

Circadin®

16

Εισαγωγή

Η θεραπεία των διαταραχών του ύπνου που σχετίζονται με μειωμένη έκκριση μελατονίνης κατά τη διάρκεια της νύκτας απαιτεί ένα θεραπευτικό σκεύασμα της ορμόνης αυτής το οποίο να αναπαράγει τη φυσιολογική αύξηση των συγκεντρώσεων μελατονίνης κατά τη διάρκεια της νύκτας. Εξαιτίας της βραχείας ημιπερίοδου ζωής της μελατονίνης, η διατήρηση αποτελεσματικών συγκεντρώσεων αυτής στον οργανισμό καθ' όλη τη διάρκεια της νύκτας απαιτεί είτε υψηλές δόσεις είτε την επανειλημμένη χορήγηση χαμηλών δόσεων της ορμόνης.

Το Circadin είναι ένα σκεύασμα παρατεταμένης αποδέσμευσης της μελατονίνης, που εμποδίζει την ταχεία απέκκρισή της απελευθερώνοντάς την στο έντερο σε παρατεταμένο χρονικό διάστημα και με τον τρόπο αυτόν μιμείται τα φυσιολογικά πρότυπα έκκρισης της μελατονίνης. Τα δισκία Circadin περιέχουν 2 mg της δραστικής ουσίας N ακετυλο-5 μεθοξυτροπταμίνης, INN μελατονίνης, C₁₃H₁₆N₂O₂, με μοριακό βάρος 232,3, CAS 73 31 4, η οποία είναι πανομοιότυπη με την ενδογενή μελατονίνη. Το Circadin ανήκει σε μία νέα κατηγορία θεραπειών για την αϋπνία – τα μελατονινεργικά φάρμακα. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να κατατάσσεται στην Ανατομική Θεραπευτική ταξινόμηση (ATC) στην κατηγορία N05SCH01 που είναι οι αγωνιστές των υποδοχέων της μελατονίνης.

Γενική παρουσίαση της κλινικής φαρμακολογίας

Φαρμακοκινητική της μελατονίνης

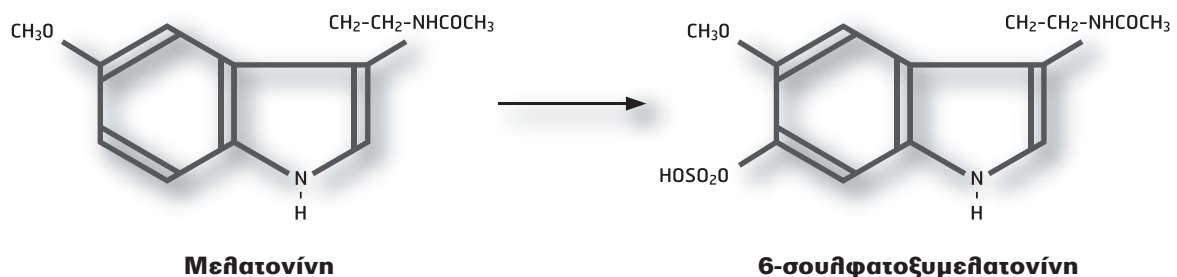
Η απορρόφηση, η κατανομή, η αποβολή και ο μεταβολισμός της μελατονίνης έχουν τεκμηριωθεί καλά και έχουν ανασκοπηθεί ευρέως στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία. Η μελατονίνη μεταβολίζεται ταχέως από το ήπαρ και αποβάλλεται από τον οργανισμό. Σε ποσοστό 90% αποβάλλεται στα ούρα, κυρίως σαν φαρμακολογικά αδρανής μεταβολίτης 6-SMT (6-σουλφατοξυμελατονίνη).^{112,113} Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της μελατονίνης είναι 8,6 +/- 3,9% και 16,8 +/- 12,7% για τους άνδρες και τις γυναίκες, αντιστοίχως.¹¹⁴

Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται 20-30 λεπτά μετά την από του στόματος χορήγηση.¹¹⁵

Η μέση ημιπερίοδος ζωής είναι 40-50 λεπτά.¹¹⁶⁻¹¹⁸

Το μεγαλύτερο μέρος της μελατονίνης στην κυκλοφορία του αίματος δεσμεύεται με τη λευκωματίνη, αλλά η μελατονίνη μπορεί επίσης να δεσμευτεί με την αιμοσφαιρίνη και την καλμοδουλίνη.^{119,120}

Η απέκκριση της 6-SMT στα ούρα είναι περίπου παράλληλη με τις συγκεντρώσεις της μελατονίνης στον ορό.¹²¹



Εικόνα 9. Η μελατονίνη και ο μεταβολίτης 6-SMT

Υπάρχει σημαντική διακύμανση μεταξύ των ατόμων, κυρίως εξαιτίας των γενετικών διαφορών και των διαφορών στην ηλικία.^{122,123} Τα επίπεδα της μελατονίνης στο πλάσμα είναι χαμηλά κατά τη διάρκεια της ημέρας και μέγιστα κατά τη διάρκεια της νύκτας περίπου στις 2 π.μ. Στα ηλικιωμένα άτομα η παραγωγή της μελατονίνης μειώνεται και καθυστερεί η εμφάνιση των μέγιστων επιπέδων της.

Το φαρμακοκινητικό προφίλ του Circadin – μιμείται το φυσιολογικό προφίλ έκκρισης της μελατονίνης

Το φαρμακοκινητικό προφίλ του Circadin 2 mg προσδιορίστηκε σε τρεις εξειδικευμένες μελέτες σε υγιείς εθελοντές. Το προφίλ απορρόφησης μετά από γεύμα (που μιμείται τις πραγματικές συνθήκες ζωής της μετά το δείπνο) διαφέρει σημαντικά από εκείνο του πόσιμου διαλύματος ή ενός σκευάσματος κανονικής και όχι παρατεταμένης αποδέσμευσης.¹²⁴ Τα μέγιστα επίπεδα στην κυκλοφορία επιτυγχάνονται τρεις ώρες μετά την χορήγηση του Circadin και ο χρόνος μέχρι την επίτευξη σταθερών επιπέδων είναι 3,5 ώρες μετά τη λήψη του Circadin (Πίνακας 1). Παρατηρείται μείωση στο 50% των μέγιστων επιπέδων μετά από 6 ώρες, προτού να επανέλθουν στα αρχικά επίπεδα 12 ώρες μετά τη χορήγηση. Το πρότυπο αυτό προσομοιάζει με το φυσιολογικό ενδογενές εκκριτικό προφίλ της μελατονίνης.

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι το Circadin, όταν λαμβάνεται μετά την τροφή το βράδυ 1-2 ώρες πριν τη νυκτερινή κατάκλιση, επιτυγχάνει το προτιμώμενο προφίλ απορρόφησης, μιμούμενο το φυσιολογικό προφίλ έκκρισης της μελατονίνης.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Στον μεταβολισμό της μελατονίνης μεσοδιαβούν κυρίως τα ένζυμα CYP1A. Ως εκ τούτου, είναι πιθανές οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ της μελατονίνης και άλλων δραστικών ουσιών ρόλου της επίδρασης στα ένζυμα CYP1A.

Απαιτείται προσοχή στους ασθενείς που λαμβάνουν σιμετιδίνη, έναν αναστολέα του CYP20 ή φλουοξετίνη, έναν αναστολέα του CYP1A ή οιστρογόνα (π.χ. αντισυλληπτικά ή θεραπεία ορμονικής αποκατάστασης) που αναστέλλουν τα ένζυμα CYP1A1 και CYP1A2, τα οποία μειώνουν τα επίπεδα μελατονίνης στο πλάσμα αναστέλλοντας τον μεταβολισμό της.

Το κάπνισμα τσιγάρων μπορεί να μειώσει τα επίπεδα μελατονίνης εξαιτίας της επαγωγής του CYP1A2. Για πλήρεις πληροφορίες όσον αφορά τις φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις του φαρμάκου, παρακαλούμε ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών ΠΧΠ του Circadin.¹²⁵

	AUC 0-24h (pg.h/ml)	Cmax (pg/ml)	Tmax (hours)	Χρόνος μέχρι την επίτευξη σταθερών επιπέδων (h)
Αρχική κατάσταση				
Μέση τιμή ± SD	448±228	58±32	18.5±2.1	6.9±1.7
Διάμεση τιμή	375	51	18	6.6
Εύρος	150-1017	30-126	16-22	4.7-9.6
Λήψη φαρμάκου σε κατάσταση νηστείας				
Μέση τιμή ± SD	2527±1200	427±211	1.6±0.8	5.1±2.3
Διάμεση τιμή	2257	393	1.5	4.4
Εύρος	823-4478	180-855	0.5-3	3.1-9.9
Λήψη του φαρμάκου με το φαγητό				
Μέση τιμή ± SD	2405± 1469	483± 253	2.6±1.1	3.5±1.4
Διάμεση τιμή	2010	390	2.5	3.1
Εύρος	618-5252	205-1020	1-4	1.7-5.5

Πίνακας 1. Φαρμακοκινητικές παράμετροι του Circadin 2 mg μετά τη λήψη στις 8 π.μ.¹²⁴

Circadin®

18

Φαρμακοδυναμική

Υπάρχουν πολλή δημοσιευμένα δεδομένα που αφορούν το φαρμακοδυναμικό προφίλ της μελατονίνης καθώς και δεδομένα που αφορούν τη σχέση της με επιλεγμένα συστήματα και τις οργανικές παραμέτρους και τα οποία συνοψίζονται παρακάτω:

Επιδράση στον ύπνο

Υπάρχει σημαντικός όγκος δεδομένων στη βιβλιογραφία όπου αποδεικνύεται ότι η μελατονίνη επάγει κόπωση και ύπνο. Οι δράσεις αυτές μπορούν να παρατηρηθούν καλύτερα όταν τα ενδογενή επίπεδα της ορμόνης είναι χαμηλά, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της ημέρας ή στους ηλικιωμένους.¹²⁶ Ο επαγόμενος από τη μελατονίνη ύπνος διακρίνεται από φυσιολογικά ή ενισχυμένα στάδια ταχείας κίνησης των οφθαλμών (REM), φυσιολογικά ηλεκτροεγκεφαλικά πρότυπα (HEG) και φυσιολογική αρχιτεκτονική του ύπνου.^{108,127,128}

Επίδραση στις διαταραχές ύπνου που σχετίζονται με τον κερκάδιο ρυθμό

Η χορήγηση μελατονίνης μπορεί να μειώσει τις επιδράσεις του jet lag και να επισπεύσει τη φάση ύπνου σε άτομα με σύνδρομο καθυστερημένης φάσης ύπνου και να συντονίσει τον κύκλο ύπνου-αφύπνισης στα τυφλά άτομα και στα παιδιά με εγκεφαλικές βλάβες.^{129,133}

Η μελατονίνη προκάλεσε βράχυνση του λανθάνοντος ύπνου, βελτίωση της ποιότητας ύπνου και μείωση του χρόνου που απαιτείται για τον συντονισμό της έκκρισης μελατονίνης και κορτιζόλης στην νέα τοπική ώρα.¹³²

Επίδραση στην θερμοκρασία του σώματος

Εχει παρατηρηθεί μια σημαντική συσχέτιση δόσης - ανταπόκρισης της από του στόματος χορηγούμενης μελατονίνης, του επιπέδου της καταστολής θερμοκρασίας και του βαθμού επίσπευσης της αλλαγής φάσης του ρυθμού της μελατονίνης.¹³⁴ Τα δεδομένα δόσης - ανταπόκρισης καταδεικνύουν ότι η δόση της μελατονίνης που απαιτείται για την επίτευξη της μέγιστης μείωσης της θερμοκρασίας, της επαγωγής του ύπνου και της δράσης αλλαγής της κερκάδιας φάσης είναι μεταξύ των 0,5-5 mg.^{134,135}

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις του Circadin

Το αλκοόλ δεν πρέπει να λαμβάνεται ταυτόχρονα με το Circadin, επειδή μειώνει την αποτελεσματικότητα του Circadin στον ύπνο.

Το Circadin μπορεί να ενισχύσει τις κατασταθμικές ιδιό-

τητες των βενζοδιαζεπινούχων και των μη βενζοδιαζεπινούχων υπνωτικών.

Το Circadin έχει συγχρηνηθεί σε μελέτες με την θειοριδαζίνη και την ιμιπραμίνη, δραστικές ουσίες που επηρεάζουν το κεντρικό νευρικό σύστημα. Σε καμία από αυτές τις περιπτώσεις δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις.

Ωστόσο, η συγχρηνηση του Circadin οδήγησε σε αυξημένη αίσθηση ηρεμίας και δυσκολίας στην εκτέλεση δραστηριοτήτων σε σύγκριση με την μονοθεραπεία ιμιπραμίνης και αυξημένη αίσθηση έλλειψης διαύγειας ("muzzy-headedness") μία ώρα μετά τη χορήγηση σε σύγκριση με την μονοθεραπεία θειοριδαζίνης.

Για πλήρεις πληροφορίες όσον αφορά τις φαρμακοδυναμικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις παρακαλούμε ανατρέξτε στην ΠΧΠ του Circadin.¹²⁵

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Circadin έχουν μελετηθεί σε περισσότερους από 1.900 ασθενείς σε κλινικές δοκιμές στην Ευρώπη, στις ΗΠΑ και στο Ισραήλ. Σύμφωνα με τα δημοσιευμένα δεδομένα, οι μελέτες διακύμανσης των δόσεων του Circadin κατέδειξαν ότι η δόση των 2 mg προκάλεσε ευνοϊκή βελτίωση της ποιότητας του ύπνου σε ασθενείς με αϋπνία ηλικίας 55 ετών και άνω.

Κλινικές μελέτες πραγματοποιήθηκαν για να εξεταστεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Circadin στην αντιμετώπιση της αϋπνίας σε πληθυσμό ενηλίκων, ιδιαίτερα σε ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω. Το ηλικιακό αυτό όριο αντανακλά την παρατηρούμενη μείωση της ενδογενούς παραγωγής μελατονίνης που χαρακτηρίζει την ηλικιακή αυτή ομάδα.^{76,91}

Διερευνητικές μελέτες

Διεξήχθησαν διερευνητικές μελέτες με το Circadin σε ενήλικες ηλικίας 55 ετών και άνω με αϋπνία και εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της χορήγησης του Circadin στην έναρξη και διατήρηση του ύπνου και στη βελτίωση της ποιότητας αυτού. Οι μελέτες αυτές ήταν μικρής διάρκειας και πραγματοποιήθηκαν σε ένα ερευνητικό κέντρο σύμφωνα με τις αρχές της GCP. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι το Circadin ήταν αποτελεσματικό στην πρόκληση και στην διατήρηση του ύπνου, ο οποίος επανήλθε στα πρότερα επίπεδα όταν διεκόπη η θεραπεία χωρίς συμπτώματα, ή σημεία λόγω απόσυρσης του φαρμάκου ή φαινομένου υποτροπής (rebound).^{96,136}

Circadin®

20

Άλλες μελέτες που στόχευαν στο να εξεταστεί η υπνωτική δράση του Circadin συγκρινόμενο με ένα προς ένα με υπνωτικά που περιείχαν BZD ή που δεν περιείχαν BZD σε πληρώματα εμπορικών αεροσκαφών, κατέδειξαν ότι το Circadin ήταν εξ ίσου αποτελεσματικό με τα υπνωτικά αυτά (π.χ. τη ζοπικλόνη) στην επαγωγή του ύπνου, αλλά η χρήση του δεν συσχετιζόταν με μειωμένη απόδοση.¹³⁷

Παράλληλα, πραγματοποιήθηκαν κλινικές μελέτες για να καταδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Circadin σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με διαβήτη, καλοήγη υπερπλασία του προστάτη, νεφροπάθεια τελικού σταδίου και νυκτερινή υπέρταση), και σε ασθενείς που πρόσφατα ελάμβαναν ή διέκοψαν αγωγή με βενζοδιαζεπινούχα. Οι μελέτες αυτές υποστηρίζουν τη χρήση του Circadin σαν αποτελεσματική θεραπεία υποκατάστασης για τα υπνωτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα. Η θεραπεία με Circadin αποδείχθηκε επωφελής για την ποιότητα του ύπνου ενώ παράλληλα δεν προέκυψαν προβλήματα που αφορούσαν την ασφάλεια του.^{84,136,138}

Άλλες μελέτες κατέδειξαν την αποτελεσματικότητα της χορήγησης θεραπείας με Circadin σαν επικουρική θεραπεία στη βελτίωση του ύπνου χωρίς να προκύπτουν προβλήματα ασφαλείας σε ψυχιατρικούς ασθενείς (ασθενείς με σχιζοφρένεια, μείζονα κατάθλιψη και υποκλινική ή εποχική διαταραχή της διάθεσης¹³⁹⁻¹⁴² και σε παιδιά με διαταραχές ύπνου-αφύπνισης).¹⁴³

Μελέτες διακυμάνσεων δόσεων και μελέτες μακροχρόνιας ασφάλειας

Δύο κλινικές μελέτες διεξήχθησαν για να προσδιοριστεί η ελάχιστη αποτελεσματική δόση και το μακροχρόνιο προφίλ ασφαλείας (12 μήνες) του Circadin (Neurim IV και Neurim V). Η κύρια παράμετρος αποτελεσματικότητας στηρίχθηκε στις αξιολογήσεις της ποιότητας του ύπνου όπως ορίζεται στο Ερωτηματολόγιο Εκτίμησης Ύπνου Leeds (Leeds Sleep Evaluation Questionnaire, LSEQ).

Μελέτη	Neurim IV - Γαλλία	Neurim V - Γαλλία, Ισραήλ
Σκοπός	Μελέτη διακύμανσης δόσεων. Αξιολόγηση της ασφαλείας και της αποτελεσματικότητας του Circadin 0,2 mg, 0,5 mg, 2 mg και 5 mg, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο με βάση τις διακυμάνσεις QOS (ποιότητας ύπνου) στο ερωτηματολόγιο LSEQ.	Μελέτη διακύμανσης δόσεων. Αξιολόγηση της ασφαλείας και της αποτελεσματικότητας του Circadin 1 mg, 2 mg και 5 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο με βάση τις παραμέτρους QOS του LSEQ.
Τύπος	Πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλή τυφή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διαφόρων δόσεων, παράλληλων ομάδων	Πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλή τυφή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, εύρους δόσης, παράλληλων ομάδων. Μακροχρόνια (12 μήνες) παράταση ανοικτής επισήμανσης με το Circadin 2 mg
Ασθενείς	Πληθυσμός τυχαίοποιημένων ασθενών: 393, πληθυσμός ITT: 393, πληθυσμός PP: 316 Ασθενείς με αϋπνία σύμφωνα με τα κριτήρια DSM-IV ηλικίας 55 ετών και άνω	Πληθυσμός τυχαίοποιημένος: 263, πληθυσμός ITT: 257, πληθυσμός PP: 214 Οι ενήλικες ασθενείς με αϋπνία σύμφωνα με τα κριτήρια DSM-IV ηλικίας ≥20 ετών έως ≥80 ετών
Σχεδιασμός	Φάρμακο της μελέτης: Circadin 0,2 mg, 0,5 mg, 2 mg και 5 mg δισκία Ουσία ελέγχου: Εικονικό φάρμακο πανομοιότυπο με το Circadin	Φάρμακο δοκιμής: Circadin 1 mg, 2 mg και 5 mg, δισκία Φάρμακο ελέγχου: Εικονικό φάρμακο πανομοιότυπο με το Circadin, διπλή τυφή επί 6 εβδομάδες, και στη συνέχεια μακροχρόνια ανοικτή θεραπεία (μέχρι 52 εβδομάδες) με το Circadin 2 mg

Πίνακας 2

Τα αποτελέσματα της μελέτης Neurim IV επιβεβαίωσαν ότι η χορήγηση του Circadin (μονή τυφήλη χορήγηση, ο κάθε ασθενής ελέγχεται ατομικά), είχε σημαντική κλινική επίδραση στην ποιότητα του ύπνου σε άτομα με αϋπνία ηλικίας 55 ετών και άνω. Η συνολική μέση βελτίωση στην ποιότητα του ύπνου ήταν 12,8 mm στο LSEQ.97 Μάλιστα, η βελτίωση αυτή ήταν ίση με εκείνη που παρατηρήθηκε αργότερα στη μελέτη Neurim IV για τον πληθυσμό ασθενών ηλικίας 55 ετών και άνω.¹²⁴

Στη Neurim V εισήχθησαν ασθενείς από ευρύτερο ηλικιακό φάσμα (20–80 ετών) από ότι σε άλλες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες. Στη Neurim V, μέχρι το τέλος της θεραπείας των 3 εβδομάδων, η δράση επαγωγής ύπνου έφθασε σε μέγιστα επίπεδα στη δόση των 2 mg στον πληθυσμό ηλικίας 55 ετών και άνω αλλά όχι στον νεότερο πληθυσμό. Η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε για περίοδο θεραπείας 6 μηνών τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και στον πληθυσμό ηλικίας 55 ετών και άνω. Στην ομάδα ηλικίας 55 ετών και άνω, η ποιότητα του ύπνου μειώθηκε σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα κατά τη διάρκεια της περιόδου απόσυρσης της αγωγής με Circadin διάρκειας δύο εβδομάδων και στο τέλος της περιόδου θεραπείας των 6-12 μηνών. Ένα ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας παρατηρή-

θηκε στις διπλές τυφλές καθώς και στις ανοικτές μελέτες θεραπευτικής διάρκειας 12 μηνών. Εκτενής αξιολόγηση των συμπτωμάτων λόγω της διακοπής της αγωγής, όπως ορίζονται από το ερωτηματολόγιο CHES-84 δεν οδήγησε σε φαινόμενα στέρσης μετά από 6 και 12 μήνες χρήσης του Circadin και δεν παρατηρήθηκαν φαινόμενα υποτροπής (rebound) ακόμα και μετά από παρατεταμένη θεραπεία με Circadin (12 μήνες).¹²⁴

Το Circadin είναι μια αποτελεσματική θεραπεία στην αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς αϋπνίας σε ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω – βασικές μελέτες.

Δύο βασικές μελέτες που διεξήχθησαν σύμφωνα με την GCP (Neurim VII, IX), και μία μελέτη σε εργαστήριο ύπνου (Neurim I) επιβεβαίωσαν τις ευνοϊκές και κλινικά σημαντικές δράσεις του Circadin στην ποιότητα του ύπνου, στον λανθάνοντα ύπνο και στην λειτουργικότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας συμπεριλαμβανομένης της ποιότητας ζωής σε ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω. Οι μελέτες ήταν πολυκεντρικές τυχαίοποιημένες, διπλές τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων πολυκεντρικές μελέτες. Οι ασθενείς που εισήχθησαν ήταν όλοι ηλικίας 55 ετών και άνω με διάγνωση πρωτοπαθούς αϋπνίας (κατά DSM-IV)

Μελέτη	Neurim I - Γαλλία	Neurim VII – Γαλλία, Ισραήλ	Neurim IX – Ηνωμ. Βασίλειο
Σκοπός	Να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Circadin χορηγούμενου 1 φορά την ημέρα επί 3 εβδομάδες σε ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω με αϋπνία – μία μελέτη σε εργαστήριο ύπνου. Παράλληλα κατεγράφησαν και τα συμπτώματα μετά τη διακοπή της αγωγής καθώς και το επίπεδο εγρήγορσης κατά τη διάρκεια της ημέρας (n = 40). Διπλή τυφήλη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαίοποιημένη μελέτη δύο σκελών	Να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Circadin 2 mg μία φορά την ημέρα επί 3 εβδομάδες σε ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω με αϋπνία. Παράλληλα κατεγράφησαν τα συμπτώματα μετά τη διακοπή της αγωγής. Πολυκεντρική, διπλή τυφήλη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο τυχαίοποιημένη μελέτη δύο σκελών.	Να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Circadin 2 mg χορηγούμενο μία φορά την ημέρα επί 3 εβδομάδες σε ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω με αϋπνία. Διπλή τυφήλη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαίοποιημένη μελέτη δύο σκελών.
Σχεδιασμός	PR: 2 mg ή εικονικό φάρμακο σε διπλή τυφήλη φάση.	PR: 2 mg και εικονικό φάρμακο σε διπλή τυφήλη φάση.	PR: 2 mg και εικονικό φάρμακο σε διπλή τυφήλη φάση.

Πίνακας 3

Circadin®

Μεθοδολογία

Το Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Ύπνου Leeds (Leeds Sleep Evaluation Questionnaire)

Το Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Ύπνου Leeds (LSEQ) είναι ένα αξιολογημένο και τυποποιημένο, εργαλείο οπτικής αναλογικής κλίμακας (VAS) το οποίο χρησιμοποιείται για την αναδρομική μέτρηση των αλλαγών του ύπνου σε κλινικά πλάισια.¹⁴⁴ Το LSEQ ήταν το κύριο εργαλείο αξιολόγησης στις μελέτες Neurim IX και VII και χρησιμοποιήθηκε σαν δευτερεύον εργαλείο στις καταγραφές πολυ-υπονογραφιών στην Neurim I.

Το LSEQ είναι ένα αξιόπιστο εργαλείο σε ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω με πρωτοπαθή αϋπνία που χαρακτηρίζεται από κακή ποιότητα ύπνου. Έχει επίσης αποδειχθεί ευαίσθητο στις αλλαγές στο νυκτερινό ύπνο και τον ύπνο κατά τη διάρκεια της ημέρας.¹⁴⁵ Βελτίωση στη βαθμολογία VAS κατά 10 mm στην ποιότητα του ύπνου QOS όπως καταγράφεται από το LSEQ βρέθηκε να αποτελεί ένα κατάλληλο κριτήριο προκειμένου να θεωρηθεί κάποιος ότι ανταποκρίνεται στην αγωγή.¹⁸⁵

Το Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Ύπνου Pittsburgh (Pittsburgh Sleep Evaluation Questionnaire)

Ο Δείκτης Ποιότητας Ύπνου (PSQI) είναι ένα επαρκώς αξιολογημένο εργαλείο για την εκτίμηση της ποιότητας και της ποσότητας του ύπνου.

Χρησιμοποιείται για την αναδρομική αξιολόγηση των συνηθειών ύπνου του ασθενούς κατά τη διάρκεια του προηγούμενου μήνα και αξιολογήθηκε για την περίοδο αυτή⁴⁸ καθώς και για διάστημα 2 εβδομάδων.¹⁴⁷ Το PSQI, στην αξιολογημένη έκδοσή του των 2 εβδομάδων, χρησιμοποιήθηκε σαν ένα επιπλέον εργαλείο αξιολόγησης στην Neurim IX, για να υποστηρίξει τα αποτελέσματα των μετρήσεων σύμφωνα με το LSEQ.

Ημερολόγιο

Το Ημερολόγιο Ύπνου είναι ένα εργαλείο αξιολόγησης του ύπνου που χρησιμοποιεί μια κατηγοριοποιημένη βαθμολογική κλίμακα. Τα εργαλεία αυτά είναι απλά, φιλικά στον χρήστη και εύκολα στη χρήση στη γενική ιατρική πρακτική, επιτρέποντας

την επανειλημμένη ακριβή δειγματοληψία για τον προσδιορισμό της ποιότητας του ύπνου με ενισχυμένη αξιοπιστία μετρήσεων.¹⁴⁸ Συνήθως, στην ιατρική πρακτική και στις κλινικές δοκιμές χρησιμοποιούνται βαθμολογικές κλίμακες τεσσάρων και πέντε βαθμών^{149,150} και είναι γενικά αποδεκτό ότι οποιαδήποτε αλλαγή παρατηρείται στον ασθενή στις κλίμακες αυτές είναι μετά βεβαιότητας κλινικά σημαντική.^{21,151} Το ημερολόγιο χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες Neurim I, VII και IX.

Ο Δείκτης Ποιότητας Ζωής WHO-5

Ο Δείκτης WHO-5 είναι ένα αξιολογημένο και ευαίσθητο εργαλείο για την εκτίμηση των αλλαγών στην ποιότητα ζωής των ασθενών.¹⁵² Το ερωτηματολόγιο αυτό χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη Neurim IX.

Neurim I – Μια πολύ-υπονογραφική Μελέτη¹²⁴

Εισήχθησαν σαράντα υγιείς άνδρες και γυναίκες ηλικίας 55 ετών και άνω που υπέφεραν από πρωτοπαθή αϋπνία, όπως ορίζεται σύμφωνα με τα κριτήρια DSM-IV. Ο σκοπός της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο αυτής μελέτης ήταν να διερευνηθεί η δράση του Circadin 2 mg στις υπονογραφικές, ημερήσιες, ψυχοκινητικές και νευρογνωσιακές παραμέτρους σε ηλικιωμένους εξωτερικούς ασθενείς με αϋπνία. Ο ύπνος αξιολογήθηκε με πολύ-υπονογραφία (υπονογραφικά αποτελέσματα), φασματογραφική ανάλυση ύπνου με ΗΕΓ κατά τη διάρκεια της νύκτας (λειτουργικά και ποσοτικά αποτελέσματα ύπνου στο ΗΕΓ) ακτιμετρία (Somnitor™), ΗΕΓ αφύπνισης, και ερωτηματολόγια ποιότητας ύπνου/αφύπνισης. Η εγρήγορση και οι γνωσιακές ικανότητες αξιολογήθηκαν με ψυχοκινητικές και νευρογνωσιακές δοκιμασίες που περιλαμβάνονται στο συνολικό πακέτο των ψυχοκινητικών δοκιμασιών της μεθόδου Leeds (εγρήγορση και αφύπνιση) και από το εργαλείο TEA (για την προσοχή).

Η μελέτη κατέδειξε ότι στο τέλος της θεραπείας των 3 εβδομάδων, το Circadin είχε σαφή επίδραση στις πολύ-υπονογραφικές παραμέτρους που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της επαγωγής του ύπνου. Η θανάουσα λειτουργία έναρξης ύπνου (sleep onset latency, SOL) βραχύνθηκε σημαντικά κατά 9 min κατά μέσο όρο ($p = 0,011$), που αποτελεί μέγεθος επίδρασης περίπου 50%. Η διάρκεια

της Περιόδου Εγρήγορης Πριν την Έναρξη του Ύπνου (Duration of Wake Prior Sleep Onset, DWAPSO) και του DWAPSO ως επί τοις εκατό του χρόνου που περνά κανείς κοιμισμένος (TSA) (DWAPSOP) μειώθηκαν κατά περίπου 50% με το Circadin σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή με τις αρχικές τιμές στην ίδια ομάδα ($p = 0,011$ και $p = 0,02$ αντιστοίχως). Επιπλέον, οι παράμετροι ύπνου παρατηρήθηκε ότι επανήλθαν στα αρχικά επίπεδα, όταν διεκόπη η θεραπεία με το δραστικό φάρμακο, χωρίς ενδείξεις σημαντικού φαινομένου υποτροπής (rebound) .

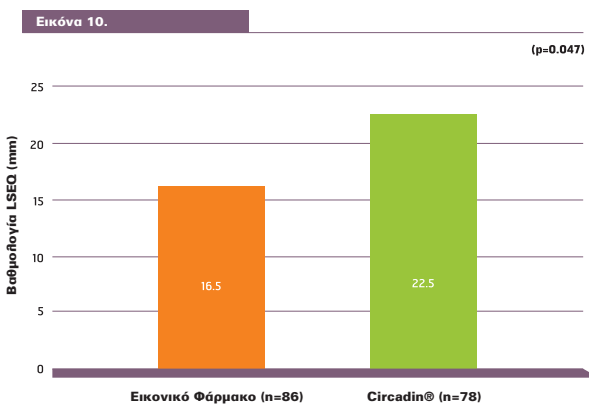
Στην εξέταση Critical Flicker fusion παρατηρήθηκαν σημαντικές δράσεις της θεραπείας με Circadin έναντι του εικονικού φαρμάκου τόσο στο τέλος της θεραπείας όσο και καθυστερημένα μετά τη διακοπή της. Επίσης παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση της θεραπείας στο συνολικό χρόνο αντίδρασης σε όλα τα στάδια της κλινικής δοκιμής.

Οι φασματογραφικές μετρήσεις στο ΗΕΓ κατά τη διάρκεια της νύκτας δεν κατέδειξαν καμία σημαντική αλλαγή στην αρχιτεκτονική του ύπνου κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη διάρκεια του ύπνου REM. Επομένως η αλλαγή της φασματογραφικής δραστηριότητας χαμηλής συχνότητας, που παρατηρείται συχνά με τα υπνωτικά φάρμακα, δεν παρατηρήθηκε με το Circadin. Κυρίως, όμως με το Circadin δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στη λειτουργική ικανότητα του ατόμου κατά τη διάρκεια της ημέρας, όπως εκείνες που παρατηρούνταν με τις βενζοδιαζεπίνες.

Η μελέτη αυτή κατέδειξε ότι η θεραπεία επί 3 εβδομάδες με το Circadin βελτιώνει σημαντικά τη λανθάνουσα κατάσταση ύπνου και δεν προκαλεί καμία αλλαγή στην λειτουργική ικανότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας όπως συμβαίνει με τις βενζοδιαζεπίνες. Αντιθέτως, μετά τη θεραπεία παρατηρήθηκαν κάποιες βελτιώσεις στις ψυχοκινητικές ιδιότητες κατά τη διάρκεια της ημέρας, κυρίως στο επίπεδο της εγρήγορης.¹²⁴

Neurim VII: Μία διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παράλληλων ομάδων για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Circadin 2 mg στην βελτίωση του ύπνου σε άτομα με αϋπνία ηλικίας > 55 ετών¹⁵³

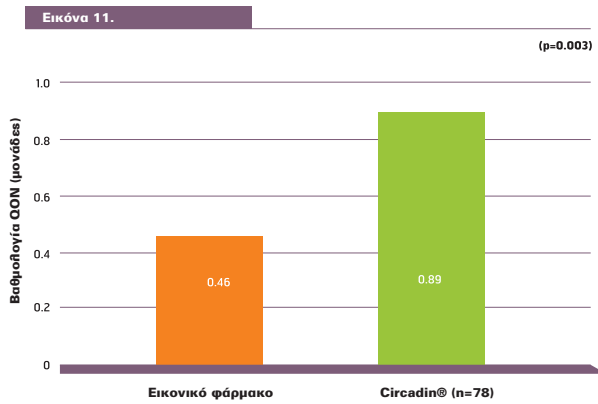
Η μελέτη σχεδιάστηκε για να εξεταστεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Circadin στην ποιότητα του ύπνου και στη συμπεριφορά κατά τη διάρκεια της ημέρας σε ενήλικες εξωτερικούς ασθενείς με αϋπνία ηλικίας 55 ετών και άνω. Στην δοκιμή εισήχθησαν 189 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 55 ετών και άνω που υπέφεραν από πρωτοπαθή αϋπνία όπως ορίζεται σύμφωνα με τα κριτήρια DSM-IV. Η κύρια παράμετρος έκβασης (LSEQ-QOS) κατέδειξε ότι το Circadin είχε σημαντική επίδραση στην ποιότητα του ύπνου, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p = 0,047$),



Επίδραση του Circadin στην ποιότητα του ύπνου (QOS)

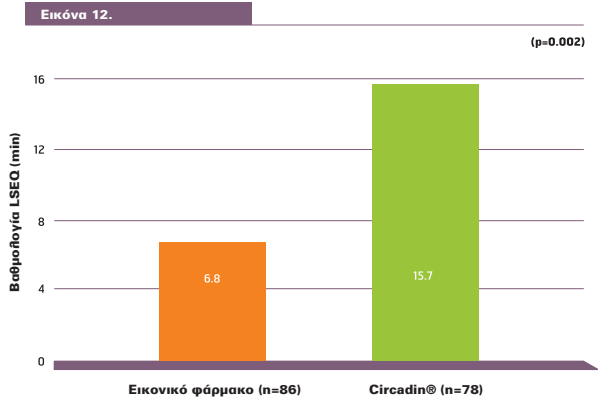
Circadin®

Η αποτελεσματικότητα του Circadin επίσης εκτιμήθηκε από την ημερολογιακή κάρτα που περιελάμβανε 5 κατηγοριοποιημένες κλίμακες που βαθμολογούσαν την ποιότητα του νυκτερινού ύπνου (Quality of Night, QON) για 3 συνεχόμενες νύκτες – αυτό αποτελούσε μία δευτερεύουσα παράμετρο της μελέτης. Με το Circadin παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά έναντι του εικονικού φαρμάκου ($p = 0,003$) στη βελτίωση της QON παρέχοντας περαιτέρω δεδομένα που υποστηρίζουν την κλινική αποτελεσματικότητα του προϊόντος (Εικόνα 11).



Η επίδραση του Circadin στην ποιότητα του νυκτερινού ύπνου (QON)

Η βελτίωση της ποιότητας του ύπνου κατά συνέπεια πρέπει να οδηγεί σε καλύτερη λειτουργική απόδοση κατά τη διάρκεια της ημέρας. Αυτό ορίζεται από το LSEQ ως: συμπεριφορά μετά την αφύπνιση (Behaviour Following Wakening, BFW). Στην παράμετρο αυτή παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά υπέρ του Circadin έναντι του εικονικού φαρμάκου ($p = 0,002$) (Εικόνα 12) κάτι που δείχνει ότι η σημαντική βελτίωση στην ποιότητα του ύπνου με το Circadin πράγματι ακολουθείται από σημαντική βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας κατά τη διάρκεια της ημέρας.



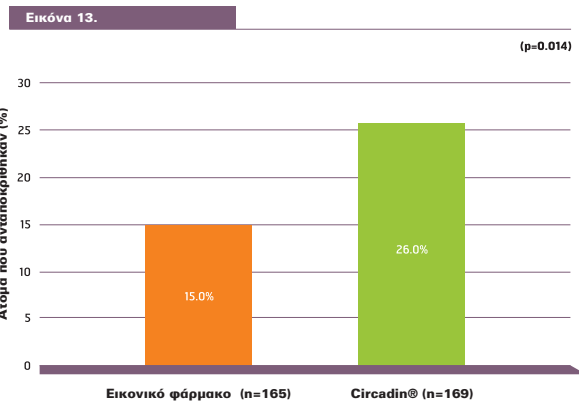
Επιδράσεις του Circadin στην Συμπεριφορά Μετά την Αφύπνιση (BFW)

Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή έδειξε ότι η θεραπεία επί 3 εβδομάδες με το Circadin βελτίωσε σημαντικά την ποιότητα του ύπνου σε ασθενείς με πρωτοπαθή αϋπνία ηλικίας 55 ετών και άνω. Παράλληλα, παρατηρήθηκαν επίσης ευνοϊκές επιδράσεις στην παράμετρο Συμπεριφοράς Μετά την Αφύπνιση (Behaviour Following Wakening). Μεταξύ των δύο παραμέτρων παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση κάτι που δείχνει ότι την βελτίωση στην ποιότητα του ύπνου ακολούθησε βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας κατά τη διάρκεια της ημέρας. Το προφίλ ασφαλείας του Circadin ήταν ευνοϊκό.¹⁵³

Neurim IX: Μία διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παράλληλων ομάδων για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Circadin 2 mg στη βελτίωση της ποιότητας του ύπνου σε ασθενείς με αϋπνία ηλικίας 55–80 ετών.¹⁵⁴

Στη μελέτη εισήχθησαν 523 ασθενείς με πρωτοπαθή αϋπνία ηλικίας 55 ετών και άνω. Από αυτούς, οι 334 ασθενείς ήταν κατάλληλοι για εισαγωγή σύμφωνα με το κριτήριο της κακής ποιότητας του ύπνου κατά την έναρξη, οι 169 περιελήφθησαν στην ομάδα του Circadin και οι 165 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η αποτελεσματικότητα του Circadin εκτιμήθηκε επί τη βάση κλινικών ευρημάτων.¹⁴⁶ Επομένως, ο κύριος σκοπός ήταν να συγκριθεί το ποσοστό των ατόμων που ανταποκρίθηκαν μεταξύ της ομάδας που ελάμβανε θεραπεία με Circadin και εκείνης που ελάμβανε εικονικό φάρμακο μέχρι το τέλος της θεραπευτικής περιόδου των 3 εβδομάδων. Σαν "ανταποκριθέντες στη θεραπεία" θεωρήθηκαν οι ασθενείς που παρουσίασαν βελτίωση κατά 10 mm ή περισσότερο και στις δύο

παραμέτρους QOS και BFW του LSEQ. Δευτερεύοντες σκοποί της μελέτης ήταν: Να εκτιμηθούν οι δράσεις του Circadin στην ποιότητα του ύπνου, στην λειτουργική ικανότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας, στο φανθάνοντα ύπνο και στις παραμέτρους ποιότητας ζωής όπως αξιολογούνται από τα ερωτηματολόγια LSEQ, PSQI, το Ημερολόγιο Ύπνου και το Δείκτη Ποιότητας Ζωής WHO-5. Σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στη κύρια παράμετρο μελέτης η οποία ορίστηκε σαν το % των ατόμων που ανταποκρίθηκαν με βελτίωση 10 mm ή περισσότερο και στις δύο παραμέτρους Leeds QOS και BFW. Το ποσοστό των ασθενών με βελτίωση στην ομάδα του Circadin ήταν περίπου το διπλάσιο απ' ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (λόγος πιθανοτήτων 1,97, $p = 0,014$).



Η Ποιότητα του Ύπνου και η Συμπεριφορά Μετά την Αφύπνιση, Άτομα που Ανταποκρίθηκαν – Circadin έναντι εικονικού φαρμάκου.

Circadin®

26

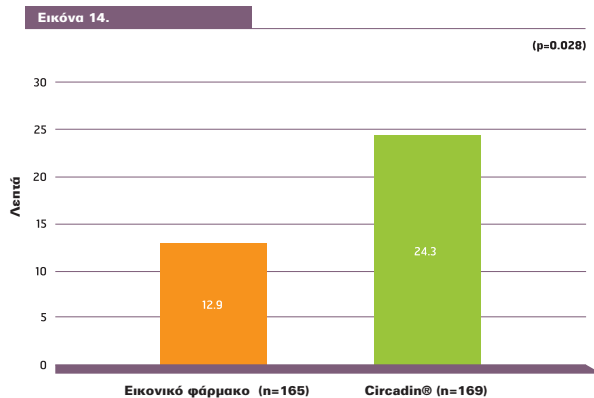
Επιπλέον, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην ποιότητα του ύπνου τόσο στις δύο παραμέτρους, δηλ. τόσο στις βαθμολογία QOS του ερωτηματολογίου LSEQ όσο και στη βαθμολογία για τη παράμετρο I (Ποιότητα Ύπνου) του ερωτηματολογίου Ύπνου Pittsburgh (Pittsburgh Sleep Questionnaire, PSQI) ($p = 0,014$, $p = 0,036$, αντιστοίχως) (Πίνακας 4). Και στα δύο, η ομάδα του Circadin είχε καλύτερη ποιότητα ύπνου απ' ό,τι η ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε για την παράμετρο Leeds BFW ($p = 0,038$), και η ομάδα του Circadin παρουσίασε μεγαλύτερη βελτίωση στην βαθμολογία Συμπεριφοράς Μετά την Αφύπνιση από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, η ομάδα του Circadin είχε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στην Βαθμολογία Ποιότητας Ζωής (WHO 5 Δείκτης Καλής Κατάστασης Υγείας) από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p = 0,034$).

Τομέας	Τελικό σημείο	Τιμή p
Ποιότητα ύπνου	Leeds QOS PSQI παράμετρος I	0,014 0,036
Λανθάνων ύπνος	Leeds GTS PSQI Ερώτημα 2	0,013 0,028
Λειτουργικότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας	Leeds BFW Δείκτης Καλής Κατάστασης WHO – 5	0,038 0,034

Πίνακας 4. Η ποιότητα του ύπνου, ο λανθάνων ύπνος και η λειτουργικότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας – Circadin έναντι εικονικού φαρμάκου

Σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στον λανθάνοντα ύπνο τόσο στο ερωτηματολόγιο LSQ στην παράμετρο επέλευσης ύπνου (getting to sleep, GTS) όσο και στο ερώτημα 2 του PSQI (λανθάνων ύπνος σε λεπτά) ($p = 0,013$, $p = 0,028$, αντιστοίχως). Και στα δύο, η ομάδα του Circadin είχε βραχύτερες περιόδους λανθάνοντα ύπνου από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι ασθενείς που έλαβαν Circadin ανέφεραν λανθάνοντα ύπνο ο οποίος βραχύνθηκε κατά 24,3 λεπτά έναντι 12,9 με το εικονικό φάρμακο. Ο λανθάνων ύπνος μειώνεται κατά περίπου 40% με το Circadin σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές στην ίδια ομάδα. Η μέση διαφορά στη βελτίω-

ση του λανθάνοντος ύπνου στην ομάδα του Circadin έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 8,8 λεπτά που συμφωνούσε με τα αποτελέσματα της δοκιμής με εργαστήρια ύπνου Neurin I (Εικόνα 14).¹⁵⁴



Μείωση του λανθάνοντος ύπνου σε λεπτά από την έναρξη – Circadin έναντι εικονικού φαρμάκου

Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε ουσιαστικά τα αποτελέσματα όλων των προηγούμενων κλινικών και κεντρικών μελετών δείχνοντας ευνοϊκές μεταβολές στην ποιότητα του ύπνου, το λανθάνοντα ύπνο και τη λειτουργικότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας σαν ανταπόκριση στη θεραπεία με το Circadin. Το σημαντικό υψηλότερο ποσοστό ατόμων που ανταποκρίθηκαν στην ομάδα του Circadin σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο εδραιώνει την κλινική σημασία των παρατηρούμενων δράσεων. Αποδείχθηκε ότι υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ της δράσης του Circadin στην αιπνία και της επακόλουθης λειτουργικής ικανότητας κατά τη διάρκεια της ημέρας με μία ανάλυση "ατόμων που ανταποκρίθηκαν σε σημαντικό βαθμό (significant responder)", που εστιάζεται σε άτομα που ανταποκρίθηκαν παρουσιάζοντας τουλάχιστον κατά 10 mm βελτίωση τόσο στην κλίμακα QOS όσο και στην BFW της LSEQ.

Το Circadin διαθέτει μια ανεξάρτητη θετική δράση στην ποιότητα του ύπνου, στον λανθάνοντα ύπνο και στη λειτουργική ικανότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας όπως προκύπτει από το κύριο εργαλείο μέτρησης, το LSEQ. Το εύρημα αυτό ενισχύθηκε από τα παρόμοια αποτελέσματα του PSQI. Επιπλέον, σημαντική βελτίωση στη λειτουργική ικανότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας προέκυψε από το WHO – 5, στο Δείκτη Καλής Κατάστασης Υγείας (well being index) (Πίνακας 4). Μέχρι σήμερα, δεν έχουν αναφερθεί βελτιώσεις στην πρωινή εγρή-

γορη με οποιοδήποτε φάρμακο για την αϋπνία. Τα αποτελέσματα αυτά από την κλινική δοκιμή Neurim IX¹⁵⁴ και τα αποτελέσματα των προηγούμενων κλινικών κεντρικών μελετών επιβεβαιώνουν ότι το Circadin είναι το πρώτο φάρμακο για την αϋπνία το οποίο έχει αποδειχθεί ότι παρέχει κλινικά στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην ποιότητα ύπνου και στον λανθάνοντα ύπνο, σε συνδυασμό με μία βελτίωση στην ημερήσια λειτουργική ικανότητα και στην ποιότητα ζωής. Επίσης δείχνει ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας για τους ασθενείς με αϋπνία ηλικίας 55 ετών και άνω.¹⁵⁴

Αθροιστική ανάλυση:

Τελικοί στόχοι αξιολόγησης των μελετών Neurim I, VII και IX¹²⁴

Σαν τελικός στόχος αξιολόγησης θεωρήθηκε το ποσοστό των ατόμων που ανταποκρίθηκε στη θεραπεία και περιλαμβάνει δύο κριτήρια – την ποιότητα του ύπνου και την επίδραση στην πρωινή εγρήγορση. Μόνο ασθενείς που είχαν κλινικά σημαντική βελτίωση¹⁴⁸ και στα δύο κριτήρια αυτά θεωρήθηκαν ως "άτομα που ανταποκρίθηκαν". Τα ισχυρά αυτά τελικά κριτήρια επετεύχθησαν και στις δύο κεντρικές δοκιμές, την Neurim VII και την Neurim IX. Το Circadin υπερέχει έναντι του εικονικού φαρμάκου στην πρόκληση κλινικά σημαντικής βελτίωσης τόσο της ποιότητας του ύπνου όσο και της πρωινής εγρήγορσης σε κάθε μία από τις κλινικές δοκιμές

επιβεβαίωσης φάσης III (Neurim VII και IX) καθώς και σε αθροιστική ανάλυση (pooled analysis) (Neurim I, VII και IX). Δεδομένου ότι οι αναλύσεις των ατόμων που ανταποκρίθηκαν σχετίζονται, εξ ορισμού, με κλινικά σημαντικές βελτιώσεις, η υπεροχή του Circadin έναντι του εικονικού φαρμάκου στην ταυτόχρονη βελτίωση της ποιότητας του ύπνου και της πρωινής εγρήγορσης δεν είναι μόνο στατιστικά σημαντική αλλά επίσης και κλινικά σημαντική.¹²⁴

Αποτελεσματικότητα του Circadin σε σύγκριση με τα υπνωτικά ρύθμισης του GABA-A
Μία κατ' ευθείαν σύγκριση της δράσης του Circadin στη βελτίωση του ύπνου έναντι της ζοπικλόνης κατέδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα για το Circadin και τη ζοπικλόνη στην επαγωγή του ύπνου.¹²⁷ Τα δεδομένα αυτά είναι συμβατά με εκείνα που ελήφθησαν σε αντικειμενικές (Neurim I) και υποκειμενικές (Neurim IX) μελέτες και δείχνουν ότι οι δράσεις αυτές είναι του ίδιου μεγέθους με εκείνες των σημερινών μη βενζοδιαζεπινούχων υπνωτικών.

Θεραπεία	Λανθάνων ύπνος (min)	P έναντι εικονικού φαρμάκου
Εικονικό φάρμακο	12,3	
Circadin 2 mg	7,3	<0,01
Ζοπικλόνη 5 mg	6,7	<0,003

Μελέτη	Neurim VII		Neurim IX		Αθροιστική ανάλυση (Neurim I, VII, IX)	
	Εικονικό φάρμακο	Circadin	Εικονικό φάρμακο	Circadin	Εικονικό φάρμακο	Circadin
N	88	77	164	168	272	265
Αριθμός (%) ατόμων που ανταποκρίθηκαν	24 (27%)	36 (47%)	25 (15%)	44 (26%)	51(18.7%)	86(32.4%)
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο	20%		11%		14%	
Λόγος πιθανοτήτων-Odds ratio	2,39		1,97		2.08	
Τιμή p	0,0095		0,014		0.0003	

Πίνακας 5. Περίληψη της ανάλυσης του ποσοστού ατόμων που ανταποκρίθηκαν με το Circadin έναντι του εικονικού φαρμάκου στην Ποιότητα του Ύπνου (QOS) και τη Συμπεριφορά Μετά την Αφύπνιση (BFW).

Κλινική αποτελεσματικότητα του Circadin – περίληψη

Συνοπτικά, ενώ οι επιπτώσεις στην υγεία, τη λειτουργική ικανότητα και την ποιότητα της ζωής αποτελούν κύρια χαρακτηριστικά της αϋπνίας, η θεραπεία της αϋπνίας μέχρι σήμερα έχει αντιμετωπίσει μόνο τα προβλήματα επαγωγής και διατήρησης του ύπνου. Η χορήγηση του Circadin γίνεται ικανοποιητικά ανεκτά, βελτιώνει την αναφερόμενη από τους ασθενείς ποιότητα του ύπνου και αυξάνει την πρωινή εγρήγορση στον πληθυσμό ασθενών με αϋπνία ηλικίας 55 ετών και άνω υποδηλώνοντας την ενίσχυση της ιδιότητας που έχει ο ύπνος να επιφέρει αποκατάσταση των λειτουργιών του οργανισμού. Δεν υπάρχουν δεδομένα φαινομένου υποτροπής της αϋπνίας ή συνδρόμου στέρησης όταν διακόπτεται η θεραπεία. Επιπλέον, το Circadin έχει κλινικά σημαντικές δράσεις στον λανθάνοντα ύπνο (τόσο αντικειμενικά όσο και υποκειμενικά) και βελτιώνει την ποιότητα ζωής (γεγονός που αναδεικνύει περαιτέρω την κλινική σημασία των θετικών του επιδράσεων στην πρωινή εγρήγορση).

Circadin®

30

Ασφάλεια

Συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε όλες τις κλινικές δοκιμές, το προφίλ ασφαλείας του Circadin ήταν ευνοϊκό και το Circadin ήταν καλώς ανεκτό. Σε κλινικές δοκιμές όπου συνολικά 1.361 ασθενείς έλαβαν Circadin και 1.247 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο, το 37,0% των ασθενών που έλαβαν Circadin ανέφεραν μία ανεπιθύμητη αντίδραση σε σύγκριση με το 31,8% εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Συγκρίνοντας το ποσοστό των ασθενών με ανεπιθύμητες ενέργειες ανά 100 εβδομάδες ασθενών, το ποσοστό ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο για το Circadin έναντι του εικονικού φαρμάκου (3,17 – Circadin έναντι 8,21 – εικονικό φάρμακο, $p < 0,001$). Οι συχνότερες ανεπιθύμητες

αντιδράσεις ήταν κεφαλαλγία, φαρυγγίτιδα, άλγος στη μέση, αδυναμία, οι οποίες ήταν συχνές ($> 1/100$ έως $< 1/10$), τόσο με το Circadin όσο και με το εικονικό φάρμακο.

Στον Πίνακα 7 παρατίθενται συνοπτικά οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στις κλινικές δοκιμές. Συνολικά το 6,9% των ασθενών που έλαβαν Circadin ανέφεραν ανεπιθύμητη αντίδραση, σε σύγκριση με το 5,9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Παρακάτω αναφέρονται μόνο εκείνες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ισοδύναμο ή υψηλότερο ποσοστό από το εικονικό φάρμακο.¹²⁵

Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με μειούμενο βαθμό βαρύτητας.



Κατηγορία συστήματος οργάνων	Πολύ συχνές $\geq 1/10$	Συχνές $\geq 1/100$ έως $<1/10$	Μη συχνές $\geq 1/1.000$ έως $<1/100$	Σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις				Έρπης ζωστήρας
Αίμα και λέμφος				Λευκοπενία, θρομβοκυτταροπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της διατροφής				Υπερτριγλυκεριδαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές			Ευερεθιστότητα, νευρικότητα, ανησυχία, αϋπνία, μη φυσιολογικά όνειρα	Αλλαγή της διάθεσης, επιθετικότητα, διέγερση, κλάμα, πρόωπη αφύπνιση το πρωί, αυξημένη λίμπιντο
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			Ημικρανία, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, ζάλη, υπνηλία	Μείωση της μνήμης, διαταραχές της προσοχής, κακή ποιότητα ύπνου
Οφθαλμικές διαταραχές				Μείωση της οπτικής οξύτητας, θάμβος όρασης, αύξηση δακρύρροιας
Διαταραχές ώτων και λαβυρίνθου				Ίλιγγος θέσης
Αγγειακές διαταραχές				Εξάψεις
Γαστρεντερικές διαταραχές			Κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία	Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος, γαστρεντερική δυσφορία, έμετος, μη φυσιολογικοί ήχοι από το έντερο, μετεωρισμός, υπερέκκριση σιέλου, δυσσομία του στόματος
Ηπατοχολικές διαταραχές			Υπερχολερυθριναιμία	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα, διαταραχές των ηπατικών λειτουργιών, διαταραχή των εργαστηριακών εξετάσεων
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Υπερίδρωση	Έκζεμα, ερύθημα, κνησμός, εξάνθημα, κνησμός, ξηροδερμία, διαταραχή των ονύχων, νυκτερινές επιδρώσεις
Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές του συνδετικού ιστού				Μυϊκές κράμπες, πόνος στον αυχένα
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και των μαστών				Πριαπισμός
Γενικές διαταραχές και διαταραχές στο σημείο χορήγησης			Αδυναμία	Κόπωση
Εξετάσεις			Αύξηση του βάρους	

Πίνακας 7

Circadin®

32

Υπερδοσολογία

Δεν έχει αναφερθεί περιστατικό υπερδοσολογίας. Το Circadin έχει χορηγηθεί σε ημερήσιες δόσεις 5 mg σε κλινικές δοκιμές διάρκειας άνω των 12 μηνών χωρίς σημαντικές μεταβολές στον χαρακτήρα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν. Στην βιβλιογραφία έχει αναφερθεί η χορήγηση ημερήσιων δόσεων μέχρι 300 mg μελατονίνης χωρίς πρόκληση κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων.¹²⁵

Αν παρατηρηθεί υπερδοσολογία, αναμένεται να εμφανισθεί υπνηλία. Η κάθαρση της δραστικής ουσίας αναμένεται εντός 12 ωρών μετά την κατάποση. Δεν απαιτείται ιδιαίτερη θεραπεία.

Διακοπή και εξάρτηση

Συχνά, η χρήση των υπνωτικών συσχετίζεται με τον κίνδυνο εξάρτησης και φαινομένου υποτροπής.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ Δεν προέκυψαν δεδομένα λόγω διακοπής ή εξάρτησης από τις μεμονωμένες κλινικές μελέτες και τα αθροιστικά δεδομένα από κλινικές δοκιμές με το Circadin ακόμα και μετά παρατεταμένα χρονικά διαστήματα χρήσης. Το Circadin δεν προκαλεί φαινόμενα υποτροπής στις παραμέτρους ύπνου.

Ψυχοκινητική επίδοση, ικανότητες οδήγησης και μνήμης

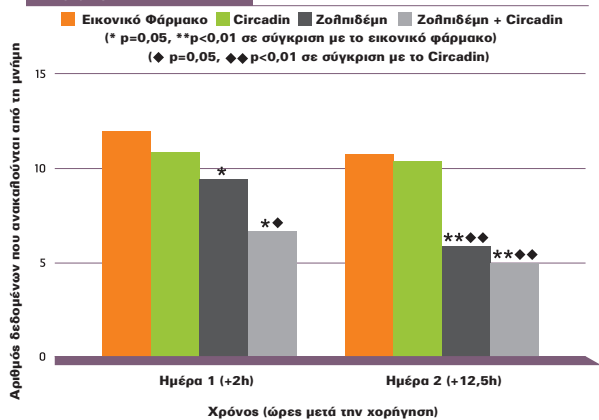
Μετά από 3 εβδομάδες χορήγησης του Circadin σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο όχι μόνο δεν παρατηρήθηκε επιβάρυνση αλλά αντιθέτως παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην ψυχοκινητική επίδοση και στην πρωινή εγρήγορση σε ασθενείς με αϋπνία ηλικίας 55 ετών και άνω.¹²⁴

Οι επιδράσεις κλινικών δόσεων του Circadin, της zoλπιδέμης και του συνδυασμού τους στις ψυχοκινητικές λειτουργίες, στην ανάκληση αναμνήσεων και στις ικανότητες οδήγησης αξιολογήθηκαν σε υγιείς εθελοντές ηλικίας 55 ετών και άνω.¹⁵⁸

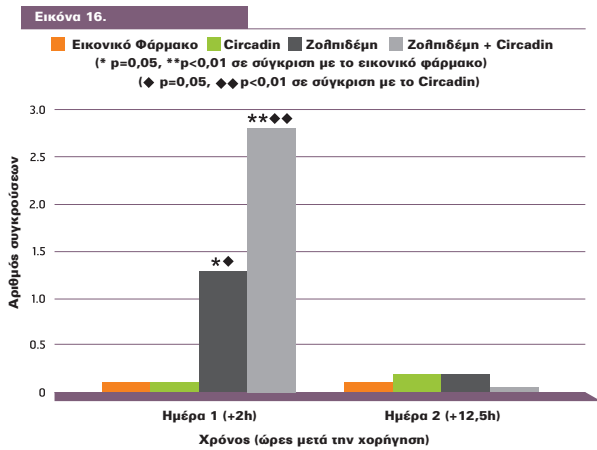
Αξιολογήθηκαν οι ψυχοκινητικές λειτουργίες με διεξαγωγή τεστ αντίδρασης, εξέταση της εγρήγορσης και του συντονισμού, της επίδοσης στην οδήγηση και ΗΕΓ σε κατάσταση εγρήγορσης. Το Circadin δεν είχε καμμία επίδραση στις ψυχοκινη-

τικές λειτουργίες ή στις ικανότητες οδήγησης οποιαδήποτε χρονική περίοδο μετά την χορήγηση. Η zoλπιδέμη προκάλεσε μειώσεις στην ψυχοκινητική επίδοση και στην επίδοση οδήγησης 1 ώρα και 4 ώρες μετά τη χορήγηση που ήταν ακόμα πιο έντονες όταν υπήρχε συγχορήγηση με το Circadin. Το Circadin δεν είχε αμνησιακή δράση, ενώ με τη zoλπιδέμη παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της πρώιμης ανάκλησης αναμνήσεων. Η μείωση στην ανάκληση αναμνήσεων μετά την χορήγηση zoλπιδέμης ήταν ακόμα εντονότερη την επόμενη ημέρα. Αξίζει να σημειωθεί ότι επί συγχορήγησης, το Circadin επιδεινώνει τις δράσεις της zoλπιδέμης, εκτός από τις δράσεις στη μνήμη της επόμενης ημέρας. Αξίζει, επίσης, να σημειωθεί ότι η επιβάρυνση της μνήμης την επόμενη ημέρα που παρατηρείται με τη zoλπιδέμη σε μονοθεραπεία δεν επιδεινώθηκε από τη συγχορήγηση του Circadin (Εικόνες 15-17).

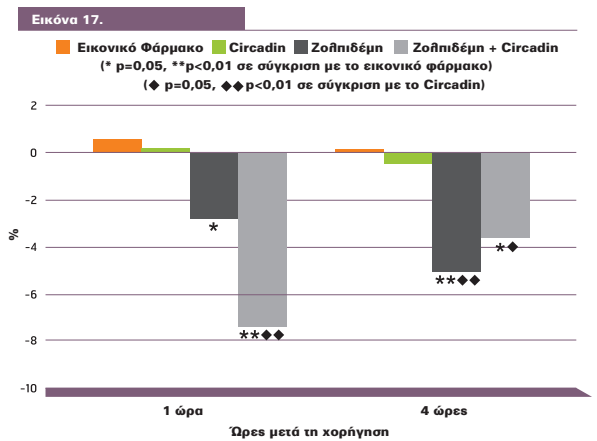
Εικόνα 15.



Μνήμη: Αριθμός δεδομένων που ανακλήθηκαν από τη μνήμη ως συνάρτηση της θεραπείας.¹⁵⁸



Επίδοση στην οδήγηση: Αριθμός συγκρούσεων σε προσομοίωση οδήγησης.



Δοκιμασία εγρήγορσης με ψηφία: % σωστού εντοπισμού¹⁵⁸

Αρχιτεκτονική του ύπνου και φασματογραφικές ιδιότητες

Ένα άλλο σημαντικό χαρακτηριστικό που προέκυψε σε μελέτη σε εργαστήριο ύπνου Neurim I είναι ότι, αντίθετα από τα βενζοδιαζεπινούχα και μη βενζοδιαζεπινούχα υπνωτικά, οι επιδράσεις του Circadin στην προαγωγή του ύπνου δε συσχετίζοντο με μεταβολές στην αρχιτεκτονική του ύπνου (REM και NREM ύπνος, φασματογραφικές ιδιότητες ΗΕΓ), επιτρέποντας έτσι ένα φυσιολογικό πρότυπο ύπνου.^{124,125}

Αξίζει να σημειωθεί ότι το Circadin δεν κατέστειλε τον ύπνο REM κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αμέσως μετά την διακοπή (διακοπή 1) ή 3 εβδομάδες αργότερα (διακοπή 2) πράγμα που συμφωνεί με την έλλειψη δυσμενών αμνησιακών δράσεων του φαρμάκου αυτού.^{124,125}

Συμπεράσματα σχετικά με τις ωφέλειες και τους κινδύνους

Η μελατονίνη είναι ένας φυσιολογικός ρυθμιστής του ύπνου. Το Circadin 2 mg, ένα σκεύασμα παρατεταμένης αποδέσμευσης με καθαρή μελατονίνη, είναι το πρώτο φάρμακο για την αϋπνία που έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί στατιστικά σημαντική και κλινικά σημαντική βελτίωση στην ποιότητα του ύπνου, την πρωινή εγρήγορση και τη λειτουργική ικανότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας – και κατά συνέπεια την ποιότητα ζωής. Επιπλέον, το Circadin έχει σημαντική δράση στην έναρξη του λανθάνοντος ύπνου, που είναι συγκρίσιμη με εκείνη ορισμένων υπνωτικών που κυκλοφορούν στην αγορά. Το Circadin επιτρέπει την επέλευση του ύπνου με φυσιολογική αρχιτεκτονική του ύπνου (ΗΕΓικό φάσμα) και δομή (ύπνος REM/NREM) και δεν προκύπτουν δεδομένα για ενδεχόμενο κίνδυνο κατάχρησης ή εξάρτησης. Επιπλέον δε συνοδεύεται από επιπτώσεις λόγω διακοπής, επιπτώσεις της επόμενης ημέρας (hangover), φαινόμενα υποτροπής, ή μείωση της μνήμη, τις γνωσιακές ικανότητες και την εγρήγορση κατά τη διάρκεια της ημέρας. Επιπλέον το προφίλ ασφαλείας του Circadin είναι ιδιαίτερα ευνοϊκό.

Το Circadin 2 mg, ένα σκεύασμα μελατονίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι το πρώτο φάρμακο που έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει σημαντικά την πρωινή εγρήγορση σε ασθενείς με πρωτοπαθή αϋπνία ηλικίας 55 ετών και άνω.

Η θεραπεία αυτή ικανοποιεί αποτελεσματικά μία ανεκπλήρωτη ιατρική ανάγκη – τον ύπνο που δεν οδηγεί σε αποκατάσταση – που είναι ιδιαίτερα σημαντική για ενήλικες ηλικίας 55 ετών και άνω οι οποίοι υποφέρουν από πρωτοπαθή αϋπνία.

Συμπεράσματα

- Παράπονα για ανεπαρκή ποιότητα του ύπνου, επί απουσίας οποιωνδήποτε προβλημάτων σχετιζομένων με την ποσότητα αυτού (με αντικειμενική ή υποκειμενική αξιολόγηση του λανθάνοντα ύπνου και των δυσκολιών στην διατήρησής του) επαρκούν για να ικανοποιηθούν τα κριτήρια για τη διάγνωση της πρωτοπαθούς αϋπνίας (DSM-IV) ή τη μη οργανική αϋπνία (ICD10). Έχει αποδειχθεί ότι η μέση ποιότητα ύπνου, και όχι η ποσότητα, σχετίζεται περισσότερο με την υγεία και επηρεάζει την ισορροπία και την ικανοποίηση από τη ζωή.⁵⁰
- Τα άτομα με αϋπνία ανησυχούν για τις αρνητικές επιδράσεις που έχει η διαταραχή του ύπνου στις ψυχοκοινωνικές, φυσικές και επαγγελματικές λειτουργίες. Αυτές κυρίως χαρακτηρίζονται από κόπωση / λήθαργο, διαταραχές της διάθεσης, γνωσιακή ανεπάρκεια και μειωμένη κινητικότητα, κοινωνική δυσλειτουργία και μη ειδικές σωματικές παθήσεις.¹⁵⁹
- Η ποιότητα του ύπνου έχει συγκεντρώσει πρόσφατα ιδιαίτερη προσοχή στα πλαίσια της αξιολόγησης του ανθρώπινου ύπνου. Η πρόσφατη συμφωνία μεταξύ ειδικών είναι ότι ο ύπνος που δεν οδηγεί σε αποκατάσταση είναι το κύριο σύνδρομο που χαρακτηρίζει τη διαγνωστική και θεραπευτική διαδικασία σε ασθενείς με διαταραχές ύπνου. Επομένως ο ύπνος που δεν οδηγεί σε αποκατάσταση και ο ύπνος κακής ποιότητας αποτελούν το κύριο συστατικό του προβλήματος της αϋπνίας που αποτελεί αυτό καθ'εαυτό το πιο σύνηθες παράπονο. Κατά συνέπεια και εξ ορισμού, η αντιμετώπιση της αϋπνίας πρέπει, να βελτιώνει την λειτουργική ικανότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας (κριτήρια DSM-IV, ICD-10).
- Μέχρι σήμερα, δεν κυκλοφορούσαν φάρμακα στην αγορά που να αντιμετωπίζουν το πρόβλημα του ύπνου που δεν οδηγεί σε αποκατάσταση.
- Σήμερα υπάρχουν υπνωτικά που αντιμετωπίζουν την αϋπνία που σχετίζεται με ποσοτικά προβλήματα ύπνου (μεγαλύτερη ποσότητα λανθάνοντος ύπνου, και λιγότερο συχνά, διατήρηση του ύπνου). Η χρήση τους συχνά σχετίζεται με σημαντική επιβάρυνση κατά τη διάρκεια της ημέρας: ατυχήματα, φαινόμενα υποτροπής, εξάρτηση, νευροψυχιατρικές αντιδράσεις όπως είναι εχθρικότητα και κατάθλιψη και διαταραχές ανακάλυψης στη μνήμη.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷
- Το Circadin είναι το πρώτο φάρμακο για την αϋπνία το οποίο αντιμετωπίζει αποτελεσματικά την ανεκλήρωτη αυτή ιατρική ανάγκη βελτιώνοντας όχι μόνο τον λανθάνοντα ύπνο αλλά επίσης και την ποιότητα ύπνου και επομένως την εγρήγορση κατά τη διάρκεια της ημέρας και τις ψυχοκινητικές επιδόσεις. Η αποτελεσματικότητα του Circadin εκπορεύεται από τη φυσιολογική λειτουργία του δραστικού συστατικού του, της μελατονίνης, στην επαγωγή του ύπνου και στη ρύθμιση των κερκάρδιων ρυθμών, συμπεριλαμβανομένου του κύκλου ύπνου-αφύπνισης.
- Η κλινική σημασία του φαρμάκου αναφορικά με την βελτίωση της ποιότητας του ύπνου και της πρωινής εγρήγορσης, προκύπτει από το υψηλότερο ποσοστό ατόμων που ανταποκρίθηκαν (10 mm μεταβολή τόσο στην QOS όσο και στην BFW) στο Circadin σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αντίστοιχες θεραπείες ($p = 0,0003$, λόγος πιθανοτήτων(odds-ratio) για το Circadin έναντι του εικονικού φαρμάκου = 2,08) όπως προκύπτει από τις κεντρικές κλινικές δοκιμές με το Circadin.
- Το Circadin βελτίωσε σημαντικά τόσο την ποιότητα του ύπνου όσο και την ημερήσια λειτουργικότητα στο ερωτηματολόγιο LSEQ. Το εύρημα αυτό έχει υποστηριχθεί από παρόμοια αποτελέσματα από το ερωτηματολόγιο PSQI. Επιπλέον, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής στον δείκτη καλής κατάστασης υγείας WHO – 5.
- Η δράση του Circadin στον λανθάνοντα ύπνο (σε λεπτά) έχει αξιολογηθεί αντικειμενικά και υποκειμενικά σε κεντρικές κλινικές δοκιμές. Το Circadin έχει αποδειχθεί ότι βραχύνει τον λανθάνοντα ύπνο κατά 8,8 λεπτά, σε σύγκριση

με το εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς με πρωτοπαθή αϋπνία, η οποία χαρακτηρίζεται σαν ύπνος κακής ποιότητας. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με την μείωση της διάρκειας του λανθάνοντος ύπνου κατά 9 λεπτά που επιτυγχάνεται με το Circadin σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, όπως παρατηρήθηκε στο εργαστήριο ύπνου στη μελέτη Neurim I. Η άμεσος σύγκριση της επαγωγικής δράσης στον ύπνο του Circadin και της μη βενζοδιαζεπινούχου ζοπικλόνης, καταδεικνύουν ότι τα δύο έχουν παρόμοια ισχύ στην μείωση της διάρκειας του λανθάνοντος ύπνου.

- Βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι η μελατονίνη σαν ουσία που παράγεται στον οργανισμό μας φυσικά μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια και εξωγενώς. Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με το Circadin, δεν έχουν προκύψει ιδιαίτερα προβλήματα όσον αφορά την ασφάλειά του. Επίσης από τα μακροχρόνια δεδομένα ασφάλειας του Circadin δεν έχουν προκύψει προβλήματα που σχετίζονται με την ασφαλή χορηγησή του.
- Κατά την ανάπτυξη ενός υπνωτικού φαρμάκου απαιτείται η αξιολόγηση της υπολειπόμενης ψυχοκινητικής και γνωσιακής επιβάρυνσης. Το Circadin δεν συσχετίζεται με επιβάρυνση του τύπου αυτού. Αντιθέτως, το Circadin έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την λειτουργική ικανότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας τόσο υποκειμενικά όσο και αντικειμενικά. Αυτό σχετίζεται κατά πάσα πιθανότητα με τη βελτίωση της ποιότητας του ύπνου.
- Με το Circadin δεν έχουν προκύψει δεδομένα κατάχρησης και/ή εξάρτησης. Η χορήγηση Circadin δε συνοδεύεται από επιπτώσεις λόγω διακοπής (withdrawal), δυσάρεστα συμπτώματα της επόμενης ημέρας (hangover), φαινόμενα υποτροπής (rebound), μείωση της μνήμης, και των γνωσιακών ικανοτήτων, της εγρήγορσης κατά τη διάρκεια της ημέρας ή της δομής του ύπνου. Αυτά θεωρούνται ότι είναι ιδιαίτερα σημαντικά για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

Ενδείξεις και Δοσολογία

Το Circadin ενδείκνυται σαν μονοθεραπεία για βραχυπρόθεσμη θεραπευτική αγωγή στην πρωτοπαθή αϋπνία που χαρακτηρίζεται από ύπνο πτωχής ποιότητας σε ασθενείς ηλικίας 55 ετών ή άνω.

Από του στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

Η συνιστώμενη δόση είναι 2 mg μία φορά την ημέρα, 1-2 ώρες πριν την βραδινή κατάκλιση μετά το φαγητό. Η δοσολογία αυτή πρέπει να συνεχιστεί επί 3 εβδομάδες προκειμένου να παρατηρηθεί η μέγιστη ωφέλεια.¹²⁵

Αν και κάποιες από τις θετικές δράσεις του Circadin μπορούν να παρατηρηθούν μετά από και λίγες μόνο ημέρες χορήγησης, εν τούτοις η πλήρης δράση του φαρμάκου αναμένεται να εμφανισθεί μετά από την πάροδο κάποιων ημερών από την έναρξη της θεραπείας. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στην ανάγκη αποκατάστασης των υποδοχέων της μελατονίνης και της αποκατάστασης του συστήματος του εσωτερικού βιολογικού ρολογιού. Η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί και για τις 3 εβδομάδες προκειμένου ο ασθενής να αποκομίσει τη μέγιστη ωφέλεια.

Περίληψη των Χαρακτηριστικών

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Circadin 2 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 2 mg μελατονίνης.

Έκδοχα: κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 80 mg μονοϋδρικής λακτόζης. Για πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Λευκά ως υπόλευκα, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Circadin ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη βραχυχρόνια θεραπεία της πρωτοπαθούς αιπνίας η οποία χαρακτηρίζεται από κακής ποιότητας ύπνο σε ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται αμάσητα.

Η συνιστώμενη δόση είναι 2 mg μία φορά την ημέρα 1-2 ώρες πριν την βραδινή κατάκλιση και μετά το φαγητό. Η δοσολογία αυτή πρέπει να συνεχιστεί επί 3 εβδομάδες.

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ

Το Circadin δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών καθώς υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά του.

ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η δράση σε οποιοδήποτε στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας στη φαρμακοκινητική της μελατονίνης δεν έχει μελετηθεί. Απαιτείται προσοχή όταν η μελατονίνη χορηγείται στους ασθενείς αυτούς.

ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χρήση του Circadin σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Τα δημοσιευμένα δεδομένα καταδεικνύουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα ενδογενούς μελατονίνης κατά τη διάρκεια της ημέρας εξαιτίας της μειωμένης απέκκρισης σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Επομένως, το Circadin δε συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο δραστικό συστατικό ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις για τη χρήση

Το Circadin μπορεί να προκαλέσει υπνηλία. Επομένως το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή αν οι δράσεις της υπνηλίας είναι πιθανόν να συσχετίζονται με κίνδυνο για την ασφάλεια. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα όσον αφορά τη χρήση του Circadin από άτομα με αυτοάνοσα νοσήματα. Επομένως το Circadin δε συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στην γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτόζης LAPP ή δυσασπορόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο αυτό.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις.

- Η μελατονίνη έχει παρατηρηθεί ότι επάγει το CYP3A *in vitro* σε υψηλότερες από τις θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Η κλινική σημασία του ευρήματος αυτού δεν είναι γνωστή. Αν παρατηρηθεί επαγωγή, αυτή μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των συγχρηγούμενων φαρμάκων.
- Η μελατονίνη δεν επάγει τα ένζυμα CYP1A *in vitro* σε υψηλότερες από τις θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Επομένως, δεν είναι πιθανόν οι αλληλεπιδράσεις που τυχόν παρατηρηθούν μεταξύ της μελατονίνης και άλλων δραστικών ουσιών εξαιτίας της επίδρασης της μελατονίνης στα ένζυμα CYP1A δεν είναι πιθανόν να είναι σημαντικές.
- Στον μεταβολισμό της μελατονίνης μεσοσταθών κυρίως τα ένζυμα CYP1A. Επομένως, είναι πιθανή η εκδήλωση αλληλεπιδράσεων μεταξύ της μελατονίνης και άλλων δραστικών συστατικών εξαιτίας της επίδρασης στα ένζυμα CYP1A.
- Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φλουβοξαμίνη, η οποία αυξάνει τα επίπεδα της μελατονίνης (κατά 17 φορές περισσότερο από την AUC και 12 φορές περισσότερο από την C_{max} στον ορό) ξεκινώντας τον μεταβολισμό της με τα ισόενζυμα του ηπατικού κυτοχρώματος P450

του Προϊόντος

(CYP) CYP1A2 και CYP2C19. Ο συνδυασμός πρέπει να αποφεύγεται.

- Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν 5- ή 8- μεθοξυψοραθίνη (5 και 8- MOP), η οποία αυξάνει τα επίπεδα μελατονίνης αναστέλλοντας τον μεταβολισμό της.
- Το κάπνισμα τσιγάρου μπορεί να μειώσει τα επίπεδα μελατονίνης εξαιτίας της επαγωγής του σε CYP1A2.
- Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν οιστρογόνα (π.χ. αντισυλληπτικά ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης), που αυξάνουν τα επίπεδα μελατονίνης αναστέλλοντας τον μεταβολισμό μέσω των CYP1A1 και CYP1A2.
- Οι αναστολές του CYP1A2 όπως είναι οι κινολόνες μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη έκθεση στη μελατονίνη.
- Οι επαγωγείς του CYP1A2 όπως είναι η καρμαμαζεπίνη και η ριφαμπικίνη μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένες συγκεντρώσεις της μελατονίνης στο πλάσμα.
- Υπάρχει μεγάλος όγκος δεδομένων στη βιβλιογραφία όσον αφορά τη δράση των αδρενεργικών αγωνιστών / ανταγωνιστών των οπιοειδών, των αντικαταθλιπτικών φαρμακευτικών προϊόντων, των αναστολέων της προσταγλανδίνης, των βενζοδιαζεπινών, της τρυπτοφάνης και του αλκοόλ στην ενδογενή έκκριση μελατονίνης. Το εάν οι δραστηκές αυτές ουσίες διαταράσσουν τη δυναμική ή τις κινητικές δράσεις του Circadin ή αντιστρόφως, δεν έχει μελετηθεί.

ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

- Το αλκοόλ δεν πρέπει να λαμβάνεται με το Circadin επειδή μειώνει την αποτελεσματικότητα του Circadin στον ύπνο.
- Το Circadin μπορεί να ενισχύσει τις κατασταλτικές ιδιότητες των βενζοδιαζεπινούχων και των μη βενζοδιαζεπινούχων υπνωτικών όπως είναι η ζαλεπόνη, η ζοηπιδέμη και η ζοπικλόνη. Σε μία κλινική δοκιμή, παρατηρήθηκαν σαφή δεδομένα σχετικά με την παροδική φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ του Circadin και της ζοηπιδέμης μία ώρα μετά την συγχορήγηση. Η ταυτόχρονη χορήγηση οδήγησε σε αυξημένη επιβάρυνση

της προσοχής, της μνήμης και του συντονισμού σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ζοηπιδέμη.

- Το Circadin έχει συγχορηγηθεί σε μελέτες με την θειοριδαζίνη και την ιμιπραμίνη, δραστηκές ουσίες που επηρεάζουν το κεντρικό νευρικό σύστημα. Σε καμία απ' αυτές τις περιπτώσεις δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις. Ωστόσο, η συγχορήγηση του Circadin οδήγησε σε αυξημένη αίσθηση πρεμίας και δυσκολία στην εκτέλεση των δεξιοτήτων σε σύγκριση με την μονοθεραπεία με ιμιπραμίνη και σε αυξημένη αίσθηση έλλειψης διαύγειας ("muzzy-headedness") σε σύγκριση με την μονοθεραπεία με θειοριδαζίνη.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σε σχέση με την έκθεση κυήσεων στη μελατονίνη. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν δείχνουν άμεση ή έμμεση επιβλαβή δράση όσον αφορά την κύηση, την ανάπτυξη του εμβρύου πριν και μετά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, τον τοκετό, ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεδομένης της έλλειψης κλινικών δεδομένων, η χρήση σε εγκύους γυναίκες και σε γυναίκες οι οποίες σκοπεύουν να μείνουν έγκυοι δεν συνιστάται.

Η ενδογενής μελατονίνη εντοπίστηκε στο ανθρώπινο μητρικό γάλα και επομένως και η εξωγενής μελατονίνη εκκρίνεται κατά πάσα πιθανότητα στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Υπάρχουν δεδομένα σε μοντέλα πειραματόζωων όπως είναι τα τρωκτικά, τα αιγοπρόβατα και τα πρωτόζωα που δείχνουν ότι παρατηρείται μεταβίβαση της μελατονίνης από τη μητέρα στο έμβρυο μέσω του πηλακούντα ή του γάλακτος. Επομένως η γαλουχία δεν συνιστάται σε γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία με μελατονίνη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Circadin ασκεί μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών. Το Circadin μπορεί να προκαλέσει υπνηλία, επομένως το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή αν η επίδραση της υπνηλίας είναι πιθανόν να συσχετίζεται με κίνδυνο για την ασφάλεια.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές δοκιμές (όπου συνολικά εισήχθησαν

Περίληψη των Χαρακτηριστικών

1.361 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Circadin και 1.247 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο), το 37,0% των ασθενών που ελάμβαναν Circadin ανέφεραν μία ανεπιθύμητη ενέργεια σε σύγκριση με το 31,8% εκείνων που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Από τη σύγκριση του ποσοστού των ασθενών με ανεπιθύμητες ενέργειες ανά 100 εβδομάδες θεραπείας ασθενών, το ποσοστό ήταν υψηλότερο για το εικονικό φάρμακο έναντι του Circadin (8,21 – εικονικό φάρμακο έναντι 2,17 – Circadin). Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κεφαλαλγία, φαρυγγίτιδα, οσφυαλγία και αδυναμία, οι οποίες ήταν συχνές, σύμφωνα με τον ορισμό του MedDRA τόσο για την ομάδα που υποβλή-

θηκε σε θεραπεία με το Circadin όσο και για εκείνη που υποβλήθηκε σε θεραπεία με το εικονικό φάρμακο.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές και ορίσθηκε ότι σχετίζονται πιθανώς ή είναι δυνατόν ή βέβαιον ότι συσχετίζονται με τη θεραπεία. Συνολικά το 6,9% των ασθενών που ελάμβαναν Circadin ανέφεραν μία ανεπιθύμητη ενέργεια σε σύγκριση με το 5,9% που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Μόνο οι ανεπιθύμητες εκείνες ενέργειες που αναφέρονταν από ισοδύναμο ή υψηλότερο ποσοστό ασθενών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο συμπεριλήφθηκαν στον παρακάτω κατάλογο.

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις				Έρπης ζωστήρας
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				Λευκοπενία, θρομβοπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης				Υπερτριγλυκεριδαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές			Ευερεθιστότητα, νευρικότητα, ανησυχία, αϋπνία, ανώμαλα όνειρα	Μεταβολή διάθεσης, επιθετικότητα, διέγερση, κλάμα, πολύ πρωινή αφύπνιση, αυξημένη γενετήσια ορμή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			Ημικρανία, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, ζάλη, υπνηλία	Επηρεασμένη μνήμη, διαταραχή στην προσοχή, φτωχής ποιότητας ύπνος
Οφθαλμικές διαταραχές				Μειωμένη οπτική οξύτητα, θαμνή όραση, αυξημένη δακρύρροια
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου				Ήλιγγος θέσης
Αγγειακές διαταραχές				Εξάψεις

του Προϊόντος

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος			Κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία	Γαστρεντερική διαταραχή, γαστρεντερική ενόχληση, έμετος, μη φυσιολογικοί εντερικοί ήχοι, μετεωρισμός, υπερέκκριση σιέλου, δυσσομία του στόματος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Υπερχολερυθριναιμία	Αύξηση ηπατικού ενζύμου, μη φυσιολογική δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας, μη φυσιολογική εργαστηριακή εξέταση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Υπεριδρωσία	Έκζεμα, ερύθημα, κνησμός, εξάνθημα, κνησμός, ξηροδερμία, διαταραχή του όνυχα, νυκτερινοί ιδρώτες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				Μυϊκές κράμπες, αυχεναλγία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού				Πριαπισμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			Εξασθένιση	Κόπωση
Έρευνες			Αυξημένο σωματικό βάρος	

Περίληψη των Χαρακτηριστικών

Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά μειούμενης σοβαρότητας.

Πολύ συχνές (> 1/10), συχνές (> 1/100 έως < 1/10), μη συχνές (> 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (> 1/10000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000), δεν είναι γνωστό (δεν μπορεί να τεκμηριωθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει αναφερθεί περιστατικό υπερδοσολογίας. Το Circadin έχει χορηγηθεί σε ημερήσιες δόσεις των 5 mg σε κλινικές δοκιμές διάρκειας άνω των 12 μηνών χωρίς σημαντική μεταβολή στο χαρακτήρα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται στην ΠΧΠ.

Στην βιβλιογραφία έχει αναφερθεί χορήγηση ημερήσιων δόσεων μέχρι 300 mg μελατονίνης χωρίς την πρόκληση κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Αν συμβεί περιστατικό υπερδοσολογίας, αναμένεται να εκδηλωθεί υπνηλία. Η απέκκριση της δραστικής ουσίας αναμένεται εντός 12 ωρών μετά την κατάποση. Δεν απαιτείται ιδιαίτερη θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα υπνωτικά και κατασταλτικά, κωδικός ATC: N0SCM17.

Η μελατονίνη είναι μία ορμόνη που απαντάται στη φύση και παράγεται από τον κωνοειδή αδένα και είναι στερεοχημικά συγγενής με τη σεροτονίνη. Φυσιολογικά, η έκκριση της μελατονίνης αυξάνεται σύντομα μετά την έναρξη του σκότους, φθάνει σε μέγιστα σημεία στις 2-4 π.μ. και μειώνεται κατά τη διάρκεια του δεύτερου ημίσεος της νύκτας. Η μελατονίνη σχετίζεται με τον έλεγχο των κιρκάδιων ρυθμών και την οργάνωση του κύκλου φωτός-σκότους. Σχετίζεται επίσης με υπνωτική δράση και αυξημένη τάση για ύπνο.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Η δράση της μελατονίνης στους υποδοχείς MT1, MT2 και MT3 θεωρείται ότι συντελεί στις υπαγωγούς ιδιότητές της, καθώς οι υποδοχείς αυτοί – κυρίως οι MT1 και MT2 – ενέχονται στη ρύθμιση των κιρκάδιων ρυθμών και στη ρύθμιση του ύπνου.

ΣΚΕΠΤΙΚΟ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Λαμβάνοντας υπόψη το ρόλο της μελατονίνης στον ύπνο και στη ρύθμιση του κιρκάδιου ρυθμού, και τη συσχετιζόμενη με την ηλικία μείωση της ενδογενούς παραγωγής μελατονίνης, η μελατονίνη μπορεί να βελτιώσει αποτελεσματικά την ποιότητα του ύπνου ιδιαίτερα σε ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω με πρωτοπαθή αϋπνία.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Σε κλινικές δοκιμές, στις οποίες εισήχθησαν ασθενείς που υπέφεραν από πρωτοπαθή αϋπνία, και έλαβαν Circadin 2 mg κάθε βράδυ επί 3 εβδομάδες, παρατηρήθηκαν ωφέλειες στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο στον λανθάνοντα ύπνο (όπως μετράται με αντικειμενικά και υποκειμενικά κριτήρια) και στην υποκειμενική ποιότητα του ύπνου και την ημερήσια λειτουργικότητα (ύπνος που οδηγεί σε αποκατάσταση) χωρίς επιβάρυνση της εγρήγορσης κατά τη διάρκεια της ημέρας. Σε μία πολυυπνογραφική (PSG) μελέτη με εισαγωγική περίοδο δύο εβδομάδων (μονή τυφλή θεραπεία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο), την οποία ακολούθησε θεραπευτική περίοδος 3 εβδομάδων (διπλή - τυφλός, ελεγχόμενος με εικονικό φάρμακο σχεδιασμός παράλληλων ομάδων) και μία περίοδος αποδρομής 3 εβδομάδων, η διάρκεια του λανθάνοντος ύπνου (SL) μειώθηκε κατά 9 λεπτά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκαν αλληλαγές στην αρχιτεκτονική του ύπνου και καμία επίδραση στη διάρκεια του REM ύπνου εξαιτίας του Circadin. Με το Circadin 2 mg δεν παρατηρήθηκαν αλληλαγές στην λειτουργικότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας.

Σε μία μελέτη σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με εισαγωγική αρχική περίοδο με εικονικό φάρμακο 2 εβδομάδων, μία τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, θεραπευτική περίοδο παράλληλων ομάδων διάρκειας 3 εβδομάδων και περίοδο αποδρομής με εικονικό φάρμακο 2 εβδομάδων, το ποσοστό των ασθενών που εκδήλωσαν κλινικά σημαντική βελτίωση τόσο στην ποιότητα του ύπνου όσο και στην πρωινή εγρήγορση ήταν 47% στην ομάδα του Circadin σε σύγκριση με 29% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, η ποιότητα του ύπνου και η πρωινή εγρήγορση βελτιώθηκαν

του Προϊόντος

σημαντικά με το Circadin σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι παράμετροι του ύπνου επανήλθαν σταδιακά στα αρχικά επίπεδα χωρίς φαινόμενα υποτροπής (rebound), χωρίς αύξηση στις ανεπιθύμητες ενέργειες και χωρίς αύξηση στα συμπτώματα του συνδρόμου στέρησης.

Σε δεύτερη μελέτη εξωνοσοκομειακών ασθενών με εισαγωγική αρχική περίοδο δύο εβδομάδων με εικονικό φάρμακο και μία τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο θεραπευτική περίοδο 3 εβδομάδων, το ποσοστό των ασθενών με κλινικά σημαντική βελτίωση τόσο στην ποιότητα του ύπνου όσο και στην πρωινή εγρήγορση ήταν 26% στην ομάδα του Circadin σε σύγκριση με 15% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Το Circadin μείωσε τον αναφερόμενο από τους ασθενείς χρόνο λανθάνοντος ύπνου κατά 24,3 λεπτά έναντι 12,9 λεπτά για το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, η αυτοαναφερόμενη από τους ασθενείς ποιότητα του ύπνου, ο αριθμός των αφυπνίσεων και της πρωινής εγρήγορσης, βελτιώθηκαν σημαντικά με το Circadin σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η ποιότητα ζωής βελτιώθηκε σημαντικά με το Circadin 2 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

Η απορρόφηση της από του στόματος λαμβανόμενης μελατονίνης είναι ολοκληρωτική στους ενήλικες και μπορεί να μειωθεί κατά μέχρι 50% στους ηλικιωμένους. Η κινητική της μελατονίνης είναι γραμμική στο εύρος δόσεως 2-8 mg.

Η βιοδιαθεσιμότητα είναι της τάξεως του 15%.

Παρατηρείται σημαντικό φαινόμενο πρώτης διόδου με εκτιμώμενο μεταβολισμό πρώτης διόδου 85%. Η T_{max} παρατηρείται μετά από 3 ώρες σε κατάσταση μετά το φαγητό. Το επίπεδο της απορρόφησης της μελατονίνης και της C_{max} μετά από την από του στόματος λήψη Circadin 2 mg, επηρεάζεται από τη λήψη τροφής. Η ύπαρξη φαγητού καθυστέρησε την απορρόφηση της μελατονίνης με αποτέλεσμα η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα να παρατηρείται αργότερα ($T_{max} = 3,0$ ώρες έναντι $T_{max} = 0,75$ ώρες) και σε χαμηλότερα επίπεδα στην κατάσταση μετά το φαγητό ($C_{max} = 1.020$ έναντι $C_{max} = 1.176$ pg/ml).

ΚΑΤΑΝΟΜΗ

Η in vitro δέσμευση της μελατονίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 60%. Το Circadin δεσμεύεται κυρίως με την λευκωματίνη, την A1 οξυγλυκοπρωτεΐνη και την λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας.

ΒΙΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗ

Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι στο μεταβολισμό της μελατονίνης ενέχονται τα ισόενζυμα CYP1A1, CYP1A2 και πιθανώς CYP2C19 του συστήματος του κυτοχρώματος P450. Ο κύριος μεταβολίτης είναι η 6-σουλφατοξυμελατονίνη (6-S-MT) που είναι αδρανής. Η θέση της βιομετατροπής είναι το ήπαρ. Η απέκκριση του μεταβολίτη αυτού ολοκληρώνεται εντός 12 ωρών μετά την κατάποση.

ΑΠΟΒΟΛΗ

Η τελική ημιπερίοδος ζωής ($t_{1/2}$) είναι 3,5-4 ώρες. Η αποβολή πραγματοποιείται με νεφρική απέκκριση των μεταβολιτών, το 89% ως θειικά άλατα και ως συζευγμένες ουσίες με γλυκουρονίδιο της 6-υδροξυμελατονίνης και το 2% απεκκρίνεται ως μελατονίνη (αμετάβλητο φάρμακο).

ΦΥΛΟ

Παρατηρήθηκε αύξηση της C_{max} κατά 3-4 φορές στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες. Υπάρχει μια διακύμανση κατά 5 φορές στην C_{max} μεταξύ των διαφορετικών ανθρώπων του ίδιου φύλου. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοδυναμικές διαφορές μεταξύ των ανδρών και των γυναικών παρά τις διαφορές στα επίπεδα στο αίμα.

ΕΙΔΙΚΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ

ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ

Ο μεταβολισμός της μελατονίνης είναι γνωστό ότι μειώνεται με την ηλικία. Σε όλο το εύρος δόσεων, στους μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς αναφέρθηκαν υψηλότερα επίπεδα AUC και C_{max} σε σύγκριση με τους νεότερης ηλικίας ασθενείς, κάτι που αντανακλά το χαμηλότερο μεταβολισμό της μελατονίνης στους ηλικιωμένους. Τα επίπεδα C_{max} περίπου 500 mg/ml σε ενήλικες (18-45) έναντι 1.200 mg/ml σε ηλικιωμένους (55-69), τα επίπεδα AUC ήταν περίπου 3.000 pg*/h/ml στους ενήλικες έναντι 5.000 pg*/h/ml στους ηλικιωμένους.

ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Περίληψη των Χαρακτηριστικών

Εταιρικά δεδομένα δείχνουν ότι δεν παρατηρείται συσσώρευση της μελατονίνης μετά την επανειλημμένη χορήγηση. Το εύρημα αυτό είναι συγκρίσιμο με τη βραχεία ημιπερίοδο ζωής της μελατονίνης στον άνθρωπο.

Τα επίπεδα που αξιολογήθηκαν στην κυκλοφορία του αίματος των ασθενών στις 23:00 (2 ώρες μετά την χορήγηση) μετά από 1 και 3 εβδομάδες καθημερινής χορήγησης ήταν 411,4 ffl 56,5 και 432,00 ffl 83,2 pg/ml, αντιστοίχως και είναι παρόμοια με εκείνα που παρατηρούνται στους υγιείς εθελοντές μετά από εφ' άπαξ δόση Circadin 2 mg.

ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Το ήπαρ είναι η κύρια θέση μεταβολισμού της μελατονίνης και επομένως, η ηπατική ανεπάρκεια οδηγεί σε υψηλότερα ενδογενή επίπεδα μελατονίνης. Τα επίπεδα μελατονίνης στο πλάσμα σε ασθενείς με κίρρωση αυξήθηκαν σημαντικά κατά τη διάρκεια των ωρών της ημέρας. Οι ασθενείς είχαν σημαντικά μειωμένη ολική έκκριση της 6-σουλφατοξυμελατονίνης σε σύγκριση με τα άτομα της ομάδας ελέγχου.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη κλινικά δεδομένα δεν έδειξαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση συμβατικές μελέτες τοξικότητας μετά τη χορήγηση επανειλημμένων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Το επίπεδο στο οποίο Δεν Παρατηρείται Ανεπιθύμητη Ενέργεια (NOAEL) είναι τα 15 mg/kg/ημέρα στους επίμυες και είναι ισοδύναμο με την AUC που είναι σημαντικά υψηλότερη (x 15.000) από ότι η έκθεση του ανθρώπου μετά την κατάποση Circadin 2 mg.

Στη μελέτη καρκινογένεσης, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα καλοήθων όγκων του θυρεοειδούς σε υψηλό δοσολογικό επίπεδο (150 mg/kg, που ισοδυναμεί με AUC x 1.500.000 από ό,τι η έκθεση στον άνθρωπο μετά από την κατάποση Circadin 2 mg) στους αρσενικούς επίμυες. Ο πιθανός επαγωγής του μεταβολισμού των θυρεοειδών ορμονών από το ήπαρ, ο οποίος είναι γνωστός ότι παρατηρείται με άλλα ξενοβιοτικά, ιδιαίτερα σε τρωκτικά, βρίσκεται στο στάδιο της έρευνας.

Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας, η από

του στόματος χορήγηση της μελατονίνης σε εγκύους θηλυκούς μύες, επίμυες ή κονίχιους δεν οδήγησε σε ανεπιθύμητες ενέργειες στα νεογνά, οι οποίες μετρήθηκαν με κριτήριο την εμβρυϊκή βιωσιμότητα, τις σκελετικές και σπλαχνικές ανωμαλίες, την αναλογία μεταξύ των φύλων, του βάρους κατά τη γέννηση και την επακόλουθη φυσική, λειτουργική και σεξουαλική ανάπτυξη. Ήπια επίδραση στην μεταγεννητική αύξηση και βιωσιμότητα παρατηρήθηκε σε επίμυες μόνο σε πολύ υψηλές δόσεις, που ισοδυναμούν με περίπου 2.000 mg/ημέρα στον άνθρωπο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ammonio methacrylate copolymer type B. Calcium hydrogen phosphate dihydrate, Lactose monohydrate Silica, colloidal anhydrous. Talc, Magnesium stearate.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζει.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 25 βαθμών Κελσίου. Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία προκειμένου να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία συσκευάζονται σε σκούρου χρώματος ταινίες blister από PVC/PVDC, με οπίσθια όψη από φύλλο αλουμινίου. Η συσκευασία αποτελείται από μία ταινία blister που περιέχει 21 δισκία. Τα blister στη συνέχεια συσκευάζονται σε χάρτινα κουτιά.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Τα φάρμακα που δεν λαμβάνονται πλέον δεν πρέπει να απορρίπτονται μέσω των οικιακών υδάτων ή των υπονόμων. Να επιστρέφονται στο φαρμακείο ή να ρωτάτε τον φαρμακοποιό σας σχετικά με τον τρόπο απόρριψής τους σύμφωνα με τους εθνικούς κανονισμούς. Τα μέτρα αυτά θα συντελέσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

του Προϊόντος

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
6 Fortuna Court
Calleva Park
Aldermaston
Berkshire RG7 8UB
United Kingdom
e-mail: neurim@neurim.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/392/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ

ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ: 29/6/07

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕ- ΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το προϊόν αυτό
διατίθενται στο website του Ευρωπαϊκού
Οργανισμού Φαρμάκων (EMEA)
<http://www.emea.europa.eu>

Χρειάζονται περισσότερα δεδομένα για το τμήμα
αυτό.