

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Circadin 2 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola li terġi l-mediċina bil-mod fiha 2 mg melatonin.

Eċċipjent b'effett magħruf: kull pillola li terġi l-mediċina bil-mod fiha 80 mg lactose monohydrate.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li terġi l-mediċina bil-mod.

Pilloli bojod għal offwajt, tondi u ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Circadin huwa indikat bħala monoterapija għall-kura ta' perjodu qasir ta' insomnija primarja ikkaratterizzata minn kwalità hażina ta' rqaq f'pazjenti b'età ta' 55 sena jew aktar.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hi ta' 2 mg darba kuljum, siegħa sa' sagħtejn qabel il-hin ta' l-irqad u wara l-ikel. Dan id-dożaġġ jista' jtkompla sa tlettax-il ġimgħa.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Circadin fit-tfal minn età ta' 0 sa 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa.

Jista' jkun li forom/qawwiet farmaċewtiċi oħra jkunu aktar adattati biex jingħataw lil din il-popolazzjoni. Id-data disponibbli attwalment hija deskritta fis-sezzjoni 5.1.

Indeboliment renali

L-effett ta' indeboliment renali ta' kull stadju fuq il-farmakokinetika ta' melatonin ma ġiex studjat. Għandu jkun hemm attenzjoni meta melatonin jingħata lil dawn il-pazjenti.

Indeboliment epatiku

M'hemmx esperjenza ta' użu ta' Circadin f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Informazzjoni ippublikata turi b'mod ċar livelli għolja ta' melatonin endoġenu matul is-siegħat ta' bi nhar minhabba tnaqqis fit-tneħħija f'pazjenti b'indeboliment epatiku. Għalhekk, Circadin mhux rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali. Il-pilloli għandhom jittiehdu sħaħ biex jinżammu l-kwalitajiet ta' reħa tal-mediċina bil-mod. M'għandhomx jinfarku jew jintmagħdu biex jinbelghu b'mod aktar faċli.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Circadin jista jheddel. Għalhekk il-prodott għandu jintuża b'attenzjoni jekk l-effetti tat-tbeddil jistgħu jiġu assoċjati ma' riskju għas-sikurtà.

M'hemmx tagħrif disponnibbli dwar l-użu ta' Circadin f'individwi b'mard awto-immun. Għalhekk, Circadin mhux rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'mard awto-immun.

Circadin fih lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galattosju, defiċjenza LAPP lactase jew assorbiment hażin ta' glukosju-galattosju m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fl-adulti.

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

- F'konċentrazzjonijiet supra-terapewtiċi kien osservat li Melatonin jinduċi CYP3A *in vitro*. Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet m'hix magħrufa. Jekk issehh induzzjoni, din tista' tirriżulta fi tnaqqis tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali mogħtija fl-istess waqt.
- Melatonin ma jinduċix l-enzimi CYP1A *in vitro* f'konċentrazzjonijiet supra-terapewtiċi. Għalhekk, interazzjonijiet bejn melatonin u sustanzi attivi ohra bħala konsekwenza ta' l-effett ta' melatonin fuq l-enzimi CYP1A x'aktarx ma jkunux sinifikanti.
- Il-metaboliżmu ta' Melatonin huwa medjat l-aktar mill-enzimi CYP1A. Għalhekk, interazzjonijiet bejn melatonin u sustanzi attivi ohra bħala konsekwenza ta' l-effett tagħhom fuq l-enzimi CYP1A huma possibbli.
- Għandha tintuża kawtela f'pazjenti li qed jieħdu fluvoxamine, li jżid il-livelli ta' melatonin (l-AUC bi 17-il darba oghla, u Cmax fis-serum bi 12-il darba oghla) billi jinibixxi l-metaboliżmu tiegħu mill-isożimi epatiċi taċ-ċitokromju P450 (CYP), CYP1A2 u CYP2C19. It-taħlita għandha tiġi evitata.
- Għandha tintuża kawtela f'pazjenti li qed jieħdu 5- jew 8-methoxypsoralen (5 u 8-MOP), li jżid il-livelli ta' melatonin billi jinibixxi l-metaboliżmu tiegħu.
- Għandha tintuża kawtela f'pazjenti li qed jieħdu cimetidine, inibitur ta' CYP2D, li jżid il-livelli ta' melatonin billi jinibixxi l-metaboliżmu tiegħu.
- It-tipjip tas-sigaretti jista' jnaqqas il-livelli ta' melatonin peress li jinduċi CYP1A2.
- Għandha tintuża kawtela f'pazjenti li qed jieħdu oestrogens (eż. kontraċettivi jew terapija ta' sostituzzjoni ta' l-ormon), li jżidu il-livelli ta' melatonin billi jinibixxu l-metaboliżmu tiegħu minn CYP1A1 u CYP1A2.
- Inibituri ta' CYP1A2 bħal quinolones jistgħu jżidu l-espożizzjoni għal melatonin.
- Indutturi ta' CYP1A2 bħal carbamazepine u rifampicin jistgħu jirriżultaw fi tnaqqis tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' melatonin.
- Hemm ammont kbir ta' tagħrif fil-letteratura dwar l-effett ta' agonisti/antagonisti adrinergiċi, agonisti/antagonisti narkotiċi, prodotti mediċinali antidepressanti, inibituri ta' prostaglandin, benzodiazepines, tryptophan u alkohol, fuq ir-reha ta' melatonin endoġenu. Ma giex studjat jekk dawn is-sustanzi attivi ifixklux l-effetti dinamiċi jew kinetiċi ta' Circadin jew vice versa.

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

- L-alkohol m'għandux jittiehed flimkien ma' Circadin, għax inaqqas l-effettività ta' Circadin fuq l-irqad.

- Circadin jista' jsahha l-proprietajiet sedattivi ta' benzodiazepines u ipnotici mhux benzodiazepines, bhal zaleplon, zolpidem u zopiclone. Fi prova klinika, kien hemm evidenza cara ta' interazzjoni farmakodinamika transitorja bejn Circadin u zolpidem siegħa wara li ngħataw flimkien. It-tehid flimkien wassal għal żieda fin-nuqqas ta' attenzjoni, memorja u koordinazzjoni meta' mqabbel ma' zolpidem wahdu.
- Fi studji Circadin ingħata flimkien ma' thioridazine u imipramine; sustanzi attivi li jaffettwaw is-sistema nervuża ċentrali. Fl-ebda każ ma nstabu interazzjonijiet farmakokinetici ta' sinifikat kliniku. Izda, l-għotja ta' Circadin flimkien ma' dawn, irriżultat f' sensazzjoni akbar ta' trankwillità u diffikultà biex jitwettqu azzjonijiet meta' mqabbla ma' imipramine wahdu, u sensazzjoni akbar ta' konfużjoni tal-moħħ meta' mqabbla ma' thioridazine wahdu.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Għal melatonin m'hemmx tagħrif kliniku dwar l-użu waqt it-tqala. Studji fuq il-bhejjem ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp ta' l-embriju/fetu, ħlas jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3). Minhabba n-nuqqas ta' tagħrif kliniku, l-użu f'nisa tqal jew f'nisa li jixtiequ joħorġu tqal mhux rakkomandat.

Treddigh

Melatonin endoġenu kien imkejjel fil-ħalib tas-sider tal-bniedem u għalhekk probabbilment melatonin exoġenu jintreha fil-ħalib uman. Hemm tagħrif f'mudelli annimali inkluż rodentiċi, nħaġ, baqar u primati li jindikaw trasferiment ta' melatonin mill-omm għall-fetu permezz tal-plaċenta jew fil-ħalib. Għalhekk, it-treddigh mhux rakkomandat f'nisa li qed jiġu kkurati b'melatonin.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Circadin għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Circadin jista' jikkawża sturdament, għalhekk il-prodott għandu jintuża b'attenzjoni jekk l-effetti ta' sturdament jistgħu jikkawżaw riskju għas-sigurtà.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi provi klinici (fejn total ta' 1,931 pazjent kienu qed jieħdu Circadin u 1,642 pazjent kienu qed jieħdu placebo), 48.8% tal-pazjenti li kienu qed jingħataw Circadin irrappurtaw reazzjoni avversa meta' mqabbla ma' 37.8% li kienu qed jieħdu placebo. Meta tqabbel ir-rata ta' pazjenti reazzjoni avversa għal kull 100 ġimgħa ta' pazjent, ir-rata kienet oġġla għall-placebo milli b'Circadin (5.743– placebo kontra 3.013– Circadin). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu uġiġħ ta' ras, nażofaringite, uġiġħ fid-dahar u artralġja, li skond id-definizzjoni MedDRA, kienu komuni kemm fil-grupp ikkurat b'Circadin kif wkoll fil-grupp ikkurat bil-placebo.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Dawn ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu irrappurtati fi provi klinici u minn rappurtar spontanju wara t-tqegħid fis-suq. Fi provi klinici total ta' 9.5% tal-pazjenti li ngħataw Circadin irrappurtaw reazzjoni avversa meta' mqabbel ma' 7.4% tal-pazjenti li kienu qed jieħdu placebo. Taħt huma nkluzi biss dawġ ir-reazzjonijiet avversi irrappurtati waqt provi klinici li seħħew f'pazjenti b'rata ekwivalenti jew akbar milli bil-placebo.

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawġ anqas serji.

Komuni ħafna ($\geq 1/10$); Komuni ($\geq 1/100$ sa $<1/10$); Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $<1/100$); Rari ($\geq 1/10,000$ sa $<1/1,000$); Rari ħafna ($<1/10,000$), Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet				Herpes zoster	
Disturbi tad-demmi u tas-sistema limfatika				Lewkopenja, tromboċitopenja	
Disturbi fis-sistema immuni					Reazzjoni ta' sensitività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni				Ipertrigliceridimja, ipokalcimija, iponatrimija	
Disturbi psikjatriċi			Irritabilità, nervi, tħossok bla sabar, nuqqas ta' rqađ, ħolm mhux normali, ħmar il-lejl, ansjetà	Bidla fil-burdata, aggressjoni, ađitazzjoni, biki, sintomi ta' stress, disorjentazzjoni, qawmien kmieni filgħodu, žieda fil-libido, burdata depressa, depressjoni	
Disturbi fis-sistema nervuża			Emigranja, uđigh ta' ras, letarđija, iperattività psikomotorja, sturdament, nğhas	Sinkope, indeboliment tal-memorja, disturbi fl-attenzjoni, tħossok f'dinja oħra, sindrome ta' riđlejn dejjem jiċċaqalqu, rqađ ta' kwalità ħażina, parestesija	
Disturbi fl-ğhajnejn				Akutezza tal-vista mnaqqsa, vista mċajpra, žieda fid-dmugh	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika				Vertigo pođizzjonali, vertigo	
Disturbi fil-qalb				Angina pectoris, palpitazzjonijiet	
Disturbi vaskulari			Pressjoni ġħolja	Fwawar	

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli)
Disturbi gastro-intestinali			Ugħigh addominali, ugħigh fl-addome ta' fuq, ulċeri fil-ħalq, ħalq xott, tqalligh	Marda ta' rifluss gastro-intestinali, disturb gastro-intestinali, infafet fil-mukuża tal-ħalq, ulċeri fl-ilsien, taqlib gastro-intestinali, rimettar, hsejjes tal-musrana mhux normali, gass, žieda fit-tnixxija tal-bżieq, alitosi, skomdu fl-addome, disturb fl-istonku, gastrite	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			Iperbilirubinimja		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			Dermatite, tegħreq hafna matul il-lejl, ħakk, raxx, ħakk ġeneralizzat, ġilda xotta	Ekżema, eritima, dermatite fl-idejn, psorijasi, raxx ġeneralizzat, raxx bil-ħakk, disturb fid-dwiefer	Angjoedima, edima fil-ħalq, edima fl-ilsien
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi			Ugħigh fl-estremittajiet	Artrite, spażmi fil-muskuli, ugħigh fl-ghonq, bughawwieġ matul il-lejl	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			Glukosju fl-awrina, proteina fl-awrina	Poliurja, ematurja, nokturja	
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-Sider			Sintomi tal-menopawsa	Priapismu, prostatite	Sekrezzjoni mhux normali ta' ħalib mis-sider
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			Astenja, ugħigh fis-sider	Għejja, ugħigh, għatx	
Investigazzjonijiet			Test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali, žieda fil-piż	Žieda fl-enzimi tal-fwied, elettroliti fid-demmi mhux normali, testijiet tal-laboratorju mhux normali	

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)

4.9 Doża eċċessiva

Wara t-tqeghid fis-suq kienu rrappurtati diversi każijiet ta' doża eċċessiva. Hedla ta' nġhas kien l-aktar avveniment avvers irrappurtat. Il-bieċċa l-kbira kienu ħfief sa moderati fis-severità. Circadin ingħata f'dożi ta' 5 mg kuljum fi provi kliniċi fuq perjodu ta' 12-il xahar mingħajr ma kien hemm tibdil sinifikanti fin-natura tar-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati.

L-għotja ta' dożi kuljum sa' 300 mg ta' melatonin mingħajr ma tohloq reazzjonijiet avversi ta' sinifikanza klinika ġew irrappurtati fil-letteratura.

Jekk isseħħ doża eċċessiva, hu mistenni li l-pazjent iħossu mheddel. It-tneħħija tas-sustanza attiva hi mistennija fi żmien 12-il siegħa wara li tittiehed. M'hix meħtieġa kura speċjali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Psikoleptiċi, agonisti tar-riċetturi ta' melatonin,
Kodiċi ATC: N05CH01

Melatonin huwa ormon naturali li jiġi prodott mill-glandola pinejali u huwa relata strutturalment ma' serotonin. Fizjoloġikament, ir-reħa ta' melatonin tiżdied hekk kif jibda' jidlam, tilhaq il-quċċata ma' 2-4 am u tonqos matul it-tieni nofs tal-lejl. Melatonin huwa assoċjat mal-kontroll tar-ritmi ċirkadjani u marbut ma' ċiklu tad-dawl u tad-dlam. Huwa assoċjat wkoll ma' effett ipnotiku u żieda fit-tendenza għall-irqad.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

L-attività ta' melatonin fir-riċetturi MT1, MT2 U MT3 hi maħsuba li tikkontribwixxi għall-kwalitajiet tiegħu li jippromwovi l-irqad, għax dawn ir-riċetturi (l-aktar MT1 u MT2) huma nvoluti fir-regolazzjoni tar-ritmi ċirkadjani u l-irqad.

Raġuni għall-użu

Minhabba l-funzjoni ta' melatonin fir-regolazzjoni ta' l-irqad u tar-ritmi ċirkadjani, u t-tnaqqis fil-produzzjoni ta' melatonin endoġenu relatat ma' l-eż, melatonin jista' jtejjeb il-kwalità ta' l-irqad b'mod effettiv, speċjalment f'pazjenti b'eż ta' aktar minn 55 sena li għandhom insomnija primarja.

Effikaċja klinika u sigurtà

Fi provi kliniċi fejn pazjenti li jsofru minn insomnija primarja ngħataw Circadin 2 mg kull filgħaxija għal 3 ġimgħat, kienu osservati benefiċċji f'pazjenti kkurati meta mqabbla ma' placebo fit-tul ta' l-irqad (kif imkejje b'mezzi oġġettivi u soġġettivi) u fil-kwalità soġġettiva ta' l-irqad u l-funzjoni tul il-ġurnata (irqad ristorattiv) bl-ebda nuqqas ta' viġilanza tul il-ġurnata.

Fi studju polisomnografiku (PSG) b'espożizzjoni ta' ġimgħtejn (single-blind b'kura bil-placebo), segwit b'perjodu ta' kura ta' 3 ġimgħat (disinn ta' grupp ta' paragun, double-blind, ikkontrollat bil-placebo) u perjodu ta' rtirar ta' 3 ġimgħat, il-hin sa l-irqad (SL) kien imnaqqas b'9 minuti meta mqabbel mal-placebo. Ma kienx hemm modifikazzjoni ta' l-istil tal-irqad u l-ebda effett fuq it-tul ta' l-irqad REM minn Circadin. Ma kienx hemm modifikazzjonijiet fil-funzjoni tul il-ġurnata b' Circadin 2 mg.

Fi studju fuq pazjenti ta' barra b'espożizzjoni ta' ġimgħtejn fil-perjodu tal-linja bażi bil-placebo, b'perjodu ta' kura tal-grupp ta' paragun, randomised, double blind, u kkontrollat bil-placebo ta' 3 ġimgħat u perjodu ta' ġimgħtejn ta' rtirar bil-placebo, ir-rata ta' pazjenti li wrew titjib ta' sinifikanza klinika kemm fil-kwalità ta' l-irqad kif ukoll fil-viġilanza ta' filgħodu kienet ta' 47%

fil-grupp ta' Circadin meta mqabbla ma' 27% fil-grupp bil-placebo. Barra minn hekk, il-kwalità ta' l-irqad u l-vigilanza ta' filgħodu tjiebu b'mod sinifikanti b'Circadin meta mqabbel ma' placebo. Il-varjabbli ta' l-irqad reġġu lura għal-linja bażi gradwalment mingħajr ma rritornaw lura għal ta' qabel, u mingħajr żieda fir-reazzjonijiet avversi u fis-sintomi ta' rtirar.

Fi studju ieħor fuq pazjenti ta' barra b'espożizzjoni ta' ġimagħtejn fil-perjodu tal-linja bażi bil-placebo u b'perjodu ta' kura tal-grupp ta' paragon, randomised, double blind, u kkontrollat bil-placebo ta' 3 ġimgħat, ir-rata ta' pazjenti li wrew titjib ta' sinifikanza klinika kemm fil-kwalità ta' l-irqad kif ukoll fil-vigilanza ta' filgħodu kienet ta' 26% fil-grupp ta' Circadin meta mqabbla ma' 15% fil-grupp bil-placebo. Circadin qassar il-hin irrappurtat li l-pazjenti jiehdu sakemm jorqdu b'24.3 minuti vs 12.9 minuti bil-placebo. Barra minn hekk, il-kwalità ta' l-irqad, in-numru ta' kemm il-darba qamu u l-vigilanza ta' filgħodu, hekk kif irrappurtati mill-pazjenti nfushom, tjiebu b'mod sinifikattiv b'Circadin meta mqabbla ma' placebo. Il-kwalità tal-ħajja tgiebet b'mod sinifikattiv b'Circadin 2 mg meta mqabbla ma' placebo.

Prova Klinika Addizzjonali li Fiha l-Parteċipanti Ntghažlu b'Mod Każwali (n=600) qabblet l-effetti ta' Circadin u placebo għal sa sitt xhur. Il-pazjenti reġġu ntghažlu b'mod każwali wara 3 ġimgħat. L-istudju wera titjib fit-tul ta' ħin kemm iddum persuna biex torqod, kwalità tal-irqad u vigilanza filgħodu, bla ebda sintomi ta' meta persuna tieqaf tiehu medicina u nuqqas ta' rqaq li jerġa' jseħh. L-istudju wera li l-benefiċċju osservat wara 3 ġimgħat jinżamm għal sa 3 xhur iżda ma rnexxiex fl-analiżi primarja li kienet issettjata wara 6 xhur. Wara 3 xhur, madwar 10% oħra ta' dawki li rrispondew kienu osservati fil-grupp ikkurat b'Circadin.

Popolazzjoni pedjatrika

Studju Pedjatriku (n=125) b'dożi ta' 2, 5 jew 10 mg melatonin li jintreha bil-mod f'multipli ta' pilloli żgħar ta' 1 mg (għamla farmaċewtika xierqa għall-età), b'perjodu fuq placebo fil-linja bażi li dam għaddej ġimagħtejn u perjodu ta' trattament ta' 13-il ġimgħa bi grupp parallel, *randomised, double-blind*, u kkontrollat bi placebo, wera titjib fil-ħin totali tal-irqad (TST - *total sleep time*) wara 13-il ġimgħa ta' trattament *double-blind*; il-parteċipanti raqdu aktar bit-trattament attiv (508 minuti), meta mqabbel mal-placebo (488 minuta).

Bit-trattament attiv kien hemm ukoll tnaqqis fil-ħin li wieħed jiehu biex jorqod (61 minuta) meta mqabbel mal-placebo (77 minuta) wara 13-il ġimgħa ta' trattament *double-blind*, mingħajr ma kkawża qawmien aktar kmieni.

Barra minn hekk, kien hemm inqas persuni li waqqfu t-trattament fil-grupp tat-trattament attiv (9 pazjenti; 15.0%) meta mqabbel mal-grupp tal-placebo (21 pazjent; 32.3%). Avvenimenti avversi li ħarġu mat-trattament kienu rrappurtati minn 85% tal-pazjenti fil-grupp tat-trattament attiv u minn 77% fil-grupp tal-placebo. Disturbi fis-sistema nervuża kienu aktar komuni fil-grupp tat-trattament attiv bi 42% tal-pazjenti, meta mqabbla ma' 23% fil-grupp tal-placebo, ikkawżati l-aktar minn ngħas u wġiġħ ta' ras aktar frekwenti fil-grupp tat-trattament attiv.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

L-assorbiment ta' melatonin meħud mill-ħalq huwa komplut fl-adulti u jista' jonqos sa 50% fl-anzjani. Il-kinetika ta' melatonin hija lineari tul il-firxa ta' 2-8 mg.

Il-biodisponibilità hija madwar 15%. Hemm effett ta' l-ewwel mogħdija sinifikanti b'metaboliżmu ta' l-ewwel mogħdija stmat għal 85%. T_{max} isseħh wara 3 sigħat wara l-ikel. Ir-rata ta' assorbiment ta' melatonin u C_{max} wara l-ġhotja ta' Circadin 2 mg mill-ħalq hija affetwata mill-ikel. Il-preżenza ta' l-ikel ittawwal l-assorbiment ta' melatonin u twassal għal konċentrazzjoni massima fil-plażma aktar tard ($T_{max}=3.0$ h kontra $T_{max}=0.75$ h) u aktar baxxa wara l-ikel ($C_{max} = 1020$ kontra $C_{max} = 1176$ pg/ml).

Distribuzzjoni

Ir-rabta *in vitro* ta' melatonin mal-proteini fil-plażma hi madwar 60%. Circadin huwa l-aktar marbut ma' albumina, α_1 -acid glycoprotein u lipoproteina ta' densità għolja.

Bijotrasformazzjoni

Tagħrif sperimentali jissuggerixxi li l-isożimi CYP1A1, CYP1A2 u possibilmint CYP2C19 tas-sistema taċ-ċitokromju P450 huma nvoluti fil-metaboliżmu ta' melatonin. Il-metabolita prinċipali huwa 6-sulphatoxy-melatonin (6-S-MT), li huwa inattiv. Il-lok ta' biotransformazzjoni huwa l-fwied. It-tneħħija tal-metabolita hija kompluta wara 12-il siegħa wara li jittiehed mill-ħalq.

Eliminazzjoni

Il-half-life terminali ($t_{1/2}$) hi ta' 3.5-4 sigħat. L-eliminazzjoni isseħħ permezz ta' tneħħija renali tal-metaboliti, 89% bhala konjugati b'sulfat jew b'glucoronide ta' 6-hydroxymelatonin u 2% jitneħħa bhala melatonin (sustanza attiva mhux mibdula).

Sess

Żieda ta' 3-4 darbiet f' C_{max} hi evidenti fin-nisa meta' mqabbla ma' l-irġiel. Ġiet ukoll osservata varjazzjoni ta' 5 darbiet f' C_{max} bejn membri differenti ta' l-istess sess.

Madankollu, ma nstabux differenzi fil-farmakodinamika bejn irġiel u nisa minkejja differenzi fil-livelli fid-demm.

Popolazzjonijiet speċjali

Persuni ta' età akbar

Il-metaboliżmu ta' Melatonin huwa magħruf li jonqos bl-età. Tul firxa ta' doži, kienu rrapportati livelli ta' AUC u C_{max} oghla f'pazjenti akbar fl-età meta' mqabbla ma' pazjenti iżgħar, li jirriflettet metabolizmu ta' melatonin fl-anzjani aktar baxx. Livelli ta' C_{max} madwar 500 pg/ml fl-adulti (18-45) kontra 1200 pg/ml fl-anzjani (55-69); livelli ta' AUC madwar 3,000 pg*h/mL fl-adulti kontra 5,000 pg*h/mL fl-anzjani.

Indeboliment renali

Tagħrif tal-kumpanija jindika li m'hemmx akkumulazzjoni ta' melatonin wara doži ripetuti. Din is-sejba hi kompatibbli mal-half-life qasira ta' melatonin fil-bniedem.

Il-livelli stmati fid-demm tal-pazjenti fil-23:00 (sagħtejn wara l-amministrazzjoni) wara ġimgħa u 3 ġimgħat ta' amministrazzjoni kuljum kienu ta' 411.4 ± 56.5 u 432.00 ± 83.2 pg/ml rispettivament, u huma simili għal dawk li nstabu f'voluntiera b'saħħithom wara doża waħda ta' Circadin 2 mg.

Indeboliment epatiku

Il-fwied huwa l-post prinċipali għall-metaboliżmu ta' melatonin u għalhekk indeboliment epatiku jirriżulta f'livelli oghla ta' melatonin endoġenu.

Il-livelli ta' melatonin fil-plażma f'pazjenti b'ċirrozi kienu miżjuda b'mod sinifikattiv waqt is-sigħat ta' bi nhar. Il-pazjenti kellhom tneħħija totali ta' 6-sulfatoxymelatonin imnaqqsa b'mod sinifikattiv meta' mqabbla mal-kontrolli.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku, ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fi studji li mhumie x kliniċi, l-effetti deħru biss wara esponimenti meqjusa ferm aktar għolja mill-massimu ta' esponiment fil-bniedem, li juru ftit li xejn rilevanza għall-użu kliniku.

L-istudju dwar il-karċinogeniċità fil-far ma wera ebda effett li jista' jkun rilevanti għall-bniedem.

Fit-tossikoloġija riproduttiva, l-ghotja mill-ħalq ta' melatonin lill-ġrieden, firien u fniek femminili tqal ma rriżulta fl-ebda effett avvers fuq il-frieħ tagħhom, meta mkejla f'termini ta' vjabbiltà tal-fetu, anormalitajiet skelettrali u vixxerali, proporzjon ta' sess, piż tat-twelid u żvilupp fiżiku, funzjonali u

sesswali sussegwenti. Fil-grieden effett hafif fuq it-tkabbir ta' wara t-twelid u l-viabilità deher biss b'dozi gholja hafna, ekwivalenti għal madwar 2000mg/kuljum fil-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Il-pilloli huma ppakkjati go strixxi tal-folja opaki tal-PVC/PVDC b'rinforz ta' fojl ta' l-aluminju. Il-pakkett fih strixxa tal-folja waħda li fiha 7, 20 jew 21 pillola, jew żewġ strixxi tal-folja li fihom 15-il pillola f'kull waħda (30 pillola). Il-folji huma mbaġħad ippakkjati f'kaxxi tal-kartun.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Franza
e-mail: regulatory@neurim.com

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 29 ta' Ġunju 2007

Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' April 2012

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

{JJ xahar SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Temmler Pharma GmbH & Co. KG
Temmlerstrasse 2
35039 Marburg
Il-Ġermanja

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

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-medicini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess ħin.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Circadin 2 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod
melatonin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 2 mg melatonin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate
Għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod
20 pillola
21 pillola
30 pillola
7 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Franza
e-mail: regulatory@neurim.com

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/392/001 21 pillola
EU/1/07/392/002 20 pillola
EU/1/07/392/003 30 pillola
EU/1/07/392/004 7 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Circadin 2 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI STRIXXA TAL-FOLJA
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Circadin 2 mg pilloli li jerġu l-medicina bil-mod
Melatonin

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Circadin 2 mg pilloli li jerhu l-mediċina bil-mod Melatonin

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Circadin u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Circadin
3. Kif għandek tiehu Circadin
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Circadin
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Circadin u għalxiex jintuża

Is-sustanza attiva ta' Circadin, melatonin, jagħmel parti minn grupp naturali ta' ormoni magħmula mill-ġisem.

Circadin jintuża waħdu għall-kura ta' żmien qasir ta' insomnija primarja (diffikultà persistenti biex torqod jew biex tibqa rieqed, jew irqad ta' kwalità baxxa), f'pazjenti b'età ta' 55 sena jew aktar. 'Primarja' tfisser li l-insomnija m'għandhiex kawża li tista' tiġi identifikata, inkluż kwalunkwe kawża medika, mentali jew ambjentali.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Circadin

Tihux Circadin

- jekk inti allergiku għal melatonin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Circadin.

- Jekk tbat i minn problemi tal-fwied jew tal-kliwi. Ma sarux studji dwar l-użu ta' Circadin f'nies b'mard tal-fwied jew tal-kliwi, għandek tkellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Circadin peress li l-użu tiegħu mhux rakkomandat.
- Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi żokkrijiet.
- Jekk qalulek li ssufri minn marda awtoimmuni (fejn il-ġisem jiġi 'attakkat' mis-sistema immuni tiegħu stess). Ma saru l-ebda studji dwar l-użu ta' Circadin f'persuni b'mard awtoimmuni; għalhekk, għandek tkellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Circadin peress li l-użu tiegħu mhux rakkomandat.
- Circadin jista' jikkawżalek hedla, għandek toqgħod attent jekk taffettwak il-hedla peress li dan jista' jtellif il-hila tiegħek li twettaq ċertu xogħol bħal sewqan.
- It-tipjip jista' jnaqqas l-effikaċja ta' Circadin, peress li l-komponenti tad-duħħan tat-tabakk jistgħu jżidu t-tifrik ta' melatonin mill-fwied.

Tfal u adolexxenti

Taghtix din il-medicina lil tfal b'età mit-twelid sa 18-il sena peress li ma ġiex ittestjat u l-effetti tiegħu mhux magħrufa. Jista' jkun li medicina oħra li fiha l-melatonin tkun aktar adattata biex tingħata lil tfal ta' età minn sentejn sa 18-il sena – jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek għal parir.

Mediċini oħra u Circadin

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dawn il-mediċini jinkludu:

- Fluvoxamine (użat għall-kura tad-depressjoni u ta' disturb kompulsiv ossessiv), psoralens (użat fil-kura ta' disturbi fil-ġilda eż, psorijasi), cimetidine (użat fil-kura ta' problemi fl-istonku bħal ulċeri), quinolones u rifampicin (użat fil-kura ta' infezzjonijiet ikkawżati minn batterja), estrogeni (użati f'kontraċettivi jew terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni) u carbamazepine (użat fil-kura tal-epilessija).
- Agonisti/antagonisti adrinergiċi (bħal ċerti tipi ta' mediċini li jintużaw biex jikkontrollaw il-pessjoni tad-demmi billi jirrestringu l-kanali tad-demmi, dekonġestjonanti tal-immieħer, mediċini li jibaxxu l-pessjoni), agonisti/antagonisti tal-loppju (bħal prodotti mediċinali użati fil-kura tal-vizzju tad-droga), inibituri ta' prostaglandin (bħal mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi), medikazzjoni kontra d-depressjoni, tryptophan u alkohol.
- Benzodiazepines u ipnotiċi mhux benzodiazepines (mediċini wżati biex jgħinu fl-irqad bħal zaleplon, zolpidem u zopiclone)
- Thioridazine (għall-kura ta' skizofrenija) u imipramine (għall-kura ta' depressjoni).

Circadin ma' ikel, xorb u alkohol

Hu Circadin wara li tiekol. Tixrobx alkohol qabel, waqt, jew wara li tieħu Circadin, peress li dan inaqqas l-effikaċja ta' Circadin.

Tqala u treddigh

Tieħux Circadin jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila, qed tipprova toħroġ tqila jew qed tredda'. Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Circadin jista' jikkawża sturdament. Jekk tiġi affetwat m'għandekx issuq jew thaddem magni. Jekk issofri minn sturdament kontinwu għandek tkellem lit-tabib tiegħek.

Circadin fih lactose monohydrate.

Circadin fih lactose-monohydrate. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

3. Kif għandek tieħu Circadin

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda Circadin (2 mg) meħuda kuljum mill-ħalq, wara l-ikel, siegħa sa sagħtejn qabel hin l-irqad. Dan id-dożaġġ jista' jitkompla sa tlettax-il ġimgħa.

Għandek tibra l-pillola shiħa. Il-pilloli Circadin m'għandhomx jiġu mfarrka jew maqsuma fi tnejn.

Jekk tieħu Circadin aktar milli suppost

Jekk bi żball haadt iż-żejjed mill-medicina tiegħek, għarraf lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek malajr kemm jista' jkun.

It-teħid ta' aktar mid-doża rakkomandata ta' kuljum jista' jġieghlek thossok sturdut.

Jekk tinsa tiehu Circadin

Jekk tinsa tiehu l-pillola tiegħek, hu ohra hekk kif tiftakar, qabel ma tmur torqod, jew stenna sal-hin li fih għandek tiehu d-doża li jmissek, u wara kompli bhal qabel.

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Circadin

M'hemm l-ebda effetti avversi magħrufa jekk il-kura tigi interrotta jew imwaqqfa kmieni. L-użu ta' Circadin m'hux magħruf li jikkawża effetti ta' rtirar wara li tintemm l-kura.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji serji li għejjin, waqqaf it-tehid tal-medicina u ikkuntattja lit-tabib tiegħek **immedjatament**:-

Mhux komuni: (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- Uğigh fis-sider

Rari: (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1000)

- Telf ta' koxjenza jew hass hażin
- Uğigh sever fis-sider ikkawżat minn angina
- Thoss qalbek thabbat
- Depressjoni
- Indeboliment fil-vista
- Vista mčajpra
- Disorjentazzjoni
- Vertigo (sensazzjoni ta' sturdament jew li "kollox qed idur bik")
- Preżenza ta' ċelluli ħomor tad-demm fl-awrina
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod fid-demm
- Tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demm, li jżid ir-riskju ta' fsada jew tbengil
- psorijasi

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji mhux serji li għejjin, ikkuntattja lit-tabib tiegħek u/jew fittex parir mediku:-

Mhux komuni: (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

Irritabilità, nervi, ağıtazzjoni, nuqqas ta' rqad, ħolm mhux normali, ħmar il-lejl, ansjetà, emigranja, uğigh ta' ras, letargija (għeja, nuqqas ta' enerğija), ağıtazzjoni assoċjata ma' žieda fl-attività, sturdament, għeja, pressjoni tad-demm għolja, uğigh fil-parti ta' fuq tal-addome, indigestjoni, ulċeri fil-halq, halq xott, tqalligh, bidliet fil-kompożizzjoni tad-demm tiegħek li jistgħu jikkawżaw li l-gilda jew l-ghajnejn jisfaru, infjammazzjoni fil-gilda, tegħreq hafna matul il-lejl, ħakk, raxx, gilda xotta, uğigh fl-estrematajiet, sintomi tal-menopawsa, thossok debboli, tneħħija ta' glucose fl-awrina, proteina eċċessiva fl-awrina, funzjoni tal-fwied mhux normali u žieda fil-piż.

Rari: (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1000)

Hruq ta' Sant' Antnin, livell għoli ta' molekuli ta' xaħam fid-demm, livelli baxxi ta' kalċju fis-serum fid-demm, livelli baxxi ta' sodju fid-demm, bidla fil-burdata, aggressjoni, ağıtazzjoni, biki, sintomi ta' stress, qawmien kmieni filghodu, žieda fl-aptit għas-sess, burdata depressa, indeboliment tal-memorja,

disturbi fl-attenzjoni, thossok f'dinja oħra, sindrome ta' riglejn dejjem jiċċaqalqu, rqaq ta' kwalità hażina, sensazzjoni ta' tingiż u tneħħim, żieda fid-dmugħ (għajnejn idemmghu), sturdament waqt il-waqfien jew waqt li bilqiegħda, fwawar, rifluss tal-aċidu, disturb fl-istonku, infafet fil-ħalq, ulċeri fl-ilsien, taqlib fl-istonku, rimettar, hsejjes tal-musrana mhux normali, gass, produzzjoni eċċessiva tal-bżieq, riħa hażina fil-ħalq, skomdu fl-addome, disturb fl-istonku, infjammazzjoni tal-kisja tal-istonku, ekżema, raxx tal-ġilda, dermatite fl-idejn, raxx bil-ħakk, disturb fid-dwiefer, artrite, spażmi fil-muskoli, uġiġħ fl-għonq, bugħawwieġ matul il-lejl, erezzjoni fit-tul li tista' tkun bl-uġiġħ, infjammazzjoni tal-glandola tal-prostata, għeja, uġiġħ, għatx, tgħaddi hafna awrina, tgħaddi l-awrina matul il-lejl, żieda fl-enzimi tal-fwied, elettroliti fid-demm mhux normali u testijiet tal-laboratorju mhux normali.

Frekwenza mhux magħrufa: (ma tistax tittieħed stima mid-dejta disponibbli)

Reazzjoni ta' sensitività eċċessiva, nefha tal-ħalq jew l-ilsien, nefha fil-ġilda u sekrezzjoni mhux normali ta' ħalib.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħżen Circadin

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna (JIS). Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tarmix medicini mal-ilma tad-drenaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Circadin

- Is-sustanza attiva hi melatonin. Kull pillola li terħi l-medicina bil-mod fiha 2 mg melatonin.
- Is-sustanzi l-oħra (eċċipjenti) huma ammonio methacrylate copolymer type B, calcium hydrogen phosphate dihydrate, lactose monohydrate, silica (colloidal anhydrous), talkum u magnesium stearate.

Kif jidher Circadin u l-kontenut tal-pakkett

Circadin 2 mg pilloli li jerħu l-medicina bil-mod huma disponibbli bħala pilloli bojod għal offwajt, tondu u bbuzzati fuq iż-żewġ naħat. Kull kartuna ta' pilloli fiha strixxa tal-folja waħda b'7, 20 jew 21 pillola, jew b'mod alternattiv f'kartuna li fiha żewġ strixxi tal-folja ta' 15-il pillola kull waħda (pakkett ta' 30 pillola). Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Franza
e-mail: regulatory@neurim.com

Manifattur:

Is-siti responsabbli għall-Hruġ tal-Lott fl-EEA:-

Temmler Pharma GmbH & Co. KG
Temmlerstrasse 2
35039 Marburg
Il-Ġermanja

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

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Via Complutense, 140
Alcalá de Henares
Madrid, 28805
Is-Spanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-suq

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

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Tel.: + 48-(0)22 642 2673
e-mail: office@medice.pl

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {xahar/SSSS}.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>