Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Circadin, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMEA/H/C/000695/N/0073).

Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Circadin>

**ANEXA I**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Circadin 2 mg, comprimate cu eliberare prelungită

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conţine melatonină 2 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat cu eliberare prelungită conţine lactoză monohidrat 80 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat cu eliberare prelungită.

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă sau aproape albă

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

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

* 1. **Doze şi mod de administrare**

Doze

Doza recomandată este de 2 mg o dată pe zi, la 1-2 ore înainte de culcare, după masă. Această doză poate fi menţinută până la treisprezece săptămâni.

*Copii şi adolescenţi*

Siguranța și eficacitatea Circadin la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite.

Este posibil ca alte forme/concentrații farmaceutice să fie mai adecvate pentru administrarea la această grupă de pacienți. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1.

*Insuficienţa renală*

Efectul insuficienţei renale, în orice stadiu, asupra proprietăţilor farmacocinetice ale melatoninei, nu a fost studiat. Administrarea melatoninei la aceşti pacienţi trebuie să se facă cu precauţie.

*Insuficienţa hepatică*

Nu există experienţă privind utilizarea Circadin la pacienţii cu insuficienţă hepatică. Datele publicate indică creşteri marcate ale concentraţiilor de melatonină endogenă în timpul zilei, determinate de reducerea clearance-ului la pacienţii cu insuficienţă hepatică. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea Circadin la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

Mod de administrare

Orală. Comprimatele trebuie înghiţite întregi pentru păstrarea proprietăţilor de eliberare prelungită. Nu este indicată zdrobirea sau mestecarea comprimatelor pentru a facilita înghiţirea lor.

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Circadin poate determina somnolenţă. Prin urmare, medicamentul trebuie utilizat cu precauţie în cazul în care este probabil ca efectele somnolenţei să se asocieze cu un risc privind siguranţa.

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

Circadin conţine lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Au fost efectuate studii privind interacţiunile numai la adulţi.

Interacţiuni farmacocinetice

* S-a observată că melatonina este inductor al CYP3A *in vitro*, la concentraţii mai mari decât cele terapeutice. Nu este cunoscută relevanţa clinică a acestei constatări. Dacă apare fenomenul de inducţie, aceasta poate genera reducerea concentraţiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent.
* Melatonina nu are un efect inductor al enzimelor CYP1A *in vitro*, la concentraţii mai mari decât cele terapeutice. Prin urmare, este puţin probabil ca interacţiunile între melatonină şi alte substanţe active, ca o consecinţă a efectului melatoninei asupra enzimelor CYP1A, să fie semnificative.
* Metabolismul melatoninei este, în principal, mediat de enzimele CYP1A. Prin urmare, sunt posibile interacţiunile între melatonină şi alte substanţe active, ca o consecinţă a efectului acestora asupra enzimelor CYP1A.
* Trebuie manifestată prudenţă în cazul pacienţilor trataţi cu fluvoxamină, care creşte concentraţiile melatoninei (o creştere de 17 ori a ASC şi o creştere de 12 ori a Cmax serică), inhibând metabolizarea acesteia la nivelul izoenzimelor CYP1A2 şi CYP2C19 ale citocromului hepatic P450 (CYP). Această asociere trebuie evitată.
* Trebuie manifestată prudenţă în cazul pacienţilor trataţi cu 5- sau 8-metoxipsoralen (5 and 8-MOP), care creşte concentraţiile melatoninei prin inhibarea metabolizării acesteia.
* Trebuie manifestată prudenţă în cazul pacienţilor trataţi cu cimetidină, un inhibitor al CYP2D, care creşte concentraţiile plasmatice ale melatoninei prin inhibarea metabolizării acesteia.
* Fumatul ţigărilor poate scădea concentraţiile melatoninei datorită inducerii CYP1A2.
* Trebuie manifestată prudenţă în cazul pacienţilor trataţi cu estrogeni (de exemplu, contraceptive sau terapie hormonală de substituţie), care creşte concentraţiile melatoninei prin inhibarea metabolizării acesteia de către CYP1A1 şi CYP1A2.
* Inhibitorii CYP1A2, precum chinolonele, pot creşte expunerea la melatonină.
* Inductorii CYP1A2, precum carbamazepina şi rifampicina, pot provoca reduceri ale concentraţiilor plasmatice ale melatoninei.
* În literatura de specialitate se găseşte o cantitate mare de date privind efectul agoniştilor/antagoniştilor adrenergici, agoniştilor/antagoniştilor opioizilor, medicamentelor antidepresive, inhibitorilor de prostaglandine, benzodiazepinelor, triptofanului şi alcoolului etilic asupra secreţiei endogene de melatonină. Nu s-a studiat dacă aceste substanţe active interferă cu farmacodinamia sau farmacocinetica Circadin, sau vice-versa.

Interacţiuni farmacodinamice

* Nu trebuie administrat alcool etilic împreună cu Circadin, deoarece aceasta reduce eficacitatea Circadin asupra somnului.
* Circadin poate accentua proprietăţile sedative ale hipnoticelor benzodiazepinice şi non-benzodiazepinice, precum zaleplon, zolpidem şi zopiclonă. Într-un studiu clinic, au apărut dovezi clare ale unei interacţiuni farmacodinamice tranzitorii între Circadin şi zolpidem, la o oră de la administrarea concomitentă. Administrarea concomitentă a condus la o creştere a deteriorării atenţiei, memoriei şi coordonării, comparativ cu administrarea numai a zolpidemului.
* În cadrul studiilor, Circadine a fost administrat împreună cu tioridazina şi imipramina, substanţe active care afectează activitatea sistemului nervos central. Nu au fost constatate interacţiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic, în fiecare caz. Cu toate acestea, administrarea concomitentă a Circadin a condus la accentuarea senzaţiilor de liniştire şi dificultate în îndeplinirea sarcinilor, comparativ cu administrarea numai a imipraminei, şi la accentuarea senzaţiilor de „năucire”, comparativ cu administrarea numai a tioridazinei.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

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

Alăptarea

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

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Circadin are influenţă moderată asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Circadin poate determina somnolenţă, prin urmare medicamentul trebuie utilizat cu precauţie în cazul în care este probabil ca efectele somnolenţei să se asocieze cu un risc privind siguranţa.

* 1. **Reacţii adverse**

Sumarul profilului de siguranţă

În cadrul studiilor clinice (în care, în total, la 1931 de pacienţi s-a administrat Circadin şi la 1642 de pacienţi s-a administrat placebo), 48,8% dintre pacienţii cărora li s-a administrat Circadin au raportat o reacţie adversă, comparativ cu 37,8% dintre cei cărora li s-a administrat placebo. La compararea ratei pacienţilor cu reacţii adverse per 100 de săptămâni-pacient, s-a constatat că rata a fost mai mare cu placebo decât cu Circadin (5,743 cu placebo faţă de 3,013 cu Circadin). Reacţiile adverse cele mai frecvente au fost cefaleea, rinofaringita, durerea de spate şi artralgia, care au fost frecvente, conform definiţiei MedDRA, atât în grupul tratat cu Circadin cât şi în cel tratat cu placebo.

Tabelul de sinteză a reacţiilor adverse

În cadrul studiilor clinice şi în urma raportărilor spontane după punerea pe piaţă au fost raportate următoarele reacţii adverse.

În cadrul studiilor clinice, în total 9,5% dintre pacienţii cărora li s-a administrat Circadin au raportat o reacţie adversă, faţă de 7,4% dintre pacienţii cărora li s-a administrat placebo. Mai jos au fost incluse numai acele reacţii adverse, raportate în cadrul studiilor clinice, care au apărut la pacienţi cu o frecvenţă egală sau mai mare decât cea cu care au apărut în cazul placebo.

În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Foarte frecvente (≥1/10); Frecvente (≥1/100 şi <1/10); Mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); Rare (≥1/10000 şi <1/1000); Foarte rare (<1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

| **Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe** | **Foarte frecvente** | **Frecvente** | **Mai puţin frecvente** | **Rare** | **Cu frecvenţă necunoscută**(nu poate fi estimată din datele disponibile) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infecţii şi infestări |  |  |  | Herpes zoster |  |
| Tulburări hematologice şi limfatice |  |  |  | Leucopenie, trombocitopenie |  |
| Tulburări ale sistemului imunitar |  |  |  |  | Reacţie de hiper-sensibilitate |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie |  |  |  | Hipertrigliceridemie, hipocalcemie, hiponatriemie |  |
| Tulburări psihice |  |  | Iritabilitate, nervozitate, nelinişte, insomnie, vise neobişnuite, coşmaruri, anxietate | Alterarea dispoziţiei, agresivitate, agitaţie, ţipete, simptome de stres, dezorientare, trezirea dimineaţa devreme, creşterea libidoului, deprimare, depresie |  |
| Tulburări ale sistemului nervos |  |  | Migrenă, cefalee, letargie, hiperactivitate psihomotorie, ameţeli, somnolenţă | Sincopă, deficit de memorie, tulburări de atenţie, reverie, sindromul picioarelor neliniştite, somn de slabă calitate, parestezie |  |
| Tulburări oculare |  |  |  | Reducerea acuităţii vizuale, înceţoşarea vederii, creşterea lacrimaţiei |  |
| Tulburări acustice şi vestibulare |  |  |  | Vertij poziţional, vertij |  |
| Tulburări vasculare |  |  | Hipertensiune arterială | Bufeuri |  |
| Tulburări cardiace |  |  |  | Angină pectorală, palpitaţii |  |
| Tulburări gastro-intestinale |  |  | Durere abdominală, durere în abdomenul superior, dispepsie, ulceraţii bucale, xerostomie, greaţă | Sindrom de reflux gastro-esofagian, tulburări gastro-intestinale, formarea de băşici la nivelul mucoasei bucale, ulceraţii la nivelul limbii, disconfort gastro-intestinal, vărsături, sunete intestinale anormale, flatulenţă, hipersecreţie salivară, halenă respiratorie, disconfort abdominal, tulburări gastrice, gastrită |  |
| Tulburări hepatobiliare |  |  | Hiperbilirubinemie |  |  |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat |  |  | Dermatită, transpiraţii nocturne, prurit, erupţie cutanată, prurit generalizat, xerodermie | Eczemă, eritem, dermatită palmară, psoriazis, erupţie cutanată generalizată, erupţii pruriginoase, afecţiuni ale unghiilor | Angioedem, edem la nivelul gurii, edem al limbii  |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv |  |  | Dureri la nivelul extremităţilor | Artrită, spasme musculare, dureri cervicale, crampe nocturne |  |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare |  |  | Glicozurie, proteinurie | Poliurie, hematurie, nicturie |  |
| Tulburări ale aparatului genital şi sânului |  |  | Simptome de menopauză | Priapism, prostatită | Galactoree |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare |  |  | Astenie, dureri toracice | Oboseală, dureri, sete |  |
| Investigaţii diagnostice |  |  | Valori anormale ale testelor funcţiei hepatice, creştere în greutate | Creşterea valorilor enzimelor hepatice, valori anormale ale electroliţilor sanguini, valori anormale ale analizelor de laborator |  |

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)

**4.9 Supradozaj**

Au fost raportate mai multe cazuri de supradozaj după punerea pe piaţă. Somnolenţa a fost evenimentul advers raportat cel mai frecvent. Majoritatea au fost de severitate uşoară până la moderată. În cadrul studiilor clinice, Circadin a fost administrat în doză zilnică de 5 mg pe o durată de 12 luni, fără a înregistra o modificare semnificativă a naturii reacţiilor adverse menţionate.

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

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

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Psiholeptice, agonişti ai receptorului melatoninei, codul ATC: N05CH01

Melatonina este un hormon natural, produs de către glanda pineală şi înrudit din punct de vedere structural cu serotonina. În mod fiziologic, secreţia de melatonină creşte cu puţin după lăsarea întunericului, ajunge la un nivel maxim la orele 2-4 AM şi scade în a doua jumătate a nopţii. Melatonina este asociată cu controlul ritmurilor circadiene şi menţinerea ciclului lumină-întuneric. De asemenea, se asociază cu un efect hipnotic şi o tendinţă crescută către somn.

Mecanism de acţiune

Se consideră că acţiunea melatoninei asupra receptorilor MT1, MT2 şi MT3 contribuie la proprietăţile sale de promovare a somnului, întrucât aceşti receptori (în principal MT1 şi MT2) sunt implicaţi în reglarea ritmurilor circadiene şi în regularizarea somnului.

Raţionament de utilizare

Dat fiind rolul melatoninei în ceea ce priveşte reglarea somnului şi a ritmului circadian, precum şi scăderea producţiei endogene de melatonină odată cu înaintarea în vârstă, melatonina poate îmbunătăţi în mod eficient calitatea somnului, în special la pacienţii cu vârste mai mari de 55 de ani, cu insomnie primară.

Eficacitate şi siguranţă clinică

În cadrul studiilor clinice în care pacienţii care sufereau de insomnie primară au primit Circadin 2 mg în fiecare seară timp de 3 săptămâni, au apărut beneficii în ceea ce priveşte latenţa somnului, la pacienţii trataţi cu substanţă activă prin comparaţie cu cei trataţi cu placebo (conform măsurătorilor prin mijloace obiective şi subiective) şi în ceea ce priveşte calitatea subiectivă a somnului şi a funcţionării pe timpul zilei (somn restaurativ), fără tulburări ale vigilenţei pe durata zilei.

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

În cadrul unui studiu la pacienţi din ambulatoriu, cuprinzând o perioadă iniţială, run-in, cu administrare de placebo, de două săptămâni, o perioadă de tratament randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele de tratament, de 3 săptămâni şi o perioadă de retragere, cu administrare de placebo, de două săptămâni, rata pacienţilor care au prezentat o îmbunătăţire semnificativă din punct de vedere clinic atât în ceea ce priveşte calitatea somnului cât şi în ceea ce priveşte gradul de vigilenţă matinală a fost de 47% în grupul cu Circadin, faţă de 27% în grupul cu placebo. În plus, calitatea somnului şi gradul de vigilenţă matinală s-a îmbunătăţit semnificativ cu Circadin, comparativ cu placebo. Parametrii somnului au revenit treptat la valoarea iniţială, fără efect de rebound, fără creşteri ale reacţiilor adverse şi fără creşteri ale simptomelor de întrerupere.

În cadrul unui al doilea studiu la pacienţi din ambulatoriu, cuprinzând o perioadă iniţială, de run-in, cu placebo, de două săptămâni, o perioadă de tratament randomizat, dublu orb, controlat faţă de placebo, cu grupuri paralele de tratament, de 3 săptămâni rata pacienţilor care au prezentat o îmbunătăţire semnificativă din punct de vedere clinic atât în ceea ce priveşte calitatea somnului cât şi în ceea ce priveşte gradul de vigilenţă matinală a fost de 26% în grupul cu Circadin, faţă de 15% în grupul cu placebo. Circadin a scurtat perioada de latenţă a somnului, raportată de pacienţi, cu 24,3 minute, faţă de 12,9 minute cu placebo. În plus, calitatea somnului, numărul de treziri şi gradul de vigilenţă matinală, raportate de pacienţi, s-a îmbunătăţit semnificativ cu Circadin, comparativ cu placebo. Calitatea vieţii s-a îmbunătăţit semnificativ cu Circadin 2 mg, comparativ cu placebo.

Un studiu clinic suplimentar, randomizat (n=600) a comparat efectele Circadin şi placebo pentru o perioadă de până la şase luni. Pacienţii au fost re-randomizaţi după 3 săptămâni. Studiul a demonstrat îmbunătăţiri în latenţa somnului, calitatea somnului şi gradul de vigilenţă matinală, fără niciun simptom de întrerupere şi fără insomnie de rebound. Studiul a indicat că beneficiul observat după 3 săptămâni se menţine o perioadă de până la 3 luni, dar nu s-a reuşit analiza primară stabilită la 6 luni. După 3 luni, aproximativ încă 10% dintre pacienţi au fost văzuţi în grupul tratat cu Circadin.

*Copii și adolescenți*

Un studiu pediatric (n=125) cu doze de 2, 5 sau 10 mg de melatonină cu eliberare prelungită sub formă de minicomprimate cu multipli de 1 mg (forma farmaceutică adecvată vârstei), cuprinzând o perioadă inițială, de run-in, cu placebo, de două săptămâni, o perioadă de tratament randomizat, dublu orb, controlat față de placebo, cu grupuri paralele de tratament, de 13 săptămâni, a evidențiat o îmbunătățire a duratei totale a somnului (DTS) după 13 săptămâni de tratament dublu orb; participanții au dormit mai mult în grupul cu tratament activ (508 minute), comparativ cu placebo (488 minute).

A existat de asemenea o reducere a latenței somnului cu tratamentul activ (61 minute) comparativ cu placebo (77 minute) după 13 săptămâni de tratament dublu orb, fără a cauza ore de trezire mai timpurii.

În plus, au existat mai puține abandonuri în grupul cu tratament activ (9 pacienți; 15,0%), comparativ cu grupul cu placebo (21 pacienți; 32,3%). Au fost raportate evenimentele adverse cauzate de tratament la 85% dintre pacienții din grupul cu tratament activ și de 77% dintre pacienții din grupul cu placebo. Tulburările sistemului nervos au fost mai frecvente în grupul cu tratament activ, cu 42% dintre pacienți, comparativ cu 23% în grupul cu placebo, în principal pe seama somnolenței și cefaleei, care au fost mai frecvente în grupul cu tratament activ.

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Absorbţie

Absorbţia melatoninei administrate oral este completă la adulţi şi poate fi scăzută cu până la 50% la vârstnici. Cinetica melatoninei este liniară în intervalul 2‑8 mg.

Biodisponibilitatea este în jur de 15%. Există un efect semnificativ de prim pasaj hepatic, cu un grad de metabolizare estimat de 85%. Tmax apare după 3 ore, în condiţii postprandiale. Rata de absorbţie a melatoninei şi Cmax în urma administrării orale de Circadin 2 mg sunt afectate de alimentaţie. Prezenţa alimentelor a întârziat absorbţia melatoninei, conducând la o întârziere (Tmax=3,0 h faţă de Tmax=0,75 h) şi o scădere a concentraţiei plasmatice maxime în condiţii post-prandiale (Cmax=1020 pg/ml faţă de Cmax=1176 pg/ml).

Distribuţie

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

Biotransformare

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

Eliminare

Timpul de înjumătăţire prin eliminare (t½) este de 3,5-4 ore. Eliminarea metaboliţilor se face prin excreţie renală , 89% sub formă de conjugaţi sulfuraţi şi glucuronici ai 6‑hidroximelatoninei, iar 2% se elimină sub formă de melatonină (substanţa activă în stare nemodificată).

Sex

La femei, faţă de bărbaţi, este evidentă o creştere de 3-4 ori a Cmax. A fost, de asemenea, observată o variaţie de cinci ori a Cmax între diferite persoane de acelaşi sex.

Cu toate acestea, nu au fost constatate diferenţe farmacodinamice între bărbaţi şi femei, în ciuda diferenţelor de concentraţii sanguine.

Grupe speciale de pacienţi

*Persoanele mai în vârstă*

Se ştie că metabolizarea melatoninei scade cu vârsta. În interiorul unui anumit interval de doze, au fost raportate valori mai mari ale ASC şi Cmax la pacienţii vârstnici, comparativ cu pacienţii mai tineri, ceea ce reflectă o metabolizare mai redusă a melatoninei la vârstnici. Cmax se situează în jurul a 500 pg/ml la adulţi (18‑45) faţă de 1200 pg/ml la vârstnici (55‑69); ASC se situează în jurul a 3 000 pg\*h/mL la adulţi faţă de 5 000 pg\*h/mL la vârstnici.

*Insuficienţa renală*

Datele companiei indică faptul că nu există nici o acumulare de melatonină, după administrări repetate. Această constatare este concordantă cu valoarea scurtă a timpului de înjumătăţire la om.

Valorile concentraţiilor sanguine măsurate la ora 23:00 (la 2 ore după administrare), după 1 şi 3 săptămâni de administrare zilnică, au fost de 411,4 ± 56,5 pg/ml şi, respectiv, 432,00 ± 83,2 pg/ml, şi sunt similare cu cele constatate la voluntarii sănătoşi în urma administrării unei singure doze de Circadin 2 mg.

*Insuficienţa hepatică*

Metabolizarea melatoninei are loc în principal în ficat şi, prin urmare, insuficienţa hepatică conduce la concentraţii mai ridicate ale melatoninei endogene.

La pacienţii cu ciroză, concentraţiile plasmatice ale melatoninei au fost semnificativ crescute, în orele cu lumină de zi. Pacienţii au prezentat un nivel semnificativ scăzut al excreţiei totale a 6‑sulfatoximelatoninei, faţă de martori.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate şi genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcţiei de reproducere şi dezvoltării.

În studiile non‑clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari faţă de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanţă mică pentru uzul clinic.

Studiile asupra carcinogenităţii efectuate la şobolan nu au demonstrat efecte care să fie importante pentru om.

În studiile privind toxicitatea asupra funcţiei de reproducere, administrarea orală a melatoninei la femelele gestante de şoarece, şobolan sau iepure nu a determinat reacţii adverse asupra puilor, determinate în termeni de viabilitate fetală, anomalii scheletice şi viscerale, raport între sexe, greutate la naştere şi dezvoltare ulterioară fizică, funcţională şi sexuală. Un mic efect asupra creşterii şi viabilităţii post-natale a fost constatat la şobolani, numai la doze foarte mari, echivalente cu aproximativ 2000 mg/zi la om.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Copolimer de metacrilat de amoniu tip B

Hidrogenofosfat de calciu dihidrat

Lactoză monohidrat

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Talc

Stearat de magneziu

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

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

* 1. **Natura şi conţinutul ambalajului**

Comprimatele sunt ambalate în folie termosudată opacă din PVC/PVDC, cu suport din folie de aluminiu. Fiecare ambalaj conţine o folie termosudată cu 7, 20 sau 21 comprimate, sau două folii termosudate, fiecare conţinând câte 15 comprimate (30 comprimate) sau 30 x 1 comprimate în blister perforat cu doze unitare. Foliile termosudate sunt ambalate în cutii de carton.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerinţe speciale la eliminare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

4 rue de Marivaux

75002 Paris

Franţa

e-mail: regulatory@neurim.com

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 29 iunie 2007

Data celei mai recente reînnoiri a autorizaţiei: 20 aprilie 2012

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

{ZZ luna AAAA}

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu

**ANEXA II**

**A. FABRICANŢII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANŢII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricanţilor responsabili pentru eliberarea seriei

Temmler Pharma GmbH & Co. KG

Temmlerstrasse 2

35039 Marburg

Germania

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

Spania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menţioneze numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa**

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranţa, conform cerinţelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi publicată pe portalul web european privind medicamentele

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

* **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze studiile şi activităţile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR-ul aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi cu orice actualizări ulterioare ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă

* la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în acelaşi timp.

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

A. ETICHETAREA

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Circadin 2 mg, comprimate cu eliberare prelungită

melatonină

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conţine melatonină 2 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză monohidrat

Pentru informaţii suplimentare, a se citi prospectul.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimate cu eliberare prelungită

20 comprimate

21 comprimate

30 comprimate

7 comprimate

30 x 1 comprimate

**5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

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

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

4 rue de Marivaux

75002 Paris

Franţa

e-mail: regulatory@neurim.com

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/07/392/001 21 comprimate

EU/1/07/392/002 20 comprimate

EU/1/07/392/003 30 comprimate

EU/1/07/392/004   7 comprimate

EU/1/07/392/005 30 x 1 comprimate

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Circadin 2 mg

**17.** **IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18.** **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ****FOLIE TERMOSUDATĂ** |

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Circadin 2 mg, comprimate cu eliberare prelungită

melatonină

|  |
| --- |
| **2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

|  |
| --- |
| **3. DATA DE EXPIRARE** |

EXP:

|  |
| --- |
| **4. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot:

|  |
| --- |
| **5. ALTE INFORMAŢII** |

|  |
| --- |
| **MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ****BLISTER CU DOZE UNITARE** |

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Circadin 2 mg, comprimate cu eliberare prelungită

melatonină

|  |
| --- |
| **2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Neurim

|  |
| --- |
| **3. DATA DE EXPIRARE** |

EXP:

|  |
| --- |
| **4. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot:

|  |
| --- |
| **5. ALTE INFORMAŢII** |

B. PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru pacient**

**Circadin 2 mg, comprimate cu eliberare prelungită**

Melatonină

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament, deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

1. Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
2. Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
3. Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
4. Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este Circadin şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Circadin

3. Cum să luaţi Circadin

4. Reacţii adverse posibile

1. Cum se păstrează Circadin

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. **Ce este Circadin şi pentru ce se utilizează**

Substanţa activă din Circadin, melatonina, aparţine unui grup de hormoni naturali produşi de către organism.

Circadin este utilizat singur în tratamentul pe termen scurt al insomniei primare (dificultatea persistentă de a adormi sau de a dormi, ori calitate slabă a somnului), la pacienţi cu vârsta egală sau mai mare de 55 de ani.

Termenul „insomnie primară” înseamnă faptul că insomnia nu are o cauză identificată, incluzând orice cauză medicală, mentală sau legată de mediu.

1. **Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Circadin**

**Nu luaţi Circadin**

- dacă sunteţi alergic la melatonină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să luaţi Circadin, adresaţi-vămedicului dumneavoastră sau farmacistului.

1. dacă aveţi probleme ale ficatului sau rinichilor. Nu s-au efectuat studii privind utilizarea Circadin la persoanele cu boli ale ficatului sau rinichilor, prin urmare trebuie să vă adresaţi medicului dumneavoastră înainte să luaţi Circadin deoarece utilizarea acestuia nu este recomandată.
2. dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide.
3. dacă vi s-a spus că aveţi o boală autoimună (în care organismul este „atacat” de propriul sistem imunitar). Nu s-au efectuat studii privind utilizarea Circadin la persoane cu boli autoimune, prin urmare, trebuie să vă adresaţi medicului dumneavoastră înainte să luaţi Circadin deoarece utilizarea sa nu este recomandată.
4. Circadin vă poate provoca somnolenţă; trebuie să fiţi atent dacă prezentaţi somnolenţă, deoarece acest lucru vă afectează capacitatea de a efectua activităţi cum este conducerea vehiculelor.
5. fumatul poate scădea eficacitatea Circadin, deoarece componentele din fumul de tutun pot creşte descompunerea melatoninei de către ficat.

**Copii şi adolescenţi**

Acest medicament nu trebuie administrat copiilor şi adolescenţilor cu vârsta cuprinsă între 0 şi 18 ani, deoarece nu a fost testat şi efectele sale nu sunt cunoscute. Este posibil ca un alt medicament ce conține melatonină să fie mai adecvat pentru administrarea la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani - vă rugăm să vă adresați medicului sau farmacistului dumneavoastră pentru recomandări.

**Circadin împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente. Aceste medicamente includ:

* Fluvoxamină (utilizată în tratamentul depresiei şi tulburării obsesiv-compulsive), psoraleni (utilizaţi în tratamentul unor boli ale pielii, de exemplu psoriazis), cimetidină (utilizată în tratamentul unor probleme ale stomacului cum sunt ulcerele), chinolone şi rifampicină (utilizate în tratamentul infecţiilor bacteriene), estrogeni (utilizaţi în anticoncepţionale sau ca tratament de substituţie hormonală) şi carbamazepină (utilizată în tratamentul epilepsiei).
* Agonişti/antagonişti adrenergici (cum sunt unele tipuri de medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale prin constricţia vaselor de sânge, decongestionante nazale, medicamente care scad tensiunea arterială), agonişti/antagonişti opioizi (cum sunt medicamentele utilizate în tratamentul dependenţei de droguri), inhibitori ai prostaglandinei (cum sunt medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene), medicamente antidepresive, triptofan şi alcool etilic.
* Benzodiazepine şi hipnotice, altele decât benzodiazepinele (medicamente utilizate pentru a induce somnul, cum sunt zaleplon, zolpidem şi zopiclonă)
* Tioridazină (pentru tratamentul schizofreniei) şi imipramină (pentru tratamentul depresiei).

**Circadin împreună cu alimente, băuturi şi alcool**

Luaţi Circadin după ce aţi mâncat. Nu consumaţi băuturi alcoolice înainte, în timpul sau după ce aţi luat Circadin, deoarece acest lucru poate scădea eficacitatea Circadin.

**Sarcina şi alăptarea**

Nu luaţi Circadin dacă sunteţi gravidă, credeţi că aţi putea fi gravidă, intenţionaţi să rămâneţi gravidă, sau dacă alăptaţi. Adresaţi-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Circadin poate determina somnolenţă. Dacă vi se întâmplă aceasta, nu trebuie să conduceţi vehicule sau să operaţi utilaje. Dacă suferiţi de o stare continuă de somnolenţă, trebuie să consultaţi un medic.

**Circadin conţine lactoză monohidrat**

Circadin conţine lactoză monohidrat. Dacă medicul dumneavoastră. v-a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a începe să luaţi acest medicament.

1. **Cum să luaţi Circadin**

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Doza recomandată este de un comprimat Circadin (2 mg) administrat oral, o dată pe zi, la 1-2 ore înainte de culcare. Această doză poate fi menţinută până la treisprezece săptămâni.

Trebuie să înghiţiţi comprimatul întreg. Comprimatele Circadin nu trebuie zdrobite sau tăiate în jumătăţi.

**Dacă luaţi mai mult Circadin decât trebuie**

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

Dacă luaţi o cantitate mai mare decât doza zilnică recomandată aţi putea să vă simţiţi somnolent.

**Dacă uitaţi să luaţi Circadin**

Dacă uitaţi să luaţi un comprimat, luaţi-l de îndată ce vă aduceţi aminte, înainte de a merge la culcare, sau aşteptaţi până când se face timpul pentru doza următoare şi continuaţi ca înainte.

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

**Dacă încetaţi să luaţi Circadin**

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

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă prezentaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse grave, încetaţi să luaţi medicamentul şi adresaţi-vă **imediat** medicului dumneavoastră:

**Reacţii adverse mai puţin frecvente** (pot afecta cel mult 1 din 100 persoane):

* Durere în piept

**Reacţii adverse rare**: (pot afecta cel mult 1 din 1000 persoane)

* Pierdere a cunoştiinţei sau leşin
* Durere severă în piept din cauza anginei
* Percepere a bătăilor inimii
* Depresie
* Tulburări de vedere
* Vedere înceţoşată
* Dezorientare
* Vertij (senzaţie de ameţeală sau de „rotire”)
* Prezenţă de celule roşii din sânge în urină
* Scădere a numărului de globule sanguine albe în sânge
* Scădere a numărului de trombocite, ceea ce duce la creşterea riscului de sângerare sau la apariţia de vânătăi
* Psoriazis

Dacă prezentaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse non-grave, adresaţi-vă medicului şi/sau solicitaţi consult medical.

**Reacţii adverse mai puţin frecvente**: (pot afecta cel mult 1 din 100 persoane)

Iritabilitate, nervozitate, nelinişte, insomnie, vise neobişnuite, coşmaruri, anxietate, migrenă, durere de cap, letargie (oboseală, lipsă de energie), nelinişte asociată cu activitate crescută, ameţeli, oboseală, hipertensiune arterială, durere în abdomenul superior, indigestie, ulceraţii bucale, gură uscată, greaţă, modificări ale compoziţiei sângelui care pot determina îngălbenirea pielii sau a ochilor, inflamarea pielii, transpiraţii nocturne, mâncărimi, erupţie cutanată, piele uscată, dureri la nivelul extremităţilor, simptome de menopauză, senzaţie de slăbiciune, eliminare de glucoză prin urină, prezenţa în exces a proteinelor în urină, funcţionare anormală a ficatului şi creştere în greutate.

**Reacţii adverse rare** (pot afecta cel mult 1 din 1000 persoane):

Zona zoster, valori crescute ale moleculelor grase din sânge, valori scăzute de calciu seric în sânge, valori scăzute de sodiu în sânge, alterarea dispoziţiei, agresivitate, agitaţie, ţipete, simptome de stres, trezire dimineaţa devreme, creşterea apetitului sexual, deprimare, deficit de memorie, tulburări de atenţie, reverie, sindromul picioarelor neliniştite, calitate slabă a somnului, senzaţie de „ace”, ochi înlăcrimaţi, ameţeală când staţi în picioare sau aşezat, bufeuri, reflux de acid, tulburări de stomac, formarea de băşici la nivelul cavităţii bucale, ulceraţii ale limbii, disconfort stomacal, vărsături, sunete intestinale anormale, gaze, salivă în exces, respiraţie urât mirositoare, disconfort abdominal, tulburări gastrice, inflamarea mucoasei stomacului, eczemă, erupţie cutanată, dermatită palmară, erupţii însoţite de mâncărimi, afecţiuni ale unghiilor, artrită, spasme musculare, dureri ale gâtului, crampe nocturne, erecţie prelungită care poate fi dureroasă, inflamarea prostatei, oboseală, dureri, sete, eliminarea unor cantităţi mari de urină, urinare în timpul nopţii, creşterea valorilor enzimelor hepatice, valori anormale ale electroliţilor sanguini şi valori anormale ale analizelor de laborator.

**Cu frecvenţă necunoscută**: (nu poate fi estimată din datele disponibile)

Reacţie de hipersensibilitate, inflamaţia gurii sau a limbii, inflamaţia pielii sau secreţie anormală de lapte.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Circadin**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie (EXP). Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

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

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Circadin**

1. Substanţa activă este melatonina. Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conţine melatonină 2 mg.
2. Celelalte componente (excipienţi) sunt copolimer de metacrilat de amoniu de tip B, hidrogenofosfat de calciu dihidrat, lactoza monohidrat, dioxid de siliciu coloidal anhidru, talc şi stearat de magneziu.

**Cum arată Circadin şi conţinutul ambalajului**

Comprimatele Circadin 2 mg, cu eliberare prelungită, sunt disponibile sub formă de comprimaterotunde, biconvexe, de culoare albă sau aproape albe. Fiecare cutie conţine o folie termosudată cu 7, 20 sau 21 de comprimate, două folii termosudate a câte 15 comprimate fiecare (ambalaj cu 30 de comprimate), sau, în alternativă, 30 x 1 comprimate în blister perforat cu doze unitare. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deţinǎtorul autorizaţiei de punere pe piaţǎ şi fabricantul**

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă:

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

4 rue de Marivaux

75002 Paris

Franţa

e-mail: regulatory@neurim.com

Producător:

Centrele responsabile pentru eliberarea seriei în AEE:-

Temmler Pharma GmbH & Co. KG

Temmlerstrasse 2

35039 Marburg

Germania

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

Spania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanta locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Takeda Belgium NVTél/Tel: +32 2 464 06 11e-mail: medinfoEMEA@takeda.com | **Lietuva**RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARLTel: +33 185149776 (FR)e-mail: neurim@neurim.com |
| **България**RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARLTeл: +33 185149776 (FR)e-mail: neurim@neurim.com | **Luxembourg/Luxemburg**Takeda Belgium NVTél/Tel: +32 2 464 06 11 (BE)e-mail: medinfoEMEA@takeda.com |
| **Česká republika**RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARLTel: +33 185149776 (FR)e-mail: neurim@neurim.com | **Magyarország**RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARLTel: +33 185149776 (FR)e-mail: neurim@neurim.com |
| **Danmark**Takeda Pharma A/STlf.: +45 46 77 10 10e-mail: medinfoEMEA@takeda.com | **Malta**RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARLTel: +33 185149776 (FR)e-mail: neurim@neurim.com |
| **Deutschland**INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbHTel: +49 6252 957000e-mail: kontakt@infectopharm.com | **Nederland**Takeda Nederland B.V.Tel: +31 20 203 5492e-mail: medinfoEMEA@takeda.com |
| **Eesti**RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARLTel: +33 185149776 (FR)e-mail: neurim@neurim.com | **Norge**Takeda ASTlf: +47 800 800 30e-mail: medinfoEMEA@takeda.com |
| **Ελλάδα**Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.Τηλ: +30 210 6387800e-mail: medinfoEMEA@takeda.com | **Österreich**SANOVA PHARMA GesmbHTel.: +43 (01) 80104-0e-mail: sanova.pharma@sanova.at |
| **España**EXELTIS HEALTHCARE, S.L.Tfno: +34 91 7711500 | **Polska**MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Tel.: + 48-(0)22 642 2673e-mail: office@medice.pl |
| **France**BIOCODEXTél: +33 (0)1 41 24 30 00e-mail: medinfo@biocodex.com | **Portugal**Italfarmaco, Produtos Farmacêuticos, Lda.Tel. +351 214 342 530e-mail: geral@itf-farma.pt |
| **Hrvatska**RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARLTel: +33 185149776 (FR)e-mail: neurim@neurim.com | **România**RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARLTel: +33 185149776 (FR)e-mail: neurim@neurim.com |
| **Ireland**RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARLTel: +33 185149776 (FR)e-mail: neurim@neurim.com | **Slovenija**RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARLTel: +33 185149776 (FR)e-mail: neurim@neurim.com |
| **Ísland**Vistor hf.Simi: +354 535 7000e-mail: medinfoEMEA@takeda.com | **Slovenská republika**RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARLTel: +33 185149776 (FR)e-mail: neurim@neurim.com |
| **Italia**Fidia Farmaceutici S.p.A.Tel: +39 049 8232222e-mail: info@fidiapharma.it | **Suomi/Finland**Takeda OyPuh/Tel: 0800 774 051e-mail: medinfoEMEA@takeda.com |
| **Κύπρος**RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARLΤηλ: +33 185149776 (FR)e-mail: neurim@neurim.com | **Sverige**Takeda Pharma ABTel: 020 795 079e-mail: medinfoEMEA@takeda.com |
| **Latvija**RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARLTel: +33 185149776 (FR)e-mail: neurim@neurim.com |  |

**Acest prospect a fost revizuit în** {luna AAAA}**.**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu