

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Circadin 2 mg comprimidos de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido de libertação prolongada contém 2 mg de melatonina.

Excipiente com efeito conhecido: cada comprimido de libertação prolongada contém 80 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação prolongada

Comprimidos biconvexos redondos de cor branca a esbranquiçada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Circadin é indicado em monoterapia para o tratamento a curto prazo da insónia primária caracterizada por sono de má qualidade em doentes com idade igual ou superior a 55 anos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de um comprimido de 2 mg uma vez por dia, 1 a 2 horas antes da hora de deitar e depois de comer. Esta dosagem pode ser mantida durante um máximo de treze semanas.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Circadin em crianças com 0 a 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Compromisso renal

O efeito de qualquer estadio de compromisso renal na farmacocinética da melatonina não foi estudado. Deverão tomar-se precauções quando se administra melatonina a tais doentes.

Compromisso hepático

Não há experiência de utilização de Circadin em doentes com compromisso hepático. Os dados publicados demonstram níveis endógenos acentuadamente elevados de melatonina durante as horas do dia com luz devido à depuração reduzida em doentes com compromisso hepático. Por este motivo, não é recomendada a utilização de Circadin em doentes com compromisso hepático.

Modo de administração

Via oral. Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Circadin pode provocar sonolência. Assim, o medicamento deverá ser utilizado com precaução caso os efeitos da sonolência possam pôr em risco a segurança.

Não existem dados clínicos sobre a utilização de Circadin em indivíduos com doenças autoimunes. Por este motivo, não é recomendada a utilização de Circadin em doentes com doenças autoimunes.

Circadin contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de LAPP ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Interações farmacocinéticas

- Observou-se que a melatonina induz o CYP3A *in vitro* em concentrações supraterapêuticas. Desconhece-se a relevância clínica desta observação. Caso a indução ocorra, esta pode dar origem a concentrações plasmáticas reduzidas de medicamentos administrados concomitantemente.
- A melatonina não induz as enzimas CYP1A *in vitro* a concentrações supraterapêuticas. Assim, as interações entre a melatonina e outras substâncias ativas em consequência do efeito da melatonina sobre as enzimas CYP1A não deverão ser significativas.
- O metabolismo da melatonina é principalmente mediado pelas enzimas CYP1A. Por este motivo, é possível que se registem interações entre a melatonina e outras substâncias ativas em consequência do seu efeito sobre as enzimas CYP1A.
- Deverá agir-se com precaução no caso de doentes a tomar fluvoxamina, pois esta aumenta os níveis de melatonina (AUC 17 vezes superior e C_{max} sérica 12 vezes superior), por inibição do seu metabolismo pelas isoenzimas CYP1A2 e CYP2C19 do citocromo hepático P450 (CYP). Esta combinação deve ser evitada.
- Deverá agir-se com precaução no caso de doentes a tomar 5 ou 8-metoxipsoraleno (5 e 8-MOP), que aumenta os níveis de melatonina, por inibição do seu metabolismo.
- Deverá agir-se com precaução no caso de doentes a tomar cimetidina, um inibidor do CYP2D, que aumenta os níveis plasmáticos da melatonina, por inibição do seu metabolismo.
- O tabagismo pode diminuir os níveis de melatonina devido à indução do CYP1A2.
- Deverá agir-se com precaução no caso de doentes a tomar estrogénios (por exemplo, contraceptivos ou terapêutica hormonal de substituição), que aumentam os níveis de melatonina por inibição do seu metabolismo pelo CYP1A1 e pelo CYP1A2.
- Os inibidores do CYP1A2, como as quinolonas, podem dar origem a uma maior exposição à melatonina.
- Os indutores do CYP1A2, como a carbamazepina e a rifampicina, podem dar origem a concentrações plasmáticas reduzidas de melatonina.
- Existe uma grande quantidade de informação na literatura da especialidade sobre o efeito dos agonistas/antagonistas adrenérgicos, agonistas/antagonistas opiáceos, medicamentos antidepressivos, inibidores das prostaglandinas, benzodiazepinas, triptofano e álcool sobre a secreção endógena de melatonina. Não foi estudado se estas substâncias ativas interferem ou não nos efeitos dinâmicos ou cinéticos do Circadin ou vice-versa.

Interações farmacodinâmicas

- Não deve ingerir-se álcool com Circadin, uma vez que reduz a eficácia de Circadin sobre o sono.
- Circadin pode potenciar as propriedades sedativas das benzodiazepinas e dos hipnóticos não benzodiazepínicos, como o zaleplom, o zolpidem e o zopiclona. Num ensaio clínico, foi clara a evidência de interação farmacodinâmica transitória entre Circadin e zolpidem uma hora após a utilização concomitante. A administração concomitante aumentou a falta de atenção, de memória e de coordenação em comparação com zolpidem administrado isoladamente.
- Circadin foi administrado concomitantemente em estudos com tioridazina e imipramina, substâncias ativas que afetam o sistema nervoso central. Não foram detetadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas em nenhum destes casos. No entanto, a administração concomitante com Circadin resultou no aumento de sensações de tranquilidade e de dificuldade na realização de tarefas em comparação com a imipramina administrada isoladamente, e no aumento das sensações de "cabeça confusa" em comparação com a tioridazina administrada isoladamente.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

No que respeita à melatonina, não existem dados clínicos sobre as gravidezes a ela expostas. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Tendo em vista a falta de dados clínicos, não é recomendada a utilização em mulheres grávidas e em mulheres que pretendem engravidar.

Amamentação

Foi detetada melatonina endógena no leite materno humano, pelo que a melatonina exógena será provavelmente secretada para o leite humano. Existem dados em modelos animais, incluindo roedores, ovinos, bovinos e primatas, que indicam a transferência materna de melatonina para o feto através da placenta ou no leite. Assim, o aleitamento não é recomendado em mulheres que estejam em tratamento com melatonina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Circadin sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Circadin pode causar sonolência, pelo que o medicamento deverá ser utilizado com precaução se os efeitos da sonolência puderem pôr em risco a segurança.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em ensaios clínicos (nos quais um total de 1931 doentes estavam a tomar Circadin e 1642 doentes estavam a tomar placebo), 48,8% dos doentes a tomar Circadin referiram uma reação adversa em comparação com 37,8% dos que estavam a tomar placebo. Comparando a taxa de doentes com reações adversas por 100 doente-semanas, a taxa foi mais elevada para o placebo do que para o Circadin (5,743 – placebo vs. 3,013 – Circadin). As reações adversas mais frequentes foram a cefaleia, a nasofaringite, as dores nas costas e a artralgia, que foram frequentes, segundo a definição MedDRA, tanto nos grupos tratados com Circadin como com placebo.

Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas foram notificadas nos ensaios clínicos e retiradas de notificações espontâneas pós-comercialização.

Nos ensaios clínicos, um total de 9,5% dos doentes a receber Circadin referiu uma reação adversa, em comparação com 7,4% dos doentes a tomar placebo. No quadro abaixo apenas foram incluídas as

reações adversas notificadas durante os ensaios clínicos ocorridas nos doentes com uma frequência igual ou superior às ocorridas com placebo.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); Muito raros ($<1/10.000$), Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Infeções e infestações				Herpes zóster
Doenças do sangue e do sistema linfático				Leucopenia, Trombocitopenia
Doenças do metabolismo e da nutrição				Hipertrigliceridemia, Hipocalcemia, Hiponatremia
Perturbações do foro psiquiátrico			Irritabilidade, Nervosismo, Agitação psicomotora, Insónia, Sonhos anómalos, Pesadelos, Ansiedade	Alterações do humor, Agressividade, Agitação, Choro, Sintomas de Stress, Desorientação, Despertar muito cedo, Aumento da libido, Humor deprimido, Depressão
Doenças do sistema nervoso			Enxaqueca, Dores de cabeça, Letargia, Hiperatividade psicomotora, Tonturas, Sonolência	Síncope, Perturbação da memória, Perturbação da atenção, Estado de sonho, Síndrome das Pernas Inquietas, Sono de má qualidade, Parestesia
Afeções oculares				Acuidade visual reduzida, Visão turva, Aumento da lacrimação
Afeções do ouvido e do labirinto				Vertigem posicional, Vertigem
Cardiopatias				Angina de peito Palpitações
Vasculopatias			Hipertensão	Afrontamentos

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Doenças gastrointestinais			Dor abdominal, Dor na parte superior do abdômen, Dispepsia, Ulceração da Boca, Boca seca	Doença do Refluxo Gastroesofágico, Anomalia gastrointestinal, Bolhas na Mucosa Oral, Ulceração da Língua, Desconforto gastrointestinal, Vômitos, Ruídos intestinais anormais, Flatulência, Hipersecreção salivar, Halitose, Desconforto Abdominal, Perturbação Gástrica, Gastrite
Afeções hepatobiliares			Hiperbilirrubinemia	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Dermatite, Suores Noturnos, Prurido, Erupção cutânea, Prurido Generalizado, Pele Seca	Eczema, Eritema, Dermatite nas Mãos, Psoríase, Erupção cutânea generalizada, Erupção cutânea prurítica, Disfunção nas unhas
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Dor nas extremidades	Artrite, Espasmos musculares, Dor no pescoço, Câibras noturnas
Doenças renais e urinárias			Glicosúria, proteinúria	Poliúria, Hematúria, Noctúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Sintomas de Menopausa	Priapismo, Prostatite
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Astения, Dor no Peito	Fadiga, Dor, Sede
Exames complementares de diagnóstico			Teste à Função Hepática Anormal, Aumento de peso	Aumento das enzimas hepáticas, Eletrólitos do sangue anormais, Testes laboratoriais anormais

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados casos de sobredosagem. Circadin foi administrado em doses diárias de 5 mg em ensaios clínicos durante 12 meses sem alterar significativamente a natureza das reações adversas notificadas.

A administração de doses diárias até 300 mg de melatonina sem causar reações adversas clinicamente significativas tem sido referida na literatura.

Em caso de sobredosagem, é de esperar uma certa sonolência. Prevê-se que a clearance da substância ativa ocorra 12 horas após a ingestão. Não é necessário qualquer tratamento especial.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Psicolépticos, agonistas do recetor da melatonina, código ATC: N05CH01

A melatonina é uma hormona produzida naturalmente pela glândula pineal e está estruturalmente relacionada com a serotonina. Fisiologicamente, a secreção de melatonina aumenta pouco depois de começar a escurecer, atinge o seu pico entre as 2 e as 4 horas da manhã e diminui durante a segunda metade da noite. A melatonina está associada ao controlo dos ritmos circadianos e à indução do ciclo luz-escuro. Está também associada a um efeito hipnótico e ao aumento da propensão para dormir.

Mecanismo de ação

Pensa-se que a atividade da melatonina nos recetores MT1, MT2 e MT3 contribua para as suas propriedades promotoras do sono, uma vez que estes recetores (sobretudo o MT1 e o MT2) estão envolvidos na regulação dos ritmos circadianos e na regulação do sono.

Critério de utilização

Devido ao papel que a melatonina desempenha na regulação do sono e do ritmo circadiano, e à diminuição, em função da idade, da produção endógena de melatonina, esta pode melhorar eficazmente a qualidade do sono, sobretudo em doentes com mais de 55 anos que sofram de insónia primária.

Eficácia e segurança clínicas

Nos ensaios clínicos em que doentes sofrendo de insónia primária receberam Circadin 2 mg todas as noites durante 3 semanas, foram observados benefícios nos doentes tratados comparativamente com os que receberam um placebo na latência do sono (conforme medida por meios objetivos e subjetivos) e na qualidade subjetiva do sono e no funcionamento durante o dia (sono reparador) sem afetar a vigília durante o dia.

Num estudo polisomnográfico (PSG) com uma fase de iniciação de 2 semanas (ocultação simples com tratamento por placebo), seguido de um período de tratamento de 3 semanas (em dupla ocultação, controlado por placebo, de grupos paralelos) e um período de descontinuação de 3 semanas, a latência do sono (LS) foi encurtada em 9 minutos em comparação com o placebo. Não se verificaram quaisquer modificações no padrão de sono nem qualquer efeito na duração do sono REM por parte do Circadin. Não ocorreram modificações no funcionamento diurno com Circadin 2 mg.

Num estudo realizado em doentes em ambulatório com um período inicial de 2 semanas com placebo, um período de 3 semanas de tratamento aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo e de grupos paralelos e um período de descontinuação de 2 semanas com placebo, a taxa de doentes que revelou uma melhoria clinicamente significativa, tanto na qualidade do sono como no estado de alerta matinal, foi de 47% no grupo de Circadin em comparação com 27% no grupo de placebo. Além disso, a qualidade do sono e o estado de alerta matinal melhoraram significativamente com Circadin em comparação com o placebo. As variáveis do sono foram regressando gradualmente aos valores de referência sem dependência, sem aumento das reações adversas e sem aumento dos sintomas de abstinência.

Num segundo estudo realizado em doentes em ambulatório com um período inicial de duas semanas com placebo e um período de tratamento de 3 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo e de grupos paralelos, a taxa de doentes que revelou uma melhoria clinicamente significativa tanto na qualidade do sono como no estado de alerta matinal foi de 26% no grupo de Circadin em comparação com 15% no grupo de placebo. O Circadin encurtou a latência do sono referida pelos doentes em 24,3 minutos contra 12,9 minutos com placebo. Além disso, a qualidade do

sono, o número de vezes que acordaram e o estado de alerta matinal, referidos pelos doentes, melhoraram significativamente com Circadin em comparação com o placebo. A qualidade de vida melhorou significativamente com Circadin 2 mg em comparação com o placebo.

Um ensaio clínico aleatorizado adicional (n=600) comparou os efeitos do Circadin e do placebo durante um máximo de seis meses. Os doentes foram aleatorizados de novo às 3 semanas. O estudo demonstrou melhorias na latência do sono, na qualidade do sono e no estado de alerta matinal, sem sintomas de privação e insónia recorrente. O estudo mostrou que o benefício observado ao fim de 3 semanas é mantido durante um máximo de 3 meses mas falhou a análise primária definida aos 6 meses. Aos 3 meses, o grupo tratado com Circadin registou mais cerca de 10% de indivíduos que responderam ao tratamento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção de melatonina ingerida oralmente é total nos adultos e poderá diminuir até 50% nos idosos. A cinética da melatonina é linear no intervalo de 2 a 8 mg.

A biodisponibilidade é da ordem dos 15%. Existe um efeito de primeira passagem significativo com um metabolismo de primeira passagem estimado de 85%. O T_{max} ocorre após 3 horas se tomado após a ingestão de alimentos. A taxa de absorção da melatonina e a C_{max} após administração oral de Circadin 2 mg é afetada pelos alimentos. A presença de alimentos atrasou a absorção da melatonina tendo como resultado um pico de concentração plasmática tardio ($T_{max}=3,0$ h contra $T_{max}=0,75$ h) e menor ($C_{max}=1020$ pg/ml contra $C_{max}=1176$ pg/ml) no caso toma após a ingestão de alimentos.

Distribuição

A ligação da melatonina às proteínas plasmáticas *in vitro* é de 60%. Circadin liga-se principalmente à albumina, à alfa₁-glicoproteína ácida e à lipoproteína de alta densidade.

Biotransformação

Dados experimentais sugerem que as isoenzimas CYP1A1, CYP1A2 e, possivelmente, CYP2C19 do sistema do citocromo P450 estão envolvidas no metabolismo da melatonina. O principal metabolito é 6-sulfatoxi-melatonina (6-S-MT), que é inativo. O local de biotransformação é o fígado. A excreção do metabolito é concluída num prazo de 12 horas após a ingestão.

Eliminação

A semivida terminal ($t_{1/2}$) é de 3,5-4 horas. A eliminação faz-se por excreção renal de metabolitos, 89% sob a forma de conjugados sulfatados e glucoronídeos de 6-hidroxi-melatonina e 2% é excretado sob a forma de melatonina (substância ativa inalterada).

Género

Verifica-se um aumento de 3 a 4 vezes da C_{max} nas mulheres em comparação com os homens. Foi igualmente observada uma variabilidade de cinco vezes da C_{max} entre diferentes membros do mesmo sexo. No entanto, não foram detetadas diferenças farmacodinâmicas entre homens e mulheres apesar das diferenças nos níveis sanguíneos.

Populações especiais

Idosos

Sabe-se que o metabolismo da melatonina diminui com a idade. Foram referidos níveis mais elevados de AUC e C_{max} num intervalo de doses em doentes mais velhos em comparação com doentes mais novos, refletindo a diminuição do metabolismo da melatonina nos idosos. Níveis de C_{max} na ordem dos 500 pg/ml em adultos (18-45) contra 1200 pg/ml em idosos (55-69); níveis de AUC em torno de 3000 pg*h/ml em adultos em comparação com 5000 pg*h/ml nos idosos.

Compromisso renal

Dados da empresa indicam que não há acumulação de melatonina após dosagem repetida. Este resultado é compatível com a curta semivida da melatonina nos seres humanos.

Os níveis avaliados no sangue dos doentes às 23:00 horas (2 horas após a administração), após 1 e 3 semanas de administração diária, foram de $411,4 \pm 56,5$ e $432,00 \pm 83,2$ pg/ml respetivamente e são semelhantes aos observados em voluntários saudáveis após uma dose única de Circadin 2 mg.

Compromisso hepático

O fígado é o principal local do metabolismo da melatonina, pelo que a insuficiência hepática resulta em níveis endógenos de melatonina mais elevados.

Os níveis plasmáticos de melatonina em doentes com cirrose aumentaram significativamente durante as horas do dia com luz. Os doentes tinham uma excreção total de 6-sulfatoxi-melatonina significativamente reduzida em comparação com os controlos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

O estudo de carcinogenicidade em ratos não revelou qualquer efeito que possa ser relevante para os seres humanos.

Na toxicologia reprodutiva, a administração oral de melatonina a fêmeas grávidas de ratinhos, ratos ou coelhos não provocou efeitos adversos nas crias, avaliados em termos de viabilidade fetal, anomalias esqueléticas e viscerais, proporção de sexos, peso à nascença e posterior desenvolvimento físico, funcional e sexual. Foi detetado um ligeiro efeito no crescimento pós-natal e na viabilidade em ratos, apenas com doses muito elevadas, equivalentes a aproximadamente 2000 mg/dia nos seres humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Copolímero tipo B do metacrilato de amónio

Hidrogenofosfato de cálcio di-hidratado

Lactose mono-hidratada

Sílica coloidal anidra

Talco

Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos são embalados em blisters opacos de PVC/PVDC com forro de folha de alumínio. A embalagem consiste num blister contendo 20 ou 21 comprimidos, ou em dois blisters, cada um contendo 15 comprimidos (30 comprimidos). Os blisters são depois embalados em caixas de cartão.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 29 de junho de 2007
Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{DD de mês de AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela liberação do lote

Penn Pharmaceutical Services Ltd
Units 23-24 Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent
NP22 3AA
Reino Unido

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Alemanha

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sistema de farmacovigilância

O Titular da AIM tem de assegurar que o sistema de farmacovigilância apresentado no Módulo 1.8.1 da Autorização de Introdução no Mercado está implementado e em funcionamento antes e enquanto o medicamento estiver no mercado.

Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades de farmacovigilância detalhadas no Plano de Farmacovigilância, de acordo com o PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR adotadas pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP).

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, a atualização do PGR deve ser apresentada ao mesmo tempo que o próximo Relatório Periódico de Segurança (RPS).

Além disso, deve ser apresentado um PGR atualizado:

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas atuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas atividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.

RPS

O ciclo de RPS do medicamento deverá seguir um ciclo anual até decisão contrária, por parte do CHMP.

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Circadin 2 mg comprimidos de liberação prolongada
melatonina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 2 mg de melatonina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.
Consultar o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos de liberação prolongada
20 comprimidos
21 comprimidos
30 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Circadin 2 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Circadin 2 mg comprimidos de libertação prolongada
melatonina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Circadin 2 mg comprimidos de libertação prolongada Melatonina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

1. O que é Circadin e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Circadin
3. Como tomar Circadin
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Circadin
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Circadin e para que é utilizado

A substância ativa de Circadin, melatonina, pertence a um grupo natural de hormonas produzidas pelo organismo.

Circadin é utilizado isoladamente para o tratamento a curto prazo da insónia primária (dificuldade persistente em adormecer ou em ficar adormecido, ou sono de má qualidade em doentes com idade igual e superior a 55 anos. “Primária” significa que a insónia não tem uma causa identificada, incluindo uma causa médica, mental ou ambiental.

2. O que precisa de saber antes de tomar Circadin

Não tome Circadin

- se tem alergia à melatonina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicado na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Circadin.

- Se sofre de problemas do fígado ou dos rins. Não foram realizados estudos sobre a utilização de Circadin em pessoas com doenças do fígado ou dos rins, pelo que deve falar com o seu médico antes de tomar Circadin uma vez que a sua utilização não é recomendada.
- Se o seu médico lhe disse que sofre de intolerância a alguns açúcares.
- Se lhe tiverem dito que sofre de uma doença autoimune (em que o seu organismo é “atacado” pelo seu próprio sistema imunitário). Não foram realizados estudos sobre a utilização de Circadin em pessoas com doenças autoimunes; por conseguinte, deve falar com o seu médico antes de tomar Circadin uma vez que a sua utilização não é recomendada.
- Circadin pode fazer com que se sinta sonolento, pelo que deve tomar cuidado se a sonolência o afetar uma vez que pode interferir com a sua capacidade para realizar certas tarefas, como por exemplo conduzir.
- O tabagismo pode tornar Circadin menos eficaz, uma vez que os componentes do fumo do tabaco podem aumentar a decomposição da melatonina pelo fígado.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças com idades compreendidas entre os 0 e os 18 anos uma vez que ainda não foi testado e os seus efeitos são desconhecidos.

Outros medicamentos e Circadin

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Estes medicamentos incluem:

- Fluvoxamina (utilizada no tratamento da depressão e da perturbação obsessivo-compulsiva), psoralenos (utilizados no tratamento de afeções dos tecidos cutâneos, por exemplo, psoríase), cimetidina (utilizada no tratamento de problemas do estômago, tais como úlceras), quinolonas e rifampicina (utilizada no tratamento de infeções bacterianas), estrogénios (utilizados em contraceptivos ou na terapêutica hormonal de substituição) e carbamazepina (utilizada no tratamento da epilepsia).
- Agonistas/antagonistas adrenérgicos (como certos tipos de medicamentos utilizados para controlar a tensão arterial comprimindo os vasos sanguíneos, descongestionantes nasais, medicamentos para reduzir a tensão arterial), agonistas/antagonistas opiáceos (como os medicamentos utilizados no tratamento da toxicod dependência), inibidores das prostaglandinas (como os anti-inflamatórios não esteroides), medicação antidepressiva, triptofano e álcool.
- Benzodiazepinas e hipnóticos não benzodiazepínicos (medicamentos utilizados para induzir o sono, tais como o zaleplon, o zolpidem e o zopiclona)
- Tioridazina (para o tratamento da esquizofrenia) e imipramina (para o tratamento da depressão).

Circadin com alimentos, bebidas e álcool

Tome Circadin depois de ter comido. Não beba álcool antes, durante ou depois de tomar Circadin, uma vez que reduz a eficácia de Circadin.

Gravidez e amamentação

Não tome Circadin se está grávida se pensa estar grávida ou planeia engravidar ou a amamentar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Circadin pode provocar sonolência. No caso de ser afetado, não deve conduzir nem utilizar máquinas. Se sofrer de sonolência contínua, consulte o seu médico.

Circadin contém lactose mono-hidratada.

Circadin contém lactose mono-hidratada. Se o seu médico lhe disse que sofre de intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Circadin

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de um comprimido de Circadin (2 mg) por dia por via oral, depois de comer, 1 a 2 horas antes da hora de deitar. Esta dosagem pode ser mantida durante um máximo de treze semanas. Se não se sentir melhor ou se piorar após 21 dias, tem de consultar um médico.

Deve engolir o comprimido inteiro. Os comprimidos de Circadin não devem ser esmagados nem cortados ao meio.

Se tomar mais Circadin do que deveria

Se, acidentalmente, tiver tomado mais do seu medicamento do que devia, contacte o seu médico ou farmacêutico logo que possível.

Tomar mais do que a dose diária recomendada poderá fazê-lo sentir-se sonolento.

Caso se tenha esquecido de tomar Circadin

Caso se tenha esquecido de tomar um comprimido, tome outro assim que se lembrar, antes de se deitar, ou espere até serem horas de tomar a sua próxima dose e, a partir daí, continue como anteriormente.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Circadin

Não há quaisquer efeitos negativos conhecidos se o tratamento for interrompido ou terminado antecipadamente. Não são conhecidos quaisquer efeitos de privação após a conclusão do tratamento com Circadin.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se sentir algum dos seguintes efeitos secundários graves, pare de tomar o medicamento e contacte **imediatamente** o seu médico:-

Pouco frequentes: (podem afetar 1 em 100 pessoas)

- Dor no peito

Raros: (podem afetar 1 em 1000 pessoas)

- Perda de consciência ou desmaio
- Dor forte no peito devido a angina
- Sentir o bater do coração
- Depressão
- Perturbações visuais
- Visão turva
- Desorientação
- Vertigens (sensação de tonturas ou de “andar à volta”)
- Presença de glóbulos vermelhos na urina
- Número reduzido de glóbulos brancos no sangue
- Plaquetas sanguíneas reduzidas, o que aumenta o risco de hemorragias ou hematomas
- Psoríase

Se sentir um dos seguintes efeitos secundários não graves contacte o seu médico e/ou peça aconselhamento médico:-

Pouco frequentes: (podem afetar 1 em 100 pessoas)

Irritabilidade, nervosismo, agitação, insónia, sonhos anómalos, pesadelos, ansiedade, enxaqueca, dores de cabeça, letargia (cansaço, falta de energia), agitação associada a maior atividade, tonturas cansaço, tensão arterial alta, dor na parte superior do abdómen, indigestão, ulceração da boca, boca seca, alterações na composição sanguínea que poderão causar o amarelecimento da pele ou dos olhos,

inflamação da pele, suores noturnos, comichão, erupção cutânea, pele seca, dor nas extremidades, sintomas de menopausa, sensação de fraqueza, excreção de glucose na urina, excesso de proteínas na urina, função hepática anormal e aumento de peso.

Raros: (podem afetar 1 em 1000 pessoas)

Herpes Zóster (zona), nível elevado de moléculas de gordura no sangue, níveis séricos de cálcio baixos no sangue, níveis séricos de sódio baixos no sangue, alterações de humor, agressividade, agitação, choro, sintomas de stress, despertar muito cedo, aumento da libido (aumento do desejo sexual), humor deprimido, perturbação da memória, perturbação da atenção, estado de sonho, síndrome das pernas inquietas, sono de má qualidade, sensação de formigueiro, aumento da lacrimação (olhos lacrimejantes), tonturas ao levantar ou ao sentar, afrontamentos, refluxo ácido, perturbação do estômago, bolhas na boca, ulceração da língua, desconforto no estômago, vômitos, ruídos intestinais anormais, gases, produção excessiva de saliva, mau hálito, desconforto abdominal, perturbação gástrica, inflamação do revestimento do estômago, eczema, erupção cutânea, dermatite das mãos, erupção cutânea com comichão, doença das unhas, artrite, espasmos musculares, dores no pescoço, câibras noturnas, ereção prolongada que pode ser dolorosa, inflamação da glândula prostática (próstata), fadiga (cansaço), dor, sede, aumento do débito urinário, urinar durante a noite, aumento das enzimas hepáticas, eletrólitos anormais no sangue e testes laboratoriais anormais.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. Como conservar Circadin

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior (EXP). O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Circadin

- A substância ativa é a melatonina. Cada comprimido de libertação prolongada contém 2 mg de melatonina.
- Os outros componentes (excipientes) são copolímero tipo B do metacrilato de amónio, hidrogenofosfato de cálcio di-hidratado, lactose mono-hidratada, sílica (coloidal anidra), talco e estearato de magnésio.

Qual o aspeto de Circadin e conteúdo da embalagem

Circadin 2 mg comprimidos de libertação prolongada está disponível sob a forma de comprimidos biconvexos redondos de cor branca a esbranquiçada. Cada embalagem de comprimidos contém um blister de 20 ou 21 comprimidos, ou alternativamente numa embalagem contendo dois blisters, cada um com 15 comprimidos (embalagem de 30 comprimidos). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Fabricante:

Centros responsáveis pela libertação dos lotes no EEE:

Penn Pharmaceutical Services Ltd
Units 23-24 Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent
NP22 3AA
Reino Unido

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Alemanha

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium
Chaussée de Gand 615 Gentssesteenweg
B-1080 Bruxelles / Brussel / Brüssel
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
Takeda-Belgium@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium
Chaussée de Gand 615 Gentssesteenweg
B-1080 Bruxelles / Brüssel
Belgique / Belgien
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
Takeda-Belgium@takeda.com

България

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Великобритания
e-mail: neurim@neurim.com
Tel: +44 7563543352

Magyarország

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Nagy-Britannia
e-mail: neurim@neurim.com
Tel: +44 7563543352

Česká republika

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Velká Británie
e-mail: neurim@neurim.com
Tel: +44 7563543352

Danmark

Takeda Pharma A/S
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Tlf: +45 46 77 11 11
info@Takeda.dk

Deutschland

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
D-22335 Hamburg
Deutschland
Tel.: +49 (0)40 59101 525
Telefax: +49 (0)40 59101 377

Eesti

Takeda Pharma AS
Jaama 55b
EE-63308 Põlva
Tel: +372 6112 569

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Λεωφ. Κηφισίας 196
152 31 Χαλάνδρι, Αθήνα
Τηλ: +30 210 6729570
gr.info@takeda.com

España

JUSTE S.A.Q.F.
Juan Ignacio Luca de Tena 8
28027 Madrid
Tel: +34 91 7248200
e-mail: medicocientifica@juste.es

Malta

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Ir-Renju Unit
e-mail: neurim@neurim.com
Tel: +44 7563543352

Nederland

Takeda Nederland bv
Jupiterstraat 250
2132 HK Hoofddorp
Tel: +31 23 566 8777
nl.medical.info@takeda.com

Norge

Takeda Nycomed AS
Drammensveien 852
N-1372 Asker
Tlf: +47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Österreich

SANOVA PHARMA GesmbH
Haidestraße 4
1110 Wien
Tel.: +43 (01) 80104-0
Fax: +43 (01) 8042904
e-mail: sanova.pharma@sanova.at

Polska

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Wielka Brytania
e-mail: neurim@neurim.com
Tel: +44 7563543352

Portugal

Italfarmaco, Produtos Farmacêuticos, Lda.
Rua Consiglieri Pedroso, 123
Queluz de Baixo
2730-056 BARCARENA
Portugal
e-mail: geral@itf-farma.pt
Tel. +351 214 342 530

France

BIOCODEX
7 Avenue Gallieni
94150 Gentilly
Tél: +33 (0)1 41 24 30 00
e-mail: webar@biocodex.fr

Ireland

Flynn Pharma Limited
Hertlands House
Primett Road
Stevenage
Hertfordshire SG1 3EE
United Kingdom
Tel: +44 (0) 1438 727822
medinfo@flynnpharma.com

Ísland

Takeda Pharma A/S
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Danmörk
Simi: +45 46 77 11 11
info@takeda.dk

Italia

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Regno Unito
e-mail: neurim@neurim.com
Tel: +44 7563543352

Κύπρος

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Ηνωμένο Βασίλειο
e-mail: neurim@neurim.com
Τηλ: +44 7563543352

România

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Marea Britanie
e-mail: neurim@neurim.com
Tel: +44 7563543352

Slovenija

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Velika Britanija
e-mail: neurim@neurim.com
Tel: +44 7563543352

Slovenská republika

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Veľká Británia
e-mail: neurim@neurim.com
Tel: +44 7563543352

Suomi/Finland

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

Sverige

Takeda Pharma AB
Box 3131
169 03 Solna
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Duntes iela 6
Rīga, LV 1013
Tel: +371 784 0082

United Kingdom

Flynn Pharma Limited
Hertlands House
Primett Road
Stevenage
Hertfordshire SG1 3EE
United Kingdom
Tel: +44 (0) 1438 727822
medinfo@flynnpharma.com

Lietuva

Takeda, UAB
Gynėjų 16
LT-01109 Vilnius
Tel: +370 521 09 070
lt-info@takeda.com

Este folheto foi revisto pela última vez em {mês de AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>