

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Circadin 2 mg ilgstošās darbības tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra ilgstošās darbības tablete satur 2 mg melatonīna (melatonīns) (melatoninum).
Palīgviela ar zināmu iedarbību: katra ilgstošās darbības tablete satur 80 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tablete.

Baltas vai gandrīz baltas, apaļas, no abām pusēm izliektas tabletes

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Circadin ir indicēts kā monoterapija, lai īslaicīgi ārstētu primāru bezmiegu, ko raksturo slikta miega kvalitāte pacientiem, kuri ir vecāki par 55 gadiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir 2 mg vienu reizi dienā, 1-2 stundas pirms iešanas gulēt un pēc maltītes. Šādu devu var lietot līdz trīspadsmit nedēļām.

Pediatriskā populācija

Circadin drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Lietošanai šajā populācijā varētu būt piemērotas citas zāļu formas/devas. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 5.1. apakšpunktā.

Nieru darbības traucējumi

Pētījumi par dažādu stadiju nieru darbības traucējumu ietekmi uz melatonīna farmakokinētiku nav veikti. Melatonīns šādiem pacientiem ir jālieto ļoti piesardzīgi.

Aknu darbības traucējumi

Nav pieredzes par to, kā *Circadin* iedarbojas uz pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Publicētie dati vēsta par to, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem tika konstatēts ievērojami paaugstināts endogēnā melatonīna līmenis diennakts gaišajā laikā, kā cēlonis ir aknu darbības traucējumu dēļ samazinātais melatonīna klīrenss. Tādēļ *Circadin* nav ieteicams pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Lai nodrošinātu tablešu ilgstošo darbību, tās ir jānorij veselas. Nesmalciniet un nekošļājiet tabletes, lai atvieglotu norīšanu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Circadin var izraisīt miegainību. Tādēļ, ja miegainība var apdraudēt pacienta drošību, zāles ir jālieto ļoti piesardzīgi.

Klīnisku datu par *Circadin* iedarbību uz indivīdiem ar autoimūnām slimībām nav. Tādēļ *Circadin* nav ieteicams pacientiem ar autoimūnām slimībām.

Circadin satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

- Novērots, ka melatonīns supratherapeitiskās koncentrācijās mēdz *in vitro* inducēt CYP3A. Šī fakta klīniskā nozīme nav zināma. Inducētais CYP3A var palielināt vienlaicīgi ievadītu zāļu koncentrāciju plazmā.
- Melatonīns supratherapeitiskās koncentrācijās *in vitro* neinducē CYP1A. Tādēļ melatonīna mijiedarbība ar citām aktīvajām vielām, kas rastos, melatonīnam iedarbojoties uz CYP1A, visticamāk nebūs būtiska.
- Melatonīna metabolismu nosaka galvenokārt CYP1A enzīmi. Tādēļ ir iespējama melatonīna mijiedarbība ar citām aktīvām vielām, kas spēj iedarboties uz CYP1A enzīmiem.
- Piesardzība ir nepieciešama, ja pacients lieto fluvoksamīnu, kas palielina melatonīna līmeni (AUC pieaug 17 reizes, bet seruma C_{max} – 12 reizes), jo, iedarbojoties uz aknu citohroma P450 (CYP) izozīmiem CYP1A2 un CYP2C19, tiek inhibēts melatonīna metabolisms. Tādēļ no šādas kombinācijas ir jāizvairās.
- Piesardzība ir nepieciešama, ja pacients lieto 5- vai 8-metoksipsoralēnu (5 un 8-MOP), jo tas palielina melatonīna līmeni, inhibējot tā metabolismu.
- Piesardzība ir nepieciešama, ja pacients lieto cimetidīnu, CYP2D inhibitoru, kas palielina melatonīna koncentrāciju plazmā inhibējot tā metabolismu.
- Smēķēšana var inducēt CYP1A2, līdz ar to samazinot melatonīna līmeni.
- Piesardzība ir nepieciešama, ja pacients lieto estrogēnu preparātus (piemēram, pretapaugļošanās līdzekļu vai hormonu aizstājterapijas sastāvā), jo, iedarbojoties uz CYP1A1 un CYP1A2, tiek inhibēts melatonīna metabolisms.
- CYP1A2 inhibitori, piemēram, hinolonu grupas antibiotikas, var pastiprināt melatonīna iedarbību.
- CYP1A2 inducētāji, kā, piemēram, karbamazepīns un rifampicīns, var samazināt melatonīna koncentrāciju plazmā.
- Literatūrā ir daudz datu par to, kā endogēnā melatonīna sekrēciju ietekmē adrenerģiskie antagonistī/agonistī, opiātu antagonistī/agonistī, antidepresanti, prostaglandīna inhibitori, benzodiazepīni, triptofāns un alkoholiskie dzērieni. Tas, vai šīs aktīvās vielas ietekmē *Circadin* dinamiku vai kinētiku, vai arī otrādi, nav pētīts.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

- *Circadin* terapijas laikā nedrīkst lietot alkoholu, jo tas mazina *Circadin* spēju ierosināt miegu.
- *Circadin* var pastiprināt benzodiazepīnu un cita veida miega līdzekļu, tai skaitā zaleplona, zolpidēma un zopiklona sedatīvās īpašības. Kādā klīniskajā pētījumā tika iegūti nepārprotami pierādījumi pārejošai *Circadin* farmakodinamiskajai mijiedarbībai ar zolpidēmu vienu stundu

pēc abu zāļu vienlaicīgas ievadīšanas. Ja zāles tika ievadītas vienlaicīgi, uzmanības, atmiņas un koordinācijas traucējumi bija lielāki nekā ievadot vienu pašu zolpidēmu.

- Dažos pētījumos *Circadin* tika ievadīts vienlaicīgi ar tioridazīnu un imipramīnu, aktīvajām vielām, kas ietekmē centrālo nervu sistēmu. Klīniski nozīmīga šo zāļu farmakokinētiskā mijiedarbība ar *Circadin* konstatēta netika. Tomēr *Circadin* kopā ar imipramīnu radīja lielāku bezrūpības sajūtu un vēl vairāk apgrūtināja uzdevumu izpildi, nekā tas bija raksturīgs atsevišķi lietotam imipramīnam, bet, lietots kopā ar tioridazīnu, *Circadin* radīja lielāku apdullumu, nekā atsevišķi lietots tioridazīns.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Klīniskie dati par melatonīna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā klīnisko datu trūkst, to nav ieteicams lietot grūtniecēm un sievietēm, kuras plāno grūtniecību.

Barošana ar krūti

Cilvēka pienā tika konstatēts endogēnais melatonīns, tāpēc iespējams, ka pienā var nonākt arī eksogēnais melatonīns. Eksistē dati, kas liecina, ka dzīvniekiem, tai skaitā grauzējiem, aitām, liellopiem un primātiem melatonīns caur placentu vai ar pienu tiek no mātes nodots bērnam. Tādēļ sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, nebūtu ieteicams lietot melatonīnu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Circadin ir mērena ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. *Circadin* var izraisīt miegainību, tādēļ, ja šāds stāvoklis var apdraudēt pacienta drošību, zāles ir jālieto ļoti piesardzīgi.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos (kuros 1931 pacienti lietoja *Circadin*, bet 1642 pacienti lietoja placebo) par nevēlamām blakusparādībām ziņoja 48,8% pacientu, kas saņēma *Circadin* un 37,8% pacientu, kas saņēma placebo. Salīdzinot to pacientu skaitu, kuriem nevēlamas blakusparādības attīstījās 100 pacientnedēļu laikā, tika konstatēts, ka placebo lietotāju vidū tādu bija vairāk, nekā *Circadin* lietotāju vidū (5,743- placebo un 3,013 *Circadin*). Visbiežāk indivīdiem attīstījās tādas blakusparādības, kā galvassāpes, nazofaringīts, sāpes mugurā un artralģija, kas saskaņā ar MedDRA bija bieži sastopamas gan tiem indivīdiem, kas lietoja *Circadin*, gan arī placebo lietotājiem.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulā

Sekojošas nevēlamas blakusparādības tika konstatētas klīnisko pētījumu laikā un pēcreģistrācijas perioda spontānajos ziņojumos.

Klīniskos pētījumos par nevēlamām blakusparādībām ziņoja 9,5% pacientu, kuri lietoja *Circadin*, salīdzinot ar 7,4% pacientu, kuri lietoja placebo. Turpmāk ir uzskaitītas tikai tās klīniskos pētījumos konstatētās blakusparādības, kas pacientiem attīstījās tikpat bieži vai biežāk nekā pacientiem, kuri lietoja placebo.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Ļoti bieži ($\geq 1/10$) ; Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); Retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$) ; Reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); Ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Sistēmas orgānu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Infekcijas un infestācijas				<i>Herpes zoster</i>	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				Leikopēnija, trombocitopēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi					Paaugstinātas jutības reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi				Hipertrigliceridēmija, hipokalcēmija, hiponatriēmija	
Psihiskie traucējumi			Aizkaitināmība, nervozitāte, nemiers, bezmiegs, neparasti sapņi, nakts murgi, trauksme	Garastāvokļa izmaiņas, agresija, uzbudinājums, raudāšana, stresa simptomi, dezorientācija, pamošanās agri no rīta, palielināts libido, depresīvs garastāvoklis, depresija	
Nervu sistēmas traucējumi			Migrēna, galvassāpes, letarģija, palielināta psihomotorā aktivitāte, reibonis, miegainība	Sinkope, atmiņas traucējumi, koncentrēšanās grūtības, sapņains stāvoklis, „nemierīgo kāju sindroms”, nekvalitatīvs miegs, parestēzija	
Acu bojājumi				Samazināts redzes asums, neskaidra redze, pastiprināta asarošana	
Ausu un labirinta bojājumi				Pozicionāls vertigo, vertigo	
Sirds funkcijas traucējumi				Stenokardija, sirdsklauves	
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Hipertensija	Karstuma viļņi	

Sistēmas orgānu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			Sāpes vēderā, vēdera augšējās daļas sāpes, dispepsija, mutes čūlas, sausa mute, nelabums	Gastroezofageālā refluksa slimība, kuņģa - zarnu trakta slimības, pūslīšu veidošanās mutes gļotādā, mēles čūlas, kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, patoloģiski trokšņi zarnās, vēdera uzpūšanās, pastiprināta siekalošanās, halitoze (smirdoša elpa), diskomforta sajūta vēderā, kuņģa darbības traucējumi, gastrīts	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Hiperbilirubinēmija		
Ādas un zemādas audu bojājumi			Dermatīts, svīšana naktī, nieze, izsitumi, ģeneralizēta nieze, ādas sausums	Ekzēma, eritēma, roku dermatīts, psoriāze, ģeneralizēti izsitumi, niezoši izsitumi, nagu bojājumi	Angioneirotiskā tūska mutes dobumā, mēles tūska
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			Sāpes ekstremitātēs	Artrīts, muskuļu spazmas, sāpes sprandā, krampji naktī	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Glikozūrija, proteīnūrija	Poliūrija, hematūrija, niktūrija	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Menopauzes simptomi	Priapisms, prostatīts	Galaktoreja
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			Astēnija, sāpes krūtīs	Nespēks, sāpes, slāpes	
Izmeklējumi			Novirzes no normas aknu funkcionālo testu rezultātos, ķermeņa masas pieaugums	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis, asins elektrolītu novirzes no normas, novirzes no normas laboratorisko testu rezultātos	

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par vairākiem pārdozēšanas gadījumiem. Visbiežāk ziņotā blakusparādība bija miegainība. Vairumā gadījumu tā bija viegla vai mēreni izteikta. *Circadin* ir ticis lietots 5 mg dienas devā pētījumos, kas ilga 12 mēnešus, un ziņoto blakusparādību raksturs šajā laikā būtiski nemainījās.

Saskaņā ar publikāciju datiem, klīniski nozīmīgas nevēlamas blakusparādības izpalika arī tad, kad melatonīna deva sasniedza 300 mg dienā.

Pārdozēšanas gadījumā indivīdam ļoti iespējams attīstīsies miegainība. Pēc zāļu lietošanas aktīvās vielas klīrens ilgst 12 stundas. Īpaša terapija nav nepieciešama.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiskie līdzekļi, melatonīna receptoru agonisti, ATKĶ kods: N05CH01

Melatonīns ir dabisks, epifīzes izstrādāts hormons, kura struktūra ir līdzīga serotonīna struktūrai. Fizioloģiski melatonīna sekrēcija palielinās pēc tumsas iestāšanās, savu maksimumu sasniedzot 2 - 4 no rīta, un samazinās nakts otrajā pusē. Uzskata, ka melatonīns ir nepieciešams diennakts ritmu kontrolei, un tas nosaka gaismas-tumsas ciklu. Tāpat tam piedēvē iemidzinošas īpašības un spēju veicināt tieksmi pēc miega.

Darbības mehānisms

Uzskata, ka melatonīna spēju veicināt miegu nosaka tā afinitāte pret MT1 MT2 un MT3 receptoriem, jo šie receptori (galvenokārt MT1 un MT2) nosaka diennakts ritmus un palīdz regulēt miegu.

Lietošanas pamatojums

Tā kā melatonīns palīdz kontrolēt miegu un diennakts ritmu, turklāt endogēnā melatonīna sekrēcija ar gadiem samazinās, melatonīns var vērtā ņemami uzlabot miega kvalitāti primārā bezmiega gadījumā, īpaši indivīdiem, kuri ir vecāki par 55 gadiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskajos pētījumos indivīdi, kas cieta no primārā bezmiega, 3 nedēļas katru vakaru saņēma *Circadin* 2 mg. Ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar tiem, kas saņēma placebo, kļuva vieglāk aizmigt (ko noteica, izmantojot objektīvus un subjektīvus rādītājus), turklāt pacienti, kas lietoja *Circadin* atzina, ka ir uzlabojusies viņu miega kvalitāte un kļuvis vieglāk pildīt ikdienas darbus (miegs bija atjaunojis spēkus), savukārt modrība dienas laikā nebija pasliktinājusies.

Polisomnogrāfiskā (PSG) pētījumā, ko uzsāka ar 2 nedēļu ilgu iekļaušanas periodu (daļēji maskēts, izmantojot placebo), un kam sekoja 3 nedēļu ilgs terapijas periods (dubultmaskēts, placebo kontrolēts, paralēlu grupu) un 3 nedēļu ilgs pārtraukuma periods, ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar tiem, kas saņēma placebo, par veselām 9 minūtēm samazinājās laiks, kas bija nepieciešams, lai aizmigtu. *Circadin* nemainīja miega struktūru un neietekmēja REM fāzes ilgumu. *Circadin* 2 mg neizmainīja diennakts ciklu.

Ambulatoro pacientu pētījumā, ko uzsāka ar divu nedēļu ilgu iekļaušanas periodu (tā laikā nozīmēja placebo) un kam sekoja 3 nedēļu ilgs randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts, paralēlo grupu terapijas periods un divu nedēļu ilgs pārtraukuma periods (tā laikā nozīmēja placebo), pacientu skaits, kuriem klīniski nozīmīgi uzlabojās miega kvalitāte un možums no rīta, bija 47% *Circadin* lietotāju grupā, salīdzinot ar 27% placebo grupā. Turklāt miega kvalitāte un možums no rīta *Circadin* lietotājiem uzlabojās daudz vairāk nekā placebo lietotājiem. Miega mainīgie rādītāji pakāpeniski atgriezās sākotnējā līmenī bez atsītena efekta, bez nevēlamo blakusparādību biežuma pieauguma un bez abstinences simptomu pastiprināšanās.

Otrajā ambulatoro pacientu pētījumā, ko uzsāka ar divu nedēļu ilgu iekļaušanas periodu (tā laikā nozīmēja placebo) un kam sekoja 3 nedēļu ilgs randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts, paralēlo grupu terapijas periods, pacientu skaits, kuriem klīniski nozīmīgi uzlabojās miega kvalitāte un možums no rīta, bija 26% *Circadin* lietotāju grupā, salīdzinot ar 15% placebo grupā. Saskaņā ar pacientu ziņojumiem, *Circadin* iemigšanai nepieciešamo laiku samazināja par 24,3 minūtēm, salīdzinot ar 12,9 minūtēm, lietojot placebo. Turklāt, saskaņā ar pacientu ziņojumiem, *Circadin* lietošana, salīdzinot ar placebo, būtiski uzlaboja pacientu miega kvalitāti, *Circadin* lietotāji retāk atmodās naktīs un jutās možāki no rīta. Salīdzinot ar placebo, *Circadin* 2 mg būtiski uzlaboja dzīves kvalitāti.

Papildu randomizētā klīniskā pētījumā (n=600) sešus mēnešus salīdzināja *Circadin* un placebo efektivitāte. Pēc 3 nedēļām pacienti tik atkārtoti randomizēti. Šis pētījums demonstrēja uzlabojumus aizmigšanas vieglumā, miega kvalitātē un rīta možumā, netika konstatēti zāļu lietošanas pārtraukšanas simptomi un bezmiegs, kas rodas, pārtraucot miega zāļu lietošanu. Pētījums pierādīja, ka labvēlīgā iedarbība, kas tika novērota pēc 3 nedēļām, saglabājās līdz 3 mēnešiem, taču netika konstatēta primārajā efektivitātes analīzē pēc 6 mēnešiem. Pēc 3 mēnešiem tika konstatēts papildus apmēram 10% cilvēku, kas reaģēja uz zālēm grupā, kas tika ārstēta ar *Circadin*.

Pediatriskā populācija

Pētījums ar pediatriskiem pacientiem (n=125), kuri saņēma 2, 5 vai 10 mg devas ilgstošās darbības melatonīna kā vairākas 1 mg mini tabletes (vecumam atbilstoša zāļu forma), ar divu nedēļu ilgu iekļaušanas periodu, kura laikā nozīmēja placebo, un randomizētu, dubultmaskētu, placebo kontrolētu, paralēlu grupu un 13 nedēļu ilgu ārstēšanas periodu demonstrēja kopējā miega laika (KML) uzlabojumu pēc 13 nedēļu ilgas dubultmaskētas ārstēšanas; dalībnieki, kuriem tika veikta aktīva ārstēšana, gulēja ilgāk (508 minūtes), salīdzinot ar placebo grupu (488 minūtes).

Pēc 13 nedēļu ilgas dubultmaskētas ārstēšanas bija samazināts aizmigšanai nepieciešamais laiks (61 minūte) salīdzinājumā ar placebo (77 minūtes), neizraisot agrāku pamošanās laiku.

Turklāt aktīvās ārstēšanas grupā bija mazāks skaits pacientu, kas neturpināja ārstēšanu, (9 pacienti; 15,0%) salīdzinājumā ar placebo grupu (21 pacients; 32,3%). Par ārstēšanas izraisītām blakusparādībām ziņoja 85% pacientu aktīvajā grupā un 77% placebo grupā. Nervu sistēmas traucējumi biežāk — 42% pacientu — bija sastopami aktīvajā grupā, salīdzinot ar 23% pacientu placebo grupā; aktīvajā grupā tos biežāk izraisīja miegainība un galvassāpes.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Iekšķīgi lietots melatonīns pieaugušo organismā absorbējas pilnīgi, savukārt gados vecākiem cilvēkiem absorbcija var samazināties pat par 50%. Melatonīna kinētika intervālā no 2-8 mg ir lineāra.

Bioloģiskā pieejamība ir apmēram 15%. Pirmā loka metabolismam ir ļoti svarīga loma, jo tā laikā tiek metabolizēti apmēram 85% savienojuma. T_{max} sāta stāvoklī tiek sasniegts pēc 3 stundām. Melatonīna absorbcijas ātrumu, kā arī C_{max} pēc *Circadin* 2 mg iekšķīgas lietošanas ietekmē pārtika. Pārtika aizkavēja melatonīna absorbciju, novilcinot ($T_{max}=3,0$ h, salīdzinot ar $T_{max}=0,75$ h) un samazinot maksimālo koncentrāciju plazmā sāta stāvoklī ($C_{max}=1020$ pg/ml, salīdzinot ar $C_{max}=1176$ pg/ml).

Izkliede

In vitro ar plazmas proteīniem saistās apmēram 60% melatonīna. *Circadin* saistās galvenokārt ar albumīnu, alfa₁-glikoproteīnu un augsta blīvuma lipoproteīniem.

Biotransformācija

Eksperimentālie dati ļauj secināt, ka melatonīna metabolismā piedalās citohroma P450 sistēmas izoenzīmi CYP1A1, CYP1A2 un iespējams arī CYP2C19. Galvenais metabolīts ir 6-sulfatoksi-melatonīns (6-S-MT), kas ir neaktīvs. Biotransformācija notiek aknās. Metabolīts izdalās 12 stundu laikā pēc ievadīšanas.

Eliminācija

Eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir 3,5-4 stundas. Eliminācija notiek, izvadot metabolītus caur nierēm, 89% ir 6-hidroksimelatonīna sērskābes sāls un glikuronīdu konjugāts, bet 2% tiek izvadīti kā melatonīns (aktīvā viela neizmainītā veidā).

Dzimums

Sievietēm C_{max} ir 3-4 reizes lielāks kā vīriešiem. Tāpat tika konstatētas pieckārtīgas C_{max} atšķirības starp viena dzimuma pārstāvjiem. Tomēr, par spīti atšķirīgajai koncentrācijai asinīs, farmakodinamiskas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm konstatētas netika.

Īpašās pacientu grupas

Vecāki cilvēki

Ir zināms, ka melatonīna metabolisms, cilvēkam novecojot, samazinās. Salīdzinot dažādas devas, gados vecāku pacientu AUC un C_{max} bija lielāki nekā jaunākiem pacientiem, kas ir skaidrojams ar vecākiem cilvēkiem raksturīgo melatonīna metabolisma pavājināšanos. C_{max} pieaugušajiem (18-45) bija apmēram 500 pg/ml, savukārt gados vecākiem indivīdiem (55-69) - 1200 pg/ml; AUC pieaugušajiem bija 3000 pg*h/ml, bet gados vecākiem indivīdiem 5000 pg*h/ml.

Nieru darbības traucējumi

Uzņēmuma dati liecina, ka pēc atkārtotas lietošanas melatonīns organismā neuzkrājas. Šis fakts atbilst melatonīna īsajam eliminācijas pusperiodam cilvēka organismā. Analīzes melatonīna līmeņa noteikšanai, ko veica plkst. 23:00 (2 stundas pēc ievadīšanas) pacientiem ar vienu un trīs nedēļas ilgu zāļu lietošanu katru dienu, parādījās, ka melatonīna līmenis ir attiecīgi $411,4 \pm 56,5$ un $432,00 \pm 83,2$ pg/ml, un tas atbilst rezultātiem, kas tika iegūti pārbaudot veselus brīvprātīgos, kas bija saņēmuši vienu *Circadin* 2 mg devu.

Aknu darbības traucējumi

Aknas ir melatonīna metabolisma galvenā vieta, tādēļ nepilnīgi funkcionējošas aknas veicina endogēnā melatonīna koncentrācijas palielināšanos.

Aknu cirozes slimniekiem tika konstatēta būtiski paaugstināta melatonīna koncentrācija plazmā diennakts gaišajā laikā. Pacientiem konstatēja būtisku 6-sulfatoksimelatonīna kopējās ekskrecijas samazināšanos, salīdzinot ar kontroles grupu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

Kancerogenitātes pētījums žurkām neatklāja nekādu risku, kas var attiekties uz cilvēkiem.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos konstatēja, ka grūsnām peļu, žurku un trušu mātītēm perorāli lietots melatonīns neizraisīja nevēlamas blakusparādības to pēcnācējiem, ko noteica pēc augļu dzīvotspējas, skeleta un vēdera dobuma orgānu patoloģijām, dzimumu skaitliskās attiecības, ķermeņa masas piedzimstot, kā arī pēcnācēju turpmākās fiziskās, funkcionālās un seksuālās attīstības. Neliela ietekme uz postnatālo augšanu un dzīvotspēju tika konstatēta žurkām, kuru mātes bija saņēmušas ļoti augstas devas, ekvivalentas apmēram 2000 mg/dienā cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Amonija metakrilāta kopolimērs, B tips
Kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāts
Laktozes monohidrāts
Koloidāls bezūdens silīcija oksīds
Talks
Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Tabletes ir iepakotas PVH/PVDH gaismas necaurlaidīgās blisterplāksnītēs ar alumīnija folijas pamatni. Iepakojums sastāv no vienas blisterplāksnītes, kurā ir 7, 20 vai 21 tablete, vai divām blisterplāksnītēm, katrā pa 15 tabletēm (30 tabletes). Blisterplāksnītes ir iepakotas kartona kastītēs.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Francija
Elektroniskais pasts: regulatory@neurim.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/392/001

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 29. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 20. aprīlis 2012

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{GGGG. DD. mēnesis}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Circadin 2 mg ilgstošās darbības tabletes
Melatonīns/melatoninum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELĀS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 2 mg melatonīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu
Papildus informācija ir izklāstīta lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošās darbības tabletes
20 tabletes
21 tablete
30 tabletes
7 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Francija
Elektroniskais pasts: regulatory@neurim.com

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Circadin 2 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERPLĀKSNĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Circadin 2 mg ilgstošās darbības tabletes
melatonīns

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Circadin 2 mg ilgstošās darbības tabletes melatoninum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet savam ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir *Circadin* un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms *Circadin* lietošanas
3. Kā lietot *Circadin*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *Circadin*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir *Circadin* un kādam nolūkam tās/to lieto

Circadin aktīvā viela melatonīns ir viens no ķermeņa dabiskajiem hormoniem.

Circadin lieto atsevišķi, lai īslaicīgi ārstētu primāro bezmiegu (pastāvīgas grūtības aizmigt vai palikt aizmigušam, vai sliktas kvalitātes miegs), stāvokli, ko raksturo sliktā miega kvalitāte pacientiem, kuri ir vecāki par 55 gadiem. „Primārs” nozīmē, ka bezmiegam nav nosakāms cēlonis, tostarp tam nav medicīniska, psiholoģiska vai apkārtējās vides izraisīta cēloņa.

2. Kas Jums jāzina pirms *Circadin* lietošanas

Nelietojiet *Circadin* šādos gadījumos:

- ja jums ir alerģija pret melatonīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Bridinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms *Circadin* lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Ja Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi. Nav veikti pētījumi par *Circadin* lietošanu cilvēkiem ar aknu vai nieru slimībām, tāpēc pirms ārstēšanas konsultējieties ar ārstu, jo *Circadin* lietošana šādos gadījumos nav ieteicama.
- Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība.
- Ja Jums ir konstatēta autoimūna slimība (kad imūnā sistēma “uzbrūk” sava saimnieka organismam). Nav veikti pētījumi par *Circadin* lietošanu cilvēkiem ar autoimūnām slimībām; šī iemesla dēļ pirms ārstēšanas konsultējieties ar ārstu, jo *Circadin* lietošana nav ieteicama.
- *Circadin* var izraisīt miegainību, tāpēc jāievēro piesardzība iespējamās zāļu iedarbības dēļ, veicot dažādus uzdevumus, piemēram, vadot automašīnu.
- Smēķēšana var mazināt *Circadin* efektivitāti, jo tabakas dūmu daļiņas veicina *Circadin* sadalīšanos aknās.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, jo tās nav pārbaudītas un to iedarbība nav zināma. Bērniem vecumā no 2 līdz 18 gadiem varētu būt piemērotas citas zāles, kuras satur melatonīnu. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Citas zāles un Circadin

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. =

- Fluvoksamīns (depresijas un obsesīvi kompulsīvo traucējumu ārstēšanai), psoralēns (ādas slimību, piemēram, psoriāzes, ārstēšanai), cimetidīns (kuņģa slimību, piemēram, kuņģa čūlas, ārstēšanai), hinoloni un rifampicīns (bakteriālu infekciju ārstēšanai), estrogēni (kontracepcijas līdzekļi vai hormonaizstājterapija) un karbamazepīns (epilepsijas ārstēšanai).
- Adrenerģiskie agonisti/antagonisti (noteikta veida zāles asinsspiediena kontrolei, veicinot asinsvadu sašaurināšanos, deguna gļotādas asinsvadu sašaurinošas zāles, asinsspiedienu pazeminošas zāles), opiātu agonisti/antagonisti (piemēram, zāles narkotiku atkarības ārstēšanai), prostaglandīnu inhibitori (piemēram, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi), antidepresanti, triptofāns un alkohols.
- Benzodiazepīnu un nebenzodiazepīnu grupas miega līdzekļi (miega zāles, piemēram, zaleplons, zolpidēms un zopiklons)
- Tioridazīns (šizofrēnijas ārstēšanai) un imipramīns (depresijas ārstēšanai).

Circadin kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu

Circadin ir jālieto pēc ēšanas. Alkoholiskos dzērienus nedrīkst lietot ne pirms, ne pēc, ne *Circadin* lietošanas laikā, jo tas samazina *Circadin* efektivitāti.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet *Circadin*, ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību. Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Circadin var izraisīt miegainību. Ja tā ir noticis, Jums nevajadzētu vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Ja miegainība ir ilgstoša, vērsieties pie ārsta.

Circadin satur laktozes monohidrātu

Circadin satur laktozes monohidrātu. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot *Circadin*

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā *Circadin* deva ir viena tablete (2 mg), kas ir jāiedzer pēc ēšanas, 1-2 stundas pirms gulētiešanas. Šādu devu var lietot līdz trīspadsmit nedēļām.

Tablete ir jānorij vesela. *Circadin* tabletes nevajag smalcināt vai griezt divās daļās.

Ja esat lietojis *Circadin* vairāk nekā noteikts

Ja esat nejauši iedzēris pārāk daudz zāļu, nekavējoties vērsieties pie ārsta.

Deva, kas pārsniedz ieteicamo dienas devu, var padarīt Jūs miegainu.

Ja esat aizmirsis lietot *Circadin*

Ja esat aizmirsis iedzert tableti, tiklīdz atceraties, pirms gulētiešanas iedzeriet nākamo, vai arī gaidiet līdz būs pienācis laiks iedzert nākamo devu un tad rīkojieties kā līdz šim.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Circadin

Šobrīd nav informācijas par to, ka pārtraukta vai agrīni pabeigta terapija varētu kaitīgi ietekmēt pacientu. Līdz šim nav konstatētas pazīmes, kas liecinātu par *Circadin* abstinenci pēc terapijas pārtraukšanas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums rodas jebkādas no šeit uzskaitītajām nopietnajām blakusparādībām, pārtrauciet zāļu lietošanu un **nekavējoties** konsultējieties ar ārstu.

Retāk (var novērot 1 no 100 cilvēkiem):

- sāpes krūtīs.

Reti (var novērot 1 no 1000 cilvēkiem):

- samaņas zudums vai ģībonis;
- stipras sāpes krūtīs stenokardijas dēļ;
- sirdsklauves;
- depresija;
- redzes traucējumi;
- redzes miglošanās;
- dezorientācija;
- vertigo (reibonis vai “griešanās” sajūta);
- sarkanās asins šūnas (eritrocīti) urīnā;
- samazināts balto asins šūnu (leikocītu) skaits asinīs;
- samazināts trombocītu skaits, kas palielina asiņošanas vai asinsizplūdumu risku;
- psoriāze.

Ja novērojat jebkuras no tālāk uzskaitītajām blakusparādībām, konsultējieties ar ārstu un/vai jautājiet medicīnisku padomu:

Retāk (var novērot 1 no 100 cilvēkiem):

aizkaitināmība, nervozitāte, nemiers, bezmiegs, patoloģiski sapņi, nakts murgi, trauksme, migrēna, galvassāpes, letarģija (nogurums vai enerģijas trūkums), nemiers līdz ar palielinātu aktivitāti, reibonis, nogurums, augsts asinsspiediens, sāpes vēdera augšdaļā, gremošanas traucējumi, čūlu veidošanās mutē, sausa mute, nelabums, izmaiņas asins sastāvā, kas var izraisīt ādas vai acu dzelti, ādas iekaisums, svīšana naktī, nieze, izsitumi, ādas sausums, sāpes ekstremitātēs, menopauzes simptomi, savārgums, glikoze urīnā, olbaltumvielas urīnā, aknu funkciju novirzes, kā arī ķermeņa masas palielināšanās.

Reti (var novērot 1 no 1000 cilvēkiem):

Herpes zoster (jostas roze), augsts tauku molekulu līmenis asinīs, zems kalcija līmenis asins serumā, zems nātrija līmenis asinīs, izmaiņas garastāvoklī, agresija, uzbudinājums, raudāšana, stresa simptomi, pamošanās agri no rīta, palielināts libido (dzimumtieksme), depresīvs garastāvoklis, atmiņas traucējumi, koncentrēšanās grūtības, sapņains stāvoklis, „nemierīgo kāju sindroms”, sliktas kvalitātes miegs, notirpuma sajūta, asarošana, pozicionāls vertigo (reibonis stāvot vai sēžot), karstuma viļņi, skābes reflukss, kuņģa darbības traucējumi, pūslīšu veidošanās mutē, čūlu veidošanās uz mēles,

gremošanas traucējumi, vemšana, neparasti trokšņi zarnās, vēdera uzpūšanās, pastiprināta siekalu veidošanās, slikta elpa, diskomforta sajūta vēderā, kuņģa traucējumi, kuņģa gļotādas iekaisums, ekzēma, izsitumi uz ādas, roku dermatīts, niezoši izsitumi, nagu bojājumi, artrīts, muskuļu spazmas, sāpes sprandā, krampji naktī, ieilgusi erekcija, kas var būt sāpīga, prostatas iekaisums, nogurums, sāpes, slāpes, liela urīna daudzuma izdalīšanās, urinēšana naktī, palielināts aknu enzīmu līmenis, novirzes asins elektrolītos un novirzes laboratorijas testu rezultātos.

Biežums nav zināms: (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Paaugstinātas jutības reakcija, mutes dobuma vai mēles pietūkums, ādas pietūkums un patoloģiska piena sekrēcija.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt *Circadin*

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kārbīņas (Derīgs līdz). Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *Circadin* satur

- Aktīvā viela ir melatonīns. Katra ilgstošās darbības tablete satur 2 mg melatonīna.
- Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir amonija metakrilāta kopolimērs, B tips; kalcija hidrogēnfosfāta dihidrāts, laktozes monohidrāts, koloidāls bezūdens silīcija oksīds, talks un magnija stearāts.

***Circadin* ārējais izskats un iepakojums**

Circadin 2 mg ilgstošās darbības tabletes ir pieejamas kā baltas vai gandrīz baltas, no abām pusēm izliektas tabletes. Katrā tablešu kārbīņā ir viens blisteriekpakojums ar 7, 20 vai 21 tableti, vai alternatīvi – kārbīņa ar divām blisterplāksnītēm, katrā pa 15 tabletēm (30 tablešu iepakojums). Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Francija
Elektroniskais pasts: regulatory@neurim.com

Ražotājs:

Atbildīgie par sērijas izlaidi EEZ:

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

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

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium
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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: +358 20 746 5000

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: +46 8 731 28 00
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {GGGG. mēnesis}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>