

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Circadin 2 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 2 mg мелатонин (*melatonin*).

Помощно вещество: всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 80 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.

Бели до почти бели, кръгли, двойно изпъкнали таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Circadin е показан за монотерапия при краткотрайно лечение на първично безсъние, характеризиращо се с лошо качество на съня при пациенти на възраст 55 или над 55 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчаната доза е 2 mg един път дневно, 1-2 часа преди лягане и след хранене. Тази дозировка може да се продължи до тринадесет седмици.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Circadin при деца на възраст 0 до 18 години все още не е установен/установени.

Бъбречна недостатъчност

Няма проучвания за ефекта на различните степени на бъбречна недостатъчност върху фармакокинетиката на мелатонин. Мелатонин трябва да се прилага с повишено внимание при такива пациенти.

Чернодробно увреждане

Няма опит от употребата на Circadin при пациенти с чернодробно увреждане. Публикувани данни показват подчертано повишени нива на ендогенен мелатонин през дневните часове, дължащи се на понижен клирънс при пациенти с чернодробно увреждане. Поради това, не се препоръчва употребата на Circadin при пациенти с чернодробно увреждане.

Начин на приложение

Перорално приложение. Таблетките трябва да се гълтат цели.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Circadin може да причини сънливост. Поради това, този продукт трябва да се използва с повишено внимание, ако има вероятност сънливостта да бъде свързана с риск за безопасността.

Няма клинични данни за употреба на Circadin при хора с автоимунни заболявания. Поради това, не се препоръчва употребата на Circadin при пациенти с автоимунни заболявания.

Пациенти с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, LAPP лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Фармакокинетични взаимодействия

- Наблюдава се, че мелатонин индуцира CYP3A *in vitro* при концентрации над терапевтичните. Клиничното значение на това откритие не е известно. Ако настъпи индукция, това може да доведе до намалена плазмена концентрация на съпътстващо приложените лекарства.
- Мелатонин не индуцира ензимите CYP1A *in vitro* при концентрации над терапевтичните. Поради това е малко вероятно взаимодействията между мелатонин и други активни вещества, като следствие от ефекта на мелатонин върху ензимите CYP1A, да бъдат значителни.
- Метаболизмът на мелатонин е медиран главно от ензимите CYP1A. Поради това са възможни взаимодействия между мелатонин и други активни вещества като следствие от техния ефект върху ензимите CYP1A.
- Трябва да се прояви повишено внимание при пациенти на флувоксамин, който повишава нивата на мелатонин, (със 17-пъти по-висока AUC и 12-пъти по-висока серумна C_{max}), чрез подтискане на неговия метаболизъм от страна на хепаталния цитохром P450 (CYP) изозими CYP1A2 и CYP2C19. Комбинацията трябва да се избягва.
- Трябва да се прояви повишено внимание при пациенти на 5- или 8-метоксипсорален (5 и 8-MOP), който повишава нивото на мелатонин, чрез подтискане на неговия метаболизъм.
- Трябва да се прояви повишено внимание при пациенти на симетидин, CYP2D инхибитор, който повишава плазменото ниво на мелатонин, чрез подтискане на неговия метаболизъм.
- Пушенето на цигари може да намали нивото на мелатонин, поради индукция на CYP1A2.
- Трябва да се прояви повишено внимание при пациенти на естрогени (напр. контрацептивни или хормонозаместителна терапия), които повишават нивото на мелатонин, чрез подтискане на неговия метаболизъм чрез CYP1A1 и CYP1A2.
- CYP1A2 инхибитори, като хинолони, могат да доведат до повишена експозиция на мелатонин.
- CYP1A2 индуктори като карбамазепин и рифампицин, могат да доведат до понижена плазмена концентрация на мелатонин.
- В литературата има обширни данни относно ефектите на адренергични агонисти/антагонисти, опиатни агонисти/антагонисти, антидепресанти, простагландинови инхибитори, бензодиазепини, триптофан и алкохол върху ендогенната секреция на мелатонин. Няма проучвания дали тези активни вещества повлияват динамичните или кинетични ефекти на Circadin или обратното.

Фармакодинамични взаимодействия

- Алкохол не трябва да се приема с Circadin, защото намалява ефективността на Circadin по отношение на съня.
- Circadin може да засили седативните свойства на бензодиазепиновите и небензодиазепиновите хипнотици, като залеплон, золпидем и зопиклон. При едно клинично изпитване има ясно доказателство за преходно фармакодинамично взаимодействие между Circadin и золпидем един час след едновременен прием. Съпътстващото приложение е довело до повишено нарушение на вниманието, паметта и координацията, в сравнение с прилагането само на золпидем.
- Circadin е прилаган едновременно при проучвания с тиоридазин и имипрамин, активни вещества, които засягат централната нервна система. Не са установени клинично значими фармакокинетични взаимодействия в отделните случаи. Независимо от това, едновременното прилагане на Circadin с тях е довело до засилено усещане за спокойствие и затруднение при изпълнение на задачите в сравнение само с имипрамин и засилено усещане за “натежала глава” в сравнение само с тиоридазин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

За мелатонин няма клинични данни за експозирани бременности. Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Поради липса на клинични данни, не се препоръчва употребата при бременни жени и при жени, които възнамеряват да забременеят.

Кърмене

Ендогенният мелатонин е установен в кърмата. Поради това е вероятно и екзогенният мелатонин да се секретира в кърмата. Данни от модели върху животни, включващи гризачи, овце, едър рогат добитък и примати, показват преминаване на мелатонин от майката към фетуса чрез плацентата или с млякото. Поради това не се препоръчва кърмене при жени, които са на лечение с мелатонин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Circadin има умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Circadin може да причини сънливост, поради което този продукт трябва да се използва с повишено внимание, ако ефектите на сънливост могат да представляват риск за безопасността.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При клинични изпитвания (при които общо 1 931 пациенти са приемали Circadin и 1 642 пациенти са приемали плацебо) 48,8% от пациентите, получаващи Circadin, са съобщили нежелана реакция, в сравнение с 37,8%, приемащи плацебо. При сравнение на дела пациенти с нежелани реакции на 100 пациент-седмици, делът е по-висок при плацебо, отколкото при Circadin (5 743 – плацебо с/у 3 013 – Circadin). Най-честите нежелани реакции са главоболие, назофарингит, болка в гърба и артралгия, които са чести според дефиницията на MedDRA, както при групата, лекувана с Circadin, така и при групата, лекувана с плацебо.

Следните нежелани реакции са съобщени при клинични изпитвания и са определени като възможно, вероятно и сигурно свързани с лечението. Общо 9,5% от пациентите, получаващи Circadin са съобщили нежелана реакция, в сравнение с 7,4% от приемащите плацебо. По-долу са включени само настъпилите при хора нежелани събития, които са равни или надхвърлящи по честота тези при плацебо.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Много чести ($\geq 1/10$); Чести ($> 1/100$ до $< 1/10$); Нечести ($> 1/1\ 000$ до $< 1/100$); Редки ($> 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); Много редки ($< 1/10\ 000$), С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органна класификация	Много чести	Чести	Неизвестни	Редки
Инфекции и инфестации				Херпес зостер
Нарушения на кръвта и лимфната система				Левкопения, Тромбоцитопения
Сърдечни нарушения				Стенокардия Палпитации
Нарушения на метаболизма и храненето				Хипертриглицеридемия, Хипокалциемия, Хипонатриемия
Психични нарушения			Раздразнителност, Нервност, Неспокойствие, Безсъние Патологични сънища, Тревожност	Променливо настроение, Агресивност, Възбуда, Плачливост, Прояви на стрес, Нарушена ориентация, Ранно сутрешно събуждане, Повишено либидо, Потиснато настроение, Депресия
Нарушения на нервната система			Мигрена, Летаргия, Психомоторна хиперактивност, Замаяност, Сомнолентност	Синкоп, Засягане на паметта, Нарушено внимание, Състояние на мечтателност, Синдром на неспокойните крака, Лошо качество на съня, Парестезия
Нарушения на очите				Намалена зрителна острота, Замъглено виждане, Повишено съззо-отделяне
Нарушения на ухото и лабиринта				Позиционен световъртеж, Световъртеж
Съдови нарушения			Хипертония	Горещи вълни
Стомашно-чревни нарушения			Коремна болка, Горна коремна болка, Диспепсия, Улцерации в устата, Сухота в устата	Гастроезофагеална рефлуксна болест, Гастроинтестинални нарушения, Образуване на мехури на устната лигавица, Улцерации на езика, Гастроинтестинално разстройство, Повръщане, Абнормни звуци в червата, Флатуленция, Повишено слюнообразуване, Халитоза, Коремн

				дискомфорт, Заболяване на стомаха, Гастрит
Хепато-билиарни нарушения			Хипербилирубинемия	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Дерматит, Нощно потене, Сърбеж, Обрив, Генерализиран сърбеж, Суха кожа	Екзема, Еритема, Дерматит на ръцете, Псориазис, Генерализиран обрив, Сърбящ обрив, Заболяване на ноктите,
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Болка в крайниците	Артрит, Мускулни спазми, Болка във врата, Нощни крампи,
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Симптоми на менопауза	Приапизъм, Простатит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Астения, Болка в гърдите	Умора, Болка, Жажда
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Глюкозурия, Протеинурия	Полиурия, Хематурия, Никтурия
Изследвания			Абнормни чернодробни тестове, Повишаване на теллото	Повишени чернодробни ензими, Абнормни кръвни електролити, Абнормни лабораторни тестове

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране. Circadin е прилаган в дневна доза от 5 mg при клинични изпитвания в продължение на 12 месеца без значителна промяна в естеството на съобщените нежелани реакции.

В литературата има съобщения за прилагане на дневни дози до 300 mg мелатонин, без да бъдат предизвикани клинично значими нежелани реакции.

В случай на предозиране може да се очаква сънливост. Клирънсът на активното вещество се очаква до 12 часа след поглъщането. Не се налага специално лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Агонисти на мелатониновите рецептори, АТС код: N05CH01

Мелатонинът е естествен хормон, образуван от пинеалната жлеза и е близък по структура със серотонина. Физиологично, секрецията на мелатонин нараства скоро след смрачаване, достига своя връх между 2-4 часа през нощта и намалява през втората половина на нощта. Мелатонинът е свързан с контрола на циркадните ритми и поддържане на цикъла ден-нощ. Той е свързан, също така, с хипнотичен ефект и повишена нагласа за сън.

Механизъм на действие

Смята се, че действието на мелатонина върху MT1, MT2 и MT3 рецепторите допринася за неговите подобряващи съня качества, тъй като тези рецептори (предимно MT1 и MT2) са свързани с регулацията на циркадните ритми и регулацията на съня.

Причини за употреба

Поради ролята на мелатонина в регулацията на съня и циркадните ритми, както и свързаното с възрастта намаление на ендогенното му производство, мелатонинът може ефективно да подобри качеството на съня, особено при пациенти с първично безсъние, които са над 55 години.

Клинична ефикасност и безопасност

При клинични изпитвания, при които пациенти с първично безсъние, са получавали Circadin 2 mg всяка вечер в продължение на 3 седмици, са установени подобрения при лекуваните пациенти, в сравнение с плацебо при латентността на съня (установено с обективни и субективни средства), субективна оценка на качеството на съня и дневно функциониране (възстановителен сън) без нарушение на вниманието през деня.

При полисомнографско изпитване (PSG) с 2 седмици run-in (единично-сляпо лечение с плацебо), последвано от 3 седмичен период на лечение (двойно-сляпо, плацебо контролирано, с паралелни групи) и 3- седмичен период на прекъсване, латентността на съня (SL) е била скъсена с 9 минути, в сравнение с плацебо. Не е имало изменения в архитектурата на съня и никакъв ефект върху продължителността на REM съня с Circadin. Изменения в дневните функции не са настъпили с Circadin 2 mg.

При изпитване при приходящи пациенти с продължителност 2 седмици на run-in изходен период с плацебо, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано, с паралелни групи лечение за период от 3 седмици и 2 седмици период на прекъсване с плацебо, делът на пациентите, които са показали клинично значимо подобрение по отношение на качество на съня и сутрешна бодрост е 47% в групата с Circadin, в сравнение с 27% в групата с плацебо. Като допълнение, качеството на съня и сутрешната бодрост значително са се подобрили с Circadin в сравнение с плацебо. Променливите на съня постепенно са се върнали към изходните стойности без последващо влошаване, без засилване на нежеланите реакции и без засилване на симптомите на прекъсване.

При второ изпитване при приходящи пациенти с продължителност на run-in изходен период с плацебо 2 седмици и рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано, с паралелни групи лечение за период от 3 седмици, делът на пациентите, които са показали клинично значимо подобрение по отношение на качество на съня и сутрешна бодрост е 26% в групата с Circadin, в сравнение с 15% в групата с плацебо. Circadin е скъсил съобщената от пациентите латентност на съня с 24,3 минути с/у 12,9 минути с плацебо. Съобщеното от пациентите качество на съня, брой на събуждания и сутрешна бодрост са значимо подобрени с Circadin в сравнение с плацебо. Качеството на живот е значимо подобро с Circadin 2 mg в сравнение с плацебо.

При едно допълнително рандомизирано клинично изпитване (n=600) са сравнени ефектите на Circadin с тези на плацебо за срок до шест месеца. Пациентите са били повторно рандомизирани на 3-та седмица. Проучването е показало подобрение по отношение латентността и качеството на съня и на сутрешната бодрост, без симптоми на отнемане и без ребаунд на безсънието. Проучването е показало, че ползата, наблюдавана след 3 седмици, се поддържа за срок до 3 месеца, но не е отговаряла на комплексния първичен анализ на 6-ия месец. На 3-тия месец се наблюдават допълнително около 10% повече повлияли се в групата, лекувана с Circadin.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на перорално приет мелатонин е пълна при възрастни хора и може да намалее до 50% при хора в старческа възраст. Кинетиката на мелатонин е линейна в рамките на 2-8 mg.

Бионаличността е от порядъка на 15%. Има значителен ефект на първо преминаване, с метаболизъм при първо преминаване, оценяван около 85%. T_{max} настъпва след 3 часа при състояние след хранене. Скоростта на абсорбция на мелатонин и C_{max} след перорално приложение на Circadin 2 mg се влияе от храна. Присъствието на храна забавя абсорбцията на мелатонин, имащо за резултат по-късна ($T_{max}=3,0$ h спрямо $T_{max}=0,75$ h) и по-ниска пикова плазмена концентрация при състояние след хранене ($C_{max}=1020$ pg/ml спрямо $C_{max}=1176$ pg/ml).

Разпределение

In vitro свързването на мелатонин с плазмените протеини е приблизително 60%. Circadin се свързва главно с албумин, алфа₁-кисел гликопротеин и липопротеин с висока плътност.

Биотрансформация

Експериментални данни показват, че изоензими CYP1A1, CYP1A2 и най-вероятно CYP2C19 от системата на цитохром P450 участват в обмяната на мелатонин. Основният метаболит е 6-сулфатокси-мелатонин (6-S-MT), който е неактивен. Биотрансформацията се извършва в черния дроб. Екскрецията на метаболита е пълна 12 часа след поглъщане.

Елиминиране

Терминалният полуживот ($t_{1/2}$) е 3,5-4 часа. Отделянето става чрез ренална екскреция на метаболитите, като 89% са сулфатни и глюкоронидни конюгати на 6-хидроксимелатонин и 2% се отделя като мелатонин (непроменено лекарство).

Пол

При жените C_{max} е повишено 3-4 пъти, в сравнение с мъжете. Петкратна разлика в C_{max} е наблюдавана при различни хора от същия пол.

Не са установени фармакодинамични разлики между мъже и жени, независимо от разликите в кръвните нива.

Специални популации

Старческа възраст

Известно е, че метаболизмът на мелатонина намалява с възрастта. При различни дози, по-високи AUC и C_{max} нива са съобщени при по-възрастни хора, сравнени с по-млади хора, отразяващи по-ниска обмяна на мелатонин в напреднала възраст. C_{max} нива около 500 pg/ml при възрастни (18-45) в сравнение с 1 200 pg/ml при стари хора (55-69); AUC нива около 3 000 pg*h/mL при възрастни в сравнение с 5 000 pg*h/mL при напреднала възраст.

Бъбречно увреждане

Фирмени данни показват, че мелатонин не кумулира след многократно приложение. Това откритие е съвместимо с късия полуживот на мелатонин при хората.

Нивата, установени в кръвта на пациенти в 23:00 (2 часа след прием) след ежедневно приложение в продължение на 1 и 3 седмици, са съответно $411,4 \pm 56,5$ и $432,00 \pm 83,2$ pg/ml и са подобни на тези, установени при здрави доброволци, след еднократна доза от Circadin 2 mg.

Чернодробно увреждане

Обмяната на мелатонин се извършва основно в черния дроб, поради което чернодробното увреждане води до по-високи нива на ендогенния мелатонин.

Плазмените нива на мелатонин при пациенти с цироза са значително повишени през дневните часове. Пациентите имат значително намалена обща екскреция на 6-хидроксимелатонин в сравнение с контролите.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

При неклиничните изпитвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба.

Проучването за карциногенност при плъхове не е разкрило какъвто и да било ефект, който би могъл да бъде съотнесен при хора.

При репродуктивна токсикология, пероралното приложение на мелатонин при бременни женски мишки, плъхове или зайци, не е причинило нежелани реакции в поколенията им по отношение на жизненост на фетуса, скелетни и висцерални деформации, съотношение между половете, тегло при раждане, последващото физическо, функционално и полово развитие. Лек ефект върху постнаталния растеж и жизненост е установен при плъхове само при много високи дози, еквивалентни на приблизително 2000 mg/дневно при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Амониев метакрилат, съполимер тип Б
Калциев хидрогенфосфат дихидрат
Лактоза монохидрат
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Талк
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Таблетките са опаковани в непрозрачни PVC/PVDC блистер ленти, покрити с алуминиево фолио от едната страна. Опаковката се състои от една блистер лента, съдържаща 20 или 21 таблетки или две блистер ленти, съдържащи 15 таблетки всяка (30 таблетки). Блистерите са опаковани в картонени кутии.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваните лекарства не трябва да се изхвърлят в отпадните води или общинската канализация. Върнете ги в аптеката или питайте Вашия фармацевт как да ги изхвърлите в съответствие с националните изисквания. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Обединеното кралство
e-mail: neurim@neurim.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

29/06/2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ/ПРИТЕЖАТЕЛИ НА РАЗРЕШЕНИЕ
ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН/ОТГОВОРНИ
ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А. ПРИТЕЖАТЕЛ/ПРИТЕЖАТЕЛИ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН/ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя/производителите, отговорен/отговорни за освобождаване на партидите

Penn Pharmaceutical Services Ltd
Units 23-24 Tafarnaubach Industrial Estate
Tredagar
Gwent
NP22 3AA
Обединеното кралство

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да осигури наличието на системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1. на Разрешението за употреба, която да функционира преди и докато продуктът е на пазара.

План за управление на риска

ПРУ се задължава да извърши проучванията и допълнителните дейности, свързани с лекарствената безопасност, посочени в Плана за лекарствена безопасност съгласно версия 1.0, представена в Модул 1.8.2 на Заявлението за разрешаване за употреба, както и при всяко следващо актуализация на ПУР, съгласувано със СНМР.

Съгласно Указание на СНМР относно Системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманната медицина, актуализираният ПУР трябва да се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР трябва да се подава:

- при получаване на нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска

- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска)
- при поискване от Европейската агенция по лекарствата.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Circadin 2 mg таблетки с удължено освобождаване
Melatonin

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка таблетка съдържа 2 mg мелатонин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат
Прочетете листовката за допълнителна информация

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетки с удължено освобождаване
20 таблетки
21 таблетки
30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Обединеното кралство
e-mail: neurim@neurim.com

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/392/001 21 таблетки
EU/1/07/392/002 20 таблетки
EU/1/07/392/003 30 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Circadin 2 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР ЛЕНТА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Circadin 2 mg таблетки с удължено освобождаване
Melatonin

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Circadin 2 mg таблетки с удължено освобождаване Melatonin (Мелатонин)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите, като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Circadin и за какво се използва
2. Преди да приемете Circadin
3. Как да приемате Circadin
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Circadin
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА CIRCADIN И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Активното вещество на Circadin, мелатонин, принадлежи към групата на естествените хормони, произвеждани от тялото.

Circadin е показан за монотерапия при краткотрайно лечение на първично безсъние (трудност при заспиване или продължаване на съня, или лошо качество на съня най-малко един месец), характеризиращо се с лошо качество на съня при пациенти на възраст 55 и над 55 години.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ CIRCADIN

Не приемайте Circadin

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към мелатонин или към някоя от останалите съставки на Circadin.

Обърнете специално внимание при лечението с Circadin

- ако сънливостта може да създаде риск за Вашата безопасност;
- ако имате някакви чернодробни проблеми;
- ако имате бъбречни проблеми;
- ако страдате от аутоимунно заболяване (при което, тялото е “атакувано” от собствената си имунна система).

Прием на други лекарства

Моля, уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта ПРЕДИ да започнете лечението, тъй като те могат да повлияят върху действието на Circadin. Тези лекарства включват хипнотици и транквилизатори (напр. бензодиазепини), флувоксамин, тиоридазин и имипрамин (използвани за лечение на депресия или психиатрични проблеми), естроген (контрацептивни средства или хормонално заместително лечение), циметидин и псоралени (използвани за лечение на кожни проблеми, като напр. псориазис).

Прием на Circadin с храни и напитки

Приемайте Circadin след хранене. Не пийте алкохол преди, по време и след приемане на Circadin.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. Не приемайте Circadin, ако сте бременна или мислите, че може да сте бременна. Не кърмете по време на лечение с Circadin.

Шофиране и работа с машини

Circadin може да причини сънливост. Ако имате такива оплаквания, не трябва да шофирате или да работите с машини. Ако сте постоянно сънлив, трябва да се посъветвате с лекаря.

Важна информация относно някои от съставките на Circadin

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 80 mg лактоза монохидрат. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с лекаря преди да приемете това лекарство.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ CIRCADIN

Винаги приемайте Circadin точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Обичайната доза е една таблетка Circadin дневно, приета през устата след хранене, 1-2 часа преди лягане. Тази дозировка може да се продължи до тринадесет седмици. Глътнете таблетката цяла. Таблетките Circadin не трябва да се трошат или режат на половина.

Ако сте приели повече от необходимата доза Circadin

Ако случайно сте приели повече от необходимото лекарство, свържете се незабавно с Вашия лекар или фармацевт.

Приемането на по-голяма от препоръчаната дневна доза, може да Ви накара да се почувствате сънлив.

Ако сте пропуснали да приемете Circadin

Ако сте пропуснали да приемете таблетката, вземете друга веднага след като се сетите преди сън или почакайте да стане време за следващата доза, след което продължете както преди.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Circadin

Не са известни никакви вредни реакции при прекъсване или преждевременно спиране на лечението. Не е известно употребата на Circadin да води до прояви на спиране след завършване на лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Circadin може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Следните нежелани реакции се смятат за нечести (т.е. вероятно да настъпят при по-малко от 1 на 100 пациенти):

Раздразнителност, нервност, неспокойствие, безсъние, странни сънища, тревожност, мигрена, летаргия, неспокойствие, свързано с повишена активност, замаяност, уморяемост, високо кръвно налягане, горна коремна болка, нарушено храносмилане, язви в устата, сухота в устата, промени в състава на кръвта, които могат да причинят пожълтяване на кожата или на очите, възпаление на кожата, нощно потене, сърбеж, обрив, суха кожа, болка в крайниците, прояви на менопауза, чувство на слабост, болка в гърдите, отделяне на глюкоза в урината, прекомерно отделяне на протеини в урината, абнормна чернодробна функция и повишаване на теглото.

Следните нежелани реакции се смятат за редки (т.е. вероятно да настъпят при по-малко от 1 на 1000 пациенти):

Херпес зостер, намален брой на белите кръвни клетки, намален брой на тромбоцитите, повишено ниво на мастните молекули в кръвта, силна болка в гърдите дължаща се на стенокардия, сърцебиене, ниски нива на серумния калций в кръвта, ниски нива на натрия в кръвта, променливо настроение, агресивност, възбуда, плачливост, прояви на стрес, нарушена ориентация, ранно сутрешно събуждане, повишено сексуално влечение, потиснато настроение, депресия, загуба на съзнание или припадане, засягане на паметта, нарушено внимание, състояние на мечтателност, синдром на неспокойните крака, лошо качество на съня, чувство на изтръпване, нарушено зрение, замъглено виждане, насълзени очи, замаяност в изправено или седнало положение, световъртеж, горещи вълни, киселинен рефлукс, стомашни нарушения, образуване на мехури в устата, язви на езика, стомашно разстройство, повръщане, странни звуци в червата, газове, повишено образуване на слюнка, лош дъх, коремен дискомфорт, заболяване на стомаха, възпаление на стомашната лигавица, екзема, кожен обрив, дерматит на ръцете, псориазис, сърбящ обрив, заболяване на ноктите, артрит, мускулни спазми, болка във врата, нощни спазми, удължена ерекция, която може да бъде болезнена, възпаление на простатната жлеза, уморяемост, болка, жажда, отделяне на голямо количество урина, наличие на червени кръвни клетки в урината, уриниране през нощта, повишени чернодробни ензими, абнормни кръвни електролити и абнормни лабораторни тестове.

Ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна, или ако забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ CIRCADIN

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Circadin след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Circadin

- Активното вещество е: мелатонин. Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 2 mg мелатонин.
- Другите съставки са: амониев метакрилат съполимер тип Б, калциев хидрогенфосфат, лактоза монохидрат, колоиден, безводен силициев диоксид, талк и магнезиев стеарат.

Как изглежда Circadin и какво съдържа опаковката

Circadin 2 mg таблетки с удължено освобождаване се предлага като бели до почти бели, кръгли, двойно изпъкнали таблетки. Всяка картонена опаковка съдържа една блистер лента с 20 или 21 таблетки или в картонена опаковка, съдържаща две блистер ленти с 15 таблетки всяка (картонена опаковка с 30 таблетки). Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител:

Притежател на разрешението за употреба:

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Обединеното кралство
e-mail: neurim@neurim.com

Производител:

Страни, отговорни за освобождаване на партидите в ЕИО:
Penn Pharmaceutical Services Ltd
Units 23-24 Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent
NP22 3AA
Обединеното кралство

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Германия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба

België/Belgique/Belgien

Nycomed Belgium
Chaussée de Gand 615
Gentsesteenweg
B-1080 Bruxelles / Brussel / Brüssel
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
nycomed-belgium@nycomed.com

Luxembourg/Luxemburg

Nycomed Belgium
Chaussée de Gand 615,
Gentsesteenweg
B-1080 Bruxelles / Brüssel
Belgique / Belgien
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
nycomed-belgium@nycomed.com

България

Лундбек Експорт
Търговско представителство
ЕКСПО 2000
Бул. "Н. Вапцаров" №55
София 1407
Тел.: +359 2 962 46 96

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Montevideo utca 3/B
H-1037 Budapest,
Tel: +36 1 4369980

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Bozděchova 7
CZ-150 00 Praha 5
Tel: +420 225 275 600

Danmark

Nycomed Danmark ApS
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Tlf: +45 46 77 11 11
info@nycomed.com

Deutschland

Lundbeck GmbH
Karnapp 25
D-21079 Hamburg
Tel: +49 40 23649 0

Eesti

Nycomed SEFA AS
Pirita tee 20T
EE-10127 Tallinn
Tel: +372 6112 569
info@nycomed.ee

Ελλάδα

Nycomed Hellas SA
196 Kifissias Avenue
Halandri 152 31, Athens
Τηλ: +30 210 6729570
info@nycomed.gr

España

Lundbeck España S.A.
Av. Diagonal, 605, 9-1a
E-08028 Barcelona
Tel: +34 93 494 9620

France

37-45, quai du Président Roosevelt
F-92445 Issy-les-Moulineaux Cedex
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Ireland

Lundbeck (Ireland) Limited
7 Riverwalk
Citywest Business Campus
IRL - Dublin 24
Tel: +353 1 468 9800

Malta

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby
Id-Danimarka
Tel: + 45 36301311

Nederland

Nycomed Nederland B.V.
Jupiterstraat 250
NL-2132 HK Hoofddorp
Tel: +31 23 566 8777
infonl@nycomed.com

Norge

Nycomed Pharma AS
Drammensveien 852
N-1372 Asker
Tlf: +47 6676 3030
infororge@nycomed.no

Österreich

Nycomed Pharma GmbH
EURO PLAZA, Gebäude F
Technologiestraße 5
A-1120 Wien
Tel: + 43 1 815 0202-0
nycomed-austria@nycomed.com

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
ul. Krzywickiego 34
PL-02-078 Warszawa
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Quinta da Fonte
Edifício D. João I – Piso 0 Ala A
P-2770-203 Paço d'Arcos
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Romania
Str. Ghiociei no.7A
Sector 2 Bucuresti
Postal code 020571
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Lundbeck Pharma d.o.o.
Titova cesta 8
SI-2000 Maribor
Tel.: +386 2 229 4500

Ísland

Nycomed
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Danmörk
Sími: +45 46 77 11 11
info@nycomed.com

Italia

Lundbeck Italia S.p.A.
Via G. Fara 35
I-20124 Milan
Tel: +39 02 677 4171

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Θεμ. Δέρβη-Φλωρίνης
STADYL BUILDING
CY-1066 Λευκωσία
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

SIA Nycomed Latvia
Dunties iela 6
Rīga, LV 1013
Tel: +371 784 0082
nycomed@nycomed.lv

Lietuva

"Nycomed", UAB
Gynėjų 16
LT-01109 Vilnius
Tel: +370 521 09 070
Info@nycomed.lt

Slovenská republika

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Zvolenská 19
SK-821 09 Bratislava 2
Tel: +421 2 53412262

Suomi/Finland

Oy Leiras Finland Ab
PL/PB 1406
FIN-00101 Helsinki
Puh/Tel: +358 20 746 5000
info@leiras.fi

Sverige

Nycomed AB
Box 27264
SE-102 53 Stockholm
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@nycomed.com

United Kingdom

Lundbeck Limited
Lundbeck House
Caldecotte Lake Business Park
Caldecotte
Milton Keynes MK7 8LG - UK
Tel: +44 1908 64 9966

Дата на последно одобрение на листовката {ММ/ГГГГ}.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>