

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROZEREST 8 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Ramelteon 8 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 97,5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

ROZEREST, oral olarak kullanılmak üzere 8 mg'lık tablet formlarında mevcuttur. ROZEREST; sarı renkte yuvarlak, bikonveks film kaplı tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ROZEREST, uykuya dalma güçlüğüyle karakterize edilen insomni tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ROZEREST'in tavsiye edilen dozu, uyumak için yatağa girmeden 30 dakika önce 8 mg'dır. Günlük ROZEREST dozu toplam 8 mg'ı aşmamalıdır.

Uygulama şekli:

ROZEREST ağız yolu ile kullanılır.

ROZEREST'in aşırı yağlı bir yemekle birlikte veya hemen arkasından alınması önerilmez. ROZEREST oral yolla kullanıldıktan sonra, uyku kaçırıcı aktivitelerden (çay ve kahve gibi kafeinli içeceklerden, egzersiz vb.) uzak durulması önerilir.

Tablet bölünmemeli, bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda ROZEREST için doz ayarlaması gerekmemektedir (bakınız bölüm 5.2 "Hastalardaki karakteristik özellikler").

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ROZEREST'in kullanılması önerilmemektedir. ROZEREST, orta şiddette hepatik yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. (bakınız bölüm 5.2 "Hastalardaki karakteristik özellikler").

Pediyatrik popülasyon:

ROZEREST'in 18 yaşın altındaki hastalarda güvenliliği ve etkinliği tespit edilmemiştir.

Bu ürünün ergenlik öncesi ve ergenlik döneminde güvenli bir biçimde kullanılıp kullanılamayacağını tespit edilmesi için daha fazla çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı ile genç yetişkin hastalar arasında güvenlilik ve etkinlik açısından genel bir fark gözlemlenmemiştir.

İnsomni tanılı 33 yaşlı hastada yapılan çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü bir çalışmada, tek doz ROZEREST'in gece yarısı uyandıktan sonraki denge, mobilite ve hafıza fonksiyonları üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Çoklu dozlamamanın etkisi konusunda mevcut bilgi bulunmamaktadır. 8 mg ROZEREST'in geceleyin verilmesi gece dengesi, mobilitesi veya hafıza fonksiyonlarına plasebodan daha fazla zarar vermemiştir. İlacın yaşlılarda gece dengesi üzerine etkileri, bu çalışmayla kesin olarak bilinmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Bileşenlerinden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda ROZEREST kullanımı kontrendikedir.

ROZEREST tedavisinden sonra anjiyoödem gelişen hastalar, ilacı bir daha almamalıdır.

Hastalar, ROZEREST'i fluvoksaminle birlikte almamalıdır (bakınız bölüm 4.5 "Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri").

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Ramelteon kullanılmasıyla birlikte şiddetli anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonların ortaya çıkabileceği konusunda hastaları bilgilendiriniz. İlgili belirtileri/semptomları açıklayınız ve bu ve benzeri durumlar ortaya çıktığı takdirde hemen tıbbi bakım almaları gerektiğini hastalara tavsiye ediniz.

ROZEREST'den bir veya birden fazla doz alan hastalarda; dil, glotis veya larinkse yayılan nadir anjiyoödem vakaları rapor edilmiştir. Bazı hastalarda; dispne, boğaz tıkanması veya mide bulantısı ve kusma gibi anafilaksi belirtileri olan ek semptomlar görülmüştür. Bazı hastaların acil serviste tıbbi tedavi görmeleri gerekmiştir. Anjiyoödem dil, glotis veya larinkse yayılması halinde, solunum yolu obstrüksiyonu görülebilir ve bu ölümcül olabilir. ROZEREST kullanımı sonrasında anjiyoödem gelişen hastalarda tedaviye devam edilmemelidir.

Uyku rahatsızlıkları, fiziksel ve/veya psikiyatrik bir bozukluğun temel bir sonucu olabileceğinden, hastanın dikkatli bir biçimde değerlendirilmesinden sonra insomnin semptomatik tedavisine başlanmalıdır. Tedaviye başladıktan sonraki 7-10 gün içinde insomnin hafiflememesi, değerlendirilmesi gereken primer psikiyatrik ve/veya medikal bir hastalığın varlığına işaret edebilir. İnsomnin kötüye doğru gitmesi veya başka yeni kognitif ya da davranışsal bozulmaların ortaya çıkması, altta yatan tanımlanmamış psikiyatrik veya fiziksel bir bozukluğun sonucu olabilir ve bu da, hastanın daha ayrıntılı bir değerlendirmeden geçmesini gerektirir. Klinik geliştirme programı sırasında ROZEREST ile insomnin

şiddetlenmesi ve davranışsal değişikliklerin ortaya çıkması durumu gözlemlenmiştir.

ROZEREST kullanımıyla birlikte halüsinasyonların yanı sıra tuhaf davranışlar, ajitasyon ve mani gibi davranışsal değişiklikler de rapor edilmiştir. Önceden öngörülemeyen amnezi, anksiyete ve başka nöropsikiyatrik semptomlar da ortaya çıkabilir.

Hipnotik ilaçların kullanılmasıyla birlikte çeşitli bilişsel ve davranışsal değişikliklerin ortaya çıktığı rapor edilmiştir. Primer depresyonlu hastalarda, hipnotik ilaçların kullanımıyla ilişkili olarak depresyonun kötüleşmesi (intihar düşüncesi ve gerçekleşmiş intihar vakaları dahil) rapor edilmiştir.

Hipnotik ilaç kullanımıyla ilişkili olarak, “araba kullanırken uyuyakalmak” (yani, hipnotik ilaç aldıktan sonra araç kullanırken tam uyanık olmama durumu) ve bunun gibi başka kompleks davranışların (örneğin, yemek hazırlamak ve yemek, telefon görüşmeleri yapmak ya da seks yapmak) sergilendiği ve bunların daha sonra unutulduğu (amnezi) rapor edilmiştir. Alkol veya merkezi sinir sistemini baskılayan ilaçların kullanılması, bu davranışların ortaya çıkma riskini artırabilir. Bu olaylar, daha önce hiç hipnotik ilaç verilmemiş kişilerin yanı sıra hipnotik ilaç verilmiş kişilerde de ortaya çıkabilir. ROZEREST kullanımıyla birlikte kompleks davranışlar rapor edilmiştir. Herhangi bir kompleks uyku davranışı rapor eden hastalarda ROZEREST’in bırakılması tavsiye edilmelidir.

Hastalar, ROZEREST aldıktan sonra konsantrasyon gerektiren (motorlu bir taşıt veya ağır makine kullanmak gibi) tehlikeli faaliyetlerden kaçınılmalıdırlar.

ROZEREST aldıktan sonra, hastalar, aktivitelerini uyumaya hazırlanmak için gerekli olanlarla sınırlı tutmalıdırlar.

Hastalara ROZEREST ile birlikte alkol tüketmemeleri önerilmelidir; çünkü alkol ve ROZEREST birlikte kullanıldıklarında aditif etki ortaya çıkabilir (bakınız bölüm 4.5 “Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri”).

ROZEREST, yetişkinlerin üreme hormonlarına bazı etkilerle ilişkilendirilmiştir (ör. testosteron düzeylerinin azalması ve prolaktin düzeylerinin artması). ROZEREST’in kronik, hatta kronik intermitan kullanımının gelişme çağındaki insanlarda üreme ekseninde ne gibi etkilerinin olabileceği bilinmemektedir (bakınız bölüm 5.1 “Endokrin fonksiyonu değerlendirmeye yönelik çalışmalar”).

ROZEREST, şiddetli uyku apnesi olan hastalarda araştırılmamıştır ve bu popülasyondaki hastalarda kullanımı önerilmemektedir (bakınız bölüm 5.2 “Hastalardaki karakteristik özellikler”).

ROZEREST, şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalar tarafından kullanılmamalıdır (bakınız bölüm 5.2 “Hastalardaki karakteristik özellikler”).

ROZEREST kullanan hastalarda standart bir laboratuvar izleme tetkiki gerekmemektedir.

Açıklanamayan amenore, galaktore, libido azalması veya fertilitéyle ilgili problem belirtileri gösteren hastalar için, prolaktin ve testosteron düzeylerinin değerlendirilmesi uygun olabilir.

ROZEREST’in yaygın olarak kullanılan klinik laboratuvar testleriyle etkileşime girmediği bilinmektedir.

Ayrıca *in vitro* veriler, ramelteonun benzodiazepinler, opiatlar, barbituratlar kokain, kanabinoidler veya amfetaminler için kullanılan standart idrar tarama testlerinin ikisinde yanlış-pozitif sonuçlara neden olmadığını göstermektedir.

ROZEREST laktoz içerir. Seyrek görülen kalıtsal hastalıklar olan galaktoz intoleransı, Lapp eksikliği veya glukoz–galaktoz malabsorpsiyonu bulunan hastalar bu ilaç ürününü almamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

- Diğer ilaçların ROZEREST’in plazma konsantrasyonu üzerine etkileri:

ROZEREST, bireyler arası oldukça değişken bir farmakokinetik profile (C_{max} ve EAA’da yaklaşık %100 değişim katsayısı) sahiptir. CYP1A2, ramelteonun hepatik metabolizmasına katılan en önemli enzimdir; ayrıca CYP2C alt-ailesi ve CYP3A4 izoenzimleri de az oranda dahil olmaktadır.

- Fluvoksamin (güçlü CYP1A2 inhibitörü):

3 gün boyunca günde iki kez 100 mg fluvoksamin uygulandıktan sonra tek doz ROZEREST 16 mg ile fluvoksaminin birlikte uygulanmasının ardından, ramelteonun EAA değeri, ROZEREST’in tek başına uygulanmasına kıyasla yaklaşık 190 kat ve C_{max} yaklaşık 70 kat artmıştır. ROZEREST, fluvoksaminle birlikte kullanılmamalıdır. Diğer daha az güçlü CYP1A2 inhibitörleri yeterince araştırılmamıştır. ROZEREST, daha az güçlü CYP1A2 inhibitörleri kullanan hastalara dikkatle uygulanmalıdır. (Bakınız bölüm 4.3 “Kontrendikasyonlar”).

- Rifampin (güçlü CYP enzim indükleyicisi):

11 gün boyunca günde bir rifampin (600 mg) kullanan hastalarda 32 mg’lık tek doz ROZEREST kullanılması, ramelteon ve metaboliti olan M-II’nin toplam maruziyetinde (hem EAA hem de C_{max}) ortalama yaklaşık %80 (%40 - %90) azalmaya sebep olmuştur. Rifampin gibi güçlü CYP enzimi indükleyicileriyle birlikte uygulandığında ROZEREST’in etkinliği azalabilir.

- Ketokonazol (güçlü CYP3A4 inhibitörü):

Günde iki kez 200 mg ketokonazol tedavisinin dördüncü gününde tek doz 16 mg ROZEREST uygulandığında, ramelteonun tek başına uygulanmasına kıyasla ramelteonun EAA ve C_{max} değerleri sırasıyla ortalama %84 ve %36 oranlarında artmıştır. M-II farmakokinetik değişkenlerinde de benzer artışlar görülmüştür. ROZEREST, ketokonazol gibi güçlü CYP3A4 inhibitörlerini kullanan hastalara dikkatle uygulanmalıdır.

- Flukonazol (güçlü CYP2C9 inhibitörü):

Tek doz 16 mg ROZEREST flukonazolle birlikte uygulandığında ramelteonun toplam ve pik sistemik maruziyeti (EAA ve C_{max}) yaklaşık %150 artmıştır. M-II maruziyetinde de benzer artışlar görülmüştür. ROZEREST, flukonazol gibi güçlü CYP2C9 inhibitörlerini kullanan hastalara dikkatle uygulanmalıdır.

- Donepezil:

26 gün boyunca günde tek doz 10 mg donepezil kullanımının ardından tek doz 8 mg

ROZEREST uygulanması, toplam ramelteon maruziyetinin (EAA) ortalama yaklaşık %100 oranında ve maksimum ramelteon konsantrasyonunun (C_{max}) ortalama yaklaşık %87 oranında artmasına neden olmuştur. M-II maruziyetinde herhangi bir değişiklik gözlemlenmemiştir. ROZEREST ve donepezil birlikte uygulandığında hastalar dikkatle izlenmelidirler.

- Doksepin:

23 gün boyunca günde tek doz 10 mg doksepin kullanımının ardından tek doz 8 mg ROZEREST uygulanması, toplam ramelteon maruziyetinin (EAA) ortalama yaklaşık %66 oranında ve maksimum ramelteon konsantrasyonunun (C_{max}) ortalama yaklaşık %69 oranında artmasına neden olmuştur. M-II maruziyetinde herhangi bir değişiklik gözlemlenmemiştir. ROZEREST ve doksepin birlikte uygulandığında hastalar dikkatle izlenmelidirler.

ROZEREST'in fluoksetin, (CYP2D6 inhibitörü), omeprazol (CYP1A2 indükleyicisi / CYP2C19 inhibitörü), teofilin (CYP1A2 substratı), dekstrometorfan (CYP2D6 substratı), sertralin, venlafaksin, essitalopram, gabapentin ve zolpidemle birlikte uygulanmasına ilişkin etkileşim çalışmaları sonucunda, ramelteon veya M-II metabolitinin ne pik ne de toplam maruziyetlerinde klinik açıdan anlamlı değişiklikler ortaya çıkmamıştır.

- ROZEREST'in başka ilaçların plazma konsantrasyonu üzerine etkileri:

- Zolpidem:

11 gün boyunca günde bir kez 8 mg ramelteonun uygulanması, zolpidemin medyan T_{max}'ında yaklaşık 20 dakika artışa neden olmuştur ve zolpidem maruziyet (hem EAA hem de C_{max}) değerleri, tek doz 10 mg zolpidemden sonra değişmemiştir. Genellikle, zolpidem, ROZEREST kullanan bir hastaya uygulanmamalıdır.

- ROZEREST'in omeprazol (CYP2C19 substratı), dekstrometorfan (CYP2D6 substratı), midazolam (CYP3A4 substratı), teofilin (CYP1A2 substratı), digoksin (pglikoprotein substratı), varfarin (CYP2C9 [S]/CYP1A2 [R] substratı), venlafaksin, fluvoksamin, donepezil, doksepin, sertralin, essitalopram ve gabapentinle birlikte uygulanması, bu ilaçların pik ve toplam maruziyetlerinde klinik açıdan anlamlı değişiklikler ortaya çıkarmamıştır.

- Alkolün ROZEREST üzerine etkisi:

- Alkolün kendisi performansa zarar vererek uyku haline sebep olabilir. ROZEREST'in istenilen etkisi uyku verimini artırmak olduğundan, hastalar ROZEREST kullanırken alkol tüketmemeleri konusunda uyarılmalıdırlar. (Bakınız bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri"). Alkol ve ROZEREST birlikte kullanıldığı takdirde aditif etki ortaya çıkabilir.

- Tek doz 32 mg ROZEREST ile alkolün (0,6 g/kg) gündüz ve birlikte uygulanmasının ROZEREST pik veya toplam maruziyetine klinik açıdan anlamlı ya da istatistiksel olarak önemli etkileri bulunmamıştır. Ancak, bazı doz sonrası zaman noktalarında psikomotor performansın bazı ölçümlerine (yani, Sayı Sembol İkame Testi, Psikomotor Vijilans Testi ve Görsel Analog Ölçeği – Sedasyon) aditif etkide bulunduğu görülmüştür. Geciktirilmiş Kelime Tanıma Testi'nde aditif etki görülmemiştir. Alkolün kendisi performansa zarar vererek uyku haline sebep olabileceğinden ve ROZEREST'in istenilen etkisi uyku verimini artırmak

olduğundan, hastalar ROZEREST kullanırken alkol tüketmemeleri konusunda uyarılmalıdır.

- İlaç / Laboratuvar Test Etkileşimleri
 - ROZEREST'in yaygın olarak kullanılan klinik laboratuvar testleriyle etkileşime girmedeği bilinmektedir.
 - Ayrıca in vitro veriler, ramelteonun benzodiazepinler, opiatlar, barbituratlar kokain, kanabinoidler veya amfetaminler için kullanılan standart idrar tarama testlerinin ikisinde yanlış-pozitif sonuçlara neden olmadığını göstermektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanılmasıyla ilgili bir veri yoktur.

Gebelik dönemi

ROZEREST'in hamilelik ve/veya doğum sürecinde, ne anne ne de fetüs üzerindeki potansiyel etkileri araştırılmamıştır. ROZEREST'in hamilelik ve doğum sürecinde yerleşik bir kullanımı bulunmamaktadır. ROZEREST gerekli olmadıkça gebelikte kullanılmamalıdır.

Sıçanlar üzerinde yapılan hayvan deneylerinde, ramelteon, insanda tavsiye edilen doz olan 8 mg/gün'den çok daha yüksek dozlarda, teratojenik etkiler de dahil olmak üzere gelişimsel toksisite belirtileri ortaya çıkarmıştır. Hamile kadınlarda yapılan yeterli ve iyi-kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. ROZEREST, hamilelikte yalnızca potansiyel faydası fetüse getireceği potansiyel riskten daha fazla olduğu takdirde kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Ramelteonun anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ancak, ramelteonun emziren sıçanların sütüne geçtiği bilinmektedir. Birçok ilaç anne sütüne geçtiği için, bu ilaç da emziren anneye verilirken dikkat edilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

ROZEREST, yetişkinlerin üreme hormonlarında, testosteron düzeylerinin azalması ve prolaktin düzeylerinin artması gibi etkilerle ilişkilendirilmiştir. ROZEREST'in kronik veya hatta kronik intermitan kullanımının gelişme çağındaki insanlarda üreme ekseninde ne gibi etkilerinin olabileceği bilinmemektedir (bakınız bölüm 5.1 "Endokrin fonksiyonu değerlendirmeye yönelik çalışmalar").

Ramelteon, çiftleşme ve erken gestasyon öncesinde ve sırasında erkek ve dişi sıçanlara (6-600 mg/kg/gün dozlarında) uygulandığında, 20 mg/kg/gün'den yüksek dozlarda, östrus döngüsünde değişimler ve korpora lutea, implantasyonlar ve canlı embriyo sayılarında azalmalar gözlemlenmiştir. Etkisiz doz, vücut yüzey alanı bazında (mg/m^2) insanda tavsiye edilen dozun (8 mg/kg/gün) yaklaşık 24 katıdır. Ramelteonun erkek sıçanlara (600 mg/kg/gün doza kadar) oral olarak uygulanmasının sperm kalitesi veya üreme performansı üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastalar, ROZEREST aldıktan sonra konsantrasyon gerektiren (motorlu bir taşıt veya ağır makine kullanmak gibi) tehlikeli faaliyetlere girmekten kaçınılmalıdır.

Uyku ilacı aldıktan sonra yatağından kalkan ve tam uyanık değilken araç kullanan ve sıklıkla bu davranışlarını unutan kişiler rapor edilmiştir. Uyku halinde araç kullanmak tehlikeli olabileceğinden, buna benzer bir epizot geçiren hastalar hemen doktora rapor edilmelidir. Bu davranışların, uyku ilaçlarının alkolle veya diğer merkezi sinir sistemi depresanlarıyla alındığı zaman ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Uyku ilacı aldıktan sonra tam uyanık değilken başka kompleks davranışlar (örneğin, yemek hazırlama ve yeme, telefon görüşmeleri yapma veya seks yapma) sergileyen hastalar rapor edilmiştir. Uyku halinde araba kullanma olayında olduğu gibi, hasta bu olayları da genellikle hatırlamaz.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar çok çeşitli koşullar altında gerçekleştiğinden, bir ilaçla ilgili klinik çalışmalarda gözlemlenen advers reaksiyon oranları, başka ilaçların klinik çalışmalarındaki oranlarla doğrudan karşılaştırılmazlar ve uygulamada gözlemlenen oranları yansıtmayabilirler. Bununla birlikte, klinik çalışmalardan elde edilen advers reaksiyonlarla ilgili bilgiler, ilaç kullanımıyla ilişkili olarak görünen advers olayları tanımlamak ve oranları yaklaşık olarak tespit etmek için bir temel oluşturmaktadır.

Tablo-1’de, ROZEREST ile ilgili plasebo-kontrollü çalışmalara katılan 2861 kronik insomni hastası tarafından rapor edilen advers olayların sıklığı gösterilmektedir.

Tablo-1

MeDRA Tarafından Tercih Edilen Terim	Plasebo (1456 kişi)	Ramelteon 8 mg (1405 kişi)
Somnolans	%2	%3
Bitkinlik	%2	%3
Baş Dönmesi	%3	%4
Mide Bulantısı	%2	%3
İnsomni şiddetlenmesi	%2	%3

Yukarıda belirtilenlerin dışında diğer gözlenen advers olaylar; şiddetli anafilaktik reaksiyonlar, nadir olarak anjioödem, ajitasyon ve mani gibi davranışsal değişiklikler, önceden öngörülemeyen amnezi, anksiyete ve başka nöropsikiyatrik semptomlardır.

İlaca bağlı olduğu kabul edilen advers reaksiyonlar aşağıda listelenmiştir:

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100 - < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000 - < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Klinik çalışmalarda aşağıda sayılan advers etkiler rapor edilmiştir:

Endokrin hastalıkları

ROZEREST, yetişkinlerin üreme hormonlarında, testosteron düzeylerinin azalması ve prolaktin düzeylerinin artması gibi etkilerle ilişkilendirilmiştir. ROZEREST’in kronik veya hatta kronik intermitan kullanımının gelişme çağındaki insanlarda üreme ekseninde ne gibi

etkilerinin olabileceği bilinmemektedir (bakınız bölüm 5.1 “Endokrin fonksiyonu değerlendirmeye yönelik çalışmalar”).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Mide bulantısı

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, insomninin şiddetlenmesi, somnolans

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Bitkinlik

Tedavinin Bırakılmasına Neden Olan Advers Reaksiyonlar

Bu bölümde açıklanan veriler, ROZEREST’e 6 ay ve daha uzun süre maruz kalan 722 deneğin ve bir yıl boyunca maruz kalan 448 deneğin de içinde bulunduğu toplam 5373 deneğin maruziyeti hakkında bilgi vermektedir.

Klinik çalışmalarda ROZEREST’e maruz kalan 5373 insan deneğin yüzde 6’sı advers etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmıştır; buna karşılık plasebo alan toplam 2279 deneğin %2’si tedaviyi bırakmıştır. Ramelteon alan hastaların tedaviyi bırakmalarına neden olan en sık advers olaylar; hastalarda %1 oranında veya daha az görülen somnolans, baş dönmesi, mide bulantısı, bitkinlik, baş ağrısı ve insomnidir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Uygun durumlarda derhal gastrik lavajın yanı sıra genel semptomatik ve destekleyici önlemler alınmalıdır. İhtiyaç duyulduğu takdirde intravenöz sıvılar kullanılmalıdır. Tüm ilaç doz aşımı durumlarında olduğu gibi; solunum, nabız, kan basıncı ve diğer uygun hayati belirtiler izlenmeli ve genel destekleyici önlemler alınmalıdır.

Hemodiyaliz, ROZEREST’e maruziyeti etkin düzeyde azaltmaz. Bu nedenle, doz aşımı tedavisinde diyaliz kullanımı uygun değildir.

Zehir Kontrol Merkezi:

Tüm doz aşımı vakalarının tedavilerinde olduğu gibi, çoklu ilaç alma ihtimalinin düşünülmesi gerekmektedir. Doz aşımı tedavisiyle ilgili güncel bilgiler için bir zehir kontrol merkeziyle irtibat kurunuz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Melatonin reseptör agonistleri

ATC Kodu: N05CH

ROZEREST (ramelteon), hem melatonin MT₁ ve MT₂ reseptörleri için yüksek afinitesi hem de MT₃ reseptöründe seçiciliği olan bir melatonin reseptör agonistidir. Ramelteon, insan MT₁ ve MT₂ reseptörlerini eksprese eden hücrelerde *in-vitro* olarak tam agonist aktivite göstermektedir.

Ramelteonun MT₁ ve MT₂ reseptörlerindeki aktivitesinin uyku artırıcı özelliklerine katkı sağladığı düşünülmektedir, çünkü endojen melatonin etkisinde kaldıklarında bu reseptörlerin normal uyku-uyanıklık döngüsüne temel oluşturan sirkadyen ritmin sürdürülmesinde etkili oldukları düşünülmektedir.

Ramelteonun, GABA reseptör kompleksi veya nöropeptidler, sitokinler, serotonin, dopamin, noradrenalin, asetilkolin ve opiatların bağlandığı reseptörlere önemli düzeyde afinitesi bulunmamaktadır. Ayrıca, ramelteon, standart panelde seçilmiş enzim aktiviteleriyle etkileşime girmemektedir.

Ramelteonun en önemli metaboliti olan M-II aktif özelliğe sahiptir ve insan MT₁ ve MT₂ reseptörleri için ana molekülün sırasıyla yaklaşık onda biri ve beşte biri oranında bağlanma afinitesine sahiptir; ayrıca *in-vitro* fonksiyonel ölçümlerde ramelteondan 17 - 25 kat daha az potentir. M-II'nin MT₁ ve MT₂ reseptörlerine potensinin ana ilaçtan daha düşük olmasına rağmen M-II, ana ilaçtan daha yüksek konsantrasyonlarda dolaşımda bulunur ve ramelteona kıyasla 20-100 kat daha fazla ortalama sistemik maruziyet gerçekleşir. M-II'nin serotonin 5-HT_{2B} reseptörüne zayıf afinitesi bulunmaktadır, ancak başka reseptörler ve enzimlere önemli düzeyde bir afinitesi bulunmamaktadır. Ramelteon gibi M-II de, pek çok endojen enziminin aktivitesiyle etkileşime girmemektedir.

Ramelteonun bilinen diğer tüm metabolitleri inaktiftir.

Klinik Çalışmalar:

- *Kontrollü Klinik Çalışmalar*

Kronik İnsomni:

ROZEREST'in uyku başlatma konusundaki etkinliğine objektif destek sağlamak için, polisomnografiye (PSG) giren kronik insomni hastalarında üç adet randomize, çift-kör çalışma yapıldı.

Çalışmalardan birine, kronik insomni hastası (yaşları 18 - 64 arasında ve bu yaşlar dahil) genç yetişkinler alındı ve paralel bir tasarım kullanılarak hastalara 35 gün boyunca geceleyin tek doz ramelteon (8 mg veya 16 mg) ya da bu dozlarla eşleşmeli plasebo verildi. Tedavinin 1, 3 ve 5. haftalarının ilk iki gecesi PSG uygulandı. Plaseboya kıyasla ROZEREST, zaman noktalarının her birinde ortalama persistan uyku latansını düşürdü. 16 mg dozun uyku başlatmada herhangi bir ek faydası olmadı.

PSG uygulanan ikinci çalışma, kronik insomni öyküsü olan 65 yaş ve üstü hastalarda gerçekleştirilen üç-periyotlu ve çapraz-geçişli bir çalışmaydı. Hastalar, ROZEREST (4 mg ya da 8 mg) veya plasebo kullandılar ve üç çalışma periyodunun her birinde bir uyku laboratuvarında art arda iki gece PSG değerlendirmesine alındılar. Plaseboya kıyasla ROZEREST'in her iki dozu da persistan uyku latansını düşürdü.

Üçüncü çalışmada, kronik insomni hastası yetişkinlerde uzun süreli etkililik ve güvenilirlik değerlendirildi. Hastalar, altı ay boyunca her gece tek doz ROZEREST 8 mg veya bu dozla eşleşmeli plasebo aldılar. Hastalar, 1. hafta ile 1, 3, 5 ve 6. ayların ilk iki gecesi PSG'ye alındılar. Plaseboya kıyasla ROZEREST, her bir zaman noktasında uyku latansını düşürdü. Bu çalışmada, 7. ayın 1 ve 2. gecelerinden elde edilen sonuçlar ile 6. ayın 22 ve 23. gecelerinin sonuçları karşılaştırıldığında, ramelteon grubunda istatistiksel olarak anlamlı olan %33'lük bir LPS artışı (9,5 dakika) görüldü. Karşılaştırılan aynı zaman periyotlarında plasebo grubunda LPS artışı gözlemlenmedi.

65 yaş ve üstü, kronik insomni öyküsü olan, ayakta tedavi gören ve subjektif etkinlik ölçümleri (uyku günlükleri) yapan hastalar üzerinde randomize, çift-kör paralel grup çalışması yapıldı. Hastalar 35 gece boyunca ROZEREST (4 mg veya 8 mg) aldılar. Plaseboya kıyasla ROZEREST, hastaların rapor ettiği uyku latansını düşürdü. 8 mg ya da 16 mg ramelteon kullanan daha genç yetişkinlerde (18 - 64 yaşlarında) yapılan benzer tasarımlı bir çalışmada, hastalarca rapor edilen uyku latansında plaseboyla kıyaslandığında aynı etki elde edilmedi.

16 mg doz yetişkinler için potansiyel bir tedavi olarak değerlendirilse de, uyku başlatma konusunda herhangi bir ek faydası olmadığı görüldü ve daha fazla bitkinlik, baş ağrısı ve ertesi gün somnolansı ile ilişkilendirildi.

Geçici İnomni:

İlk gece etkisi modelinin kullanıldığı bir randomize, çift kör, paralel grup çalışmasında sağlıklı erişkin bireyler ROZEREST veya plasebo aldıktan sonra geceyi uyku laboratuvarında geçirdiler ve PSG ile değerlendirildiler. Plaseboya kıyasla ROZEREST, ortalama persistan uyku latansında düşüş gösterdi.

• Uyku Arttırıcı İlaçlara Yönelik Güvenilirlik Kaygılarıyla İlgili Çalışmalar İnsanda Yapılan Suistimal Eğilimi Laboratuvar Çalışmaları Sonuçları:

Sedatif/hipnotik veya anksiyolitik ilaç suistimal öyküsü bulunan 14 bireyde bir suistimal potansiyeli laboratuvar çalışması yapıldı. Bireylere oral yolla tek doz ROZEREST (16, 80 ya da 160 mg), triazolam (0,25; 0,50 ya da 0,75 mg) veya plasebo verildi. Tüm bireyler, bir ilaçtan arındırma dönemiyle birbirinden ayrılan 7 tedavinin her birini aldılar ve suistimal potansiyeline yönelik çok sayıda standart testten geçtiler. Tavsiye edilen terapötik dozun 20 katına kadarki dozlarda, subjektif cevaplarda ROZEREST ve plasebo arasında suistimal potansiyeli göstergesi olabilecek farklar bulunmadı. Pozitif kontrol ilacı triazolam, tutarlı olarak, pik etkisi ve genel 24-saatlik etkisi bakımından plasebodan farklı olarak bu subjektif ölçümlere doz-cevap etkisi gösterdi.

İnomni Çalışmalarında Rezidüel Farmakolojik Etki

Ertesi gün ortaya çıkabilecek rezidüel etkileri değerlendirmek amacıyla Hafıza Geri Çağırma Testi, Kelime Listesi Hafıza Testi, Görsel Analog Duygudurum ve His Ölçeği, Sayı-Sembol İkame Testi ve uyanıklığı ve konsantrasyon yeteneğini değerlendirmek için uyku-sonrası anket kullanıldı. Çapraz-geçişli çalışmalar sırasında 2 gece ramelteon kullanımının ardından ertesi gün rezidüel etki bulgusu gözlemlenmedi.

Kronik insomni hastası yetişkinlerde 35-gecelik, çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada, üç ayrı zaman noktasında rezidüel etki ölçümleri yapıldı. Gözlemlenen farklar genel olarak

önemsiz düzeyde idi. 1. haftada VAS skoru ölçümlerine göre (100 mm'lik skala), 8 mg ROZEREST alan hastalar (46 mm), plasebo alan hastalara kıyasla (42 mm) daha fazla fatig belirtisine sahipti. 3. hafta, 8 mg ROZEREST alan hastalar, plasebo alan hastalara kıyasla çabuk hatırlama konusunda daha düşük bir ortalama skora sahipti (16 kelimedenden ortalama 7,5 kelimeye karşılık 8,2 kelime). ROZEREST ile tedavi edilen hastalar, plaseboyla tedavi edilen hastalara kıyasla daha fazla uyuşukluk belirtisi gösteren ortalama VAS skoruna sahipti (100 mm VAS ölçeğinde 27 mm'ye karşılık 22 mm). ROZEREST alan hastalarda, 5. haftada plasebodan farklı bir ertesi sabah rezidüel etkisi gözlemlenmedi.

Rebound (Geri Tepen) İnsomni / Yoksunluk

6 aya kadar ROZEREST veya plasebo alan hastalarda potansiyel rebound insomni ve yoksunluk etkileri dört adet çalışmayla değerlendirildi. Bu çalışmaların 3'ü 35 günlük, biri ise altı aylık çalışmalardı. Bu çalışmalara 854'ü yaşlı olan toplam 2533 hasta katıldı.

Tyrer Benzodiazepin Yoksunluk Semptomu Anketi (BWSQ):

BWSQ, benzodiazepin reseptör agonistlerinden yoksunluk durumunda yaygın olarak görülen 20 semptom hakkında spesifik bilgiler isteyen bir öz-bildirim anketidir. ROZEREST, bir benzodiazepin reseptör agonisti değildir.

35 haftalık 3 adet insomni çalışmasının ikisinde anket tedavinin tamamlanmasından bir hafta sonra; üçüncüsünde ise tedavinin tamamlanmasından sonraki 1 ve 2. günlerde uygulandı. 35 günlük bu çalışmaların üçünde de ramelteon 4 mg, 8 mg veya 16 mg alan hastalar, plasebo alan hastalara benzer günlük skorlar rapor ettiler.

6 aylık çalışmada ise BWSQ ölçümlerine göre 8 mg dozdan yoksunluk belirtileri gözlemlenmedi.

Rebound İnsomni:

Rebound insomni, 35 günlük çalışmalarda, tedavinin ani bırakılmasından sonra uyku latansı ölçülerek değerlendirildi. Bu çalışmaların birinde, ROZEREST 8 mg veya 16 mg alan genç yetişkin hastalara PSG uygulandı. Diğer iki çalışmada, ROZEREST 4 mg veya 8 mg alan yaşlı hastalarda ve ROZEREST 8 mg veya 16 mg alan genç erişkin hastalarda subjektif uykuya dalamama ölçümleri yapıldı. ROZEREST'in tedavi sonrası dönemde rebound insomniye neden olduğuyla ilgili bulgu gözlemlenmedi.

• *Endokrin Fonksiyonu Değerlendirmeye Yönelik Çalışmalar*

ROZEREST'in endokrin fonksiyona etkilerini değerlendirmek için iki adet kontrollü çalışma değerlendirildi.

İlk çalışmada, 4 hafta boyunca 99 sağlıklı gönüllüye günlük ROZEREST 16 mg veya plasebo uygulandı. Bu çalışmada tiroid eksen, adrenal eksen ve üreme eksenini değerlendirildi. Klinik açıdan anlamlı hormonal bozukluk gözlemlenmedi. Bununla birlikte çalışma, kısıtlı süresi nedeniyle bu anormallikleri tespit edebilme özelliğine tam olarak sahip değildi.

İkinci çalışmada, kronik insomni tanılı 122 hastaya 6 ay boyunca günde bir kez ROZEREST 16 mg veya plasebo uygulandı. Bu çalışmada tiroid eksen, adrenal eksen ve üreme eksenini değerlendirildi. Tiroid ve adrenal eksenlerde anlamlı anormallikler gözlemlenmedi. Ancak, üreme ekseninde anormallikler tespit edildi. Genel olarak, başlangıca göre serum prolaktin

düzeyindeki ortalama değişim, ROZEREST grubundaki kadınlarda 4,9 mcg/L (%34 artış) iken, plasebo grubundaki kadınlarda -0,6 mcg/L (%4 düşüş) idi ($p=0,003$). Erkekler arasında aktif ilaç ile plaseboyla tedavi edilen gruplar arasında herhangi bir fark gözlemlenmedi. Bu çalışmada ramelteonla tedavi edilen tüm hastaların (kadınlar ve erkekler) %32'sinde, plaseboyla tedavi edilen hastaların ise % 19'unda prolaktin düzeylerinde başlangıca göre artış gözlemlendi. Her iki tedavi grubunda denekler tarafından rapor edilen menstruasyon paternleri benzerdi.

Yetişkin ve yaşlı hastalarda yapılan 12 aylık, açık-etiketli bir çalışmada, anormal sabah kortizol düzeylerine ve ardışık anormal ACTH stimülasyon test sonuçlarına sahip oldukları kaydedilen iki hasta vardı. 29 yaşındaki bir kadın hastaya prolaktinoma teşhisi kondu. Bu olayların ROZEREST tedavisiyle ilişkisi henüz kesin değildir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

ROZEREST'in farmakokinetik profili, hem sağlıklı bireylerde hem de hepatik ve renal yetmezliği olan kişilerde değerlendirilmiştir. İnsanlara 4 ile 64 mg arasında değişen dozlarda oral olarak uygulandığında ramelteon, hızlı ve yüksek ilk-geçiş metabolizmasına uğramakta ve lineer farmakokinetik özellikler göstermektedir. Maksimum serum konsantrasyonu (C_{max}) ve konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan (EAA) verileri, yüksek ilk-geçiş etkisine uygun olarak bireyler arası anlamlı değişkenlik göstermektedir. Bu değerler için değişim katsayısı yaklaşık %100'dür. İnsan serumu ve idrarında birçok metabolit teşhis edilmiş ve tanımlanmıştır.

Emilim:

Ramelteon hızlı emilir ve ortalama pik konsantrasyonları aç karna oral uygulamadan yaklaşık 0,75 saat (0,5 ile 1,5 saat aralığında) sonra ortaya çıkmaktadır. Ramelteonun toplam emiliminin en az %84 olmasına karşın, belirgin ilk-geçiş metabolizması nedeniyle mutlak oral biyoyararlanımı yalnızca %1,8'dir.

Dağılım:

Ramelteonun *in-vitro* proteine bağlanma oranı, konsantrasyondan bağımsız olarak insan serumunda yaklaşık %82'dir. Bu bağlanmanın büyük bir kısmını albumine bağlanma oluşturur, çünkü ilacın %70'i insan serum albuminine bağlanır. Ramelteon, alyuvarlara seçici olarak dağılmaz.

Ramelteonun intravenöz uygulamadan sonraki ortalama dağılım hacmi 73.6 litredir; bu da anlamlı doku dağılımı olduğunu göstermektedir.

Biyotransformasyon:

Ramelteon metabolizması, esas olarak hidroksil ve karbonil türevlerine oksidasyonu içermektedir; ikincil metabolizmada ise glukuronid konjugatları üretilmektedir. CYP1A2, ramelteonun hepatik metabolizmasına katılan en önemli enzimdir; ayrıca CYP2C alt-ailesi ve CYP3A4 izoenzimleri de az oranda dâhil olmaktadır.

Ana metabolitlerin insan serumunda bulunma çokluğuna göre sıralaması M-II, M-IV, M-I ve M-III şeklindedir. Bu metabolitler hızla oluşmakta ve hızlı eliminasyonla monofazik bir

azalma göstermektedirler. M-II'nin genel ortalama sistemik maruziyeti, ana ilacinkinden yaklaşık 20-100 kat daha yüksek düzeydedir.

Eliminasyon:

Radyoaktif olarak etiketlenmiş ramelteonun oral yolla uygulanmasının ardından, toplam radyoaktivitenin %84'ü idrarla ve yaklaşık %4'ü feçesle atılmıştır ve sonuç olarak ortalama %88 eliminasyon ortaya çıkmıştır. Verilen dozun %0,1'inden azı değişime uğramadan ana ilaç olarak idrar ve feçesle atılmıştır. Dozdan yaklaşık 96 saat sonra, eliminasyon temel düzeyde tamamlanmıştır.

ROZEREST'in günde bir kez ve tekrarlayan dozlarda verilmesi, ramelteonun kısa eliminasyon yarı-ömrü (ortalama yaklaşık 1-2,6 saat) nedeniyle önemli düzeyde birikime neden olmamaktadır.

M-II'nin yarı ömrü 2 ile 5 saat arasındadır ve dozdan bağımsızdır. İnsanda ana ilacın ve metabolitlerinin serum konsantrasyonları, 24 saat boyunca tayin alt limitlerinde veya bu limitlerin altındadır.

Yiyeceklerin Etkisi

Aç karna verildiği zamana kıyasla yüksek oranda yağ içeren bir yemekle birlikte uygulandığında, tek doz 16 mg ROZEREST'in EAA değeri %31 daha yüksek ve C_{max} %22 daha düşük bulunmuştur. ROZEREST yiyeceklerle birlikte uygulandığında medyan T_{max} değerinde yaklaşık 45 dakika gecikme gözlemlenmiştir. Yiyeceklerin M-II'nin EAA değerlerine etkileri de benzer bulunmuştur. Bu nedenle, ROZEREST'in aşırı yağlı bir yemekle veya yemekten hemen sonra alınmaması önerilmektedir (bakınız bölüm 4.2 "Pozoloji ve Uygulama Şekli").

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik:

Tek doz ROZEREST 16 mg verilen 63 - 79 yaş arası toplam 24 yaşlı bireyden oluşan bir grupta, ortalama C_{max} ve EAA değerleri sırasıyla 11,6 ng/mL (SD 13,8) ve 18,7 ng.saat/mL (SD 19,4) ölçülmüştür. Eliminasyon yarı ömrü 2,6 saattir (SD 1,1). Genç yetişkinlere kıyasla yaşlı bireylerde toplam ramelteon maruziyeti (EAA) ve C_{max} değerleri sırasıyla %97 ve %86 daha yüksek bulunmuştur. Yaşlı bireylerde M-II'nin EAA ve C_{max} değerleri sırasıyla %30 ve %13 artmıştır.

Cinsiyet:

ROZEREST veya metabolitlerinin farmakokinetik özelliklerinde cinsiyetle ilişkili klinik açıdan anlamlı farklılıklar bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

7 gün boyunca 16 mg/gün doz uygulanmasından sonra, hafif şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda ROZEREST'e maruziyet yaklaşık 4 kat; orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise daha fazla (10 kattan fazla) artmıştır. Hafif - orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise M-II'ye maruziyet, onlarla eşleştirilen sağlıklı kontrollere kıyasla sadece hafif bir artış göstermiştir. Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf C) olanlarda ROZEREST'in farmakokinetiği araştırılmamıştır.

ROZEREST, orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır (bakınız bölüm 4.2 “Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler”).

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klerensine göre hafif, orta şiddette veya şiddetli böbrek yetmezliği (sırasıyla 53-95, 35-49 veya 15-30 mL/min/1,73 m²) olan hastalarda ve kronik hemodializ ihtiyacı olanlarda 16 mg doz uygulanarak ROZEREST’in farmakokinetik özellikleri araştırılmıştır. ROZEREST maruziyet parametrelerinde bireyler arası büyük değişkenlikler görülmüştür. Bununla birlikte, tedavi gruplarının hiçbirinde ana ilaç veya M- II’nin C_{max} ve EAA’ye etkileri gözlemlenmemiştir ve advers olayların görülme sıklığının gruplar arasında benzer olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, esas olarak karaciğerde metabolizasyon sonrası elimine edilen ramelteonun ihmal edilebilir böbrek klerensiyle tutarlılık göstermektedir.

Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi ≤ 30 mL/min/1,73 m²) olan ve kronik hemodiyaliz gerektiren hastalar dahil böbrek yetmezliği olan hastalarda ROZEREST için dozaj ayarlaması gerekmemektedir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı:

ROZEREST’in solunumu baskılayıcı etkisi hafif-orta şiddetli KOAH hastalarından oluşan (n: 26) çapraz-geçişli tasarımlı bir çalışmada tek doz 16 mg ilaç veya plasebo uygulanarak; ve ayrıca 1 saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi (FEV₁) / zorlu vital kapasitesi (FVC) $< \%70$ olan ve FEV₁’i beklenenin $\%80$ ’inden düşük olup albuterol reversibilitesi $< \%12$ olan orta şiddette ve şiddetli KOAH hastalarını içeren çapraz- geçişli tasarımlı bir başka çalışmada (n:25) ise 8 mg ilaç veya plasebo uygulanarak değerlendirilmiştir. Arteriyel O₂ (SaO₂) satürasyonu ölçümlerine göre, tek doz ROZEREST tedavisinin hafif-orta şiddetteki KOAH hastalarında solunum baskılayıcı etkisi yoktur. ROZEREST’in çoklu dozlarının KOAH hastalarının solunum fonksiyonlarına etkisine ilişkin bilgi bulunmamaktadır. İlacın KOAH hastalarındaki solunum baskılayıcı etkileri bu çalışmayla kesin olarak tespit edilememektedir.

Uyku apnesi:

ROZEREST’in etkileri çapraz-geçiş tasarımlı bir çalışmada, hafif ile orta şiddette obstrüktif uyku apnesi bulunan hastalara (26 kişi) 16 mg doz veya plasebo uygulanarak değerlendirilmiştir. Bir gecelik 16 mg ROZEREST tedavisi; Apne/Hipopne İndeksi, apne indeksi, hipopne indeksi, merkezi apne indeksi, karışık apne indeksi ve obstrüktif apne indeksinde plaeboya kıyasla bir farklılık göstermedi. Tek doz ROZEREST tedavisi, hafif - orta şiddette obstrüktif uyku apnesini şiddetlendirmemektedir. Uyku apnesi olan hastalarda ROZEREST’in çoklu dozlarda kullanımının solunum üzerine etkilerine ilişkin bilgi bulunmamaktadır. Hafif - orta şiddette uyku apnesi olan hastalarda ilacın şiddetlenmeye katkısı olup olmadığı, bu çalışmayla kesin olarak tespit edilememektedir.

ROZEREST, şiddetli obstrüktif uyku apnesi olan kişilerde denenmediği için, bu hastalarda ROZEREST’in kullanılması önerilmemektedir.

İlaç suistimali ve ilaç bağımlılığı:

ROZEREST kontrollü bir madde değildir.

Hayvanlarda veya insanlarda, kronik uygulamanın ardından ramelteonun bırakılması

sonucunda herhangi bir bırakma sendromu ortaya çıkmamıştır. Ramelteonun fiziksel bağımlılık yaratmadığı görülmektedir.

İnsan verileri:

ROZEREST ile laboratuvar ortamında bir suistimal potansiyel çalışması yapılmıştır. (Bakınız bölüm 5.1 “Klinik Çalışmalar”).

Hayvan verileri:

Hayvan davranış çalışmalarında, ramelteonun ödüllendirme etkileri oluşturduğuna ilişkin belirtiler ortaya çıkmamıştır. Maymunlar, kendi kendilerine ramelteon almamışlardır ve ilaç, sıçanlarda, koşullu yer seçimini indüklememiştir. Ramelteon ve midazolam arasında herhangi bir genelleme yapılmamıştır. Ramelteon, motor fonksiyonunun bozulduğunun bir göstergesi olan rotarod performansını etkilememiştir ve diazepamın rotarod performansına olan etkisini artırmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinogenez

Ramelteon, farelere ve sıçanlara 0, 30, 100, 300 veya 1000 mg/kg/gün (fareler) ile 0, 15, 60, 250 veya 1000 mg/kg/gün (sıçanlar) oral dozlarında uygulandı. Yüksek doz haricindeki dozlar iki yıl boyunca uygulandı. Yüksek dozlar ise erkek ve dişi fareler ile dişi sıçanlarda 94 hafta uygulandı. Dişi ve erkek farelerde, hepatik tümör vakalarında (adenomalar, karsinomalar, hepatoblastomalar) dozla ilgili artışlar gözlemlendi. Farelerde hepatik tümörler için etkisiz doz (30 mg/kg/gün), vücut yüzey alanı bazında (mg/m^2) insanda tavsiye edilen dozun yaklaşık 20 katıdır.

Erkek sıçanlarda, testiste hepatik adenoma ve iyi huylu Leydig hücre tümörlerinin görülme sıklığı ≥ 250 mg/kg/gün dozlarında artış gösterdi. Dişilerde ise, hepatik adenoma görülme sıklığı ≥ 60 mg/kg/gün dozlarında arttı. Hepatik karsinoma insidansı erkek ve dişi sıçanlarda 1000 mg/kg/gün dozunda artış gösterdi. Sıçanlarda tümörler için etkisiz doz (15 mg/kg/gün), mg/m^2 bazında insanda tavsiye edilen dozun yaklaşık 20 katıdır.

Mutajenez

Ramelteonun, *in vitro* bakteriyel ters mutasyon (Ames) analizinde, *in vitro* fare lenfoma TK^{+/}- analizinde ve fareler ve sıçanlarda yapılan *in vivo* oral mikronükleus tayinlerinde genotoksik olmadığı görülmüştür. Ramelteon, Çin hamsteri akciğer hücrelerinde yapılan *in vitro* kromozom aberasyonu tayininde klastojenik bulunmuştur.

Birbirinden bağımsız çalışmalar metabolik aktivasyon varlığında üretilen M-II metabolitinin konsantrasyonunun ramelteon konsantrasyonundan yüksek olduğunu gösterdiğinden, M-II metabolitinin genotoksik potansiyeli de *in-vitro* çalışmalarda değerlendirilmiştir.

Fertiliteye Zararları

Ramelteon, çiftleşme ve erken gestasyon öncesinde ve sırasında erkek ve dişi sıçanlara (6-600 mg/kg/gün dozlarında) uygulandığında, 20 mg/kg/gün'den yüksek dozlarda, östrus döngüsünde değişimler ve korpora lutea, implantasyonlar ve canlı embriyo sayılarında azalmalar gözlemlenmiştir. Etkisiz doz, vücut yüzey alanı bazında (mg/m^2) insanda tavsiye edilen dozun (8 mg/kg/gün) yaklaşık 24 katıdır. Ramelteonun erkek sıçanlara (600 mg/kg/gün

doza kadar) oral olarak uygulanmasının sperm kalitesi veya üreme performansı üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

Organojenez periyodu boyunca gebe sıçanlara oral yolla verilen ramelteon (10, 40, 150 veya 600 mg/kg/gün), 40 mg/kg/gün'den daha yüksek dozlarda artmış fetal yapısal anomaliler ile (malformasyonlar ve varyasyonlar) ilişkilendirilmiştir. Etkisiz doz, vücut yüzey alanı (mg/m^2) bazında insanda tavsiye edilen dozun yaklaşık 50 katıdır. Organojenez periyodu boyunca gebe tavşanların ilaçla tedavisi sonucunda, 300 mg/kg/gün'e kadar oral dozlarda (ya da insanda tavsiye edilen dozun 720 katı), mg/m^2 bazında herhangi bir embriyo-fetal toksisite belirtisi ortaya çıkmamıştır.

Gestasyon ve laktasyon dönemleri boyunca sıçanlara oral yolla ramelteon (30, 100 veya 300 mg/kg/gün) uygulandığında, 30 mg/kg/gün'ü aşan dozlarda yavruda büyüme retardasyonu, gelişimsel gecikme ve davranış değişiklikleri gözlenmiştir. Etkisiz doz, mg/m^2 bazında insanda tavsiye edilen dozun 36 katıdır. En yüksek dozda ise, bir batından doğan yavruarda malformasyon ve ölüm vakalarının arttığı görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Kısmen jelatinleştirilmiş mısır nişastası 1500

Hidroksipropil selüloz

Magnezyum stearat

Opadry II yellow 85F42129*

* Opadry II yellow 85F42129 içeriği; kısmen hidrolize polivinil alkol, titanyum dioksit, makrogol/PEG, talk, sarı demir oksit

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10 ve 30 film kaplı tabletler, opak PVC/PVDC-alüminyum blister primer ambalaj içerisinde ambalajlanır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pharma Plant İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Kadıköy / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2023/552

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 26.12.2023

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ