



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN Nº **0986**

05 FEB 2014  
BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016273-11-8 y Disposición Nº 2658/13 del registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. representante en la Argentina de RAD NEURIM PHARMACEUTICALS EEC LTD, solicita la corrección de errores materiales que se habrían deslizado en la Disposición Nº 2658/13 por la cual se autoriza el cambio de excipientes para la especialidad medicinal denominada CIRCADIN / MELATONINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, MELATONINA 2 mg; certificado Nº 55.814.

Que los errores detectados recaen en la omisión de autorización de proyectos de prospectos e Información para el paciente.

Que dicho error material se considera subsanable en los

Handwritten initials and signatures: a circle, 'MS', and a stylized signature.



2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montecitorio

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0986

términos de lo normado por el Artículo 101 del Decreto Nº 1759/72 (T.O. 1991).

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96 se encuentran establecidos en la disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 224 y 225 el Departamento de Evaluación de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros 1.490/92 y 1271/13.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL  
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Rectifíquense los errores materiales detectados en el Anexo de Autorización de Modificaciones de la Disposición Nº 2658/13, para la especialidad medicinal denominada CIRCADIN / MELATONINA; propiedad

Handwritten marks: a circle, a signature, and the number 13.



"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **0986**

de la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. representante en la Argentina de RAD NEURIM PHARMACEUTICALS EEC LTD, según lo detallado en el Anexo de Modificaciones integrante de la presente.

ARTÍCULO 2º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a integrar parte de la disposición y el que deberá agregarse al certificado Nº 55.814, en los términos de la Disposición ANMAT 6.077/97.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de Modificaciones al certificado original y haga entrega de copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente. Cumplido, archívese. PERMANENTEMENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-016273-11-8

DISPOSICION Nº

**0986**

mb

Handwritten initials: a circle and "MB"

Handwritten signature: "HA"  
Dr. CARLOS CHIALE  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.  
3



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0986**, a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.814 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. representante en la Argentina de RAD NEURIM PHARMACEUTICALS EEC LTD la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre del Producto/Genérico: CIRCADIN / MELATONINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, MELATONINA 2 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5932/10, Expediente trámite de autorización 1-0047-0000-002083-09-6.-

| DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR           | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACIÓN AUTORIZADA   |
|--|--------------------------------|---|
| Prospectos e Información para el paciente: | Disposición N° 5932/10.-       | Prospecto de fojas 175 a 210 a desglosar las fojas 175 a 186, Información para el paciente de fojas 211 a 222 a desglosar las fojas 211 a 214.- |

Handwritten marks: a large '2', a signature, and other scribbles.



"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. representante en la Argentina de RAD NEURIM PHARMACEUTICALS EEC LTD Certificado de Autorización N° 55.814 Ciudad de Buenos Aires,.....a los días....., del mes de .....  
**05 FEB 2014**

Expediente N° 1-0047-0000-016273-11-8

DISPOSICION N°

mb

**0986**

Dr. CARLOS CHIALE  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

MB

PROYECTO DE PROSPECTO

CIRCADIN®

MELATONINA

Comprimidos de liberación prolongada.

Venta bajo receta - Industria Alemana / Industria Suiza.

21 comprimidos de liberación prolongada.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene: Melatonina 2 mg;

Excipientes: Estearato de Magnesio 2 mg; Talco 4 mg; Lactosa Monohidrato 80 mg; Copolímero de Metacrilato Amónico Tipo B 40 mg; Metanol c.s.; Silice Coloidal Anhidro 2 mg; Hidrogenofosfato Cálcico 2H<sub>2</sub>O 40 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inductor del sueño. Código ATC: N05CH01. Agonistas de los receptores de la melatonina.

INDICACIONES

CIRCADIN está indicado para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario (DSMIV) en pacientes mayores de 55 años.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

La melatonina es una hormona natural producida por la glándula pineal que está relacionada estructuralmente con la serotonina. Desde el punto de vista fisiológico, la secreción de la melatonina aumenta poco después del anochecer, alcanza su pico máximo entre las 2 y las 4 de la madrugada y disminuye durante la segunda mitad de la noche. La melatonina se asocia al control de los ritmos circadianos y a la adaptación al ciclo de luz-oscuridad. También se asocia a un efecto hipnótico y a una mayor propensión del sueño.

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.  
DIEGO BERNARDINI RIVEIRA  
Presidente

JOSE LUIS CAMBIASO  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 10.559 - M.P. 11.901

### Mecanismo de acción

Se cree que la actividad de la melatonina en los receptores MT1, MT2 y MT3 contribuye a sus propiedades estimulantes del sueño, ya que dichos receptores (sobre todos los MT1 y MT2) intervienen en la regulación del ritmo circadiano y del sueño.

### Eficacia clínica

En ensayos clínicos, en los que pacientes que sufrían insomnio primario recibieron CIRCADIN 2 mg todas las noches durante 3 semanas, se obtuvieron beneficios en la latencia del sueño (determinada de forma objetiva y subjetiva) en la calidad subjetiva del sueño y la funcionalidad diurna (sueño reparador), en los pacientes tratados con melatonina en comparación con los que recibieron placebo, sin que hubiera afectación del estado de vigilia durante el día.

En un estudio polisomnográfico (PSG) con un período de preinclusión de 2 semanas (ciego sencillo con placebo) seguido de un período de tratamiento de 3 semanas (diseño doble ciego de grupos paralelos controlado con placebo) y un período de retirada de 3 semanas, la latencia del sueño (LS) se acortó en 9 minutos en comparación con placebo. No hubo modificaciones de la estructura del sueño ni efecto sobre la duración del sueño REM debidas a CIRCADIN. No se observaron alteraciones del funcionalismo diurno con CIRCADIN 2 mg.

En un estudio con pacientes ambulatorios con un período preinclusión basal con placebo de dos semanas, un período aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos de tres semanas y un período de retirada de dos semanas, la proporción de pacientes que mostraron una mejoría de importancia clínica de la calidad del sueño y de la vigilancia matutina fue del 47% con CIRCADIN frente al 27% con placebo. Además, la calidad del sueño y la vigilancia matutina mejoraron significativamente con CIRCADIN en comparación con placebo. Las variables del sueño recuperaron gradualmente los valores basales si rebote, sin aumento de reacciones adversas y sin aumento de los síntomas de privación.

En un segundo estudio con pacientes ambulatorios con un período de preinclusión basal con placebo de dos semanas y un periodo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos de tres semanas, la proporción de pacientes que mostraron una mejoría de importancia clínica de la calidad del sueño y de la vigilancia matutina fue del 26% con CIRCADIN frente al 15% con placebo. Los pacientes asignados a CIRCADIN manifestaron una latencia del sueño de 24,3 minutos, frente a 12,9 minutos en el grupo de

ROSA LUIS...  
ANDRÉS RIVEIRA  
Presidente

JOSE LUIS CAMBIOSO  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 10.559 - M.P. 11.901

MS

placebo. Además, la calidad del sueño notificada por los pacientes, el número de veces que se despertaron y la vigilancia matutina mejoraron significativamente con CIRCADIN en comparación con placebo. La calidad de vida mejoró significativamente con CIRCADIN 2 mg en comparación con placebo.

### Farmacocinética

#### Absorción

La absorción de la melatonina ingerida es completa en los adultos y puede disminuir hasta en un 50% en los ancianos. La cinética de la melatonina es lineal en un intervalo de 2 a 8 mg.

La biodisponibilidad es del 15% aproximadamente. Existe un efecto significativo de primer peso y se estima que el metabolismo de primer paso es del 85%. El  $T_{m\acute{a}x}$  se alcanza en 3 horas en estado prandial. Los alimentos afectan a la velocidad de absorción de la melatonina y  $C_{m\acute{a}x}$  tras la administración oral de CIRCADIN 2 mg. La presencia de alimentos retrasó la absorción de la melatonina, lo que dio lugar a una concentración plasmática más tardía ( $T_{m\acute{a}x} = 3,0$  h frente a  $T_{m\acute{a}x} = 0,75$  h) y a una concentración plasmática más baja en estado prandial ( $C_{m\acute{a}x} = 1,020$  frente a  $C_{m\acute{a}x} = 1,176$  pg/ml).


#### Distribución

La unión de la melatonina a las proteínas plasmáticas *in vitro* es aproximadamente del 60%. CIRCADIN se une principalmente a la albúmina, a la glucoproteína ácida alfa, y a las lipoproteínas de alta densidad.

#### Biotransformación

Los datos experimentales indican que las insoenzimas CYP1A1, CYP1A2 y posiblemente CYP2C19 del sistema del citocromo P450 participan en el metabolismo de la melatonina. El metabolito principal es la 6-sulfatoxi-melatonina (6-S-MT), que es inactivo. El lugar de biotransformación es el hígado. La excreción del metabolito es completa en las 12 horas siguientes a la ingestión.

  
LABORATORIO ECZANE FARMACIA S.A.  
DIEGO FERNANDEZ RIVEÑA  
Presidente

  
JOSE LUIS CAMBIASSO  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 10.559 - M.P. 11.901



### Eliminación

Las semivida terminal ( $T_{1/2}$ ) es de 3,5-4 horas. La eliminación tiene lugar por excreción renal de los metabolitos, el 89% en forma de conjugados sulfatados y glucurónicos de la 6-hidroximelatonina y el 2% en forma de melatonina (fármaco inalterado).

### Sexo

En las mujeres, se ha observado un aumento del valor de  $C_{m\acute{a}x}$  de 3 a 4 veces en comparación con los varones. También se ha advertido una variabilidad de cinco veces en el valor de  $C_{m\acute{a}x}$  entre distintas personas del mismo sexo.

Sin embargo, no se encontraron diferencias farmacodinámicas entre varones y mujeres, pese a las variaciones en las concentraciones sanguíneas.

### Poblaciones especiales

#### Ancianos

Se sabe que el metabolismo de la melatonina disminuye con la edad. Dentro de cierto intervalo de dosis, se han documentado valores de AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  más altos en sujetos mayores que en sujetos jóvenes, lo que refleja el menor metabolismo de la melatonina en los ancianos. Los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  son del orden de 500 pg/ml en adultos (18-45 años), frente a 1.200 pg/ml en ancianos (55-69); los valores de AUC son de unos 3.000 pg\*h/ml en adultos, frente a 5.000 pg\*h/ml en ancianos.

#### Insuficiencia renal

Los datos proporcionados por el laboratorio indican que no se produce acumulación de melatonina después de su administración repetida. Esta observación es compatible con la breve semivida de la melatonina en el ser humano.

Las concentraciones determinadas en la sangre de los pacientes a las 23.00 (2 horas después de la administración) después de 1 y 3 semanas de administración diaria fueron de  $411,4 \pm 56,5$  y de  $432,00 \pm 83,2$  pg/ml, respectivamente, similares a las observadas en voluntarios sanos después de una sola dosis de CIRCADIN 2 mg.

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.  
DIEGO FERRAZ RIVEIRA  
Presidente

JOSE LUIS CAMBIASO  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 10.559 - M.P. 11.901

### Insuficiencia hepática

El metabolismo de la melatonina tiene lugar sobre todo en el hígado y, por lo tanto, la insuficiencia hepática determina concentraciones endógenas de melatonina más elevadas.

Las concentraciones plasmáticas de melatonina en casos de cirrosis se elevaron significativamente durante el horario diurno. Los pacientes presentaron una excreción total de 6-sulfatoximelatonina significativamente menor que los controles.

### POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Los comprimidos deben tragarse enteros. La dosis recomendada es 2 mg una vez al día, 1- 2 horas antes de acostarse y después de haber ingerido algún alimento. Esta dosis puede prolongarse hasta 13 semanas.

### Uso en niños

CIRCADIN no está recomendado para uso en niños ni adolescentes menores de 18 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

### Insuficiencia renal

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de la melatonina. La administración de melatonina a estos pacientes debe hacerse con precaución.

### Insuficiencia hepática

No hay experiencia de uso de CIRCADIN en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos publicados muestran un notable aumento de la concentración de melatonina endógena en las horas diurnas debido al menor aclaramiento en los pacientes con insuficiencia hepática. Por tanto, no se recomienda CIRCADIN en pacientes con insuficiencia hepática.

LABORATORIO Eczane PHARMA S.A.  
DIEGO FERNANDEZ RIVEIRA  
Presidente

JOSE LUIS CAMBIASO  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 10.559 - M.P. 11.901

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

CIRCADIN puede causar somnolencia, por lo que el producto debe utilizarse con precaución si existe la posibilidad de que los efectos de la somnolencia se asocien a un riesgo para la seguridad.

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de CIRCADIN en sujetos con enfermedades autoinmunes. Por tanto, no se recomienda CIRCADIN en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Los pacientes que presenten intolerancia hereditaria a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

- Se ha observado que la melatonina induce el CYP3A *in vitro* a concentraciones superiores a la terapéutica. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. La inducción, si se produce, podría provocar la reducción de las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos administrados de forma concomitante.
- La melatonina no induce las enzimas del CYP1A *in vitro* a concentraciones superiores a la terapéutica. Por tanto, es probable que las interacciones entre la melatonina y otros principios activos, como consecuencia del efecto que ejerce aquella sobre las enzimas del CYP1A, no sean relevantes.
- El metabolismo de la melatonina está mediado fundamentalmente con enzimas del CYP1A. Por tanto, pueden producirse interacciones entre la melatonina y otros principios activos como consecuencia de su efecto sobre el CYP1A.
- Hay que extremar la precaución en los pacientes en tratamiento con fluvoxamina dado que incrementa las concentraciones de melatonina

LABORATORIO ECZONA PHARMA S.A.  
DIEGO FERRELLI DE RIVEIRA  
Presidente

JOSE LUIS CAMBIASO  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 10.559 - M.P. 11.901

(multiplica por 17 el valor de AUC y por 12 el de C<sub>máx</sub>) al inhibir su metabolismo por medio de las isoenzimas CYP1A2 y CYP2C19 del citocromo P450 (CYP). Esta combinación debe evitarse.

- Debe utilizarse con precaución en pacientes en tratamiento con 5- u 8-metoxipsoraleno (5 y 8-MOP) ya que aumenta la concentración de melatonina al inhibir su metabolismo.
- Debe utilizarse con precaución en pacientes con tratados con cimetidina, un inhibidor del CYP2D, que aumenta la concentración plasmática de melatonina por inhibir su metabolismo.
- El consumo de tabaco puede reducir la concentración de melatonina debido a la inducción del CYP1A2.
- Debe utilizarse con precaución en pacientes tratados con estrógenos (por ejemplo, hormonas anticonceptivas o de sustitución) ya que aumentan la concentración de melatonina inhibiendo su metabolismo por parte de los sistemas CYP1A1 y CYP1A2.
- Los inhibidores del CYP1A2, como las quinolonas, pueden provocar aumento de la exposición a la melatonina.
- Los inductores del CYP1A2, como la carbamazepina o la rifampicina, pueden reducir la concentración plasmática de melatonina.
- Hay abundantes datos bibliográficos sobre el efecto de los agonistas y antagonistas adrenérgicos, los agonistas y antagonistas opiáceos, los antidepresivos, los inhibidores de las prostaglandinas, las benzodiazepinas, el triptófano y el alcohol sobre la concentración endógena de melatonina.
- No se ha estudiado si estos principios activos interfieren o no con los efectos dinámicos o cinéticos de CIRCADIN o viceversa.

LABORATORIO ECZANE FARMACEUTICA S.A.  
DIEGO FERNANDEZ RIVEIRA  
Presidente

JOSE LUIS CAMBIASO  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 10.559 - M.P. 11.901

### Interacciones farmacodinámicas

- No debe ingerirse alcohol junto con CIRCADIN, ya que reduce la eficacia del medicamento en el sueño.
- CIRCADIN puede potenciar las propiedades sedantes de las benzodicepinas y de los hipnóticos no benzodicepínicos, tales como el zalepion, el zolpidem y la zopiclona. En un ensayo clínico, se obtuvieron indicios claros de una interacción farmacodinámica transitoria entre CIRCADIN y zolpidem una hora después de su administración conjunta.
- La administración concomitante causó una mayor interacción de la atención, la memoria y la coordinación, en comparación con el zolpidem en monoterapia.
- En varios estudios se ha administrado CIRCADIN conjuntamente con tioridazina e imipramina, principios activos que afectan al sistema nervioso central. No se observaron interacciones farmacocinéticas de importancia clínica en ningún caso. Sin embargo, la administración conjunta de CIRCADIN aumentó la sensación de tranquilidad y la dificultad para realizar tareas en comparación con la imipramina en monoterapia, e incrementó la sensación de "confusión mental" en comparación con la tioridazina en monoterapia.

### Embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo para la melatonina.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Dada la ausencia de datos clínicos, no se recomienda el uso en embarazadas ni en mujeres que tienen intención de quedarse embarazadas.

Se ha detectado melatonina endógena en la leche materna humana, por lo que es probable que la melatonina exógena se excrete en la leche humana. Se han obtenido datos en modelos animales, incluidos roedores, ovinos, bovinos y primates, que indican que la melatonina pasa al feto a través de la placenta o se excreta en leche.

Por tanto, la lactancia no se recomienda en mujeres sometidas a tratamiento con melatonina.

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.  
DIEGO RIBEIRO RIBEIRA  
Presidente

JOSE LUIS CAMBIASO  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 10.560 - M.P. 11.901

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de CIRCADIN sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. CIRCADIN puede causar somnolencia, por lo que el producto debe usarse con precaución si los efectos de somnolencia se pueden asociar a un riesgo para la seguridad.

REACCIONES ADVERSAS

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en ensayos clínicos, definidas como posible, probable o definitivamente relacionadas con el tratamiento. Un total del 6,9% de los sujetos tratados con CIRCADIN notificaron una reacción adversa, frente al 5,9% de los que recibieron placebo.

Aquí solo se han recogido las reacciones adversas observadas en los sujetos con una frecuencia igual o mayor que con placebo.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.


Muy comunes ( $\geq 1/10$ ); Comunes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Poco común ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); Muy raros ( $< 1/10.000$ ), No se sabe (no pueden establecerse de los datos disponibles).-----

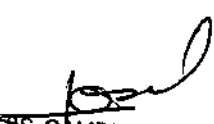
| Sistema Orgánico                              | Muy Común | Común | Poco Común   | Raro  |
|---|-----------|-------|--|---|
| Infecciones e Infestaciones                   |           |       |  | Herpes zoster.  |
| Desórdenes del sistema linfático y sanguíneo. |           |       |  | Leucopenia, Trombocitopenia.  |
| Desórdenes cardíacos.                         |           |       |  | Angina de pecho, Palpitaciones.   |
| Desórdenes nutricionales y del metabolismo.   |           |       |  | Hiper- trigliceridemia, Hipocalemia, Hiponatremia.  |
| Desórdenes psiquiátricos.                     |           |       | Irritabilidad, Nerviosismo, Intranquilidad, Insomnio, Sueño anormal, Ansiedad. | Alteración del humor, Agresión, Agitación, Llanto, Síntomas de Stress, Desorientación, Despertar temprano, Aumento de la libido, Depresión. |
| Desórdenes del Sistema Nervioso.              |           |       | Migraña, Letargo, Hiperactividad Psicomotora, Mareos, Somnolencia.             | Síncope, Deterioro de la memoria, Trastornos en la atención, Somnolencia, Cansancio en las Piernas, Mala Calidad del Sueño, Parestesia      |

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.  
DIEGO VIANEY RIVEIRA  
Presidente

JOSE LUIS CANSIASSO  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 10.559 - M.P. 11.901

|   |  |  |  |   |
|---|--|--|--|---|
| Desórdenes oculares.  |  |  |  | Reducción de la agudeza visual,<br>Visión borrosa,<br>Lagrimeo.   |
| Desórdenes del Oído y del laberinto.                            |  |  |  | Vértigo posicional,<br>Vértigo.   |
| Desórdenes vasculares.  |  |  | Hipertensión.  | Sofocación.   |
| Desórdenes gastrointestinales                                   |  |  | Dolor abdominal,<br>Dispepsia,<br>Úlcera en la boca,<br>Boca seca.   | Reflujo gastroesofágico,<br>Desorden gastrointestinal,<br>Ampollas en la mucosa oral,<br>Ulceración de la lengua,<br>Vómitos,<br>Borborismos,<br>Flatulencia,<br>Sialorrea,<br>Halitosis,<br>Malestar abdominal,<br>Gastritis |
| Desórdenes hepatobiliares.                                      |  |  | Hiperbilirrubinemia  |   |
| Desórdenes del tejido subcutáneo y de la piel.                  |  |  | Dermatitis,<br>Sudores nocturnos,<br>Prurito,<br>Rash,<br>Piel Seca. | Eczema,<br>Eritema,<br>Dermatitis en las manos,<br>Psoriasis,<br>Rash,<br>Deterioro de las uñas.  |
| Desórdenes del Tejido Conectivo y Músculo-esqueléticos.         |  |  | Dolor en las extremidades.   | Artritis,<br>Espasmos musculares,<br>Dolor de cuello,<br>Calambres.   |
| Desórdenes Mamarios y del Sistema Reproductivo.                 |  |  | Síntomas de la menopausia.   | Priapismo,<br>Prostatitis.  |
| Condiciones del Sitio de Administración y Desórdenes Generales. |  |  | Astenia,<br>Dolor de pecho.  | Fatiga,<br>Dolor,<br>Sed.   |
| Desórdenes Urinarios y Renales.                                 |  |  | Glucosuria,<br>Proteinuria.  | Poliuria,<br>Hematuria,<br>Nicturia.  |
| Investigaciones.  |  |  | Pruebas anormales de la función hepática, Aumento de peso.           | Aumento de las enzimas hepáticas,<br>Niveles anormales de electrolitos en sangre,<br>pruebas de laboratorio anormales.  |

  
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.  
DIEGO FERNANDEZ RIVEIRA  
Presidente

  
JOSE LUIS CAMBIASO  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 10.559 - M.P. 11.901

13

### SOBREDOSIS

No se han notificado casos de sobredosis. CIRCADIN se ha administrado en dosis diarias de 5 mg en ensayos clínicos durante 12 meses, sin que cambiara significativamente la naturaleza de las reacciones adversas notificadas.

Se ha descrito en la bibliografía la administración de dosis diarias de hasta 300 mg de melatonina sin que se hayan notificado reacciones adversas de importancia clínica.

En caso de sobredosis, cabe esperar somnolencia. Se prevé que el aclaramiento del principio activo se produzca en las 12 horas siguientes a su ingestión. No se precisa tratamiento especial.

En caso de sobredosificación consultar con los Centros de Intoxicación.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648/4658-7777.

### PRESENTACION

Envases conteniendo 21 comprimidos de liberación prolongada.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante cualquier duda consulte con su médico y/o con su farmacéutico.

### FORMA DE CONSERVACION

No conservar a temperatura superior a 25° C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud

Certificado N° 55.814.

Elaborado en Catalent Germany Schorndorf GmbH – Steinbeisstrasse 2 – D-73614 Schorndorf – Alemania.

SwissCo Servics AG – Pharma and Food Supplements – Bahnhofstrasse, 14- CHE-4334 Sissein – Suiza.

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.  
DIEGO FERNANDEZ RIVEIRA  
Presidente

JOSE LUIS CAMBIASO  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 10.559 - M.P. 11.901



Importado por ECZANE PHARMA S.A. - Laprida 43 - Avellaneda - Pcia. de Buenos Aires bajo licencia de RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited.

Director Técnico: Farmacéutico Jose Luis Cambiaso.

*Fecha de última revisión:*

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.  
Dn. GO F. RIBEIRA  
Presidente

JOSE LUIS CAMBIASO  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 10.569 - M.P. 11.901

PROYECTO DE PROSPECTO  
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CIRCADIN®

MELATONINA 2 MG

Comprimidos de liberación prolongada.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Circadin y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Circadin
3. Cómo tomar Circadin
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Circadin

**1. QUE ES CIRCADIN Y PARA QUE SE UTILIZA**

El principio activo de Circadin es la melatonina y pertenece a un grupo de hormonas naturales producidas por el organismo. Circadin se utiliza en monoterapia para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario (dificultad para conciliar el sueño o para permanecer dormido o mala calidad del sueño durante al menos un mes) caracterizado por un sueño de mala calidad en pacientes mayores de 55 años.

**2. ANTES DE TOMAR CIRCADIN**

**No tome Circadin**

- si es alérgico (hipersensible) a la melatonina o a cualquiera de los demás componentes de Circadin.

**Tenga especial cuidado con Circadin**

- si es probable que la somnolencia se asocie a un riesgo para su seguridad;
- si padece algún problema de hígado;
- si padece algún problema de riñón;
- si padece una enfermedad autoinmune (el organismo es "atacado" por su propio sistema inmunitario).

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.  
RUBÉN GO... ASISTENTE

JOSE LUIS GAMBIASO  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 10.559 - M.P. 11.981

### Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, ANTES de empezar el tratamiento, pues pueden afectar a la actividad de Circadin. Estos medicamentos incluyen los hipnóticos y tranquilizantes (p. ej., benzodicepinas), la fluvoxamina, la tioridazina y la imipramina (usados para tratar la depresión o los problemas psiquiátricos), estrógenos (usados como anticonceptivos o en la terapia de sustitución hormonal), la cimetidina, las quinolonas, la carbamazepina, la rifampicina, los psoralenos (usados para tratar problemas de la piel, como la psoriasis), los agonistas y antagonistas adrenérgicos, los agonistas y antagonistas opiáceos, los inhibidores de las prostaglandinas, el triptófano y el alcohol.  
El consumo de tabaco puede reducir la concentración de melatonina.

### Toma de Circadin con los alimentos y bebidas

Tome Circadin después de haber ingerido algún alimento. No beba alcohol ni antes ni después de tomar Circadin ni durante su administración.

### Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.  
No se recomienda que tome Circadin si está embarazada o si cree que pudiera estarlo. No se recomienda que tome Circadin durante la lactancia.

### Conducción y uso de maquinas

Circadin puede causar somnolencia. En ese caso, no debe conducir ni manejar máquinas. Consulte a su médico si sufre somnolencia continua.

### Información importante sobre algunos de los componentes de Circadin

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 80 mg de lactosa monohidrato. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### 3. COMO TOMAR CIRCADIN

Siga exactamente las instrucciones de administración de Circadin indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico. La dosis normal es 1 comprimido de Circadin al día, tomado por vía oral después de haber ingerido algún alimento, 1 ó 2 horas antes de acostarse. Esta dosis puede prolongarse durante trece semanas como máximo. Debe tragar el comprimido entero. Los comprimidos de Circadin no deben machacarse ni partirse por la mitad.

### Si toma más Circadin del que debiera

Si accidentalmente toma más medicamento del que debiera, acuda cuanto antes a su médico o farmacéutico. Tomar una dosis superior a la recomendada para cada día puede provocar somnolencia.

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.  
DIEGO FERRELLI RIBEIRA  
Presidente

JOSE LUIS GONZALEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 10.559 - M.P. 11.901

En caso de sobredosificación consultar con los Centros de Intoxicación.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - Tel: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas - Tel: (011) 4654-6648/4658-7777.

### Si olvidó tomar Circadin

Si olvida tomar el comprimido, tómelo en cuanto se acuerde, antes de acostarse, o bien espere hasta la siguiente toma y después continúe como antes.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### Si interrumpe el tratamiento con Circadin

La interrupción o terminación prematura del tratamiento no provoca ningún efecto nocivo conocido. El uso de Circadin no provoca efectos de abstinencia tras la finalización del tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

## 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Circadin puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los siguientes efectos se consideran poco frecuentes (afectan al menos 1 de cada 1.000 pacientes):

Irritabilidad, nerviosismo, inquietud, insomnio, sueño anormal, ansiedad, migraña, letargia, hiperactividad psicomotriz (inquietud asociada con aumento de la actividad), mareos, somnolencia (agotamiento), presión sanguínea alta, dolor abdominal, indigestión, formación de úlceras en la boca, sequedad de boca, hiperbilirrubinemia (alteración de la composición de la sangre que puede provocar la aparición de una tonalidad amarillenta en la piel o en los ojos - ictericia), inflamación de la piel (dermatitis), sudoración nocturna, prurito (picor), erupción de la piel, piel seca, dolor en las extremidades, síntomas menopáusicos, astenia (sensación de debilidad), dolor torácico, excreción de glucosa en la orina, exceso de proteínas en la orina, funcionamiento anormal del hígado y aumento de peso.

Los siguientes efectos se consideran raros (suelen afectar al menos 1 de cada 10.000 pacientes):

Herpes zoster, disminución del número de glóbulos blancos en la sangre, disminución del número de plaquetas en la sangre, aumento de la concentración de moléculas de grasa en la sangre, dolor torácico intenso debido a la angina, percepción de los latidos del corazón (palpitaciones), concentración reducida de calcio en la sangre, concentración reducida de sodio en la sangre, alteración del estado de ánimo, agresividad, agitación, llanto, síntomas de estrés, desorientación, despertar de madrugada, aumento de la libido (aumento del deseo sexual), depresión, pérdida del conocimiento o desmayo, deterioro de la memoria, alteración de la atención, estado de ensoñación, síndrome de las piernas inquietas, mala calidad del

LAPROFARM ECZANE PHARMA S.A.  
DIEGO FERNANDEZ RIVEIRA  
Gerente

JOSE LUIS CAMBIASSO  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 10.559 - M.P. 11.981

sueño, sensación de pinchazos (parestesia), reducción de la agudeza visual, visión borrosa, lagrimeo, mareos al ponerse de pie o al sentarse, vértigo, sofocación, reflujo gastroesofágico, alteraciones digestivas, ulceración de la boca, ulceración de la lengua, malestar digestivo, vómitos, ruidos intestinales anómalos, flatulencia (gases), sialorrea (producción excesiva de saliva), halitosis (mal aliento), malestar abdominal, trastornos estomacales, inflamación de la mucosa del estómago, eczema, eritema (enrojecimiento de la piel), dermatitis en las manos, psoriasis, exantema pruriginoso (enrojecimiento y picor de la piel), alteraciones de las uñas, espasmos musculares, dolor de cuello, calambres nocturnos, priapismo (aumento de la duración de la erección), inflamación de la próstata, cansancio, dolor, sed, aumento del volumen de orina, presencia de glóbulos rojos en la orina, deseo de orinar por la noche, aumento de las enzimas hepáticas, anomalías de los electrolitos de la sangre y anomalías de los análisis de laboratorio.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **5. CONSERVACION DE CIRCADIN**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Circadin después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

#### PRESENTACION

Envases conteniendo 21 comprimidos de liberación prolongada.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud

Certificado N° 55.814.

Elaborado en Catalent Germany Schorndorf GmbH – Steinbeisstrasse 2 – D-73614 Schondorf – Alemania.

SwissCo Servics AG – Pharma and Food Supplements – Bahnhofstrasse, 14- CHE-4334 Sissein – Suiza.

Director Técnico: Farmacéutico José Luis Cambiaso.

Fecha de última revisión:

M3

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.  
DIEGO FERNANDEZ RIVEIRA  
Presidente

JOSE LUIS CAMBIASO  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 10.589 - M.P. 11.001