

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Circadin 2 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 2 mg melatonino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 80 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Pailginto atpalaidavimo tabletė.

Baltos arba balkšvos, apvalios, abipus išgaubtos tabletės

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Circadin monoterapija skirta trumpalaikiam pirminės insomnijos, pasireiškiančios nekokybišku miegu, gydymui 55 metų amžiaus ir vyresniems pacientams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 2 mg vieną kartą per parą 1–2 valandas prieš miegą po valgio. Gydymą tokia doze galima tęsti ne ilgiau nei tryliką savaičių.

Vaikų populiacija

Circadin saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų dar neištirti.

Šiai populiacijai geriau tinka kitos farmacinės formos ir stiprumai. Šiuo metu turimi duomenys aprašyti 5.1 skyriuje.

Inkstų veiklos sutrikimas

Bet kokio laipsnio inkstų veiklos sutrikimo poveikis melatonino farmakokinetikai neištirtas. Tokiems pacientams melatoninas skiriamas atsargiai.

Kepenų veiklos sutrikimai

Circadin vartojimo patirties pacientams, kurių sutrikusi kepenų veikla, nėra. Remiantis paskelbtais duomenimis, kepenų nepakankamumu sergančių pacientų organizme dienos metu dėl sumažėjusio klirenso žymiai padidėja endogeninio melatonino kiekis, todėl nerekomenduojama Circadin skirti pacientams, kurių sutrikusi kepenų veikla.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Tabletę reikia praryti visą, kad būtų išlaikytos pailginto atpalaidavimo savybės. Smulkinti arba kramtyti, kad būtų lengviau praryti, negalima.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Circadin gali sukelti mieguistumą, todėl tais atvejais, kai mieguistumas gali kelti pavojų saugumui, vaisto reikia skirti atsargiai.

Nėra klinikinių duomenų apie Circadin skyrimą autoimuninėmis ligomis sergantiems pacientams, todėl šiomis ligomis sergantiems pacientams Circadin skirti nerekomenduojama.

Circadin sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Farmakokinetinė sąveika

- *In vitro* nustatyta, kad didesnės už terapines melatonino koncentracijos indukuoja CYP3A. Šios savybės klinikinė svarba nežinoma. Jeigu tokia sąveika atsiranda, ji gali sumažinti kitų kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentraciją plazmoje.
- Didesnės už terapines melatonino koncentracijos CYP1A *in vitro* sąlygomis fermentų neindukuoja, todėl melatonino ir kitų veikliųjų medžiagų kliniškai svarbi sąveika, kurią sukeltų melatonino poveikis CYP1A fermentams, mažai tikėtina.
- Melatonino metabolizmas daugiausia vyksta veikiant CYP1A fermentams, todėl yra galima melatonino ir kitų veikliųjų medžiagų sąveika, kurią sukeltų jų poveikis CYP1A fermentams.
- Pacientams, vartojantiems fluvoksamino, didinančio melatonino kiekį (AUC padidėja 17 kartų, o C_{max} serume padidėja 12 kartų) slopinant jo metabolizmą, kurį atlieka kepenų citochromo P450 (CYP) izofermentai CYP1A2 ir CYP2C19, vaisto reikia skirti atsargiai. Šio vaistų derinio reikia vengti.
- Pacientams, vartojantiems 5- arba 8-metoksipsoralenus (5-MOP ir 8-MOP), didinančius melatonino kiekį slopinant jo metabolizmą, vaisto reikia skirti atsargiai.
- Pacientams, vartojantiems CYP2D inhibitorių cimetidiną, didinantį melatonino kiekį plazmoje slopinant jo metabolizmą, vaisto reikia skirti atsargiai.
- Cigarečių rūkymas gali sumažinti melatonino kiekį dėl CYP1A2 indukcijos.
- Pacientėms, vartojančioms estrogenus (pvz., kontracepcijai arba pakaitiniam hormoniniam gydymui), didinančius melatonino kiekį slopinant jo metabolizmą, kurį vykdo CYP1A1 ir CYP1A2, vaisto reikia skirti atsargiai.
- CYP1A2 inhibitoriai (pvz., chinolonai) gali padidinti melatonino ekspoziciją.
- CYP1A2 induktoriai (pvz., karbamazepinas ir rifampicinas) gali sumažinti melatonino koncentraciją plazmoje.
- Mokslinėje literatūroje yra daug duomenų apie adrenerginių agonistų/antagonistų, opioidinių agonistų/antagonistų, antidepresantų, prostaglandino inhibitorių, benzodiazepinų, triptofano ir alkoholio poveikį endogeninio melatonino išsiskyrimui. Neiširta, ar šios veikliosios medžiagos veikia Circadin dinamines arba kinetines savybes arba atvirkščiai.

Farmakodinaminė sąveika

- Kartu su Circadin negalima vartoti alkoholio, nes pastarasis sumažina Circadin poveikį miegui.

- Circadin gali sustiprinti benzodiazepinų ir nebenzodiazepininių hipnotikų (pvz., zaleplono, zolpidemo ir zopiklono) raminamąjį poveikį. Klinikinių tyrimų metu buvo pastebėta aiški Circadin ir zolpidemo trumpalaikė farmakodinaminė sąveika viena valandą po suvartojimo. Kartu skiriant šiuos vaistus daugiau sutriko dėmesingumas, atmintis ir koordinacija, lyginant su vieno zolpidemo poveikiu.
- Tyrimų metu Circadin buvo skiriama su tioridazinu ir imipraminu – centrinę nervų sistemą veikiančiomis veikliosiomis medžiagomis. Šiais atvejais klinikai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nenustatyta. Tačiau kartu skiriant Circadin, padidėjo liguisto ramumo ir užduočių atlikimo sutrikimų atvejų, lyginant su vieno imipramino poveikiu bei padidėjo apdūjimo pojūčio atvejų, lyginant su vieno tioridazino poveikiu.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie melatonino vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Dėl klinikinių duomenų stokos nerekomenduojama vaisto skirti nėščioms ir planuojančioms pastoti moterims.

Žindymas

Motinos piene buvo rasta endogeninio melatonino, tad išorinio melatonino gali išsiskirti į motinos pieną. Pagal gyvūnų modelius (įskaitant griaužikus, avis, galvijus ir primatus) gauta duomenų, kad melatoninas perduodamas per placentą arba pieną, todėl Circadin vartojančioms pacientėms žindyti nerekomenduojama.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Circadin gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Circadin gali sukelti mieguistumą, todėl, kai mieguistumas gali kelti pavojų saugumui, vaisto reikia skirti atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų metu (kuriuose 1931 pacientas vartojo Circadin, o 1642 pacientai vartojo placebo); 48,8 % Circadin vartojusių pacientų ir 37,8 % placebo vartojusių pacientų pasireiškė šalutinis poveikis. Palyginus pacientų, kuriems pasireiškė nepageidaujamos reakcijos per 100 pacientų savaičių, dalį, placebo grupėje šių pacientų dalis buvo didesnė negu Circadin grupėje (5,743 placebo grupėje lyginant su 3,013 Circadin grupėje). Circadin ir placebo vartojusių pacientų grupėse dažniausiai pasireiškė šios nepageidaujamos reakcijos: galvos skausmas, nazofaringitas, nugaros skausmas ir artralgija, kurios pagal MedDRA apibūdinamos kaip dažnos.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelės forma

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta klinikinių tyrimų metu, bei spontaninių pranešimų atvejai, vaistui esant rinkoje.

Klinikiniuose tyrimuose Circadin grupėje 9,5 % pacientų pasireiškė nepageidaujamos reakcijos, lyginant su 7,4 % placebo vartojusių pacientų. Toliau pateiktos tik tos nepageidaujamos reakcijos, kurios klinikinių tyrimų metu vaistą vartojusiems pacientams pasireiškė taip pat dažnai arba dažniau, nei placebo grupėje.

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Infekcijos ir infestacijos				Juostinė pūslelinė (<i>herpes zoster</i>)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				Leukopenija, trombocitopenija	
Imuninės sistemos sutrikimai					Padidėjusio jautrumo reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai				Hipertrigliceridemia, hipokalcemija, hiponatremija	
Psichikos sutrikimai			Irzlumas, nervingumas, neramumas, nemiga, neįprasti sapnai, košmarai, nerimas	Nuotaikos pokyčiai, agresija, ažitacija, verkimas, streso simptomai, dezorientacija, prabudimas anksti ryte, libido padidėjimas, depresyvi nuotaika, depresija	
Nervų sistemos sutrikimai			Migrena, galvos skausmas, letargija, psichomotorinis hiperaktyvumas, galvos svaigimas, mieguistumas	Sinkopė, atminties pablogėjimas, dėmesio sutrikimai, svajinga būseną, neramių kojų sindromas, nekokybiškas miegas, parestezija	
Akių sutrikimai				Regos aštrumo pablogėjimas, neryškus matymas, pagausėjęs ašarojimas	

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Ausų ir labirintų sutrikimai				Nuo padėties priklausomas galvos svaigimas, galvos svaigimas	
Širdies sutrikimai				Krūtinės angina, palpitacijos	
Kraujagyslių sutrikimai			Hipertenzija	Veido paraudimas	
Virškinimo trakto sutrikimai			Pilvo skausmas, pilvo viršutinės dalies skausmas, dispepsija, burnos išopėjimas, burnos sausmė, pykinimas	Gastroezofaginio reflukso liga, virškinimo trakto sutrikimai, burnos gleivinės pūslelinė, liežuvio išopėjimas, virškinimo trakto negalavimas, vėmimas, neįprasti žarnyno garsai, vidurių pūtimas, seilių hipersekrecija, blogas kvapas iš burnos, nemalonūs jausmai pilve, skrandžio sutrikimai, gastritas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Hiperbilirubinemija		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			Dermatitas, naktinis prakaitavimas, niežulys, bėrimas, generalizuotas niežulys, odos sausumas	Egzema, eritema, delnų dermatitas, žvynelinė, generalizuotas bėrimas, niežtintis bėrimas, nagų sutrikimai	Angioneurozinė edema, burnos edema, liežuvio edema

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			Galūnių skausmas	Artritas, raumenų spazmai, sprando skausmas, naktinis mėšlungis	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Glikozurija, proteinurija	Poliurija, hematurija, nokturija	
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			Menopauzės simptomai	Priapizmas, prostatitas	Galaktorėja
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			Astenija, krūtinės skausmas	Nuovargis, skausmas, troškulys	
Tyrimai			Nenormalūs kepenų tyrimų rezultatai, kūno svorio padidėjimas	Kepenų fermentų kiekio padidėjimas, nenormalus elektrolitų kiekis kraujyje, nenormalūs laboratorinių tyrimų rezultatai	

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Vaistui esant rinkoje, buvo pastebėti keli perdozavimo atvejai. Dažniausiai pasitaikantis nepageidaujamas reiškinys buvo mieguistumas. Dažniausiai jis buvo lengvo arba vidutinio sunkumo. Klinikinių tyrimų metu Circadin buvo skiriamas 5 mg per parą dozėmis 12 mėnesių; per šį laikotarpį žymesnių nepageidaujamų reakcijų pobūdžio pokyčių nepastebėta.

Mokslinėje literatūroje yra pranešimų, kad skiriant iki 300 mg melatonino per parą kliniškai reikšmingų nepageidaujamų reakcijų tokios dozės nesukėlė.

Perdozavus vaisto, labiausiai tikėtina reakcija yra mieguistumas. Tikimasi, kad veiklioji medžiaga bus pašalinta per 12 valandų po nurijimo. Specialaus gydymo nereikia.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – psicholeptikai, melatonino receptorių agonistai, ATC kodas - N05CH01

Melatoninas yra natūraliai išsiskiriantis hormonas, kurį gamina kankorėžinė liauka; jo struktūra panaši į serotonino. Fiziologiškai melatonino sekrecija padidėja iškart sutemus, didžiausia būna 2–4 val. nakties ir mažėja antroje nakties pusėje. Melatoninas siejamas su cirkadinių ritmų kontrole ir prisitaikymu prie šviesos ir tamsos ciklo. Jis taip pat siejamas su migdomuoju poveikiu ir padidėjusiu polinkiu miegoti.

Veikimo mechanizmas

Manoma, kad melatonino miego kokybės gerinimo savybės susijusios su jo poveikiu MT1, MT2 ir MT3 receptoriams, nes šie receptoriai (ypač MT1 ir MT2) dalyvauja reguliuojant cirkadinius ritmus ir miegą.

Vartojimo pagrindimas

Dėl melatonino vaidmens reguliuojant miegą ir cirkadinius ritmus, ir dėl su amžiumi susijusio endogeninio melatonino išsiskyrimo sumažėjimo, melatoninas gali veiksmingai pagerinti miego kokybę, ypač vyresniems kaip 55 metų pacientams, sergantiems pirmine insomnija.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikiniuose tyimuose, kur pirmine insomnija sergantys pacientai 3 savaites kas vakarą vartojo Circadin 2 mg, vaisto gavusių pacientų grupėje, lyginant su placebo, nustatyta didesnė nauda miego latentiniam periodui (matuojamam objektyviosiomis ir subjektyviosiomis priemonėmis) ir subjektyviai miego kokybei bei funkcionalumui dienos metu (jėgas grąžinantis miegas), o neigiamo poveikio budrumui dienos metu nepasireiškė.

Atlikus polisomnografinį (PSG) tyrimą, kurio viengubai koduota, gydymo placebo parengiamoji fazė truko 2 savaites; dvigubai koduota, placebo kontroliuojama, lygiagrečių grupių struktūros gydymo fazė truko 3 savaites, o vaisto vartojimo nutraukimo fazė truko 3 savaites, nustatyta, kad vaistą vartojusių pacientų miego latentinis periodas (LP) buvo 9 minutėmis trumpesnis, nei placebo grupėje. Nuo Circadin nepakito miego struktūra ir nepastebėta poveikio greitojo miego fazės (GMF) trukmei. Vartojant Circadin 2 mg, neigiamo poveikio dieniniam veiklumui nenustatyta.

Ambulatorinių pacientų tyrime, kurio gydymo placebo parengiamoji fazė truko dvi savaites; atsitiktinių imčių, dvigubai koduota, placebo kontroliuojama, lygiagrečių grupių struktūros gydymo fazė truko 2 savaites, o vaisto vartojimo nutraukimo fazė, vartojant placebo, truko 3 savaites; 47% Circadin vartojančių pacientų kliniškai reikšmingai pagerėjo miego kokybė ir sumažėjo būdravimo ryte atvejų, lyginant su 27% placebo grupėje. Be to, lyginant su placebo, vartojant Circadin žymiai pagerėjo miego kokybė ir sumažėjo būdravimo ryte atvejų. Miego kintamieji dydžiai palaipsniui grįžo į pradinę būseną be priešingo poveikio, nepageidaujamų reakcijų ir abstinencijos simptomų nepadaugėjo.

Antrajame ambulatorinių pacientų tyrime, kurio gydymo placebo parengiamoji fazė truko dvi savaites; o atsitiktinių imčių, dvigubai koduota, placebo kontroliuojama, lygiagrečių grupių struktūros gydymo fazė truko 2 savaites; 26% Circadin vartojančių pacientų kliniškai reikšmingai pagerėjo miego kokybė ir sumažėjo būdravimo ryte atvejų, lyginant su 15% placebo grupėje. Remiantis pacientų pranešimais, nuo Circadin miego latentinė fazė sutrumpėjo 24,3 minutės, lyginant su 12,9 minutės placebo grupėje. Be to, kaip pranešė pacientai, nuo Circadin, lyginant su placebo, žymiai pagerėjo miego kokybė ir sumažėjo ankstyvo pabudimo ir būdravimo ryte atvejų. Vartojant Circadin 2 mg žymiai pagerėjo gyvenimo kokybė, lyginant su placebo.

Papildomo atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo (n=600), trukusio 6 mėnesius, metu Circadin poveikis buvo lyginamas su placebo. Po 3 savaičių buvo atlikta pakartotinė atsitiktinė pacientų atranka. Tyrimo

metu nustatytas miego latentinio periodo, miego kokybės ir budrumo ryte pagerėjimas, o nutraukimo simptomų ar atoveiksmio nemigos atvejų nepastebėta. Tyrimas parodė, kad po 3 savaičių nustatytas teigiamas poveikis išliko maždaug 3 mėnesius, tačiau po 6 mėnesių pirminės analizės rezultatų jau neatitiko. Po 3 mėnesių Circadin grupėje reagavusiųjų į gydymą buvo maždaug 10 % daugiau.

Vaikų populiacija

Tyrimu su vaikais (n=125), kurio metu buvo skiriamos 2, 5 arba 10 mg pailginto atpalaidavimo melatonino dozės daugkartinėmis 1 mg mažosiomis tabletėmis (amžiui pritaikyta farmacinė forma) ir taikomas dviejų savaičių trukmės pradinis placebo laikotarpis bei 13 savaičių trukmės atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas paralelinių grupių gydymas, po 13 savaičių trukusio dvigubai koduoto gydymo nustatytas bendros miego trukmės (BMT) pagerėjimas; tiriamieji, gydyti veikliosios medžiagos turinčiu vaistiniu preparatu, miegojo ilgiau (508 minutes) negu gavusieji placebo (488 minutes).

Gydant veikliosios medžiagos turinčiu vaistiniu preparatu, po 13 savaičių trukusio dvigubai koduoto gydymo sumažėjo miego latencijos trukmė (61 minutė), palyginti su placebo (77 minutės), ir tai nebuvo susiję su ankstesniu pabudimo laiku.

Be to, gydymo veikliosios medžiagos turinčiu vaistiniu preparatu grupėje buvo mažiau iš tyrimo pasitraukusių tiriamųjų (9 pacientai; 15,0%) negu placebo grupėje (21 pacientas; 32,3%). Gydant nepageidaujami reiškiniai pasireiškė 85% pacientų veikliosios medžiagos turinčiu vaistiniu preparatu gydytoje grupėje ir 77% pacientų – placebo grupėje. Veikliosios medžiagos turinčiu vaistiniu preparatu gydytoje grupėje nervų sistemos sutrikimai pasireiškė dažniau ir buvo nustatyti 42% pacientų, palyginti su 23% pacientų placebo grupėje; šį skirtumą daugiausia lėmė veikliosios medžiagos turinčiu vaistiniu preparatu gydytoje grupėje dažniau pasireiškęs mieguistumas ir galvos skausmas.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Nurytas melatoninas visiškai absorbuojamas suaugusių asmenų organizme, tačiau vyresnio amžiaus pacientų organizme absorbcija gali būti iki 50% mažesnė. Melatonino kinetika yra linijinė, vartojant 2–8 mg dozes.

Biologinis prieinamumas paprastai siekia 15%. Stebimas žymus pirminio poveikio efektas – po pirminio poveikio išmatuojamas metabolizmas siekia 85%. T_{max} pasiekama po 3 valandų, jei vaisto vartojama po valgio. Melatonino absorbcijos rodiklį ir C_{max} po Circadin 2 mg išgėrimo veikia maistas. Vartojant su maistu, melatonino absorbcija sulėtėja ($T_{max}=3,0$ h, lyginant su $T_{max}=0,75$ h); pavalgis taip pat sumažėja maksimali koncentracija plazmoje ($C_{max}=1020$, lyginant su $C_{max}=1176$ pg/ml).

Pasiskirstymas

In vitro sąlygomis, maždaug 60% melatonino susijungia su plazmos baltymais. Circadin daugiausia jungiasi su albuminu, alfa₁ rūgšties glikoproteinu ir didelio tankio lipoproteinu.

Biotransformacija

Eksperimentiniai duomenys rodo, kad, melatonino metabolizme dalyvauja citochromo P450 sistemos izofermentai CYP1A1, CYP1A2 ir galbūt CYP2C19. Pagrindinis metabolitas yra 6-sulfatoksimeletoninas (6-S-MT), kuris nėra aktyvus. Biotransformacija vyksta kepenyse. Metabolitas visiškai išskiriamas per 12 valandų po suvartojimo.

Eliminacija

Galutinis pusperiodis ($t_{1/2}$) yra 3,5–4 valandos. Metabolitai šalinami per inkstus: 89% pašalinama 6-hidroksimeletonino sulfatinių ir gliukoronido junginių forma, 2% pašalinama nepakitusio melatonino (veikliosios medžiagos) forma.

Lytis

Lyginant su vyrais, moterų C_{max} yra 3–4 kartus didesnė. Tačiau ir tarp skirtingų tos pačios lyties asmenų buvo nustatyti penkis kartus didesni arba mažesni C_{max} rezultatai.

Vis dėlto, farmakodinaminių skirtumų vyrų ir moterų organizme, nepaisant kiekio kraujyje skirtumų, nenustatyta.

Specialios pacientų grupės

Senyvi pacientai

Žinoma, kad melatonino metabolizmas su amžiumi mažėja. Vartojant įvairias šio vaisto dozes, vyresniems pacientams nustatyti didesni AUC ir C_{max} rodmenys, lyginant su jaunesniais pacientais; tai patvirtina, kad melatonino metabolizmas vyresnio amžiaus asmenų organizme yra mažesnis. Suaugusiųjų (18–45) C_{max} buvo apie 500 pg/ml, tuo tarpu vyresnio amžiaus asmenų (55–69) - 1200 pg/ml; suaugusiųjų AUC lygis buvo apie 3 000 pg*h/ml, o vyresnio amžiaus asmenų - 5 000 pg*h/ml.

Inkstų funkcijos sutrikimai

Remiantis kompanijos duomenimis, pakartotinai skiriamas melatoninas nesikaupia. Ši išvada atitinka trumpą melatonino pusinės eliminacijos periodą žmogaus organizme.

Po 1 ir 3 kasdieninio gydymo savaitių, pacientų kraujyje 23 val. 00 min. (2 h po suvartojimo) nustatyta atitinkamai $411,4 \pm 56,5$ ir $432,00 \pm 83,2$ pg/ml; šie kiekiai panašūs į sveikų savanorių, suvartojusių vieną Circadin 2 mg dozę, organizme aptiktus kiekius.

Kepenų funkcijos sutrikimai

Kepenys yra pagrindinė melatonino metabolizmo vieta, tad jei kepenų veikla sutrikusi, endogeninio melatonino organizme bus daugiau.

Ciroze sergančių pacientų plazmoje dienos metu melatonino kiekis buvo žymiai didesnis. Lyginant su kontroline grupe, bendrasis 6-sulfatoksimeletonino išskyrimas buvo žymiai mažesnis.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža.

Kancerogeniškumo tyrimo metu žiurkėms nenustatyta jokio poveikio, kuris galėtų būti aktualus žmonėms.

Toksinio poveikio reprodukcijai atžvilgiu, duodant geriamojo melatonino vaikingoms pelių, žiurkių ar triušių patelėms, nepageidaujamo poveikio jų jaunikių vaisiaus gyvybingumui, skeleto ir vidurių anomalijoms, lyties rodikliui, gimimo kūno masei ir tolesniam fiziniui, funkciniam bei seksualiniam vystymuisi nepastebėta. Nežymus poveikis postnataliniam augimui ir gyvybingumui buvo pastebėtas bandymuose su žiurkėmis, tačiau tik skiriant itin dideles dozes, atitinkančias maždaug 2 000 mg per parą žmogui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Amonio metakrilato kopolimeras B
Kalcio-vandenilio fosfatas dihidratas
Laktozė monohidratas

Bevandenys koloidinis silicio dioksidas
Talkas
Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Tabletės supakuotos nepermatomose PVC/PVDC lizdinėse plokštelėse su aliuminio folijos nugarėle. Kiekvienoje pakuotėje yra viena lizdinė plokštelė, kurioje yra 7, 20 arba 21 tabletė, dvi lizdinės plokštelės, kuriose yra po 15 tablečių (30 tablečių) arba perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, kuriose yra 30 x 1 tablečių. Lizdinės plokštelės supakuotos kartoninėse dėžutėse. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra. Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Prancūzija
El. paštas: regulatory@neurim.com

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/392/001
EU/1/07/392/002
EU/1/07/392/003
EU/1/07/392/004
EU/1/07/392/005

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. birželio 29 d.
Paskutinio perregistravimo data 2012 m. balandžio 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijos išleidimą, pavadinimai ir adresai

Temmler Pharma GmbH & Co. KG
Temmlerstrasse 2
35039 Marburg
Vokietija

Iberfar Indústria Farmacêutica S.A.
Estrada Consiglieri Pedroso 123
Queluz De Baixo
Barcarena
2734-501
Portugalija

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Vía Complutense, 140
Alcalá de Henares
Madrid, 28805
Ispanija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Registruotojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Circadin 2 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
melatoninas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 2 mg melatonino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Pailginto atpalaidavimo tabletės
20 tablečių
21 tabletė
30 tablečių
7 tabletės
30 x 1 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Prancūzija
El. paštas: regulatory@neurim.com

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/392/001 21 tabletė
EU/1/07/392/002 20 tablečių
EU/1/07/392/003 30 tablečių
EU/1/07/392/004 7 tabletės
EU/1/07/392/005 30 x 1 tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Circadin 2 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALŪS IDENTIFIKATORIAI – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Circadin 2 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
melatoninas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

4. SERIJOS NUMERIS

Serija:

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Circadin 2 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
melatoninas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Neurim

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

4. SERIJOS NUMERIS

Serija:

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Circadin 2 mg pailginto atpalaidavimo tabletės Melatoninas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Circadin ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Circadin
3. Kaip vartoti Circadin
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Circadin
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Circadin ir kam jis vartojamas

Circadin veiklioji medžiaga melatoninas priklauso natūraliai organizmo gaminamų hormonų grupei.

Circadin vartojamas trumpalaikiam pirminiam miego sutrikimui (jei nuolat sunku užmigti arba blogai miegate arba jei miegas yra nekokybiškas) gydyti 55 metų amžiaus ir vyresniems pacientams. „Pirminis“ reiškia, kad nėra nustatyta jokia miego sutrikimo priežastis, įskaitant bet kokią medicininę, psichikos ar aplinkos priežastį.

2. Kas žinotina prieš vartojant Circadin

Circadin vartoti negalima

- jeigu yra alergija melatoninui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Circadin.

- Jeigu Jūsų kepenų ar inkstų veikla sutrikusi. Circadin vartojimo tyrimų žmonėms, sergantiems inkstų ar kepenų ligomis, nebuvo atlikta, todėl, prieš vartodami Circadin, turėtumėte pasitarti su gydytoju, kadangi šio vaisto vartoti nerekomenduojama.
- Jeigu Jūsų gydytojas sakė, kad Jūs netoleruojate kai kurių angliavandenių.
- Jeigu Jums buvo pasakyta, kad sergate autoimunine liga (kai organizmas „atakuojamas“ savo paties imuninės sistemos). Circadin vartojimo tyrimų žmonėms, sergantiems autoimuninėmis ligomis, nebuvo atlikta, todėl, prieš vartodami Circadin, turėtumėte pasitarti su gydytoju, kadangi šio vaisto vartojimas yra nerekomenduojamas.
- Circadin gali sukelti mieguistumą, Jūs turite būti atsargūs, jeigu tampate mieguisti, kadangi tai gali paveikti Jūsų gebėjimą atlikti tokias užduotis kaip vairavimas.
- Rūkymas gali sumažinti Circadin efektyvumą, kadangi tabako dūmų komponentai gali padidinti melatonino suardymą kepenyse.

Vaikams ir paaugliams

Neduožite šio vaisto vaikams nuo 0 iki 18 metų amžiaus, kadangi jis nebuvo tirtas ir jo poveikiai yra nežinomi. Vaikams nuo 2 iki 18 metų labiau gali tikt kitas vaistas, kurio sudėtyje yra melatonino – kreipkitės patarimo į gydytoją arba vaistininką.

Kiti vaistai ir Circadin

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tais vaistais gali būti:

- Fluvoksaminas (skiriamas depresijai ir obsesiniam kompulsiniam sutrikimui gydyti), psoralenai (skiriami odos sutrikimams, pvz., žvynelinei gydyti), cimetidinas (skiriamas skrandžio ligoms, pavyzdžiui, opoms gydyti), chinolonai ir rifampicinas (skiriami bakterinėms infekcijoms gydyti), estrogenai (kontraceptikai arba pakaitinis gydymas hormonais) ir karbamazepinas (skiriamas epilepsijai gydyti).
- Adrenerginiai agonistai/antagonistai (pavyzdžiui, tam tikro tipo vaistai, vartojami kraujospūdžiui kontroliuoti sutraukiant kraujagysles, nosies dekongestantai, kraujo spaudimą mažinantys vaistai), opiatų agonistai/antagonistai (pavyzdžiui, vaistiniai preparatai, vartojami gydant priklausomybę nuo vaistų), prostaglandinų inhibitoriai (tokie kaip nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo), antidepresantai, triptofanas ir alkoholis.
- Benzodiazepinai ir nebenzodiazepininiai hipnotikai (vaistai, skiriami miegui sukelti, tokie kaip zaleplonas, zolpidemas ir zopiklonas).
- Tioridazinas (vartojamas šizofrenijai gydyti) ir imipraminas (vartojamas depresijai gydyti).

Circadin vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu

Gerkite Circadin po valgio. Nevartokite alkoholio kartu su Circadin, kadangi jis mažina Circadin veiksmingumą.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nevartokite šio vaisto jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, planuojate pastoti arba žindote kūdikį. Prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Circadin gali sukelti mieguistumą. Jei jaučiate tokį poveikį, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų. Jeigu nuolat jaučiatės apsnūdę, kreipkitės į gydytoją.

Circadin sudėtyje yra laktozės monohidrato

Circadin sudėtyje yra laktozės monohidrato. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Circadin

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra viena Circadin tabletė (2 mg) per parą po valgio, 1–2 valandas prieš miegą. Tokią vaisto dozę galima vartoti ne ilgiau nei 13 savaičių.

Tabletę nurykite visą. Circadin tablečių nereikia trinti arba padalinti pusiau.

Ką daryti pavartojus per didelę Circadin dozę?

Jeigu atsitiktinai pavartojote vaisto daugiau, nei reikia, kuo greičiau kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pavartoję per didelę vaisto paros dozę, galite jaustis apsnūdę.

Pamiršus pavartoti Circadin

Jeigu pamiršote išgerti tabletę, išgerkite ją iškart, kai prisiminsite, prieš eidami miegoti, arba palaukite, kol ateis laikas gerti sekančią tabletę. Toliau vaisto gerkite, kaip paskirta.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Circadin

Nėra žinoma, kad gydymo nutraukimas arba kurso baigimas anksčiau laiko sukeltų žalingą poveikį.

Nėra žinoma, kad Circadin vartojimas sukeltų abstinenciją baigus gydymą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš toliau išvardytų sunkių šalutinių poveikių, nutraukite vaisto vartojimą ir **nedelsiant** susisiekitė su gydytoju:

Nedažnas: (gali pasireikšti rečiau nei 1 iš 100 žmonių)

- Krūtinės skausmas

Retas: (gali pasireikšti rečiau nei 1 iš 1000 žmonių)

- sąmonės netekimas arba alpimas
- stiprus krūtinės skausmas dėl krūtinės anginos
- širdies plakimo jutimas
- depresija
- regos aštrumo pablogėjimas
- neryškus matymas
- dezorientacija
- svaigulys (galvos svaigimo ar „sukimosi“ jausmas)
- raudonųjų kraujo ląstelių buvimas šlapime
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis kraujyje
- sumažėjęs trombocitų skaičius ir dėl to padidėjusi kraujavimo ar kraujosruvų tikimybė
- žvynelinė

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš toliau išvardytų nesunkių šalutinių poveikių, susisiekitė su savo gydytoju ir (arba) kreipkitės medicininės pagalbos:

Nedažnas: (gali pasireikšti rečiau nei 1 iš 100 žmonių)

Irzlumas, nervingumas, neramumas, nemiga, neįprasti sapnai, košmarai, nerimas, migrena, galvos skausmas, letargija (nuovargis, energijos stoka), su padidėjusiu aktyvumu susijęs neramumas, svaigulys, nuovargis, padidėjęs kraujospūdis, viršutinės dalies pilvo skausmas, sutrikęs virškinimas, burnos išopėjimas, burnos sausmė, pykinimas, kraujo sudėties pokyčiai, dėl kurių pagelsta oda ir akys, odos uždegimas, naktinis prakaitavimas, niežulys, bėrimas, odos sausumas, galūnių skausmas, menopauzės simptomai, silpnumo pojūtis, gliukozė šlapime, padidėjęs baltymo kiekis šlapime, kepenų funkcijos sutrikimai bei kūno svorio padidėjimas.

Retas: (gali pasireikšti rečiau nei 1 iš 1000 žmonių)

Juostinė pūslelinė, padidėjęs riebalų (lipidų) kiekis kraujyje, sumažėjęs kalcio kiekis kraujyje, sumažėjęs natrio kiekis kraujyje, nuotaikos pokyčiai, agresija, ažitacija, verkimas, streso simptomai, prabudimas anksti ryte, padidėjęs lytinis potraukis, depresyvi nuotaika, atminties sutrikimai, dėmesio sutrikimai, svajinga būseną, neramių kojų sindromas, prastos kokybės miegas, dilgčiojimo ir tirpulio

pojūtis, pagausėjęs ašarojimas, galvos svaigimas stovint arba sėdint, veido paraudimas, rėmuo, pilvo sutrikimai, burnos pūslelinė, liežuvio išopėjimas, skrandžio suerzinimas, vėmimas, neįprasti žarnyno garsai, vidurių pūtimas, pagausėjęs seilių išsiskyrimas, blogas burnos kvapas, nemalonūs pojūtis pilve, skrandžio sutrikimai, skrandžio gleivinės uždegimas, egzema, odos bėrimas, delnų dermatitas, niežtintis bėrimas, nagų sutrikimai, artritas, raumenų spazmai, sprando skausmas, naktinis mėšlungis, pailgėjusi ir galbūt skausminga erekcija, priešinės liaukos uždegimas, nuovargis, skausmas, troškulys, šlapimo išskyrimo padidėjimas, šlapinimasis naktį, padidėjęs kepenų fermentų kiekis, nenormalus elektrolitų kiekis kraujyje ir nenormalūs laboratorinių tyrimų rezultatai.

Dažnis nežinomas: (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

Padidėjusio jautrumo reakcija, burnos arba liežuvio patinimas, odos patinimas ir nenormalus pieno išsiskyrimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Circadin

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartoninės dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės to mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Circadin sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra melatoninas. Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 2 mg melatonino.
- Pagalbinės medžiagos yra amonio metakrilato kopolimeras B, kalcio-vandenilio fosfatas dihidratas, laktozė monohidratas, silicio dioksidas (bevandenis, koloidinis), talkas ir magnio stearatas.

Circadin išvaizda ir kiekis pakuotėje

Circadin 2 mg pailginto atpalaidavimo tabletės yra baltos arba balkšvos, apvalios, abipusiai išgaubtos. Kiekvienoje kartoninėje dėžutėje yra viena lizdinė plokštelė, kurioje yra 7, 20 arba 21 tabletė, dvi lizdinės plokštelės, kuriose yra po 15 tablečių (30 tablečių pakuotė) arba (alternatyviai) perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, kuriose yra 30 x 1 tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Prancūzija
El. paštas: regulatory@neurim.com

Gamintojas:

Gamintojai, atsakingi už serijos išleidimą EEE:

Temmler Pharma GmbH & Co. KG
Temmlerstrasse 2
35039 Marburg
Vokietija

Iberfar Indústria Farmacêutica S.A.
Estrada Consiglieri Pedroso 123
Queluz De Baixo
Barcarena
2734-501
Portugalija

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Vía Complutense, 140
Alcalá de Henares
Madrid, 28805
Ispanija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

България

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Тел: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11 (BE)
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Magyarország

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Malta

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Deutschland

INFECTOPHARM Arzneimittel
und Consilium GmbH
Tel: +49 6252 957000
e-mail: kontakt@infectopharm.com

Eesti

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

España

EXELTIS HEALTHCARE, S.L.
Tfno: +34 91 7711500

France

BIOCODEX
Tél: +33 (0)1 41 24 30 00
e-mail: medinfo@biocodex.com

Hrvatska

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Ireland

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Fidia Farmaceutici S.p.A.
Tel: +39 049 8232222
e-mail: info@fidiapharma.it

Κύπρος

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Τηλ: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Latvija

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

SANOVA PHARMA GesmbH
Tel.: +43 (01) 80104-0
e-mail: sanova.pharma@sanova.at

Polska

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Portugal

Italfarmaco, Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel. +351 214 342 530
e-mail: geral@itf-farma.pt

România

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Slovenija

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Slovenská republika

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM/mm}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>