

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Circadin 2 mg, comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține melatonină 2 mg.
Excipient: fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține lactoză monohidrat 80 mg.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă sau aproape albă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Circadin este indicat ca monoterapie în tratamentul pe termen scurt al insomniei primare, caracterizată printr-un somn de slabă calitate, la pacienți cu vârsta egală sau mai mare de 55 de ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi.

Doza recomandată este de 2 mg o dată pe zi, la 1-2 ore înainte de culcare, după masă. Această doză trebuie menținută timp de trei săptămâni.

Utilizare la copii și adolescenți

Circadin nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani datorită insuficienței datelor privind siguranța și eficacitatea.

Insuficiența renală

Efectul insuficienței renale, în orice stadiu, asupra proprietăților farmacocinetice ale melatoninei, nu a fost studiat. Administrarea melatoninei la asemenea pacienți trebuie să se facă cu precauție.

Insuficiența hepatică

Nu există experiență privind utilizarea Circadin la pacienții cu insuficiență hepatică. Datele publicate indică creșteri marcate ale concentrațiilor de melatonină endogenă în timpul zilei, determinate de reducerea clearance-ului la pacienții cu insuficiență hepatică. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea Circadin la pacienții cu insuficiență hepatică.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Circadin poate determina somnolență. Prin urmare, medicamentul trebuie utilizat cu precauție în cazul în care este probabil ca efectele somnolenței să se asocieze cu un risc privind siguranța.

Nu există date clinice privind utilizarea Circadin la persoanele cu boli autoimune. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea Circadin la pacienții cu boli autoimune.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

- S-a observat că melatonina este inductor al CYP3A *in vitro*, la concentrații mai mari decât cele terapeutice. Nu este cunoscută relevanța clinică a acestei constatări. Dacă apare fenomenul de inducție, aceasta poate genera reducerea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent.
- Melatonina nu are un efect inductor al enzimelor CYP1A *in vitro*, la concentrații mai mari decât cele terapeutice. Prin urmare, este puțin probabil ca interacțiunile între melatonină și alte substanțe active, ca o consecință a efectului melatoninei asupra enzimelor CYP1A, să fie semnificative.
- Metabolismul melatoninei este, în principal, mediat de enzimele CYP1A. Prin urmare, sunt posibile interacțiunile între melatonină și alte substanțe active, ca o consecință a efectului acestora asupra enzimelor CYP1A.
- Trebuie manifestată prudență în cazul pacienților tratați cu fluvoxamină, care crește concentrațiile melatoninei (o creștere de 17 ori a ASC și o creștere de 12 ori a C_{max} serică), inhibând metabolizarea acesteia la nivelul izoenzimelor CYP1A2 și CYP2C19 ale citocromului hepatic P450 (CYP). Această asociere trebuie evitată.
- Trebuie manifestată prudență în cazul pacienților tratați cu 5- sau 8-metoxipsoralen (5 and 8-MOP), care crește concentrațiile melatoninei prin inhibarea metabolizării acesteia.
- Trebuie manifestată prudență în cazul pacienților tratați cu cimetidină, un inhibitor al CYP2D, care crește concentrațiile plasmatice ale melatoninei prin inhibarea metabolizării acesteia.
- Fumatul țigărilor poate scădea concentrațiile melatoninei datorită inducției CYP1A2.
- Trebuie manifestată prudență în cazul pacienților tratați cu estrogeni (de exemplu, contraceptive sau terapie hormonală de substituție), care crește concentrațiile melatoninei prin inhibarea metabolizării acesteia de către CYP1A1 și CYP1A2.
- Inhibitorii CYP1A2, precum chinolonele, pot crește expunerea la melatonină.
- Inductorii CYP1A2, precum carbamazepina și rifampicina, pot provoca reduceri ale concentrațiilor plasmatice ale melatoninei.
- În literatura de specialitate se găsește o cantitate mare de date privind efectul agoniștilor/antagoniștilor adrenergici, agoniștilor/antagoniștilor opioizilor, medicamentelor antidepresive, inhibitorilor de prostaglandine, benzodiazepinelor, triptofanului și alcoolului etilic asupra secreției endogene de melatonină. Nu s-a studiat dacă aceste substanțe active interferează cu farmacodinamia sau farmacocinetica Circadin, sau vice-versa.

Interacțiuni farmacodinamice

- Nu trebuie administrat alcool etilic împreună cu Circadin, deoarece aceasta reduce eficacitatea Circadin asupra somnului.
- Circadin poate accentua proprietățile sedative ale hipnoticelor benzodiazepinice și non-benzodiazepinice, precum zaleplon, zolpidem și zopiclonă. Într-un studiu clinic, au apărut dovezi clare ale unei interacțiuni farmacodinamice tranzitorii între Circadin și zolpidem, la o oră de la administrarea concomitentă. Administrarea concomitentă a condus la o creștere a deteriorării atenției, memoriei și coordonării, comparativ cu administrarea numai a zolpidemului.

- În cadrul studiilor, Circadine a fost administrat împreună cu tioridazina și imipramina, substanțe active care afectează activitatea sistemului nervos central. Nu au fost constatate interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic, în fiecare caz. Cu toate acestea, administrarea concomitentă a Circadin a condus la accentuarea senzațiilor de liniștire și dificultate în îndeplinirea sarcinilor, comparativ cu administrarea numai a imipraminei, și la accentuarea senzațiilor de „năucire”, comparativ cu administrarea numai a tioridazinei.

4.6 Sarcina și alăptarea

Pentru melatonină, nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea sa la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3). În condițiile lipsei de date clinice, nu este recomandată utilizarea de către femeile gravide sau care intenționează să rămână gravide.

A fost detectată prezența melatoninei endogene în laptele matern, prin urmare melatonina exogenă este, probabil, secretată în laptele matern. Există date provenite de la modele animale, incluzând rozătoare, oi, bovine și primat care indică transferul de melatonină maternă către făt, prin placentă sau prin lapte. Prin urmare, alăptarea nu este recomandată la femeile aflate sub tratament cu melatonină.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Circadin are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Circadin poate determina somnolență, prin urmare medicamentul trebuie utilizat cu precauție în cazul în care este probabil ca efectele somnolenței să se asocieze cu un risc privind siguranța.

4.8 Reacții adverse

În cadrul studiilor clinice (în care, în total, la 1361 de pacienți s-a administrat Circadin și la 1247 de pacienți s-a administrat placebo), 37,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat Circadin au raportat o reacție adversă, comparativ cu 31,8% dintre cei cărora li s-a administrat placebo. La compararea ratei pacienților cu reacții adverse per 100 de săptămâni-pacient, s-a constatat că rata a fost mai mare cu placebo decât cu Circadin (8,21 cu placebo față de 3,17 cu Circadin). Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost cefaleea, faringita, durerea de spate și astenia, care au fost frecvente, conform definiției MedDRA, atât în grupul tratat cu Circadin cât și în cel tratat cu placebo.

În cadrul studiilor clinice au fost raportate următoarele reacții adverse, ele fiind definite ca posibil, probabil sau în mod sigur legate de tratament. În total, 6,9% dintre subiecții cărora li s-a administrat Circadin au raportat o reacție adversă, față de 5,9% dintre subiecții cărora li s-a administrat placebo. Mai jos au fost incluse numai acele reacții adverse care au apărut la subiecți cu o frecvență egală sau mai mare decât cea cu care au apărut în cazul placebo.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); Foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Infecții și infestări				Herpes zoster
Tulburări hematologice și limfatice				Leucopenie, trombocitopenie
Tulburări metabolice și de nutriție				Hipertrigliceridemie
Tulburări psihice			Iritabilitate, nervozitate, neliniște, insomnie, vise neobișnuite	Alterarea dispoziției, agresivitate, agitație, țipete, trezirea dimineața devreme, creșterea libidoului
Tulburări ale sistemului nervos			Migrenă, hiperactivitate psihomotorie, amețeli, somnolență	Deficit de memorie, tulburări de atenție, somn de slabă calitate
Tulburări oculare				Reducerea acuității vizuale, încetșarea vederii, creșterea lacrimației
Tulburări acustice și vestibulare				Vertij pozițional
Tulburări vasculare				Bufeuri
Tulburări gastro-intestinale			Durere abdominală, constipație, xerostomie	Tulburări gastro-intestinale, disconfort gastro-intestinal, vărsături, sunete intestinale anormale, flatulență, hipersecreție salivară, halenă respiratorie
Tulburări hepatobiliare			Hiperbilirubinemie	Creșterea valorilor enzimelor hepatice, rezultate anormale ale testelor funcției hepatice, rezultate anormale ale testelor de laborator
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Hiperhidroză	Eczemă, eritem, erupții pruriginoase, prurit, xerodermie, afecțiuni ale unghiilor, transpirații nocturne
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				Crampe musculare, dureri cervicale
Tulburări ale aparatului genital și sânului				Priapism

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Astenie	Oboseală
Investigații diagnostice			Creștere în greutate	

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj. În cadrul studiilor clinice, Circadin a fost administrat în doză zilnică de 5 mg pe o durată de 12 luni, fără a înregistra o modificare semnificativă a naturii reacțiilor adverse menționate.

În literatura de specialitate a fost raportată administrarea unor doze zilnice de până la 300 mg melatonină, fără a determina reacții adverse semnificative din punct de vedere clinic.

În caz de supradozaj, este de așteptat instalarea somnolenței. Clearance-ul previzionat al substanței active este de până la 12 ore după ingestie. Nu este necesar un tratament special.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte hipnotice și sedative, codul ATC: N05CM17

Melatonina este un hormon natural, produs de către glanda pineală și înrudit din punct de vedere structural cu serotonina. În mod fiziologic, secreția de melatonină crește cu puțin după lăsarea întinericului, ajunge la un nivel maxim la orele 2-4 AM și scade în a doua jumătate a nopții. Melatonina este asociată cu controlul ritmurilor circadiene și menținerea ciclului lumină-întineric. De asemenea, se asociază cu un efect hipnotic și o tendință crescută către somn.

Mecanism de acțiune

Se consideră că acțiunea melatoninei asupra receptorilor MT1, MT2 și MT3 contribuie la proprietățile sale de promovare a somnului, întrucât acești receptori (în principal MT1 și MT2) sunt implicați în reglarea ritmurilor circadiene și în regularizarea somnului.

Raționament de utilizare

Dat fiind rolul melatoninei în ceea ce privește reglarea somnului și a ritmului circadian, precum și scăderea producției endogene de melatonină odată cu înaintarea în vârstă, melatonina poate îmbunătăți în mod eficient calitatea somnului, în special la pacienții cu vârste mai mari de 55 de ani, cu insomnie primară.

Eficacitate clinică

În cadrul studiilor clinice în care pacienții care sufereau de insomnie primară au primit Circadin 2 mg în fiecare seară timp de 3 săptămâni, au apărut beneficii în ceea ce privește latența somnului, la pacienții tratați cu substanță activă prin comparație cu cei tratați cu placebo (conform măsurărilor prin mijloace obiective și subiective) și în ceea ce privește calitatea subiectivă a somnului și a funcționării pe timpul zilei (somn restaurativ), fără tulburări ale vigilenței pe durata zilei.

În cadrul unui studiu polisomnografic (PSG) cu o perioadă inițială run-in de 2 săptămâni (simplu orb, cu administrare de placebo) urmată de o perioadă de tratament de 3 săptămâni (design dublu orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele de studiu) și o perioadă de retragere de 3 săptămâni, latența somnului (LS) a fost scurtată cu 9 minute față de placebo. Nu au fost constatate modificări ale structurii somnului și nici efecte asupra duratei somnului de tip REM, date de Circadin. Nu au apărut modificări ale funcționării diurne sub tratamentul cu Circadin 2 mg.

În cadrul unui studiu la pacienți din ambulatoriu, cuprinzând o perioadă inițială, run-in, cu administrare de placebo, de două săptămâni, o perioadă de tratament randomizat, dublu orb, controlat

cu placebo, cu grupuri paralele de tratament, de 3 săptămâni și o perioadă de retragere, cu administrare de placebo, de două săptămâni, rata pacienților care au prezentat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere clinic atât în ceea ce privește calitatea somnului cât și în ceea ce privește gradul de vigilență matinală a fost de 47% în grupul cu Circadin, față de 27% în grupul cu placebo. În plus, calitatea somnului și gradul de vigilență matinală s-a îmbunătățit semnificativ cu Circadin, comparativ cu placebo. Parametrii somnului au revenit treptat la valoarea inițială, fără efect de rebound, fără creșteri ale reacțiilor adverse și fără creșteri ale simptomelor de întrerupere.

În cadrul unui al doilea studiu la pacienți din ambulatoriu, cuprinzând o perioadă inițială, de run-in, cu placebo, de două săptămâni, o perioadă de tratament randomizat, dublu orb, controlat față de placebo, cu grupuri paralele de tratament, de 3 săptămâni rata pacienților care au prezentat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere clinic atât în ceea ce privește calitatea somnului cât și în ceea ce privește gradul de vigilență matinală a fost de 26% în grupul cu Circadin, față de 15% în grupul cu placebo. Circadin a scurtat perioada de latență a somnului, raportată de pacienți, cu 24,3 minute, față de 12,9 minute cu placebo. În plus, calitatea somnului, numărul de treziri și gradul de vigilență matinală, raportate de pacienți, s-a îmbunătățit semnificativ cu Circadin, comparativ cu placebo. Calitatea vieții s-a îmbunătățit semnificativ cu Circadin 2 mg, comparativ cu placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția melatoninei administrate oral este completă la adulți și poate fi scăzută cu până la 50% la vârstnici. Cinetica melatoninei este liniară în intervalul 2-8 mg.

Biodisponibilitatea este în jur de 15%. Există un efect semnificativ de prim pasaj hepatic, cu un grad de metabolizare estimat de 85%. T_{max} apare după 3 ore, în condiții postprandiale. Rata de absorbție a melatoninei și C_{max} în urma administrării orale de Circadin 2 mg sunt afectate de alimentație. Prezența alimentelor a întârziat absorbția melatoninei, conducând la o întârziere ($T_{max}=3,0$ h față de $T_{max}=0,75$ h) și o scădere a concentrației plasmatice maxime în condiții post-prandiale ($C_{max}=1020$ pg/ml față de $C_{max}=1176$ pg/ml).

Distribuție

Legarea *in vitro* a melatoninei de proteinele plasmatice se face în proporție de aproximativ 60%. Circadin se leagă, în principal, de albumină, alfa₁-acid glicoproteină și lipoproteine cu densitate înaltă.

Biotransformare

Datele experimentale sugerează faptul că izoenzimele CYP1A1, CYP1A2 și, posibil, CYP2C19 ale sistemului citocromial P450 sunt implicate în metabolizarea melatoninei. Metabolitul principal este 6-sulfatoxi-melatonina (6-S-MT), care este inactivă. Biotransformarea are loc în ficat. Excreția metabolitului este completă în decurs de până la 12 ore după ingestie.

Eliminare

Timpul de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) este de 3,5-4 ore. Eliminarea metabolizilor se face prin excreție renală, 89% sub formă de conjugați sulfurați și glucuronici ai 6-hidroximelatoninei, iar 2% se elimină sub formă de melatonină (medicamentul în stare nemodificată).

Sex

La femei, față de bărbați, este evidentă o creștere de 3-4 ori a C_{max} . A fost, de asemenea, observată o variație de cinci ori a C_{max} între diferite persoane de același sex.

Cu toate acestea, nu au fost constatate diferențe farmacodinamice între bărbați și femei, în ciuda diferențelor de concentrații sanguine.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Se știe că metabolizarea melatoninei scade cu vârsta. În interiorul unui anumit interval de doze, au fost raportate valori mai mari ale ASC și C_{max} la subiecții vârstnici, comparativ cu cei tineri, ceea ce reflectă o metabolizare mai redusă a melatoninei la vârstnici. C_{max} se situează în jurul a 500 pg/ml la adulți (18-45) față de 1200 pg/ml la vârstnici (55-69); ASC se situează în jurul a 3 000 pg*h/mL la adulți față de 5 000 pg*h/mL la vârstnici.

Insuficiența renală

Datele companiei indică faptul că nu există nici o acumulare de melatonină, după administrări repetate. Această constatare este concordantă cu valoarea scurtă a timpului de înjumătățire la om. Valorile concentrațiilor sanguine măsurate la ora 23:00 (la 2 ore după administrare), după 1 și 3 săptămâni de administrare zilnică, au fost de $411,4 \pm 56,5$ pg/ml și, respectiv, $432,00 \pm 83,2$ pg/ml, și sunt similare cu cele constatate la voluntarii sănătoși în urma administrării unei singure doze de Circadin 2 mg.

Insuficiența hepatică

Metabolizarea melatoninei are loc în principal în ficat și, prin urmare, insuficiența hepatică conduce la concentrații mai ridicate ale melatoninei endogene. La pacienții cu ciroză, concentrațiile plasmatice ale melatoninei au fost semnificativ crescute, în orele cu lumină de zi. Pacienții au prezentat un nivel semnificativ scăzut al excreției totale a 6-sulfatoximelatoninei, față de martori.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Nivelul la care nu se observă efecte adverse (NOAEL) la șobolani, de 15 mg/kg și zi este echivalent unei valori a ASC considerabil mai mare ($\times 15000$) decât cea a expunerii la om, după ingerarea Circadin 2 mg.

În cadrul studiului de carcinogenitate, a fost observată o incidență crescută a tumorilor benigne de tiroidă la un nivel ridicat al dozelor (150 mg/kg; echivalent cu o valoare a ASC $\times 1\,500\,000$ față de cea a expunerii la om, după ingerarea Circadin 2 mg), la șobolanii masculi. Mecanismul probabil al inducției hepatice a metabolismului hormonilor tiroidieni, care este binecunoscut în cazul altor xenobiotice, în special la rozătoare, se află în studiu.

În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, administrarea orală a melatoninei la femelele gestante de șoarece, șobolan sau iepure nu a determinat reacții adverse asupra puilor, determinate în termeni de viabilitate fetală, anomalii scheletice și viscerale, raport între sexe, greutate la naștere și dezvoltare ulterioară fizică, funcțională și sexuală. Un mic efect asupra creșterii și viabilității post-natale a fost constatat la șobolani, numai la doze foarte mari, echivalente cu aproximativ 2000 mg/zi la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Copolimer de metacrilat de amoniu tip B
Hidrogenofosfat de calciu dihidrat
Lactoză monohidrat
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Talc
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele sunt ambalate în folie termosudată opacă din PVC/PVDC, cu suport din folie de aluminiu. Ambalajul conține o folie termosudată cu 21 comprimate. Foliile termosudate sunt ambalate în cutii de carton.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Medicamentele care nu mai sunt utilizate nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Înapoiți-le la farmacie sau întrebați farmacistul cum trebuie eliminate, în conformitate cu reglementările naționale. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

ANEXA II

- A. DEȚINĂTORII AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABILII
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

Penn Pharmaceutical Services Ltd
Units 23-24 Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent
NP22 3A
Marea Britanie

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

- **ALTE CONDIȚII**

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să se asigure că sistemul de farmacovigilență se aplică și funcționează înainte de punerea pe piață a medicamentului.

Sistemul de gestionare a riscurilor

DAPP se obligă să efectueze studiul prezentat în detaliu în Planul de farmacovigilență.

Trebuie prezentat un Plan de gestionare a riscurilor actualizat, conform Ghidului CHMP privind Sistemul de gestionare a riscurilor pentru medicamentele de uz uman.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Circadin 2 mg, comprimate cu eliberare prelungită
melatonină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține melatonină 2 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat
Pentru informații suplimentare, a se citi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate cu eliberare prelungită
21 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/0/00/000/000

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Circadin 2 mg, comprimate cu eliberare prelungită

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

FOLIE TERMOSUDATĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Circadin 2 mg, comprimate cu eliberare prelungită
melatonină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Neurim Pharmaceuticals EEC Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Circadin 2 mg, comprimate cu eliberare prelungită Melatonină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Circadin și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Circadin
3. Cum să luați Circadin
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Circadin
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE CIRCADIN ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Substanța activă din Circadin, melatonina, aparține unui grup de hormoni naturali produși de către organism.

Circadin este utilizat ca monoterapie în tratamentul pe termen scurt al insomniei primare (dificultatea de a adormi sau de a dormi, ori calitate slabă a somnului, timp de cel puțin o lună), caracterizată printr-un somn de slabă calitate, la pacienți cu vârsta egală sau mai mare de 55 de ani.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI CIRCADIN

Nu luați Circadin

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la melatonină sau la oricare dintre celelalte componente ale Circadin.

Aveți grijă deosebită când utilizați Circadin

- dacă este probabil ca somnolența să reprezinte un risc pentru siguranța dumneavoastră;
- dacă suferiți de probleme hepatice de orice fel;
- dacă suferiți de probleme renale de orice fel;
- dacă suferiți de o boală autoimună (în care corpul este „atacat” de propriul său sistem imunitar).

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală ÎNAINTE de începerea tratamentului, deoarece ele pot afecta acțiunea Circadin. Aceste medicamente includ hipnotice și tranchilizante (de exemplu, benzodiazepine), fluvoxamină, tioridazină și imipramină (utilizate pentru tratamentul depresiei și a problemelor de ordin psihic), estrogeni (contraceptive sau tratament de substituție hormonală), cimetidină și psoraleni (utilizați pentru tratarea unor afecțiuni ale pielii, de exemplu psoriazis).

Utilizarea Circadin cu alimente și băuturi

Luați Circadin după ce ați mâncat. Nu consumați băuturi alcoolice înainte, în timpul sau după ce ați luat Circadin.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Nu se recomandă să luați Circadin dacă sunteți gravidă sau bănuiți că ați putea fi gravidă. Nu se recomandă să luați Circadin dacă alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Circadin poate determina somnolență. Dacă vi se întâmplă aceasta, nu trebuie să conduceți vehicule sau să operați utilaje. Dacă suferiți de o stare continuă de somnolență, trebuie să consultați un medic.

Informații importante privind unele componente ale Circadin

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține lactoză monohidrat 80 mg. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a începe să luați acest medicament.

3. CUM SĂ LUAȚI CIRCADIN

Luați întotdeauna Circadin exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Doza recomandată este de un comprimat Circadin administrat oral, o dată pe zi, la 1-2 ore înainte de culcare, timp de 3 săptămâni. Trebuie să înghițiți comprimatul întreg. Comprimatele Circadin nu trebuie zdrobite sau tăiate în jumătăți.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Circadin

Dacă ați luat în mod accidental prea mult din medicamentul dumneavoastră, contactați medicul dumneavoastră sau cu farmacistul, cât mai curând posibil.

Dacă luați o cantitate mai mare decât doza zilnică recomandată ați putea să vă simțiți somnolent.

Dacă uitați să luați Circadin

Dacă uitați să luați un comprimat, luați-l de îndată ce vă aduceți aminte, înainte de a merge la culcare, sau așteptați până când se face timpul pentru doza următoare și continuați ca înainte.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Dacă încetați să luați Circadin

Nu se cunosc efecte nocive dacă tratamentul este întrerupt sau oprit prematur. Din câte se cunoaște, utilizarea Circadin, nu provoacă nici un efect de sevraj, după încheierea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Circadin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse sunt considerate mai puțin frecvente (adică pot apare la mai puțin de 1 pacient din 100):

Iritabilitate, nervozitate, neliniște, insomnie, vise neobișnuite, migrenă, hiperactivitate psihomotorie (neliniște asociată cu activitate crescută), amețeli, somnolență (oboseală), durere abdominală,

constipație, gură uscată, hiperbilirubinemie (modificări ale compoziției sângelui care pot determina îngălbenirea pielii sau a ochilor (icter), hiperhidroză (transpirație excesivă), astenie (senzație de slăbiciune) și creștere în greutate.

Următoarele reacții adverse sunt considerate rare (adică pot apare la mai puțin de 1 pacient din 1000):

Herpes zoster, leucopenie, trombocitopenie, hipertrigliceridemie, alterarea dispoziției, agresivitate, agitație, țipete, trezire dimineța devreme, creșterea libidoului (creșterea apetitului sexual), deficit de memorie, tulburări de atenție, calitate slabă a somnului, reducerea acuității vizuale (deficit vizual), încețoșarea vederii, creșterea lacrimației (ochi înlăcrimați), vertij pozițional (amețeală când stați în picioare), bufeuri, disconfort gastrointestinal, vărsături, sunete intestinale anormale, flatulență (gaze), hipersecreție salivară (salivă în exces), halenă respiratorie (respirație urât mirositoare), rezultate anormale ale testelor funcției hepatice (creșterea concentrației enzimelor hepatice), eczemă, eritem (erupție cutanată), erupții pruriginoase (erupții însoțite de mâncărimi), prurit (mâncărimi), uscarea pielii, afecțiuni ale unghiilor, transpirații nocturne, crampe musculare, dureri ale gâtului, priapism (durată crescută a erecției) și oboseală.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ CIRCADIN

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Circadin după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Circadin

- Substanța activă este melatonina. Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține melatonină 2 mg.
- Celelalte componente sunt copolimer de metacrilat de amoniu de tip B, hidrogenofosfat de calciu dihidrat, lactoza monohidrat, dioxid de siliciu coloidal anhidru, talc și stearat de magneziu.

Cum arată Circadin și conținutul ambalajului

Comprimatele Circadin 2 mg, cu eliberare prelungită, sunt disponibile sub formă de comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă sau aproape albe. Fiecare cutie cuprinde o folie termosudată cu 21 de comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Producător:

Centru responsabil pentru eliberarea seriei în AEE:-
Penn Pharmaceutical Services Ltd
Units 23-24 Tafarnubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent
NP22 3AA
Marea Britanie

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA): <http://www.emea.europa.eu>