

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Circadin 2 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 2 mg melatoniny.

Substancja pomocnicza: Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 80 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Okrągłe, dwuwypukłe tabletki o barwie białej lub złamanej bieli.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Circadin jest wskazany jako monoterapia w krótkotrwałym leczeniu pierwotnej bezsenności, charakteryzującej się niską jakością snu, u pacjentów w wieku 55 lat lub starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy połykać w całości.

Zalecana dawka to 2 mg raz na dobę, 1 - 2 godziny przed snem, po posiłku. Dawkę tę należy stosować przez 3 tygodnie.

Stosowanie u dzieci

Nie zaleca się stosowania leku Circadin u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia z uwagi na niedostateczną ilość danych dotyczących jego bezpieczeństwa i skuteczności.

Niewydolność nerek

Nie zbadano wpływu niewydolności nerek w dowolnym stadium na farmakokinetykę melatoniny. Podczas podawania melatoniny w tej grupie pacjentów należy zachować ostrożność.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania produktu Circadin u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Opublikowane dane wskazują na znacznie podwyższone stężenia endogennej melatoniny w trakcie dnia z powodu zmniejszonego klirensu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu nie zaleca się stosowania leku Circadin u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Circadin może powodować senność, dlatego produkt należy stosować ostrożnie, jeśli senność pacjenta najprawdopodobniej będzie się wiązać z zagrożeniem dla bezpieczeństwa.

Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania leku Circadin u osób z chorobami autoagresywnymi. Z tego względu nie zaleca się stosowania leku Circadin u pacjentów z chorobami autoagresywnymi.

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy..

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

- Zaobserwowano, że melatonina indukuje izoenzym CYP3A *in vitro* w stężeniach przekraczających stężenia terapeutyczne. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane. W przypadku wystąpienia indukcji może nastąpić zmniejszenie stężeń w osoczu innych jednocześnie stosowanych leków.
- Melatonina nie indukuje enzymów CYP1A *in vitro* w stężeniach przekraczających stężenia terapeutyczne. Interakcje między melatoniną i innymi substancjami czynnymi w efekcie oddziaływania melatoniny na enzymy CYP1A najprawdopodobniej nie będą więc istotne.
- Metabolizm melatoniny następuje głównie przez enzymy CYP1A. Możliwe są zatem interakcje między melatoniną i innymi substancjami czynnymi w efekcie ich oddziaływania na enzymy CYP1A.
- Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych fluwoksaminą, która zwiększa stężenia melatoniny (17-krotnie wartość AUC i 12-krotnie stężenie C_{max} w surowicy), hamując jej metabolizm przez izoenzymy CYP1A2 i CYP2C19 cytochromu wątrobowego P450 (CYP). Należy unikać łączenia tych leków.
- Należy zachować ostrożność u chorych leczonych 5- lub 8-metoksypsoralenem (5 i 8-MOP), który zwiększa stężenia melatoniny poprzez hamowanie jej metabolizmu.
- Należy zachować ostrożność u chorych leczonych cymetydyną (inhibitor CYP2D), która zwiększa stężenia melatoniny w osoczu poprzez hamowanie jej metabolizmu.
- Palenie papierosów może zmniejszać stężenia melatoniny w wyniku indukowania CYP1A2.
- Należy zachować ostrożność u pacjentek stosujących estrogeny (np. środki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą), które zwiększają stężenia melatoniny poprzez hamowanie jej metabolizmu przez enzymy CYP1A1 i CYP1A2.
- Inhibitory CYP1A2, takie jak chinolony, mogą wywoływać zwiększenie ekspozycji na melatoninę.
- Induktory CYP1A2, takie jak karbamazepina i ryfampicyna, mogą powodować zmniejszenie stężeń melatoniny w osoczu.
- W piśmiennictwie znajduje się duża ilość danych dotyczących wpływu agonistów/antagonistów receptorów adrenergicznych, agonistów/antagonistów opiatowych, leków przeciwdepresyjnych, inhibitorów prostaglandyn, benzodiazepin, tryptofanu i alkoholu na wydzielanie endogennej melatoniny. Nie prowadzono badań, czy te substancje czynne zaburzają właściwości farmakodynamiczne lub farmakokinetyczne leku Circadin, bądź czy nie ma miejsca odwrotne zjawisko.

Interakcje farmakodynamiczne

- Z lekiem Circadin nie należy spożywać alkoholu, gdyż alkohol zmniejsza skuteczność działania nasennego leku Circadin.
- Circadin może nasilać właściwości uspokajające benzodiazepin i leków nasennych nie będących pochodnymi benzodiazepiny, takich jak zaleplon, zolpidem i zopiklon. W jednym z badań klinicznych wyraźnie stwierdzono dowody przemijającej interakcji farmakodynamicznej

między lekiem Circadin i zolpidemem godzinę po jednoczesnym podaniu dawek. Jednoczesne podawanie prowadziło do nasilonych zaburzeń koncentracji, pamięci i koordynacji w porównaniu ze stosowaniem samego zolpidemu.

- Circadin był stosowany w badaniach równocześnie z tiorydazyną i imipraminą — aktywnymi substancjami wpływającymi na ośrodkowy układ nerwowy. W żadnym przypadku nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych. Jednoczesne stosowanie leku Circadin prowadziło jednak do nasilonego uczucia spokoju i trudności z wykonywaniem zadań w porównaniu z leczeniem samą imipraminą oraz nasilonego „otępienia” w porównaniu ze stosowaniem samej tiorydazyny.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania melatoniny w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). W świetle braku danych klinicznych nie zaleca się stosowania leku u kobiet w ciąży i kobiet zamierzających zająć się ciążą.

W pokarmie kobiecym stwierdzano obecność melatoniny endogennej, dlatego można przypuszczać, że prawdopodobnie również melatonina egzogenna jest wydzielana w pokarmie kobiecym. Dostępne są dane pochodzące z modeli zwierzęcych, w tym gryzoni, owiec, bydła i naczelnych, wskazujące na przenikanie melatoniny z matki do płodu przez łożysko lub w pokarmie. Z tego względu nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety leczone melatoniną.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Circadin wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Circadin może wywoływać senność, dlatego produkt należy stosować ostrożnie, jeśli senność pacjenta najprawdopodobniej będzie się wiązać z zagrożeniem dla bezpieczeństwa.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych (z udziałem ogółem 1361 pacjentów stosujących Circadin i 1247 pacjentów otrzymujących placebo) reakcję niepożądaną zgłoszono u 37,0% pacjentów leczonych preparatem Circadin w porównaniu z 31,8% otrzymujących placebo. Przy porównaniu wskaźnika pacjentów z reakcjami niepożądanymi na 100 pacjento-tygodni wyższy wskaźnik odnotowano po placebo niż po produkcie Circadin (8,21 dla placebo w porównaniu z 3,17 dla Circadin). Do najczęstszych reakcji niepożądanych należały: ból głowy, zapalenie gardła, ból pleców i astenia, które występowały często według klasyfikacji MedDRA zarówno w grupie leczonej preparatem Circadin, jak placebo.

W badaniach klinicznych zgłoszono niżej wymienione reakcje niepożądane, określając je jako potencjalnie, prawdopodobnie lub jednoznacznie związane z leczeniem. Reakcja niepożądana wystąpiła u ogółem 6,9% pacjentów leczonych preparatem Circadin w porównaniu z 5,9% pacjentów otrzymujących placebo. Poniżej wyszczególniono tylko reakcje niepożądane, które występowały u pacjentów z częstością równą lub większą niż w grupie placebo.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$); Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$); Bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasa układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				Półpasiec
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Hipertriglicerydemia
Zaburzenia psychiczne			Drażliwość, nerwowość, niepokój, bezsenność, nietypowe sny	Zmiany nastroju, agresja, pobudzenie, płacz, budzenie się wcześniej rano, zwiększone libido
Zaburzenia układu nerwowego			Migrena, nadczynność psychoruchowa, zawroty głowy, senność	Zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, niska jakość snu
Zaburzenia oka				Zmniejszona ostrość wzroku, niewyraźne widzenie, nasilone łzawienie
Zaburzenia ucha i błędnika				Zawroty głowy przy zmianie położenia
Zaburzenia naczyniowe				Uderzenia krwi do głowy
Zaburzenia żołądka i jelit			Bóle brzucha, zaparcie, suchość w ustach	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, rozstrój żołądkowy, wymioty, odbiegające od normy odgłosy perystaltyki jelit, wzdęcia, nadmierne wydzielanie śliny, cuchnący oddech
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Hiperbilirubinemia	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Nadmierna potliwość	Wyprysk, rumień, wysypka ze świądem, świąd, suchość skóry, zmiany chorobowe płytki paznokciowej, pocenie się w nocy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Skurcze mięśni, ból karku

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Astenia	Uczucie znużenia
Badania diagnostyczne			Zwiększenie masy ciała	

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania. Circadin był podawany w badaniach klinicznych w dawce 5 mg na dobę przez okres 12 miesięcy bez istotnej zmiany charakterystyki zgłaszanych reakcji niepożądanych.

W piśmiennictwie znajdują się doniesienia o podawaniu dawek dobowych do 300 mg melatoniny bez wywołania klinicznie istotnych reakcji niepożądanych.

W przypadku wystąpienia przedawkowania należy oczekiwać senności. Należy spodziewać się klirensu substancji czynnej w ciągu 12 godzin od spożycia. Nie jest wymagane żadne specjalne leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki nasenne i uspokajające, kod ATC: N05CM17

Melatonina jest naturalnie występującym hormonem wytwarzanym przez szyszynkę i strukturalnie pokrewnym serotoninie. Fizjologicznie wydzielanie melatoniny zwiększa się wkrótce po zapadnięciu zmroku, a jej maksymalne stężenie przypada na 2:00 – 4:00 godzinę rano i zmniejsza się w drugiej połowie nocy. Melatonina bierze udział w sterowaniu rytmemi okołodobowymi i dostosowywaniu się organizmu do cyklu światła i ciemności. Wiąże się również z działaniem nasennym i zwiększoną skłonnością do snu.

Mechanizm działania

Uważa się, że aktywność melatoniny wobec receptorów MT1, MT2 i MT3 przyczynia się do jej właściwości wywołania snu, gdyż receptory te (głównie MT1 i MT2) biorą udział w regulacji rytmów okołodobowych i regulacji snu.

Uzasadnienie stosowania

Ze względu na rolę melatoniny w regulacji snu i rytmu okołodobowego oraz związane z wiekiem zmniejszone wytwarzanie melatoniny endogennej, melatonina może skutecznie podnosić jakość snu, szczególnie u pacjentów w wieku powyżej 55 lat z pierwotną bezsennością.

Skuteczność kliniczna

W badaniach klinicznych, w których pacjenci z pierwotną bezsennością otrzymywali preparat Circadin 2 mg codziennie wieczorem przez 3 tygodnie, stwierdzono korzyści u leczonych pacjentów w porównaniu z placebo w zakresie latencji snu (mierzonej za pomocą wskaźników obiektywnych i subiektywnych) oraz subiektywnej jakości snu i funkcjonowania w trakcie dnia (sen regenerujący) bez obniżenia poziomu czujności w ciągu dnia.

W badaniu polisomnograficznym (PSG) z 2-tygodniowym okresem wprowadzającym (prowadzonym metodą pojedynczo ślepej próby z leczeniem placebo), po którym następował 3-tygodniowy okres leczenia (metodą podwójnie ślepej próby, z kontrolą placebo w grupach równoległych) i 3-tygodniowym okresem odstawienia, latencja snu (SL) ulegała skróceniu o 9 minut w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono modyfikacji architektury snu ani wpływu na czas fazy snu REM w wyniku stosowania preparatu Circadin. Podczas leczenia preparatem Circadin 2 mg nie następowały zmiany funkcjonowania dobowego.

W badaniu pacjentów ambulatoryjnych z dwutygodniowym początkowym okresem wprowadzającym z placebo, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, w grupach równoległych, 3-tygodniowym okresem leczenia i dwutygodniowym okresem odstawienia z placebo, wskaźnik pacjentów, u których następowała klinicznie istotna poprawa zarówno jakości snu, jak i czujności rano, wynosił 47% w grupie leczonej preparatem Circadin w porównaniu z 27% w grupie placebo. Ponadto jakość snu i czujność rano znacznie się poprawiały przy leczeniu preparatem Circadin w porównaniu z placebo. Zmienne snu stopniowo powracały do wartości wyjściowych bez efektu odbicia, zwiększenia częstości zdarzeń niepożądanych lub nasilenia objawów odstawienia.

W drugim badaniu pacjentów ambulatoryjnych z dwutygodniowym początkowym okresem wprowadzającym z placebo i randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, w grupach równoległych, 3-tygodniowym okresem leczenia, wskaźnik pacjentów, u których następowała klinicznie istotna poprawa zarówno jakości snu, jak i czujności rano, wynosił 26% w grupie leczonej preparatem Circadin w porównaniu z 15% w grupie placebo. Circadin skracał latencję snu zgłaszaną przez pacjentów o 24,3 minuty w porównaniu z 12,9 minuty dla placebo. Ponadto zgłaszana przez samych pacjentów jakość snu, liczba wybudzeń i czujność rano znacznie się poprawiały przy leczeniu preparatem Circadin w porównaniu z placebo. W porównaniu z placebo preparat Circadin 2 mg znacznie podnosił jakość życia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie melatoniny podanej doustnie jest całkowite u dorosłych, ale może zmniejszać się nawet o 50% u osób w podeszłym wieku. Właściwości farmakokinetyczne melatoniny są liniowe w zakresie 2 - 8 mg.

Dostępność biologiczna leku jest rzędu 15%. Obserwuje się znaczny efekt pierwszego przejścia, z szacowanym metabolizmem przy pierwszym przejściu przez wątrobę na poziomie 85%. T_{max} występuje po 3 godzinach w stanie po posiłku. Na szybkość wchłaniania i C_{max} melatoniny po doustnym podaniu preparatu Circadin 2 mg ma wpływ spożycie posiłku. Spożycie posiłku opóźniało wchłanianie melatoniny, prowadząc do późniejszego ($T_{max} = 3,0$ h w porównaniu z $T_{max} = 0,75$ h) i niższego maksymalnego stężenia leku w osoczu po posiłku ($C_{max} = 1020$ pg/ml w porównaniu z $C_{max} = 1176$ pg/ml).

Dystrybucja

Melatonina wiąże się z białkami osocza *in vitro* w około 60%. Circadin wiąże się głównie z albuminami, alfa-1-kwaśną glikoproteiną i lipoproteinami o dużej gęstości.

Biotransformacja

Z danych eksperymentalnych wynika, że w metabolizmie melatoniny biorą udział izoenzymy CYP1A1, CYP1A2 i być może CYP2C19 układu cytochromu P450. Głównym metabolitem jest 6-sulfatoksymelatonina (6-S-MT), która jest nieaktywna. Biotransformacja leku następuje w wątrobie. Metabolit jest całkowicie wydalany w ciągu 12 godzin od przyjęcia leku.

Eliminacja

Końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosi 3,5 - 4 godziny. Eliminacja leku następuje poprzez wydalanie metabolitów z moczem – 89% w postaci koniugatów 6-hydroksymelatoniny z kwasem siarkowym lub glukuronowym, a 2% jest wydalane w postaci melatoniny (lek w postaci niezmienionej).

Płeć

U kobiet stwierdza się 3 - 4-krotnie większe stężenie C_{max} niż u mężczyzn. Obserwowano również zmienność C_{max} do 5-krotności stężenia w obrębie tej samej płci.

Pomimo różnych stężeń leku we krwi nie stwierdzono żadnych różnic farmakodynamicznych między mężczyznami i kobietami.

Szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Stwierdzono, że metabolizm melatoniny zmniejsza się wraz z wiekiem. Dla zakresu dawek zgłaszano wyższe wartości AUC i C_{max} u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami, co odzwierciedla słabszy metabolizm melatoniny u osób starszych. Stężenia C_{max} wynoszą około 500 pg/ml u osób dorosłych (18 - 45 lat) w porównaniu z 1200 pg/ml u osób starszych (55 - 69 lat); wartości AUC kształtują się na poziomie 3000 pg*h/ml u osób dorosłych w porównaniu z 5000 pg*h/ml u osób starszych.

Niewydolność nerek

Dane firmy wskazują, że po podaniu wielu dawek nie następuje kumulacja melatoniny. Wniosek ten pozostaje w harmonii z krótkim okresem półtrwania melatoniny u ludzi.

Stężenia leku oznaczane we krwi pacjentów o godzinie 23:00 (2 godziny po podaniu) po 1 i 3 tygodniach codziennego podawania wynosiły odpowiednio $411,4 \pm 56,5$ pg/ml i $432,00 \pm 83,2$ pg/ml i były podobne do stężeń stwierdzanych u zdrowych ochotników po podaniu pojedynczej dawki preparatu Circadin 2 mg.

Niewydolność wątroby

Metabolizm melatoniny następuje głównie w wątrobie, dlatego niewydolność wątroby prowadzi do wyższych stężeń melatoniny endogennej.

Stężenia melatoniny w osoczu u pacjentów z marskością wątroby były znacznie podwyższone w godzinach światła dziennego. U pacjentów stwierdzano znacznie obniżone całkowite wydalanie 6-sulfatoksymelatoniny w porównaniu z grupą kontrolną.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Stężenie, przy którym nie obserwuje się działań niepożądanych (NOAEL), dla dawki 15 mg/kg mc./d u szczurów odpowiada wartości AUC, która jest znacznie wyższa (x 15 000) niż ekspozycja u ludzi po podaniu preparatu Circadin 2 mg.

W badaniu rakotwórczości zaobserwowano zwiększoną częstość występowania łagodnych guzów tarczycy przy dużej dawce (150 mg/kg mc.; odpowiednik AUC x 1 500 000 x ekspozycji po podaniu preparatu Circadin 2 mg) u samców szczurów. Prawdopodobny mechanizm indukowania przez wątrobę metabolizmu hormonów tarczycowych, który jest dobrze znany dla innych ksenobiotyków szczególnie u gryzoni, jest obecnie przedmiotem badań.

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję podanie doustne melatoniny ciężarnym samicom myszy, szczurów lub królików nie wywoływało działań niepożądanych u ich potomstwa w oparciu o zdolność do przeżycia płodu, wad budowy szkieletu i narządów wewnętrznych, stosunek płci, masę urodzeniową oraz dalszy rozwój fizyczny, czynnościowy i płciowy. Stwierdzono niewielki wpływ na

rozwój pourodzeniowy i zdolność przeżycia u szczurów tylko przy bardzo dużych dawkach, stanowiących równoważnik około 2 000 mg/dobę u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Amonioowego metakrylanu kopolimer (typ B)
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Laktoza jednowodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki są pakowane w nieprzezroczyste opakowania blistrowe PCW/PCWD zaklejone od spodu folią aluminiową. Opakowanie zawiera jeden pasek blistra z 21 tabletkami. Blistry są następnie pakowane w kartoniki.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Niepotrzebnych leków nie należy usuwać do kanalizacji lub miejskiego systemu kanalizacyjnego. Należy je zwrócić do apteki lub zapytać się farmaceutę o prawidłowy sposób usunięcia leków zgodnie z krajowymi przepisami. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**

- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej

Penn Pharmaceutical Services Ltd
Units 23-24 Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent
NP22 3AA
Wielka Brytania

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny (MAH) musi zapewnić wdrożenie i funkcjonowanie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego przed wprowadzeniem produktu do obrotu rynkowego.

System zarządzania ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badania określonego w Planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych.

Uaktualniony Plan zarządzania ryzykiem należy przedłożyć zgodnie z wytycznymi CHMP w sprawie systemu zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych do stosowania u ludzi.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Circadin 2 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
melatonina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna tabletki zawiera 2 mg melatoniny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.
Więcej informacji zawiera ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu
21 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Circadin 2 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

OPAKOWANIE BLISTROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Circadin 2 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
melatonina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Neurim Pharmaceuticals EEC Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Circadin 2 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu Melatonina

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Circadin i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Circadin
3. Jak stosować lek Circadin
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Circadin
6. Inne informacje

1. CO TO JEST CIRCADIN I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Substancja czynna leku Circadin, melatonina, należy do grupy naturalnych hormonów wytwarzanych przez organizm człowieka.

Circadin jest stosowany jako monoterapia w krótkoterminowym leczeniu pierwotnej bezsenności (trudności z zaśnięciem lub spaniem bądź niska jakość snu przez co najmniej miesiąc), charakteryzującej się niską jakością snu, u pacjentów w wieku 55 lat i starszych.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU CIRCADIN

Kiedy nie stosować leku Circadin

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na melatoninę lub na którykolwiek z pozostałych składników leku Circadin.

Kiedy zachować szczególną ostrożność, stosując lek Circadin

- jeśli senność prawdopodobnie spowoduje zagrożenie dla bezpieczeństwa pacjenta,
- jeśli u pacjenta występują dowolne problemy z wątrobą,
- jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami,
- jeśli u pacjenta obecna jest choroba autoagresyjna (w której organizm jest atakowany przez własny system odpornościowy).

Stosowanie leku Circadin z innymi lekami

PRZED rozpoczęciem leczenia należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty, gdyż mogą one wpływać na działanie leku Circadin. Do takich leków zalicza się leki nasenne i uspokajające (np. benzodiazepiny), fluwoksaminę, tiorydazynę i imipraminę (stosowane w leczeniu depresji lub problemów psychiatrycznych), estrogen (środki antykoncepcyjne lub hormonalna terapia zastępcza), cymetydynę i psoraleny (stosowane w leczeniu chorób skóry, np. łuszczycy).

Stosowanie leku Circadin z jedzeniem i pićm

Circadin należy stosować po spożyciu posiłku. Przed, w trakcie ani po zażyciu leku Circadin nie należy spożywać alkoholu.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Nie zaleca się stosowania leku Circadin u kobiet w ciąży lub podejrzewających, że mogą być w ciąży.

Stosowanie leku Circadin nie jest zalecane u kobiet karmiących piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Circadin może powodować senność. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn. W przypadku utrzymującej się senności należy skonsultować się z lekarzem.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Circadin

Jedna tabletkę o przedłużonym uwalnianiu zawiera 80 mg laktozy jednowodnej. Jeśli lekarz stwierdził u pacjenta nietolerancję pewnych cukrów, przed zastosowaniem tego produktu leczniczego należy się z nim skontaktować.

3. JAK STOSOWAĆ LEK CIRCADIN

Lek Circadin należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Stosowana dawka leku Circadin to jedna tabletkę doustnie zażywana codziennie po posiłku, 1-2 godziny przed snem, przez 3 tygodnie. Tabletkę należy połknąć w całości. Tabletek leku Circadin nie należy rozkruszać ani przełamywać na pół.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Circadin

W przypadku przypadkowego przyjęcia zbyt dużej dawki leku należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zażycie większej niż zalecana dawki dobowej leku może spowodować senność.

Pominięcie zastosowania leku Circadin

W przypadku pominięcia tabletkę należy zażyć przed snem kolejną tabletkę, gdy pacjentowi się o tym przypomniał, lub poczekać do chwili, kiedy będzie pora na przyjęcie kolejnej dawki, a następnie powrócić do normalnego cyklu leczenia.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Circadin

Nie są znane żadne szkodliwe skutki przerwania lub przedterminowego zakończenia leczenia. Nie stwierdzono, aby stosowanie leku Circadin wywoływało jakiegokolwiek objawy odstawienia po zakończeniu leczenia.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Circadin może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Następujące działania niepożądane uważa się za niezbyt częste (tzn. najprawdopodobniej wystąpią u mniej niż 1 na 100 pacjentów):

Drażliwość, nerwowość, bezsenność z niepokojem, nietypowe sny, migrena, nadczynność psychoruchowa (niepokój związany ze zwiększoną aktywnością), zawroty głowy, senność (zmęczenie),

ból brzucha, zaparcia, suchość w ustach, hiperbilirubinemia - zmiany w składzie krwi, które mogą wywoływać żółte zabarwienie skóry i białek oczu (żółtaczkę), nadmierna potliwość (zbyt silne pocenie się), astenia (osłabienie) i przyrost masy ciała.

Poniższe zdarzenia uważa się za rzadkie (tzn. najprawdopodobniej wystąpią u mniej niż 1 na 1000 pacjentów):

Półpasiec, leukopenia, małopłytkowość, hipertriglicydemia, zmiany nastroju, agresja, pobudzenie, płacz, budzenie się wcześniej rano, zwiększone libido (zwiększony popęd płciowy), zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, niska jakość snu, zmniejszona ostrość widzenia (zaburzenia widzenia), niewyraźne widzenie, nasilone łzawienie (łzawienie oczu), zawroty głowy przy zmianie pozycji (zawroty głowy przy wstawaniu), uderzenia gorąca do głowy, rozstrój żołądkowy, wymioty, nietypowe odgłosy z jelit, wzdęcia (wiatry), nadmierne wydzielanie śliny (wytwarzanie zbyt dużych ilości śliny), cuchnący oddech, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększona aktywność enzymów wątrobowych), wyprysk, rumień (wysypka skórna), wysypka ze świądem (swędząca wysypka), świąd (swędzenie), suchość skóry, zmiany płytki paznokciowej, nocne poty, skurcze mięśni, ból karku, priapizm (wydłużony czas trwania erekcji) i uczucie zmęczenia (zmęczenie).

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK CIRCADIN

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Circadin po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Circadin

- Substancją czynną leku jest melatonina. Jedna tabletkę o przedłużonym uwalnianiu zawiera 2 mg melatoniny.
- Inne składniki leku to: amoniowego metakrylanu kopolimer (typ B), wapnia wodorofosforan dwuwodny, laktoza jednowodna, krzemionka (koloidalna bezwodna), talk i magnezu stearynian.

Jak wygląda lek Circadin i co zawiera opakowanie

Lek Circadin 2 mg tabletkę o przedłużonym uwalnianiu jest dostępny w postaci okrągłych, dwuwypukłych tabletek o barwie białej lub złamanej bieli. Każdy kartonik tabletek zawiera jeden blister z 21 tabletkami.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

Strona odpowiedzialna za zwolnienie serii w krajach Europejskiego Obszaru Gospodarczego:
Penn Pharmaceutical Services Ltd
Units 23-24 Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent
NP22 3AA
Wielka Brytania

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA): <http://www.emea.europa.eu>.