK-375 Takeda. *Curr. Opin. Invest. Drugs* 2005, 6: 114–121.
- Kato K., Uchikawa O., Fukatsu K.: Neuropharmacological properties of TAK-375, a novel ML-1-selective melatonin receptor agonist. *Int. J. Neuropharmacol.* 2000, Suppl. 1: 130.
- Kato K., Hirai K., Nishiyama K., Uchikawa O., Fukatsu K., Ohkawa S., Kawamata Y., Hinuma S., Miyamoto M.: Neuropharmacological properties of ramelteon (TAK-375), a selective MT_1/MT_2 receptor agonist. *Neuropharmacology* 2005, 48: 301–310.
- Rozerem™ (ramelteon), ulotka leku, Takeda Pharmaceuticals America, Inc., Lincolnshire, Illinois 2005.
- Nosjean O., Ferro M., Coge F., Beauverger P., Henlin J.M., Lefoulon F., Fauchere J.L., Delagrangue P., Canet E., Boutin J.A.: Identification of the melatonin binding sites MT_3 as the quinone reductase 2. *J. Biol. Chem.* 2000, 275: 31311–31317.
- Hirai K., Kita M., Ohta H., Nishikawa H., Fujiwara Y., Ohkawa S., Miyamoto M.: Ramelteon (TAK-375) accelerates reentrainment of circadian rhythm after a phase-advance of the light-dark cycle in rats. *J. Biol. Rhythms* 2005, 20: 27–37.
- Yukuhiro N., Kimura H., Nishikawa H., Ohkawa S., Yoshikubo S., Miyamoto M.: Effects of ramelteon (TAK-375) on nocturnal sleep in freely moving monkeys. *Brain Res.* 2004, 1027: 59–66.
- Miyamoto M., Nishikawa H., Doken Y., Hirai K., Uchikawa O., Ohkawa S.: The sleep-promoting action of ramelteon (TAK-375) in freely moving cats. *Sleep* 2004, 27: 1319–1325.
- France C.P., Weltman R.H., Koek W., Cruz C.M., McMahon L.R.: Acute and chronic effects of ramelteon in the rhesus monkeys (*Macaca mulatta*): dependence liability studies. *Behav. Neurosci.* 2006, 120: 535–541.
- Roth T., Stubbs C., Walsh J.K.: Ramelteon (TAK-375), a selective MT_1/MT_2 -receptor agonist, reduces latency to persistent sleep in a model of transient insomnia related to a novel sleep environment. *Sleep* 2005, 28: 303–307.
- Richardson G.S., Zee P.C., Wang-Weigand S., Rodriguez L., Peng X.: Circadian phase-shifting effects of repeated ramelteon administration in healthy adults. *J. Clin. Sleep Med.* 2008, 4: 456–461.
- Arendt J., Skene D.J. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med. Rev.* 2005, 9: 25–39.
- Morgenthaler T.I., Lee-Chiong T., Alessi C., Friedman L., Aurora R.N., Boehlecke B., Brown T., Chesson A.L. Jr, Kapur V., Maganti R., Owens J., Pancer J., Swick T.J., Zak R.: Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine: Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine Report. *Sleep* 2007, 30: 1445–1459.
- Erman M., Seiden D., Zammit G., Sainati S., Zhang J.: An efficacy, safety and dose-response study of Ramelteon in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med.* 2006, 7: 17–24.
- Roth T., Seiden D., Sainati S., Wang-Weigand S., Zhang J., Zee P.: Effects of ramelteon on patient-reported sleep latency in older adults with chronic insomnia. *Sleep Med.* 2006, 7: 312–318.
- Kryger M., Wang-Weigand S., Zhang J., Roth T.: Effect of ramelteon, a selective MT_1/MT_2 -receptor agonist, on respiration during sleep in mild to moderate COPD. *Sleep Breath.* 2008, 12: 243–250.
- Kryger M., Roth T., Wang-Weigand S., Zhuang J.: The effects of ramelteon on respiration during sleep in subjects with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Breath.* 2009, 13: 79–84.
- Kryger M., Wang-Weigand S., Roth T. Safety of ramelteon in individuals with mild to moderate obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2007, 11: 159–164.
- Zammit G., Erman M., Wang-Weigand S., Sainati S., Zhang J., Roth T.: Evaluation of the efficacy and safety of ramelteon in subjects with chronic insomnia. *J. Clin. Sleep Med.* 2007, 3: 495–504.
- Karim A., Tolbert D., Cao C.: Disposition kinetics and tolerance of escalating single doses of ramelteon, a high-affinity MT_1 and MT_2 melatonin receptor agonist indicated for treatment of insomnia. *J. Clin. Pharmacol.* 2006, 46: 140–148.
- Stevenson S., Cornelissen K., Clarke E.: Study of the absorption, metabolism, and excretion of (14 C)-ramelteon (TAK-375). *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004, 75: 22.
- Takeda Pharmaceuticals North America, 2006. Rozerem prescribing information.
- Pandi-Perumal S.R., Srinivasan V., Poeggeler B., Hardeland R., Cardinali D.P.: Drug Insight: the use of melatonergic agonists for the treatment of insomnia-focus on ramelteon. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2007, 3: 221–228.
- Claustrat B., Brun J., Chazot G.: The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med. Rev.* 2005, 9: 11–24.

31. Johnson M.W., Suess P.E., Griffiths R.R.: Ramelteon: a novel hypnotic lacking abuse liability and sedative adverse effects. *Arch. Gen. Psychiatry* 2006, 63: 1149–1157.
32. Richardson G., Wang-Weigand S.: Effects of long-term exposure to ramelteon: a melatonin receptor agonist, on endocrine function in adults with chronic insomnia. *Hum. Psychopharmacol.* 2009, 24(2): 103–111.
33. Neubauer D.N.: A review of ramelteon in the treatment of sleep disorders. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2008, 4: 69–79.
34. Karim A., Cao C., Zhao Z.: Pharmacokinetic interaction between ramelteon (TAK-375) and ethanol in healthy adults. *AAPS Pharm. Sci.* 2004, 6 (www.aapspharmsci.org).
35. Tolbert D., Karim A., Zhao Z.: Evaluation of the single and multiple dose pharmacokinetics of ramelteon (TAK-375) in subjects with and without renal impairment. *J. Clin. Pharmacol.* 2004, 44: 1210.
36. Roth T., Seiden D., Wang-Weigand S., Zhang J.: A 2-night, 3-period, crossover study of ramelteon's efficacy and safety in older adults with chronic insomnia. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007, 23: 1005–1014.
37. McGechan A., Wellington K.: Ramelteon. *CNS Drugs* 2005;19:1057-1067.
38. Greenblatt D.J., Harmatz J.S., Karim A.: Age and gender effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ramelteon, a hypnotic agent acting via melatonin receptors MT₁ and MT₂. *J. Clin. Pharmacol.* 2007, 47: 485–496.
39. Erman M.K.: Therapeutic options in the treatment of insomnia. *J. Clin. Psychiatry* 2005, 66 (Suppl 9): 18–23.