Tento dokument predstavuje schválené informácie o lieku Circadin a sú v ňom sledované zmeny od predchádzajúcej procedúry, ktorou boli ovplyvnené informácie o lieku (EMEA/H/C/000695/N/0073).

Viac informácií nájdete na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Circadin>

**PRÍLOHA I**

Súhrn charakteristických vlastností lieku

**1. NÁZOV LIEKU**

Circadin 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 2 mg melatonínu.

Pomocná látka so známym účinkom: Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 80 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Biele až sivobiele, okrúhle, bikonvexné tablety.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Circadin je indikovaný ako monoterapia pre krátkodobú liečbu primárnej insomnie charakterizovanej nízkou kvalitou spánku u pacientov starších ako 55 rokov.

* 1. **Dávkovanie a spôsob podávania**

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 2 mg jedenkrát denne, 1-2 hodiny pred spánkom a po jedle. V tomto dávkovaní sa môže pokračovať po dobu trinástich týždňov.

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Circadin u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené.

Na podávanie tejto populácii môžu byť vhodnejšie iné liekové formy/sily. Údaje, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, sú opísané v časti 5.1.

*Poškodenie funkcie obličiek*

Účinok v ktorejkoľvek fáze poškodenia funkcie obličiek na farmakokinetiku melatonínu nebol študovaný. Pri podávaní melatonínu týmto pacientom treba dbať na opatrnosť.

*Poškodenie funkcie pečene*

Neexistujú žiadne skúsenosti s užívaním Circadinu u pacientov s poškodením funkcie pečene. Zverejnené údaje preukazujú nápadne zvýšené hladiny endogénneho melatonínu počas denných hodín vzhľadom na znížený klírens u pacientov s poškodením funkcie pečene. Preto sa neodporúča užívanie Circadinu u pacientov s poškodením funkcie pečene.

Spôsob podania

Perorálne použitie. Tablety sa musia prehltnúť vcelku, aby sa zachoval účinok predĺženého uvoľňovania liečiva. Tablety sa nesmú drviť ani rozhrýzať kvôli uľahčeniu prehĺtania.

**4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Circadin môže vyvolávať ospalosť. Preto treba tento prípravok užívať opatrne, ak sa účinky ospalosti môžu spájať s ohrozením bezpečnosti.

Neexistujú žiadne klinické údaje týkajúce sa užívania Circadinu u jednotlivcov s autoimúnnymi ochoreniami. Preto sa Circadin neodporúča užívať u pacientov s autoimúnnymi ochoreniami.

Circadin obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Farmakokinetické interakcie

* Bolo pozorované, že melatonín indukuje CYP3A *in vitro* pri vyšších terapeutických koncentráciách. Klinický význam tohto nálezu nie je známy. Ak dôjde k indukcii, môže to viesť k zníženým plazmatickým koncentráciám súbežne podávaných liekov.
* Melatonín neindukuje enzýmy CYP1A *in vitro* pri vyšších terapeutických koncentráciách. Preto interakcie medzi melatonínom a inými účinnými látkami v dôsledku účinku melatonínu na enzýmy CYP1A, sú pravdepodobne nevýznamné.
* Metabolizmus melatonínu je prevažne sprostredkovaný enzýmami CYP1A. Preto sú možné interakcie medzi melatonínom a inými liečivami v dôsledku ich účinku na enzýmy CYP1A.
* Je treba dbať na opatrnosť u pacientov užívajúcich fluvoxamín, ktorý zvyšuje hladiny melatonínu (17 x vyššie AUC a 12 x vyššie Cmax v sére) tým, že potláča jeho metabolizmus izoenzýmami CYP1A2 a CYP2C19 hepatického cytochrómu P-450 (CYP). Tejto kombinácii je potrebné sa vyhnúť.
* Je treba dbať na opatrnosť u pacientov užívajúcich 5- alebo 8-methoxypsoralen (5‑a 8‑MOP), ktorý zvyšuje hladiny melatonínu potlačením jeho metabolizmu.
* Je treba dbať na opatrnosť u pacientov užívajúcich cimetidín, inhibítor CYP2D, ktorý zvyšuje hladiny melatonínu v plazme potlačením jeho metabolizmu.
* Fajčenie cigariet môže znižovať hladiny melatonínu vzhľadom na indukciu CYP1A2.
* Je treba dbať na opatrnosť u pacientov užívajúcich estrogény (napr. antikoncepciu alebo náhradnú hormonálnu liečbu), ktoré zvyšujú hladiny melatonínu potlačením estrogénového metabolizmu prostredníctvom CYP1A1 a CYP1A2.
* Inhibítory CYP1A2, ako sú chinolóny, môžu viesť k zvýšenému pôsobeniu melatonínu.
* Induktory CYP1A2, ako je karbamazepín a rifampicín, môžu viesť k zníženiu koncentrácie  melatonínu v plazme.
* V literatúre existuje veľké množstvo údajov týkajúcich sa účinku adrenergných agonistov/antagonistov, opiátových agonistov/antagonistov, antidepresívnych liekov, prostaglandínových inhibítorov, benzodiazepínov, tryptofánu a alkoholu na sekréciu endogénneho melatonínu. Nebolo skúmané, či tieto liečivá ovplyvňujú respektíve neovplyvňujú dynamické alebo kinetické účinky Circadinu.

Farmakodynamické interakcie

* S Circadinom sa nesmie požívať alkohol, ktorý znižuje účinnosť Circadinu na spánok.
* Circadin môže posilňovať sedatívne vlastnosti benzodiazepínov a ne‑benzodiazepínových hypnotík, ako je zaleplon, zolpidem a zopiklon. Pri klinickej skúške bol jasný dôkaz dočasnej farmakodynamickej interakcie medzi Circadinom a zolpidemom jednu hodinu po súbežnom podaní. Súbežné podávanie viedlo k zvýšenému zhoršeniu pozornosti, pamäti a koordinácie v porovnaní so samotným zolpidemom.
* Circadin bol pri štúdiách súbežne podávaný s thioridazínom a imipramínom, účinnými látkami, ktoré pôsobia na centrálny nervový systém. V žiadnom z týchto prípadov neboli zistené klinicky významné farmakokinetické interakcie. Súbežné podávanie Circadinu však viedlo k zvýšeným pocitom pokoja a k ťažkostiam pri plnení úloh v porovnaní so samotným imipramínom, a k zvýšeným pocitom „zmätku v hlave“ v porovnaní so samotným thioridazínom.

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku melatonínu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu***,*** embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri 5.3). Vzhľadom na nedostatok klinických údajov sa užívanie u gravidných žien a u žien, ktoré majú v úmysle otehotnieť, neodporúča.

Laktácia

Endogénny melatonín bol nameraný v ľudskom materskom mlieku, preto je pravdepodobné, že exogénny melatonín sa taktiež vylučuje do materského mlieka. Existujú údaje u živočíšnych modelov, vrátane hlodavcov, oviec, hovädzieho dobytka a primátov, ktoré uvádzajú, že melatonín prechádza placentou do plodu alebo sa vylučuje do materského mlieka. Preto sa ženám, ktoré sa liečia melatonínom, neodporúča dojčiť.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Circadin má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Circadin môže vyvolávať ospalosť, preto treba tento prípravok užívať opatrne, ak sa účinky ospalosti môžu spájať s ohrozením bezpečnosti.

* 1. **Nežiaduce účinky**

Súhrn profilu bezpečnosti

V klinických skúšaniach (pri ktorých vcelku 1931 pacientov užívalo Circadin a 1642 pacientov užívalo placebo) u 48,8 % pacientov, ktorí dostávali Circadin boli hlásené nežiaduce účinky v porovnaní s 37,8 % pacientmi, ktorí užívali placebo. Pri porovnaní počtu pacientov s nežiaducimi reakciami na 100 paciento-týždňov bol počet vyšší u placeba ako u Circadinu (5,743 – placebo versus 3,013 – Circadin). Najčastejšie nežiaduce účinky boli bolesť hlavy, nazofaryngitída, bolesť chrbta a artralgia, ktoré boli časté podľa definície MedDRA u oboch skupín liečených Circadinom a placebom.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

V klinických skúšaniach a v rámci postmarketingového spontánneho hlásenia boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky.

V klinických štúdiách celkom 9,5 % pacientov, ktorí dostávali Circadin, hlásilo nežiaducu reakciu v porovnaní s 7,4 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Nižšie boli zaradené iba tie nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u pacientov v ekvivalentnom alebo vyššom počte než u placeba.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥1/100, < 1/10); menej časté (≥1/1000, <1/100); zriedkavé (≥1/10000, <1/1000); veľmi zriedkavé (<1/10,000), neznáme (z dostupných údajov)

| **Trieda orgánových systémov** | **Veľmi časté** | **Časté** | **Menej časté** | **Zriedkavé** | **Neznáme**(Nemožno určiť na základe dostupných údajov) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infekcie a nákazy |  |  |  | Pásový opar |  |
| Ochorenia krvi a lymfatického systému |  |  |  | Leukopénia, trombocytopénia |  |
| Poruchy imunitného systému |  |  |  |  | Hypersenzitívna reakcia |
| Poruchy metabolizmu a výživy |  |  |  | Hypertriglyceridémia, Hypokalcémia, Hyponatrémia |  |
| Psychiatrické poruchy a ochorenia |  |  | Iritabilita, nervozita, nepokoj, insomnia abnormálne sny, nočné mory, strach | Premenlivá nálada, agresivita, vzrušenie, plač, symptómy stresu, dezorientácia, časté ranné budenie, zvýšené libido, depresívna nálada, depresia |  |
| Poruchy nervového systému |  |  | Migréna, bolesť hlavy, letargia, psychomotorická hyperaktivita, závrat, somnolencia | Synkopa zhoršenie pamäti, narušená pozornosť, stav zasnenia, syndróm nepokojných nôh, nízka kvalita spánku, parestézia |  |
| Ochorenia oka |  |  |  | Znížená zraková ostrosť, rozmazané videnie, zvýšená lakrimácia |  |
| Ochorenia ucha a labyrintu |  |  |  | Vertigo pozičné, vertigo |  |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti  |  |  |  | Angina pectoris, palpitácie |  |
| Cievne poruchy |  |  | Hypertenzia | Návaly horúčavy |  |
| Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu |  |  | Bolesť brucha, bolesť v hornej oblasti brucha, dyspepsia, ulcerácia v ústach, sucho v ústach, nevoľnosť | gastroezofagálny reflux, gastrointestinálne poruchy, pľuzgiere ústnej sliznice, ulcerácia jazyka, gastrointestinálne ťažkosti, vracanie, abnormálne zvuky v črevách, plynatosť, salivárna hypersekrécia, halitóza, žalúdočná nevoľnosť, poruchy žalúdka, gastritída |  |
| Ochorenia pečene a žlčových ciest |  |  | Hyperbilirubinémia |  |  |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva |  |  | Dermatitída, nočné potenie, svrbenie, vyrážky, generalizované svrbenie, suchá koža  | Ekzém, erytém, dermatitída na rukách, psoriáza, generalizované vyrážky, svrbivé vyrážky, poruchy nechtov  | Opuch podkožného tkaniva (angioedém), opuch úst, opuch jazyka |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva |  |  | Bolesť končatín | Artritída, Svalové kŕče, bolesti šije, nočné kŕče |  |
| Poruchy obličiek a močových ciest  |  |  | Glykozúria, proteinúria | Polyúria, hematúria, noktúria |  |
| Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov |  |  | Symptómy menopauzy | Priapizmus, prostatitída | Samovoľný odtok mlieka |
| Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania |  |  | Asténia, bolesť na hrudi | Únava, bolesť, smäd |  |
| Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia |  |  | Anomálie testu funkcie pečene, zvýšená hmotnosť | Zvýšená hladina pečeňových enzýmov, anomálie hladín krvných elektrolytov, anomálie laboratórnych testov |  |

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

V rámci postmarketingu bolo hlásených niekoľko prípadov predávkovania. Najčastejšie hlásenou nežiaducou udalosťou bola ospalosť. Väčšina prípadov bola mierne až stredne závažná. Circadin bol v klinických štúdiách podávaný po dobu 12 mesiacov v 5 mg denných dávkach bez toho, aby sa významne zmenila povaha hlásených nežiaducich účinkov.

V literatúre sa uvádza podávanie denných dávok až do 300 mg melatonínu bez toho, aby boli spôsobené klinicky významné nežiaduce účinky.

Ak dôjde k predávkovaniu, dá sa očakávať ospalosť. Klírens liečiva sa očakáva do 12 hodín po požití. Žiadna mimoriadna liečba nie je potrebná.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, agonisty melatonínových receptorov, ATC kód: N05CH01

Melatonín je prírodne sa vyskytujúci hormón, ktorý produkuje epifýza, a je štrukturálne príbuzný so serotonínom. Fyziologicky sa sekrécia melatonínu zvyšuje skoro po zotmení, vrcholí o 2.-4. hod. a znižuje sa v druhej polovici noci. Melatonín sa spája s kontrolou denných rytmov a prispôsobovaním cyklu svetla a tmy. Rovnako sa spája s hypnotickým účinkom a zvýšenou tendenciou k spánku.

Mechanizmus účinku

Panuje presvedčenie, že aktivita melatonínu na receptoroch MT1, MT2 a MT3 prispieva k jeho vlastnostiam podnecujúcich spánok, lebo tieto receptory (hlavne MT1 a MT2) sa podieľajú na regulácii denných rytmov a spánku.

Zdôvodnenie použitia

Vzhľadom na úlohu melatonínu pri regulácii spánku a denných rytmov a pokles produkcie endogénneho melatonínu súvisiaceho s vekom, môže melatonín účinne zlepšiť kvalitu spánku, predovšetkým u pacientov starších ako 55 rokov s primárnou insomniou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V klinických štúdiách u pacientov s primárnou insomniou, užívajúcich 2 mg Circadinu každý večer počas troch týždňov, bola preukázaná účinnosť v porovnaní s placebom v skrátení doby zaspávania (meranom subjektívnymi aj objektívnymi meradlami) a v subjektívnej kvalite spánku a dennom fungovaní (regeneračný spánok) bez toho, že by dochádzalo ku oslabeniu bdelosti počas nasledujúceho dňa po jeho užití.

V polysomnografickej štúdii (PSG) s dvojtýždňovou úvodnou časťou (jednoducho zaslepená s liečbou placebom), následnou terapeutickou časťou trvajúcou tri týždne (dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, v paralelných skupinách prebiehajúca) a trojtýždňovým obdobím s vysadením liečby boli zistené nasledovné výsledky: pri liečbe Circadinom bol čas do zaspania v porovnaní s placebom skrátený o 9 minút, neboli pozorované žiadne zmeny v jednotlivých fázach spánku a žiaden efekt na trvanie REM spánku. Pri užívaní Circadinu 2 mg sa nevyskytovali zmeny v dennom fungovaní.

V štúdii s ambulantnými pacientmi s dvojtýždňovou úvodnou časťou s placebom a trojtýždňovým randomizovaným, dvojito zaslepeným, placebom kontrolovaným, v paralelných skupinách prebiehajúcim skúšaním a dvojtýždňovou odvykacou časťou s placebom bolo u 47% pacientov v Circadinovej skupine v porovnaní s 27% pacientov v placebovej skupine preukázané zlepšenie kvality spánku a rannej bdelosti. Naviac, kvalita spánku a ranná bdelosť sa signifikantne (štatisticky významne) zlepšila s Circadinom v porovnaní s placebom. Variability spánku sa postupne vrátili na pôvodnú úroveň bez rebound efektu (zhoršenia spánku), v porovnaní s placebom nebol udávaný vyšší počet nežiaducich reakcií ani príznakov z vysadenia.

V inej štúdii s ambulantnými pacientmi s dvojtýždňovou úvodnou časťou s placebom a randomizovaným dvojito zaslepeným placebom kontrolovaným trojtýždňovým liečebným obdobím bolo u 26% pacientov v Circadinovej skupine preukázané klinicky signifikantné zlepšenie v kvalite spánku a rannej bdelosti v porovnaní s 15% pacientov v placebovej skupine. Circadin skrátil nástup spánku o 24,3 minúty v porovnaní s 12,9 minútami pri placebe. S Circadinom sa v porovnaní s placebom signifikantne zlepšila kvalita spánku, počet prebudení a ranná bdelosť zisťované sebaposudzovaním pacientov. V porovnaní s placebom bola pri užívaní 2 mg Circadinu signifikantne zlepšená kvalita života.

V ďalšom randomizovanom klinickom skúšaní (n=600) sa porovnával účinok Circadinu a placeba do šiestich mesiacov. Pacienti boli opäť randomizovaní po 3 týždňoch. Štúdia ukázala zlepšenie trvania spánku, kvality spánku a rannej bdelosti, bez symptómov návyku a reakcie nespavosti. Štúdia tiež dokázala, že prospech pozorovaný po 3 týždňoch zotrváva až do 3 mesiacov, ale neuspela v primárnej analýze stanovenej pri 6 mesiacoch. Po 3 mesiacoch bolo v skupine liečenej Circadinom ďalších približne 10% pacientov reagujúcich na liečbu.

*Pediatrická populácia*

V pediatrickej štúdii (n = 125) s dávkami 2, 5 alebo 10 mg melatonínu s predĺženým uvoľňovaním vo forme niekoľkých 1 mg minitabliet (lieková forma vhodná pre daný vek) s dvojtýždňovým úvodným východiskovým obdobím s placebom a randomizovaným, dvojito zaslepeným, placebom kontrolovaným liečebným obdobím s paralelnými skupinami trvajúcim 13 týždňov sa preukázalo zlepšenie v celkovom čase spánku (TST) po 13 týždňoch dvojito zaslepenej liečby. Účastníci spali dlhšie v prípade účinnej liečby (508 minút) ako s placebom (488 minút).

Pri účinnej liečbe došlo po 13 týždňoch dvojito zaslepenej liečby tiež k skráteniu nástupu spánku (61 minút) v porovnaní s placebom (77 minút) bez toho, aby to spôsobilo skorší čas prebudenia.

Okrem toho bolo v skupine s účinnou liečbou menej prípadov predčasného ukončenia liečby (9 pacientov, 15,0 %) v porovnaní so skupinou s placebom (21 pacientov, 32,3 %). Nežiaduce udalosti, ktoré sa objavili počas liečby, hlásilo 85 % pacientov v skupine s účinnou liečbou a 77 % pacientov v skupine s placebom. Poruchy nervovej sústavy boli častejšie v skupine s účinnou liečbou so 42 % pacientov ako v skupine s placebom s 23 %, pričom dôvodom bol najmä častejší výskyt somnolencie a bolesti hlavy v skupine s účinnou liečbou.

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpcia

Absorpcia perorálne užívaného melatonínu je u dospelých úplná a u starších osôb sa môže znižovať až o 50 %. Kinetika melatonínu je lineárna v rozsahu 2‑8 mg.

Biodostupnosť je rádovo 15 %. Existuje významný účinok prvého prechodu („first pass“) s odhadovaným metabolizmom prvého prechodu 85 %. Tmax nastáva po 3 hodinách v nasýtenom stave. Rýchlosť absorpcie melatonínu Cmax po perorálnom podaní 2 mg Circadinu je ovplyvnená stravou. Prítomnosť stravy oneskorila absorpciu melatonínu, čo vedie k neskoršej (Tmax=3,0 hod. versus Tmax= 0,75 hod.) a nižšej maximálnej plazmatickej koncentrácii v nasýtenom stave (Cmax=1020 versus Cmax=1176 pg/ml).

Distribúcia

Väzba melatonínu na plazmatické bielkoviny *in vitro* je cca 60 %. Circadin sa hlavne viaže na albumín, alfa1-kyslý glykoproteín a lipoproteín vysokej hustoty.

Biotransformácia

Experimentálne údaje naznačujú, že na metabolizme melatonínu sa podieľajú izoenzýmy CYP1A1, CYP1A2 a pravdepodobne CYP2C19 zo systému cytochrómu P‑450. Hlavným metabolitom je 6‑sulfatoxy-melatonín (6-S-MT), ktorý je neaktívny. Miestom biotransformácie je pečeň. Vylučovanie metabolitu je ukončené do 12 hodín od užitia.

Eliminácia

Konečný polčas je (t½) 3,5-4 hodiny. Eliminácia prebieha obličkovým vylučovaním metabolitov, 89 % ako sulfátové a glukoronidové konjugáty 6-hydroxymelatonínu a 2 % sa vylučujú ako melatonín (nezmenené liečivo).

Pohlavie

U žien je zjavné 3-4 krát zvýšené Cmax v porovnaní s mužmi. Rovnako bola pozorovaná päťnásobná variabilita Cmax medzi rôznymi príslušníkmi toho istého pohlavia. Navzdory rozdielnym hladinám melatonínu v krvi však neboli zistené žiadne farmakodynamické rozdiely medzi mužmi a ženami.

Špeciálne populácie

*Staršie osoby*

O metabolizme melatonínu je známe, že klesá s vekom. Pri rôznych dávkach boli hlásené vyššie hladiny AUC a Cmax u starších pacientov v porovnaní s mladšími pacientmi, čo odráža nižší metabolizmus melatonínu u starších osôb. Hladiny Cmax zhruba 500 pg/ml u dospelých (18-45) versus 1200 pg/ml u starších osôb (55-69); hladiny AUC zhruba 3 000 pg\*h/mL u dospelých versus 5 000 pg\*h/mL u starších osôb.

*Poškodenie funkcie obličiek*

Firemné údaje uvádzajú, že po opakovanom dávkovaní nedochádza k hromadeniu melatonínu. Toto zistenie je v súlade s krátkym polčasom melatonínu u človeka.

Hladiny určené v krvi pacientov o 23:00 (2 hodiny po podaní) po 1 až 3 týždňoch denného podávania boli 411,4 ± 56,5 a 432,00 ± 83,2 pg/ml,a sú obdobné hladinám zistených u zdravých dobrovoľníkov po jedinej dávke Circadinu 2 mg.

*Poškodenie funkcie pečene*

Pečeň je primárnym miestom metabolizmu melatonínu, a preto poškodenie funkcie pečene vedie k vyšším hladinám endogénneho melatonínu.

Hladiny plazmového melatonínu u pacientov s cirhózou boli značne zvýšené počas denných hodín. Pacienti mali významne znížené celkové vylučovanie 6-sulfatoxymelatonínu v porovnaní s kontrolnou skupinou.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Štúdia karcinogenicity na potkanoch neodhalila žiaden účinok, ktorý by mohol byť závažný pre človeka.

V reprodukčnej toxicite neviedlo perorálne podávanie melatonínu gravidným myšiam, krysám alebo králikom k nežiaducim účinkom na ich potomkoch merané z hľadiska životaschopnosti plodu, kostrových a útrobných abnormalít, pomeru pohlavia, hmotnosti pri narodení a následný telesný, funkčný a sexuálny vývoj. Mierny účinok na postnatálny rast a životaschopnosť bol zistený u krýs iba pri veľmi vysokých dávkach ekvivalentných zhruba 2000 mg denne u človeka.

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

Amonio-metakrylát, kopolymér typu B

Dihydrát fosforečnanu vápenatého

Monohydrát laktózy

Koloidný oxid kremičitý

Mastenec

Magnéziumstearát

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Tablety sú balené v nepriehľadných blistrových stripoch z PVC/PVDC s hliníkovou fóliou. Každé balenie sa skladá z jedného blistrového stripu, ktorý obsahuje 7, 20 alebo 21 tabliet, alebo z dvoch blistrových stripov, z ktorých každý obsahuje 15 tabliet (spolu 30 tabliet) alebo 30 x 1 tableta v perforovanom blistri s jednotlivými dávkami. Blistre sú balené do kartónových škatúľ.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

4 rue de Marivaux

75002 Paris

Francúzsko

e-mail: regulatory@neurim.com

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 29.júna 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. apríla 2012

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

{DD. mesiac RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry http://www.ema.europa.eu

**PRÍLOHA II**

**A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

**B. PODMIENKY  ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

**C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Temmler Pharma GmbH & Co. KG

Temmlerstrasse 2

35039 Marburg

Nemecko

Iberfar Indústria Farmacêutica S.A.

Estrada Consiglieri Pedroso 123

Queluz De Baixo

Barcarena

2734-501

Portugalsko

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.

Vía Complutense, 140

Alcalá de Henares

Madrid, 28805

Španielsko

Tlačená písomná informácia pre používateľov lieku musí obsahovať meno a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

* **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

* **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

* na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
* vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

A. OZNAČENIE OBALU

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Circadin 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

melatonín

**2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 2 mg melatonínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje monohydrát laktózy.

Pozri písomnú informáciu s ďalšími informáciami.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tablety s predĺženým uvoľňovaním.

20 tabliet

21 tabliet

30 tabliet

7 tabliet

30 x 1 tableta

**5. SPÔSOB A CESTA(CESTY)** **PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo  dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

4 rue de Marivaux

75002 Paris

Francúzsko

e-mail: regulatory@neurim.com

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/07/392/001 21 tabliet

EU/1/07/392/002 20 tabliet

EU/1/07/392/003 30 tabliet

EU/1/07/392/004   7 tabliet

EU/1/07/392/005 30 x 1 tableta

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Šarža:

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Circadin 2 mg

**17.** **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18.** **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH****BLISTER/STRIP** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

Circadin 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

melatonín

|  |
| --- |
| **2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII** |

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

|  |
| --- |
| **3. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP:

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE** |

Šarža:

|  |
| --- |
| **5. INÉ** |

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH****BLISTER S JEDNOTLIVOU DÁVKOU** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

Circadin 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

melatonín

|  |
| --- |
| **2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII** |

Neurim

|  |
| --- |
| **3. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP:

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE** |

Šarža:

|  |
| --- |
| **5. INÉ** |

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽa

**Písomná informácia pre používateľa**

**Circadin 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním**

Melatonín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať** **Váš liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

1. Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
2. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
3. Tento liek bol predpísaný iba Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako Vy.
4. Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:**

1. Čo je Circadin a na čo sa používa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Circadin

3. Ako užívať Circadin

4. Možné vedľajšie účinky

5. Ako uchovávať Circadin

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. **Čo je Circadin a na čo sa používa**

Liečivo Circadinu, melatonín patrí do skupiny prírodných hormónov, ktoré telo produkuje.

Circadin sa používa samostatne pre krátkodobú liečbu primárnej insomnie (pretrvávajúce ťažkosti, keď zaspávate alebo ak zotrvávate v spánku, alebo jeho zlá kvalita) u pacientov vo veku alebo starších ako 55 rokov. ‘Primárna’ znamená, že insomnia nemá žiadnu identifikovanú príčinu, vrátane žiadnej zdravotnej, mentálnej alebo environmentálnej príčiny.

1. **Čo potrebuje vedieť predtým, ako použijete Circadin**

**Neužívajte Circadin**

- keď ste alergický na melatonín alebo na niektorú z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

**Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete používať Circadin, obráťte sa na svojo lekára alebo lekárnika.

1. Ak trpíte problémami s pečeňou alebo obličkami. Nevykonali sa žiadne štúdie o použití Circadinu u ľudí s ochorením pečene alebo obličiek, Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete užívať Circadine, keďže sa jeho použitie neodporúča.
2. Ak Vám Váš lekár povedal, že ste precitlivený na niektoré cukry.
3. Ak Vám bolo povedané, že trpíte autoimunitným ochorením (kde je telo ‘napadnuté’ vlastným imunitným systémom). Nevykonali sa žiadne štúdie o použití Circadinu u ľudí s autoimunitným ochorením; preto sa musíte poradiť s Vašim lekárom predtým, ako užijete Circadin, keďže sa jeho použitie neodporúča.
4. Circadin môže spôsobiť, že sa budete cítiť ospalo, musíte byť preto opatrný, ak Vás ospanlivosť ovplyvní, keďže môže zhoršiť Vašu schopnosť reagovať na aktivity ako vedenie motorového vozidla.
5. Fajčenie môže spôsobiť, že bude Circadin menej účinný, pretože zložky dymu tabaku môžu zvyšovať rozklad melatonínu pečeňou.

**Deti a dospievajúci**

Nepodávajte tento liek deťom vo veku medzi 0 a 18 rokov, keďže nebol skúšaný a jeho účinky nie sú známe. Na podávanie deťom vo veku od 2 do 18 rokov môže byť vhodnejší iný liek obsahujúci melatonín – poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

**Iné lieky a Circadin**

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, resp. či práve budete používaťďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Medzi tieto lieky patria:

* Fluvoxamín (používaný na liečbu depresie a obsesnou nutkavou poruchou), psoralény (používané v liečbe porúch kože, napr. psoriáza), cimetidín (používaný v liečbe žalúdočných problémov ako vredy), chinolóly a rifampicín (používané v liečbe bakteriálnych infekcií), estrogény (používané v antikoncepčnej liečbe alebo v liečbe nahradenia hormónov) a karbamazepín (používaný v liečbe epilepsie).
* Agonisty / antagonisty adrenergík (ako sú určité typy liekov používaných na kontrolu krvného tlaku tým, že sťahujú krvné cievy, nosové dekongestíva, lieky znižujúce krvný tlak), agonisty / antagonisty opiátov (ako lieky používané v návykovej liečbe na lieky), inhibítory prostaglandínov (ako sú nesteroidné protizápalové lieky), antidepresíva, tryptofán a alkohol.
* Benzodiazepíny a nebenzodiazepínové hypnotiká (lieky používané na indukciu spánku, ako sú zaleplon, zolpidem a zopiklón)
* Tioridazín (na liečbu schizofrénie) a imipramín (naliečbu depresie).

**Circadin a jedlo, nápoje a alkohol**

Circadin užívajte po jedle. Nepite alkohol pred, počas a po užití Circadinu, pretože to znižuje účinnosť Circadinu.

**Tehotenstvo a dojčenie**

Neužívate Circadin ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, alebo ak dojčíte. Poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Circadin môže vyvolávať ospalosť. Ak pôsobí na vás, nepoužívajte žiadne nástroje a neobsluhujte stroje. Ak trpíte pokračujúcou ospalosťou, požiadajte o radu svojho lekára.

**Circadinu obsahuje monohydrát laktózy**

Circadin obsahuje monohydrát laktózy. Ak Vám Váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

1. **Ako užívať Circadin**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako Vám povedal Váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna tableta Circadinu (2 mg) denne užívaná perorálne po jedle, 1‑2 hodiny pred spánkom. V tomto dávkovaní sa môže pokračovať po dobu trinástich týždňov.

Tablety prehltnite vcelku. Tablety Circadinu nie sú určené na lámanie alebo drvenie na menšie časti.

**Ak užijete viac Circadinu ako máte**

Ak ste náhodou užili príliš veľkú dávku svojho lieku, oznámte to okamžite svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Po požití väčšieho množstva, než je odporúčaná denná dávka, môžete pociťovať ospalosť.

**Ak zabudnete užiť Circadin**

Ak si zabudnete vziať tabletu, vezmite si ďalšiu hneď ako si spomeniete, skôr než pôjdete spať, alebo počkajte, dokiaľ nastane čas vziať si ďalšiu dávku, a potom pokračujte ako predtým.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

**Ak prestanete užívať Circadin**

Nie sú známe žiadne škodlivé účinky ak je liečba prerušená alebo predčasne ukončená.

Nie je známe, že by užívanie Circadinu vyvolalo po dokončení liečby akékoľvek abstinenčné účinky.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

**4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, prestaňte užívať liek a **ihneď** sa obráťte sa na svojho lekára:

**Menej časté**: (môžu sa vyskytnúť u 1 zo 100 osôb)

* Bolesť na hrudi

**Zriedkavé**: (môžu sa vyskytnúť u 1 z 1000 osôb)

* Strata vedomia alebo mdloby
* Závažná bolesť na hrudi spôsobená angínou
* Cítenie vlastného búšenia srdca
* Depresia
* Poškodenie videnia
* Zahmlené videnie
* Dezorentácia
* Vertigo (pocit závrate alebo točenia hlavy)
* Prítomnosť červených krviniek v moči
* Znížený počet bielych krviniek v krvi
* Znížený počet krvných doštičiek v krvi, čo zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín
* Psoriáza

Ak sa u Vás vyskytne akýkoľvek z nasledujúcich nezávažných vedľajších účinkov, kontaktujte Vášho lekára a/alebo vyhľadajte lekársku pomoc:

**Menej časté:** (môžu sa vyskytnúť u 1 zo 100 osôb)

Iritabilita, nervozita, nepokoj, insomnia, abnormálne sny, nočné mory, strach, migréna, bolesť hlavy, letargia (únava, nedostatok energie), nepokoj spájajúci sa so zvýšenou aktivitou, závrat, únava, vysoký krvný tlak, bolesť v hornej časti brucha, poruchy trávenia, vredy v ústach, sucho v ústach, nevoľnosť, zmeny v zložení vašej krvi, ktoré môžu vyvolať zožltnutie pokožky alebo očí), zápal kože, nočné potenie, svrbenie, vyrážky, suchá koža, bolesť končatín, príznaky menopauzy, pocit slabosti, vylučovanie cukru v moči, nadmerné množstvo proteínov v moči, anomálna funkcia pečene a zvýšená hmotnosť.

**Zriedkavé**: (môžu sa vyskytnúť u 1 z 1000 osôb)

Herpes zoster (pásový opar), vysoká hladina molekúl tuku v krvi, znížená hladina sérového vápnika v krvi, znížená hladina sodíka v krvi, premenlivá nálada, agresivita, vzrušenie, plač, príznaky stresu, včasné ranné budenie, zvýšené libido (zvýšený sexuálny pud), depresívna nálada, zhoršenie pamäti, narušená pozornosť, stav zasnenia, syndróm nepokojných nôh, nízka kvalita spánku, mravenčenie, zvýšená lakrimácia (vodnaté oči), pozičné závraty, keď stojíte alebo sedíte, návaly horúčavy, reflux kyseliny, porucha žalúdka, tvorba pľuzgierov v ústach, tvorba vredov na jazyku, žalúdočné ťažkosti, vracanie, abnormálne zvuky v črevách, vetry, nadmerná tvorba slín, zápach z úst, žalúdočná nevoľnosť, poruchy žalúdka, zápal výstelky žalúdka, ekzém, kožná vyrážka, dermatitída (zápal kože) na rukách, svrbiaca vyrážka, poruchy nechtov, artritída (zápal kĺbov), svalové kŕče, bolesti šije, nočné kŕče, predĺžená erekcia, ktorá môže byť bolestivá, zápal prostatickej žľazy, únava, bolesť, smäd, vylučovanie veľkého objemu moču, močenie v noci, zvýšená hladina pečeňových enzýmov, neobvyklé hodnoty elektrolytov v krvi a neobvyklé hodnoty laboratórnych testov.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

**Neznáma častosť výskytu:** (nemožno určiť na základe dostupných údajov)

Hypersenzitívna reakcia, opuchnutie úst a jazyka, opuchnutie kože a samovoľné vylučovanie mlieka.

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Circadin**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli (EXP). Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Opýtajte Vášho lekárnika, ako sa zbaviť liekov, ktoré už nepoužívate.. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Circadin obsahuje**

1. Liečivo je melatonín. Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 2 mg melatonínu.
2. Ďalšie zložky (pomocné látky) sú amonio-metakrylát, kopolymér typu B, dihydrát fosforečnanu vápenatého, monohydrát laktózy, koloidný oxid kremičitý, mastenec a magnéziumstearát.

**Ako vyzerá Circadin a obsah balenia**

Circadin 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním dostať ako biele až sivobiele, okrúhle, bikonvexné tablety. Každá škatuľa tabliet obsahuje jeden blistrový strip s 7, 20 alebo 21 tabletami alebo dva blistrové stripy, z ktorých každý obsahuje 15 tabliet (balenie obsahuje spolu 30 tabliet) alebo alternatívne 30 x 1 tableta v perforovanom blistri s jednotlivými dávkami. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

4 rue de Marivaux

75002 Paris

Francúzsko

e-mail: regulatory@neurim.com

Výrobca:

Pracoviská zodpovedné za hromadné uvedenie v krajinách EEA:

Temmler Pharma GmbH & Co. KG

Temmlerstrasse 2

35039 Marburg

Nemecko

Iberfar Indústria Farmacêutica S.A.

Estrada Consiglieri Pedroso 123

Queluz De Baixo

Barcarena

2734-501

Portugalsko

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.

Vía Complutense, 140

Alcalá de Henares

Madrid, 28805

Španielsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii

|  |  |
| --- | --- |
| **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 |  |

**Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v** {mesiac/RRRR}.

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu