

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Circadin 2 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 2 mg melatoniinia.

Apuaine: yksi depottabletti sisältää 80 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Circadin on tarkoitettu käytettäväksi ainoana lääkkeenä primaarisen unettomuuden lyhytaikaiseen hoitoon vähintään 55-vuotiailla aikuispotilailla, joiden primaarisen unettomuuden ominaispiirteenä on huono unenlaatu.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannos on 2 mg kerran vuorokaudessa 1–2 tuntia ennen nukkumaanmenoa ja ruoan jälkeen. Tätä annostusta voi jatkaa korkeintaan 13 viikkoa.

Pediatriset potilaat

Circadin turvallisuutta ja tehoa 0-18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Munuaisten vajaatoiminta

Minkäänasteisen munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta melatoniinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Varovaisuutta tulee noudattaa, kun melatoniinia annetaan näille potilaille.

Maksan vajaatoiminta

Circadinin käytöstä maksan vajaatoimintapotilailla ei ole kokemusta. Julkaistut tiedot osoittavat, että maksan vajaatoimintapotilailla melatoniinin puhdistuma on alentunut, joten päiväsaikaiset endogeeniset melatoniinipitoisuudet ovat huomattavasti koholla. Tästä syystä Circadinin käyttö maksan vajaatoimintapotilailla ei ole suositeltavaa.

Antotapa

Suun kautta. Tabletit niellään kokonaisina.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Circadin voi aiheuttaa uneliaisuutta. Tästä syystä valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos uneliaisuus saattaa aiheuttaa turvallisuusriskejä.

Circadinin käytöstä autoimmuunisairauksia sairastavilla potilailla ei ole kliinistä tietoa. Tästä syystä Circadinin käyttöä ei suositella, jos potilaalla on jokin autoimmuunisairaus.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

- Melatoniinin on havaittu indusoivan CYP3A:n toimintaa terapeuttisia pitoisuuksia suuremmilla pitoisuuksilla *in vitro*. Löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Mahdollinen induktio saattaa pienentää muiden samanaikaisesti annettavien lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa.
- Melatoniini ei indusoi CYP1A:n toimintaa terapeuttisia pitoisuuksia suuremmilla pitoisuuksilla *in vitro*. Tästä syystä melatoniinin vaikutus CYP1A-entsyymitoimintaan ei todennäköisesti aiheuta merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden vaikuttavien aineiden kanssa.
- Melatoniinin metabolia on pääasiassa CYP1A-välitteistä. Tästä syystä CYP1A-entsyymitoimintaan vaikuttavilla aineilla saattaa olla yhteisvaikutuksia melatoniinin kanssa.
- Fluvoksamiinia käyttävien potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta, sillä fluvoksamiini estää melatoniinin metaboloitumista maksan sytokromi P450 (CYP) -entsyymien CYP1A2 ja CYP2C19 vaikutuksesta ja suurentaa näin melatoniinipitoisuuksia (AUC-arvot suurenevät 17-kertaisiksi ja seerumin C_{max} -arvot 12-kertaisiksi). Yhdistelmän käyttöä tulee välttää.
- Varovaisuutta tulee noudattaa, jos potilas käyttää 5- tai 8-metoksiporsaleenia (5- ja 8-MOP), sillä nämä aineet estävät melatoniinin metaboliaa ja suurentavat sen pitoisuuksia.
- Varovaisuutta tulee noudattaa, jos potilas käyttää simetidiiniä (CYP2D:n estäjä), sillä aine estää melatoniinin metaboliaa ja suurentaa sen pitoisuuksia plasmassa.
- Tupakointi indusoi CYP1A2-entsyymin toimintaa ja saattaa näin pienentää melatoniinipitoisuuksia.
- Varovaisuutta tulee noudattaa, jos potilas käyttää estrogeeneja (esim. ehkäisyvalmisteet tai hormonikorvaushoito), sillä estrogeenit estävät melatoniinin CYP1A1- ja CYP1A2-välitteistä metaboliaa ja suurentavat näin melatoniinipitoisuuksia.
- CYP1A2-estäjät kuten kinolonit voivat suurentaa melatoniinialtistusta.
- CYP1A2-indusorit kuten karbamatsepiini ja rifampisiini saattavat pienentää melatoniinin pitoisuuksia plasmassa.
- Adrenergiagonistien/-antagonistien, opiaattiagonistien/-antagonistien, masennuslääkkeiden, prostaglandiinin estäjien, bentsodiatsepiinien, tryptofaanin ja alkoholin vaikutuksista endogeeniseen melatoniinieritykseen on runsaasti julkaistua tietoa. Näiden aineiden mahdollista vaikutusta Circadinin farmakodynamiikkaan tai farmakokinetiikkaan tai päinvastoin ei kuitenkaan ole tutkittu.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

- Alkoholilla ei tule käyttää yhdessä Circadinin kanssa, sillä se heikentää Circadinin vaikutusta nukkumiseen.
- Circadin saattaa voimistaa bentsodiatsepiinien ja muiden unilääkkeiden (kuten tsaleplonin, tsolpideemin ja tsopiklonin) sedatiivisiä vaikutuksia. Eräissä kliinisissä tutkimuksissa saatiin selvää näyttöä Circadinin ja tsolpideemin tilapäisestä farmakodynaamisesta yhteisvaikutuksesta tunnin kuluttua molempien lääkeaineiden annosta. Valmisteiden samanaikainen anto heikensi tarkkaavuutta, muistia ja koordinaatiokykyä voimakkaammin kuin pelkkä tsolpideemi.
- Tutkimuksissa Circadinia on annettu samanaikaisesti keskushermostoon vaikuttavien lääkeaineiden tioridatsiinin ja imipramiinin kanssa. Kummassakaan tapauksessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Circadinin samanaikainen anto lisäsi kuitenkin rauhallisuuden tunnetta ja vaikeutti tehtävien suorittamista verrattuna pelkkään imipramiiniin. Se lisäsi myös tokkuraisuuden tunnetta verrattuna pelkkään tioridatsiiniin.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Melatoniniin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Kliinisten tietojen puutteen vuoksi valmisteen käyttö ei ole suositeltavaa raskauden aikana tai raskautta suunniteltaessa.

Imetys

Endogeenista melatoniniä on todettu ihmisen rintamaidossa, joten eksogeeninen melatonini erittyy todennäköisesti maitoon ihmisellä. Eläinmalleista (mm. jyräjät, lampaat, nautaeläimet, kädelliset) saadut tiedot viittaavat siihen, että melatonini kulkeutuu emosta sikiöön istukan kautta tai maidossa. Tästä syystä imettäminen ei ole suositeltavaa melatoninihoidon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Circadin vaikuttaa kohtalaisessa määrin ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Circadin saattaa aiheuttaa uneliaisuutta, joten valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos uneliaisuus aiheuttaa todennäköisesti turvallisuusriskejä.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa (joissa yhteensä 1931 potilasta hoidettiin Circadinilla ja 1642 potilasta lumelääkkeellä) 48,8 % Circadin-hoitoa saaneista potilaista ja 37,8 % lumeryhmän potilaista ilmoitti huomanneensa haittavaikutuksia. Lumeryhmässä haittavaikutuksia ilmoitettiin 5,743 potilaalla 100 potilasviikkoa kohti. Circadin-hoitoa saaneilla potilailla haittavaikutuksia ilmoitettiin harvemmin, 3,013 potilaalla 100 potilasviikkoa kohti. Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat päänsärky, nenänielun tulehdus, selkäkipu ja nivelkipu. Ne olivat MedDRA-luokituksen mukaan yleisiä sekä Circadin-ryhmässä että lumeryhmässä.

Seuraavia haittavaikutuksia ilmoitettiin kliinisten tutkimusten aikana, ja niiden katsottiin olevan mahdollisesti, todennäköisesti tai varmasti yhteydessä hoitoon. Haittavaikutuksia ilmoitettiin yhteensä 9,5 %:lla Circadin-hoitoa saaneista potilaista, kun taas lumeryhmässä vastaava osuus oli 7,4 %. Alla mainitaan ainoastaan ne haittavaikutukset, joita esiintyi Circadin-ryhmässä yhtä yleisesti tai yleisemmin kuin lumeryhmässä.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$); Yleiset ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$); Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$ ja $< 1/100$); Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1\ 000$); Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
Infektiot				Herpes zoster
Veri ja imukudos				Leukopenia, trombosytopenia
Sydän				Rasitusrintakipu, palpitaatio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Hypertriglyseridemia, hypokalsemia, hyponatremia
Psyykkiset häiriöt			Ärtyisyys, hermostuneisuus, levottomuus, unettomuus, poikkeavat unet, ahdistuneisuus	Mielialan muutokset, aggressiivisuus, agitaatio, itku, stressioireet, desorientaatio, varhain aamulla herääminen, sukupuoli-vietin voimistuminen, matala mieliala, masennus
Hermosto			Migreeni, letargia, psykomotorinen yliaktiivisuus, huimaus, uneliaisuus	Pyörtyminen, muistihäiriöt, tarkkaavuushäiriöt, unenomainen tila, levottomien jalkojen oireyhtymä, unenlaadun heikkeneminen, parestesia
Silmät				Näöntarkkuuden heikentyminen, näön hämärtyminen, lisääntynyt kyynelnesteen erityys
Kuulo ja tasapainoelin				Asentohuimaus, huimaus
Verisuonisto			Kohonnut verenpaine	Kuumat aallot
Ruoansulatuselimistö			Vatsakipu, ylävatsakipu, dyspepsia, suun haavaumat, suun kuivuminen	Ruokatorven refluksitauti, ruoansulatuskanavan häiriöt, suun limakalvon rakkulat, kielen haavaumat, ruoansulatuskanavan vaivat, oksentelu, poikkeavat suoliäänet, ilmavaivat, poikkeavan voimakas syljeneritys, pahanhajuinen hengitys, vatsavaivat, mahatauti, mahatulehdus
Maksa ja sappi			Hyperbilirubinemia	
Iho ja ihonalainen kudos			Dermatiitti, yöhikoilu, kutina, ihottuma,	Ekseema, punoitus, käsien dermatiitti,

			yleistynyt kutina, ihon kuivuus	psoriaasi, yleistynyt ihottuma, kutiava ihottuma, kynsien häiriöt
Luusto, lihakset ja sidekudos			Raajakipu	Niveltulehdus, lihasspasmit, niskakipu, yölliset lihaskouristukset
Sukupuolielimet ja rinnat			Vaihdevuosisoireet	Priapismi, eturauhastulehdus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Voimattomuus, rintakipu	Väsymys, kipu, jano
Munuaiset ja virtsatiet			Glukosuria, proteinuria	Polyuria, hematuria, nykturia
Tutkimukset			Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet, painon nousu	Suurentuneet maksaentsyymi-arvot, veren elektrolyyttien poikkeavuudet, laboratorioskokeiden poikkeavuudet

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu. Kliinisissä tutkimuksissa Circadinia on annettu 5 mg vuorokausiannoksina yli 12 kuukauden ajan, eikä ilmoitettujen haittavaikutusten tyypissä ole tapahtunut merkitseviä muutoksia.

Julkaistuissa raporteissa on kerrottu tapauksista, joissa potilaille on annettu jopa 300 mg vuorokausiannoksia melatoniinia ilman kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia.

Mahdollisen yliannostuksen yhteydessä ilmenee oletettavasti uneliaisuutta. Vaikuttava aine puhdistuu todennäköisesti elimistöstä 12 tunnin kuluessa sen ottamisesta suun kautta. Erityistä hoitoa ei tarvita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Melatoniinireseptoriagonistit, ATC-koodi: N05CH01

Melatoniini on käpylisäkkeen tuottama, elimistössä luontaisesti esiintyvä hormoni, joka muistuttaa rakenteeltaan serotoniinia. Fysiologisesti melatoniinin erityis lisääntyy pian pimeyden tulon jälkeen, on huipussaan kello 02–04 välillä aamulla ja vähenee yön loppupuolella. Melatoniini on yhteydessä vuorokausirytmien säätelyyn ja valo-pimeärytmiin. Se vaikuttaa myös unettavasti ja lisää nukahtamisalttiutta.

Vaikutusmekanismi

Melatoniini vaikuttaa MT1-, MT2- ja MT3-reseptoreihin. Tällä on arveltu olevan yhteys aineen unta edistävään vaikutukseen, sillä kyseiset reseptorit (lähinnä MT1 ja MT2) osallistuvat vuorokausirytmien ja unen säätelyyn.

Käyttöperusteet

Melatoniini vaikuttaa unen ja vuorokausirytmien säätelyyn. Endogeeninen melatoniinituotanto vähenee iän myötä, joten melatoniini saattaa parantaa tehokkaasti unen laatua etenkin yli 55-vuotiailla potilailla, joilla on primaarista unettomuutta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kun kliinisiin tutkimuksiin osallistuneet potilaat, joilla oli primaarista unettomuutta, saivat 2 mg Circadinia joka ilta 3 viikon ajan, Circadin-hoitoa saaneiden potilaiden todettiin hyötynneen hoidosta lumeryhmään verrattuna sekä (objektiivisesti ja subjektiivisesti mitatun) unilatenssin suhteen että subjektiivisen unenlaadun ja päiväsaikaisen toimintakyvyn (virkistävän unen) suhteen. Päiväsaikainen tarkkaavuus ei kuitenkaan heikentynyt.

Polysomnografiatutkimuksessa, johon kuului 2 viikon lääkkeetön aloitusvaihe (yksöissokko lume-hoito), 3 viikon hoitovaihe (kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmissä toteutettu tutkimus) ja 3 viikkoa kestänyt lääkehoidon lopetusvaihe, unilatenssi lyheni 9 minuutilla verrattuna lumelääkkeeseen. Circadin ei vaikuttanut unen rakenteeseen eikä REM-unen keston. Circadin 2 mg ei vaikuttanut päiväsaikaiseen toimintaan.

Polikliinisessä tutkimuksessa, johon kuului 2 viikon aloitusjakso lumelääkkeellä lähtötilanteessa, 3 viikkoa kestänyt satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmissä toteutettu hoitajakso ja 2 viikon lääkehoidon lopetusjakso lumelääkkeellä, sekä unenlaatu että aamuinen tarkkaavuus paranivat kliinisesti merkitsevässä määrin 47 %:lla Circadin-ryhmän potilaista ja 27 %:lla lumeryhmän potilaista. Lisäksi unenlaatu ja aamuinen tarkkaavuus paranivat merkitsevästi Circadin-hoidon aikana verrattuna lumelääkkeeseen. Unimuuttujat palautuivat vähitellen lähtötilanteen kaltaisiksi, oireiden pahenemista hoidon lopettamisen jälkeen (rebound-ilmiö) ei esiintynyt, eivätkä haittavaikutukset eivätkä vieroitusoireet lisääntyneet.

Toisessa polikliinisessä tutkimuksessa, johon kuului 2 viikon aloitusjakso lumelääkkeellä lähtötilanteessa ja 3 viikkoa kestänyt satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmissä toteutettu hoitajakso, sekä unenlaatu että aamuinen tarkkaavuus paranivat kliinisesti merkitsevässä määrin 26 %:lla Circadin-ryhmän potilaista ja 15 %:lla lumeryhmän potilaista. Circadin lyhensi potilaiden ilmoittamaa unilatenssia 24,3 minuuttia ja lumelääke 12,9 minuuttia. Myös potilaiden ilmoittamassa unenlaadussa, öisten heräämiskertojen määrässä ja aamuudessa tapahtui Circadin-hoidon aikana merkitsevää paranemista verrattuna lumelääkkeeseen. Elämänlaatu parani Circadin 2 mg -hoidon aikana merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen.

Satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (n=600) verrattiin Circadinin ja lumelääkkeen vaikutusta enimmillään 6 kuukauden ajan. Potilaat satunnaistettiin uudelleen 3 viikon kohdalla. Tutkimuksessa havaittiin unilatenssin, unen laadun ja aamuisen tarkkaavuuden kohenevan, eikä potilailla ollut vieroitusoireita eikä unettomuuden pahenemista. Kolmen hoitoviikon jälkeen havaittu hyöty säilyi tutkimuksessa 3 kuukauteen asti, mutta 6 kk kohdalla ei primaarisessa analyysiryhmässä havaittu hyötyä. Kolmen kuukauden kohdalla vielä 10 % Circadin-hoitoryhmästä sai vasteen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu melatoniini imeytyy aikuisilla täydellisesti, mutta iäkkäillä potilailla imeytyminen saattaa olla jopa 50 % vähäisempää. Melatoniinin kinetiikka on lineaarinen 2–8 mg annosvälillä.

Biologinen hyötyosuus on noin 15%. Ensikierron metabolian vaikutus on huomattava, ja ensikierron metabolian arvellaan olevan noin 85 %. T_{max} on 3 tunnin kuluttua, kun lääke otetaan ruoan yhteydessä. Ruoka vaikuttaa melatoniinin imeytymiseen ja C_{max} -arvoon, kun Circadin 2 mg otetaan suun kautta. Ruoka hidasti melatoniinin imeytymistä niin, että plasman huippupitoisuudet saavutettiin myöhemmin ($T_{max} = 3,0$ h ruoan yhteydessä otettuna ja $0,75$ h ilman ruokaa) ja ne olivat alhaisemmat ($C_{max} = 1\ 020$ pg/ml ruoan yhteydessä otettuna ja $1\ 176$ pg/ml ilman ruokaa).

Jakautuminen

Melatoniini sitoutuu noin 60-prosenttisesti plasman proteiineihin *in vitro*. Circadin sitoutuu lähinnä albumiiniin, happamaan alfa-1-glykoproteiiniin ja HDL-lipoproteiiniin.

Biotransformaatio

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että melatoniinin metaboliaan osallistuvat sytokromi P450-järjestelmän isoentsyymit CYP1A1 ja CYP1A2 sekä mahdollisesti CYP2C19. Pääasiallinen metaboliitti on 6-sulfatoksimeletoniini (6-S-MT), joka ei ole aktiivinen. Biotransformaatio tapahtuu maksassa. Metaboliitti erittyy kokonaan elimistöstä 12 tunnin kuluessa kanta-aineen nauttimisesta.

Eliminaatio

Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on 3,5–4 tuntia. Eliminaatio tapahtuu erittymällä virtsaan metaboliittien muodossa. 89 % erittyy 6-hydroksimeletoniinin sulfaatti- ja glukuronidikonjugaatteina ja 2 % kanta-aineena (muuttumattomassa muodossa).

Sukupuoli

Naisten C_{max} -arvot ovat noin 3–4 kertaa miesten C_{max} -arvojen suuruiset. Myös saman sukupuolen edustajien C_{max} -arvojen välillä on todettu jopa viisinkertaista vaihtelua.

Farmakodynamiikassa ei havaittu eroja miesten ja naisten välillä, vaikka pitoisuudet veressä olivatkin erilaiset.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Melatoniinin metabolian tiedetään heikentyvän iän myötä. AUC- ja C_{max} -arvojen on myös ilmoitettu olevan suurempia iäkkäillä henkilöillä kuin nuoremmilla monia eri annoksia käytettäessä, mikä osoittaa, että melatoniinin metabolia on vähäisempää iäkkäillä henkilöillä. C_{max} -arvot ovat noin 500 pg/ml aikuisilla (ikä 18–45 vuotta) ja noin 1 200 pg/ml iäkkäillä henkilöillä (ikä 55–69 vuotta), kun taas AUC-arvot ovat noin 3 000 pg*h/ml aikuisilla ja noin 5 000 pg*h/ml iäkkäillä henkilöillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Arkistotiedot viittaavat siihen, että melatoniini ei kerry elimistöön toistuvia annoksia käytettäessä. Tämä on sopusuunnassa sen seikan kanssa, että melatoniinin puoliintumisaika ihmisellä on lyhyt. Kun aineen pitoisuudet potilaiden veressä mitattiin kello 23.00 (2 tuntia lääkkeenoton jälkeen) 1 ja 3 viikkoa kestäneen päivittäisen käytön jälkeen, pitoisuudet olivat 1 viikon jälkeen $411,4 \pm 56,5$ pg/ml ja 3 viikon jälkeen $432,00 \pm 83,2$ pg/ml. Pitoisuudet ovat samankaltaisia kuin terveillä vapaaehtoisilla Circadin 2 mg -kerta-annoksen jälkeen todetut pitoisuudet.

Maksan vajaatoiminta

Melatoniinin metabolia tapahtuu pääasiassa maksassa, joten maksan vajaatoiminta suurentaa elimistön endogeenisiä melatoniinipitoisuuksia. Kirrospotilaiden plasman melatoniinipitoisuudet olivat päivänvalon aikana merkittävästi koholla, ja 6-sulfatoksimeletoniinin kokonaisuus oli merkittävästi vähäisempää kuin verrokeilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktio- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Haittoja on koe-eläimissä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää ihmisille käytettävän annostuksen niin suuresti, että vaikutuksella on kliiniseltä kannalta vain vähäinen merkitys.

Rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa ei todettu ihmisen kannalta merkityksellisiä vaikutuksia.

Lisääntymistoksisuutta tutkittaessa melatoniinin anto suun kautta tiineille hiirille, rotille ja kaniineille ei vaikuttanut haitallisesti jälkeläisten sikiöaikaiseen elossaoloon, luusto- ja sisäelinpoikkeavuuksien

määrään, sukupuolten suhteellisiin määriin, syntymäpainoon eikä myöhempään fyysiseen, toiminnalliseen ja sukupuoliseen kehitykseen. Rotalla havaittiin vähäistä vaikutusta synnytyksen jälkeiseen kasvuun ja elossaoloon vasta hyvin suurilla annoksilla, jotka vastasivat noin 2 000 mg vuorokausiannoksia ihmisellä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ammoniometakrylaattikopolymeeri, tyyppi B
Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti
Laktoosimonohydraatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Talkki
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tabletit on pakattu läpinäkymättömiin PVC/PVDC-läpipainopakkauksiin, joissa on alumiininen taustakalvo. Pakkauksessa on yksi läpipainopakkaus, jossa on 20 tai 21 tablettia, tai kaksi läpipainopakkausta, joissa kummassakin on 15 tablettia (30 tablettia). Läpipainopakkaukset on pakattu pahvisiin ulkopakkauksiin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Tarpeettomia lääkkeitä ei saa hävittää jäteveden mukana eikä viemäriverkoston kautta. Palauta lääkkeet apteekkiin tai kysy apteekista, miten ne hävitetään kansallisten vaatimusten mukaisesti. Näin menetellen suojelet luontoa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Iso-Britannia
sähköposti: neurim@neurim.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/392/001

EU/1/07/392/002

EU/1/07/392/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29/06/2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoä tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa>