

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Circadin 2 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 2 mg melatoniny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 80 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Okrągłe, dwuwypukłe tabletki o barwie białej lub złamanej bieli.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 2 mg raz na dobę, 1 – 2 godziny przed snem, po posiłku. Dawkę tę można stosować przez okres do trzynastu tygodni.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Circadin u dzieci w wieku od 0 do 18 lat.

Do stosowania w tej grupie pacjentów bardziej odpowiednie mogą być inne postacie farmaceutyczne i (lub) moce. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.1.

Niewydolność nerek

Nie zbadano wpływu żadnego ze stadiów niewydolności nerek na farmakokinetykę melatoniny. Podczas podawania melatoniny w tej grupie pacjentów należy zachować ostrożność.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy połykać w całości, aby zachować ich właściwości przedłużonego uwalniania. Nie należy kruszyć ani ssać tabletek w celu łatwiejszego połknięcia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Circadin u osób z chorobami autoimmunologicznymi. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Circadin u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi.

Produkt Circadin zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi wrodzonymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu lapońskiego lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Interakcje farmakokinetyczne

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

farmakokinetycznych produktu leczniczego Circadin, jak również nie badano odwrotnego zjawiska.

Interakcje farmakodynamiczne

- Przyjmując produkt leczniczy Circadin nie należy spożywać alkoholu, gdyż zmniejsza on skuteczność działania nasennego produktu leczniczego.
- Circadin może nasilać właściwości uspokajające pochodnych benzodwiazepiny i innych leków, takich jak zaleplon, zolpidem i zopiklon. W badaniu klinicznym wyraźnie stwierdzono dowody przemijającej interakcji farmakodynamicznej między lekiem Circadin i zolpidemem, godzinę po jednoczesnym podaniu dawek. Jednoczesne podawanie prowadziło do nasilonych zaburzeń uwagi, pamięci i koordynacji, w porównaniu ze stosowaniem samego zolpidemu.
- Circadin był stosowany w badaniach równocześnie z tiorydazyną i imipraminą — substancjami czynnymi wpływającymi na ośrodkowy układ nerwowy. W żadnym przypadku nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Circadin prowadziło jednak do nasilonego uczucia rozluźnienia oraz trudności z wykonywaniem zadań, w porównaniu z leczeniem samą imipraminą oraz nasilonego „zamroczenia” w porównaniu ze stosowaniem samej tiorydazyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych (z udziałem ogółem 1931 pacjentów stosujących Circadin i 1642 pacjentów otrzymujących placebo) działanie niepożądane zgłoszono u 48,8% pacjentów leczonych produktem Circadin w porównaniu z 37,8% otrzymujących placebo. Przy porównaniu wskaźnika pacjentów z działaniami niepożądanymi na 100 pacjento-tygodni, wyższy wskaźnik odnotowano po placebo niż po produkcie Circadin (5,743 dla placebo w porównaniu z 3,013 dla Circadin). Do najczęstszych działań niepożądanych należały: ból głowy, zapalenie nosogardzieli, ból pleców i stawów, które – według klasyfikacji MedDRA, występowały często, zarówno w grupie leczonej produktem Circadin, jak placebo.

Lista działań niepożądanych w postaci tabeli

W badaniach klinicznych oraz w spontanicznych raportach po wprowadzeniu do obrotu zgłoszono niżej wymienione działania niepożądane.

W badaniach klinicznych działanie niepożądane wystąpiło ogółem u 9,5% pacjentów leczonych produktem Circadin w porównaniu z 7,4% pacjentów otrzymujących placebo. Poniżej wyszczególniono tylko działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych, które występowały u pacjentów z częstością równą lub większą niż w grupie placebo.

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

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

Klasa układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				Półpasiec	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Leukopenia, małopłytkowość	
Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcja nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Hipertriglicerydemia, Hipokalcemia, Hiponatremia	
Zaburzenia psychiczne			Drażliwość, nerwowość, niepokój, bezsenność, nietypowe sny, koszmary senne, lęk	Zmiany nastroju, agresja, pobudzenie, płacz, objawy napięcia, dezorientacja, budzenie się wcześniej rano, zwiększone libido, nastrój depresyjny, depresja	
Zaburzenia układu nerwowego			Migrena, ból głowy, letarg, pobudzenie psychoruchowe, zawroty głowy, senność	Omdlenia, zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, stan marzeniowy, zespół niespokojnych nóg, niska jakość snu, parestezje	
Zaburzenia oka				Zmniejszona ostrość widzenia, niewyraźne widzenie, nasilone łzawienie	
Zaburzenia ucha i błędnika				Zawroty głowy przy zmianie pozycji, zawroty głowy	
Zaburzenia serca				Dusznica bolesna, Palpitacje	

Klasa układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia naczyniowe			Nadciśnienie	Uderzenia krwi do głowy („uderzenia gorąca”)	
Zaburzenia żołądka i jelit			Bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, dyspepsja, owrzodzenie jamy ustnej, suchość w ustach, nudności	Choroba refluksowa przełyku, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, pęcherze na błonie śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie języka, rozstrój żołądka, wymioty, odbiegające od normy odgłosy perystaltyki jelit, wzdęcia, nadmierne wydzielanie śliny, cuchnący oddech, dolegliwości brzuszne, zaburzenia żołądkowe, zapalenie żołądka	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Hiperbilirubinemia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Zapalenie skóry, pocenie się w nocy, świąd, wysypka, ogólny świąd, suchość skóry	Wyprysk, rumień, zapalenie skóry rąk, łuszczyca, ogólna wysypka, wysypka ze świądem, zmiany chorobowe płytki paznokciowej	Obrzęk naczynioruchowy twarzy, obrzęk języka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Bóle kończyn	Zapalenie stawów, skurcze mięśni, ból karku, skurcze w nocy	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Cukromocz, białkomocz	Wielomocz, hematuria, moczenie nocne	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Objawy menopauzalne	Priapizm, zapalenie gruczołu krokowego	Mlekotok
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Astenia, ból w klatce piersiowej	Uczucie znużenia, bóle, pragnienie	

Klasa układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Badania diagnostyczne			Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie masy ciała	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, nieprawidłowy poziom elektrolitów we krwi, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych	

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono kilka przypadków przedawkowania w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była senność. Większość przypadków miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Circadin był podawany w badaniach klinicznych w dawce 5 mg na dobę przez okres 12 miesięcy bez istotnej zmiany charakterystyki zgłaszanych działań niepożądanych.

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne, agoniści receptora melatoninowego, kod ATC: N05CH01

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

Mechanizm działania

Uważa się, że działanie melatoniny na receptory MT1, MT2 i MT3 przyczynia się do jej właściwości wywoływania snu, gdyż receptory te (głównie MT1 i MT2) biorą udział w regulacji rytmów okołodobowych i regulacji snu.

Uzasadnienie stosowania

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

W badaniu pacjentów ambulatoryjnych z dwutygodniowym początkowym okresem wprowadzającym z placebo, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, w grupach równoległych, z 3-tygodniowym okresem leczenia i dwutygodniowym okresem odstawienia z placebo, odsetek pacjentów, u których następowała klinicznie istotna poprawa zarówno jakości snu, jak i czujności rano, wynosił 47% w grupie leczonej produktem Circadin w porównaniu z 27% w grupie placebo. Ponadto jakość snu i czujność rano uległy znacznej poprawie podczas leczenia produktem Circadin w porównaniu z placebo. Parametry snu stopniowo powracały do wartości wyjściowych bez efektu odbicia, zwiększenia częstości działań niepożądanych lub nasilenia objawów odstawienia.

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

W kolejnym, randomizowanym badaniu klinicznym (n=600) porównywano działanie produktu Circadin oraz placebo przez okres do 6 miesięcy. Pacjentów poddano ponownej randomizacji w tygodniu 3. Badanie wykazało poprawę latencji snu, jakości snu i czujności rano; nie odnotowano objawów odstawienia ani nawrotu bezsenności. Według danych z badania korzyści obserwowane po upływie 3 tygodni utrzymywały się przez okres do 3 miesięcy, co jednak stanowiło odchylenie od analizy podstawowej wyznaczonej na 6 miesięcy. W 3. miesiącu dodatkowe 10% pacjentów znalazło się w grupie otrzymującej produkt Circadin.

Dzieci i młodzież

W badaniu obejmującym pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (n = 125) z zastosowaniem dawek 2, 5 lub 10 mg melatoniny w odpowiedniej liczbie minitabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 1 mg (postać farmaceutyczna odpowiednia do wieku), z początkowym dwutygodniowym okresem wstępnym z zastosowaniem placebo i 13-tygodniowym okresem leczenia prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i kontrolą placebo w grupach równoległych wykazano poprawę w zakresie łącznego czasu snu po 13 tygodniach leczenia metodą podwójnie ślepej próby; uczestnicy z grupy leczenia czynnego spali dłużej (508 minut) w porównaniu z grupą placebo (488 minut).

Zaobserwowano także skrócenie latencji snu w grupie leczenia czynnego (61 minut) w porównaniu z grupą placebo (77 minut) po 13 tygodniach leczenia metodą podwójnie ślepej próby, co nie powodowało wcześniejszego budzenia się.

Ponadto w grupie czynnego leczenia było mniej przypadków przerwania leczenia (9 pacjentów, 15%) w porównaniu z grupą placebo (21 pacjentów, 32,3%). Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia zgłoszono u 85% pacjentów w grupie leczenia czynnego oraz u 77% pacjentów w grupie placebo. Zaburzenia układu nerwowego występowały częściej w grupie leczenia czynnego (42% pacjentów) w porównaniu do 23% pacjentów w grupie placebo, co wynikało głównie z większej częstości występowania senności i bólu głowy w grupie leczenia czynnego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Płeć

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

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

Szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Stwierdzono, że metabolizm melatoniny zmniejsza się wraz z wiekiem. W obrębie dawek zgłaszano wyższe wartości AUC i C_{max} u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami, co odzwierciedla słabszy metabolizm melatoniny u osób starszych. Stężenia C_{max} wynoszą około 500 pg/ml u osób dorosłych (18 – 45 lat) w porównaniu z 1200 pg/ml u osób starszych (55 – 69 lat);

wartości AUC kształtują się na poziomie 3000 pg*h/ml u osób dorosłych w porównaniu z 5000 pg*h/ml u osób starszych.

Niewydolność nerek

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

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

Niewydolność wątroby

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach nieklinicznych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Badanie rakotwórczości u szczurów nie ujawniło żadnego działania, które mogłoby odnosić się do ludzi.

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję podanie doustne melatoniny ciężarnym samicom myszy, szczurów lub królików nie wywoływało działań niepożądanych u ich potomstwa w oparciu o zdolność do przeżycia płodu, wad budowy szkieletu i narządów wewnętrznych, odsetek płci, masę urodzeniową oraz dalszy rozwój fizyczny, czynnościowy i płciowy. Stwierdzono niewielki wpływ na rozwój pourodzeniowy i zdolność przeżycia u szczurów tylko przy użyciu bardzo dużych dawek, stanowiących równoważnik około 2 000 mg/dobę u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Amonioowego metakrylanu kopolimer (typ B)

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Laktoza jednowodna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Talk

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki są pakowane w nieprzezroczyste opakowania blistrowe PCW/PCWD zaklejone od spodu folią aluminiową. Opakowanie zawiera jeden pasek blistra z 7, 20 lub 21 tabletkami lub dwa paski blistra po 15 tabletek każdy (łącznie 30 tabletek). Blistry są następnie pakowane w kartoniki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 czerwca 2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 kwietnia 2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{DD miesiąc RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

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

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Circadin 2 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
melatonina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletka zawiera 2 mg melatoniny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.
Więcej informacji zawiera ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu
20 tabletek
21 tabletek
30 tabletek
7 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Circadin 2 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod kreskowy 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

OPAKOWANIE BLISTROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Circadin 2 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
melatonina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Circadin 2 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu Melatonina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Circadin i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Circadin
3. Jak przyjmować lek Circadin
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Circadin
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Circadin i w jakim celu się go stosuje

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

Circadin jest stosowany samodzielnie w krótkoterminowym leczeniu pierwotnej bezsenności (utrzymujące się trudności z zaśnięciem lub z utrzymaniem ciągłości snu bądź niska jakość snu u pacjentów w wieku 55 lat i starszych). „Pierwotna” oznacza, że bezsenność nie ma żadnej stwierdzonej przyczyny, w tym przyczyny medycznej, psychicznej lub środowiskowej.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Circadin

Kiedy nie przyjmować leku Circadin

- jeśli pacjent ma uczulenie na melatoninę lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Circadin należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- Jeśli pacjent ma problemy z nerkami lub wątrobą. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku Circadin u osób z chorobami wątroby lub nerek; pacjent powinien skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku, bowiem jego stosowanie nie jest w takiej sytuacji zalecane.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono chorobę autoimmunologiczną (w której organizm jest atakowany przez własny układ odpornościowy). Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku Circadin u ludzi z chorobami autoimmunologicznymi; w związku z tym pacjent powinien skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku, bowiem jego stosowanie nie jest w takiej sytuacji zalecane.

- Circadin może wywołać senność; należy zachować ostrożność, jeżeli senność ma wpływ na pacjenta, bowiem może to upośledzić zdolność do pewnych działań, takich jak prowadzenie pojazdów.
- Palenie tytoniu może zmniejszyć skuteczność leku Circadin, bowiem składniki dymu tytoniowego mogą przyspieszyć rozkładanie melatoniny w wątrobie.

Dzieci i młodzież

Nie stosować tego leku u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat, bowiem nie został on przetestowany w tej grupie pacjentów i jego działanie jest nieznane. Do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat może być bardziej odpowiedni inny lek zawierający melatoninę. Należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Circadin a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio przez pacjenta, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Do takich leków zalicza się:

- Fluwoksaminę (stosowaną w leczeniu depresji i zaburzenia obsesyjno-kompulsywnego), psoraleny (stosowane w leczeniu zaburzeń skóry jak np. łuszczyca), cymetydynę (stosowaną w leczeniu zaburzeń żołądka, takich jak wrzody), chinolony i ryfampicynę (stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych), estrogeny (stosowane w środkach antykoncepcyjnych i w hormonalnej terapii zastępczej) oraz karbamazepinę (stosowaną w leczeniu padaczki).
- Agonistów/antagonistów receptorów adrenergicznych (takich jak pewne typy leków stosowane w kontrolowaniu ciśnienia krwi przez kurczenie naczyń krwionośnych, leki udrożniające nos, leki obniżające ciśnienie krwi), agonistów/antagonistów receptorów opioidowych (takich jak leki stosowane w leczeniu uzależnień od narkotyków), inhibitory prostaglandyn (takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne), leki przeciwdepresyjne, tryptofan i alkohol.
- Leki nasenne, pochodne benzodiazepiny i inne (leki stosowane w celu wywołania snu, takie jak zaleplon, zolpidem i zopiklon).
- Tiorydazynę (stosowaną w leczeniu schizofrenii) oraz imipraminę (stosowaną w leczeniu depresji).

Stosowanie leku Circadin z jedzeniem, pić i alkoholem

Circadin należy stosować po spożyciu posiłku. Nie spożywać alkoholu przed, w trakcie ani po zażyciu leku Circadin, ponieważ zmniejsza on skuteczność leku.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Circadin zawiera laktozę jednowodną

Lek Circadin zawiera laktozę jednowodną. Jeśli lekarz stwierdził u pacjenta nietolerancję pewnych cukrów, przed zastosowaniem tego leku należy się z nim skontaktować.

3. Jak przyjmować lek Circadin

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku Circadin to jedna tabletkę (2 mg) zażywana doustnie codziennie po posiłku, 1-2 godziny przed snem. Dawkę tę można kontynuować przez okres do trzynastu tygodni.

Tabletkę należy połknąć w całości. Tabletek leku Circadin nie należy rozkruszać ani przełamywać na pół.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Circadin

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

Zażywanie większej niż zalecana dawki dobowej leku może spowodować senność.

Pominięcie zastosowania leku Circadin

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

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Circadin

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych, należy przerwać stosowanie leku i **natychmiast** skontaktować się z lekarzem:

Niezbyt często: (mogą występować do 1 na 100 pacjentów)

- Ból w klatce piersiowej

Rzadko: (mogą występować do 1 na 1000 pacjentów)

- Utrata świadomości lub omdlenie,
- Silny ból w klatce piersiowej z powodu duszniczy bolesnej,
- Odczuwanie bicia serca,
- Depresja,
- Zaburzenia widzenia,
- Nieostre widzenie,
- Dezorientacja,
- Zawroty głowy,
- Obecność czerwonych krwinek w moczu,
- Zmniejszenie liczby białych krwinek we krwi, (niedokrwistość)
- Zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawień lub tworzenia się siniaków,
- Łuszczyca.

Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych, należy skontaktować się z lekarzem i (lub) zwrócić się o poradę lekarską:

Niezbyt często: (mogą występować do 1 na 100 pacjentów)

Drażliwość, nerwowość, niepokój, bezsenność, nietypowe sny, koszmary senne, lęk, migrena, ból głowy, letarg (męczliwość, brak energii), niepokój związany ze zwiększoną aktywnością, zawroty

głowy, zmęczenie, wysokie ciśnienie krwi, ból brzucha w górnej części, niestrawność, owrzodzenie jamy ustnej, suchość w ustach, nudności (mdłości), zmiany w składzie krwi, które mogą wywoływać żółte zabarwienie skóry i białek oczu, zapalenie skóry, pocenie się w nocy, swędzenie, wysypka, suchość skóry, bóle w kończynach, objawy menopauzalne, osłabienie, wydalanie glukozy z moczem, zbyt wysoki poziom białka w moczu, nieprawidłowa czynność wątroby i przyrost masy ciała.

Rzadko: (mogą występować do 1 na 1000 pacjentów)

Półpasiec, wysoki poziom cząsteczek tłuszczów we krwi, niski poziom wapnia w surowicy krwi, niski poziom sodu we krwi, zmiany nastroju, agresja, pobudzenie, płacz, objawy napięcia, budzenie się wcześniej rano, zwiększone libido (zwiększony popęd płciowy), nastrój depresyjny, zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, stan marzeniowy, zespół niespokojnych nóg, niska jakość snu, uczucie mrowienia, łzawienie oczu, zawroty głowy przy wstawaniu lub w pozycji siedzącej, uderzenia gorąca do głowy, choroba refluksowa, zaburzenia żołądkowe, pęcherze w jamie ustnej, owrzodzenie języka, rozstrój żołądka, wymioty, nietypowe odgłosy z jelit, wiatry, wytwarzanie zbyt dużych ilości śliny, cuchnący oddech, dolegliwości brzuszne, zaburzenia żołądka, zapalenie błony śluzowej żołądka, wyprysk, wysypka skórna, zapalenie skóry rąk, swędząca wysypka, zmiany płytki paznokciowej, zapalenie stawów, kurcze mięśni, ból karku, nocne skurcze, wydłużony czas trwania erekcji mogącej wywoływać ból, zapalenie gruczołu krokowego, uczucie znużenia (zmęczenie), bóle, pragnienie, oddawanie dużych ilości moczu, oddawanie moczu w nocy, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, nieprawidłowy poziom elektrolitów we krwi i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych.

Częstość nieznana: (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Reakcja nadwrażliwości, obrzęk (opuchlizna) ust lub języka, obrzęk skóry lub nieprawidłowe wydzielanie mleka przez piersi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Circadin

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

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

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Circadin

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

Jak wygląda lek Circadin i co zawiera opakowanie

Lek Circadin 2 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu jest dostępny w postaci okrągłych, dwuwypukłych tabletek o barwie białej lub złamanej bieli. Każdy kartonik tabletek zawiera jeden blister z 7, 20 lub 21 tabletkami lub dwa paski blistra po 15 tabletek każdy (łącznie 30 tabletek w opakowaniu). Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

Strony odpowiedzialne za zwolnienie serii w krajach Europejskiego Obszaru Gospodarczego:

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

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego

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

Česká republika

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

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.
Sími: +354 535 7000
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {miesiąc RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>