circadin®

Melatonina de Libertação Prolongada

Melatonina de libertação prolongada (**Circadin®**):

guia para a sua utilização como terapêutica da insónia primária

O conteúdo deste documento não pode ser reproduzido, nem transmitido por nenhum processo electrónico ou mecânico, incluindo fotocópia e gravação magnética, nem registado por nenhum sistema de recuperação de informação, em nenhuma forma, nem por nenhum meio, sem autorização prévia do Italfarmaco, Produtos Farmacêuticos, Lda.

GRUPO ITALFARMACO

A PENSAR EM SI

ÍNDICE

GERAL

1 - O que é o **Circadin®**? 1
2 - Como é que a melatonina de libertação prolongada ajuda a dormir? 1
3 - Quais são os principais benefícios para os profissionais de saúde em prescrever **Circadin®**? 1
4 - Porque é que o **Circadin®** é um medicamento sujeito a receita médica? 3
Porque é que o **Circadin®** não está disponível como suplemento alimentar, enquanto outras melatoninas são dispensadas até via internet?..3
5 - Como é recomendado tomar o **Circadin®**? 3

RELEVÂNCIA CLÍNICA

6 - Pode o **Circadin®** ser prescrito a doentes com menos de 55 anos? 4
7 - Quanto tempo demora o doente a adormecer com o **Circadin®**? 4
8 - Se o zolpidem é eficaz na latência do sono como o **Circadin®**, porque usar o **Circadin®**? 4
9 - Se o doente estiver satisfeito com a benzodiazepina, porque deverá mudar para **Circadin®**? 5
10 - Qual é a duração do tratamento mais longo com **Circadin®** num estudo clínico? 6

SEGURANÇA

11 - Quais são os riscos associados à administração de **Circadin®**? 7

12 - O **Circadin®** está contra-indicado em algum tipo de doentes? 7

13 - Pode o **Circadin®** ser administrado em doentes com insuficiência renal ou hepática? 7

14 - O **Circadin®** pode ser administrado em doentes diabéticos? 8

15 - Podem as crianças tomar **Circadin®**? 8

16 - O que acontece se o **Circadin®** for tomado de manhã? 9

17 - O que acontecerá quando terminar o tempo de tratamento com **Circadin®**? Voltará o doente a ter insónia? 9

18 - Poderá o **Circadin®** ser tomado por períodos longos de tempo? 10

19 - É o **Circadin®** seguro em idosos? 10

20 - É normal sonhar com o **Circadin®**? 10

21 - Qual é a dose ideal de **Circadin®**? 10

22 - O que acontece se o doente tomar uma dose superior a 2 mg de **Circadin®**? 11

23 - É a formulação de libertação prolongada realmente necessária? 11
E em comparação com a melatonina de libertação imediata? 11

GERAL

1 - O que é o Circadin®?

Circadin® 2 mg é uma formulação de libertação prolongada de grau mais elevado de melatonina pura (o mecanismo de libertação prolongada de **Circadin®** deve-se a uma matriz de polímero), indicada para a insónia primária caracterizada por um sono de má qualidade em doentes com 55 anos ou mais.
A melatonina no **Circadin®** é uma molécula sintética e 100% igual à molécula de melatonina humana (N-acetil-5-metoxitriptamina).

2 - Como é que a melatonina de libertação prolongada ajuda a dormir?

A melatonina é uma neuro hormona libertada pela glândula pineal durante a noite[1,2,3].
É a "escuridão" que transmite o sinal para a produção de melatonina, associado à sensação de sonolência e que regula o ciclo sono-vigília[1,2,3,4]. Os níveis de melatonina são individuais e podem variar, contudo, verificou-se que as pessoas saudáveis que sofrem de insónia, frequentemente têm baixos níveis de melatonina e a terapia com melatonina pode melhorar os sintomas da insónia[5].

Circadin® é uma melatonina de libertação prolongada que aumenta a melatonina endógena do corpo durante a noite, facilitando a sensação de sonolência e a capacidade de adormecer, bem como a manutenção do sono, melhorando, desta forma, a qualidade do sono e o funcionamento diurno.

3 - Quais são os principais benefícios para os profissionais de saúde em prescrever Circadin®?

O sono não tratado acarreta um risco para a saúde do doente. Dificuldades do sono são associadas, por exemplo, ao aumento do risco de cansaço, depressão, ansiedade e morbilidade física[6,7]. No entanto, o tratamento é difícil devido aos inconvenientes com os hipnóticos típicos. Em primeiro lugar, devido ao facto dos hipnóticos disponíveis terem sido desenvolvidos e aprovados com o foco na sua

capacidade para melhorar a quantidade de sono, raramente melhorar a qualidade do sono e o funcionamento durante o dia. Em segundo lugar, os hipnóticos típicos muitas vezes causam sérios efeitos colaterais relacionados com o funcionamento diurno - perda de memória, déficits cognitivos, quedas e acidentes[8]. Para além disso, estes medicamentos têm um elevado risco de dependência e habituação. Isto significa que a relação risco-benefício das actuais terapias é baixa, especialmente na população idosa vulnerável e com um elevado risco de sofrer de problemas de sono[8]. Os médicos são muitas vezes relutantes em prescrever um hipnótico e os doentes são igualmente relutantes em tomá-los.

Os hipnóticos típicos estão indicados apenas para tratamentos com duração máxima de 2 a 4 semanas[16]. A Insónia é geralmente uma doença crónica pelo que, existe uma necessidade de prescrever um medicamento que possa ser administrado de forma segura durante um longo período de tempo.

Ao contrário dos antigos tratamentos comuns hipnóticos sedativos, o **Circadin®** favorece um sono de boa qualidade, natural para os doentes, sendo um tratamento eficaz e seguro para os seus problemas de sono. A formulação de **Circadin®** imita o perfil da melatonina endógena por libertação gradual de melatonina ao longo de 8-10 horas, o que resulta num sono retemperador.

Os doentes sentem uma melhoria na qualidade de sono e do funcionamento diurno, sem sonolência durante o dia, experimentada após o uso dos antigos tratamentos comuns hipnóticos sedativos. O **Circadin®** não é um depressor do SNC e não se liga aos receptores GABA, que estão associados aos efeitos: ansiolítico, miorrelaxante e amnésico. O **Circadin®** é um medicamento seguro e eficaz que melhora a qualidade do sono, funcionamento diurno, diminui o tempo de adormecer, sem o risco de efeitos de abstinência, insónia rebound e de dependência.

Circadin® pode ser prescrito para um tratamento de 13 semanas. Devido ao seu perfil de eficácia e segurança, a Associação Britânica de Psicofarmacologia, num consenso sobre o tratamento baseado em evidência da insónia e distúrbios do ritmo circadiano, recomendou o **Circadin®** como tratamento de

primeira linha para doentes com insónia com 55 anos ou mais[19].

4 - Porque é que o Circadin® é um medicamento sujeito a receita médica?
Porque é que o Circadin® não está disponível como suplemento alimentar, enquanto outras melatoninas são dispensadas até via internet?

O **Circadin®** pertence a uma nova classe de agentes de melatonina (libertação prolongada), que foi aprovada pelas autoridades reguladoras, como a EMA (European Medicines Agency), TGA (Therapeutic Goods Administration), Swissmedic, etc. O **Circadin®** sofreu avaliações toxicológicas pré-clínicas, tem uma caracterização farmacêutica bem definida, é fabricado de acordo com as BPF (anglais Good Manufacturing Practices) e foi testado na fase I, II e III de Ensaios clínicos onde foi estudado para ser eficaz e seguro na indicação[12].
A melatonina disponível em ervanárias e nas farmácias como OTC, é uma melatonina de libertação imediata. Como não existe legislação internacional adequada no que diz respeito à produção e fabricação destes produtos, estas não foram testadas adequadamente, a sua segurança não é monitorizada e o consumidor não tem garantia dos seus conteúdos. A qualidade destas formulações de melatonina não é conhecida e não se sabe se são produzidas em conformidade com o GMP (Good Manufacturing Practices), além destas formulações nunca terem sido testadas em ensaios clínicos controlados e, consequentemente, não foi avaliada nem aprovada por nenhuma agência reguladora em todo o mundo, incluindo a EMA. Assim, o **Circadin®** é um medicamento sujeito a receita médica e a única melatonina aprovada pela EMA.

5 - Como é recomendado tomar o Circadin®?

A recomendação de acordo com o RCM é:
"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"[1].
Se o **Circadin®** for ingerido com o estômago vazio, terá uma absorção um pouco mais rápida.

RELEVÂNCIA CLÍNICA

6 - Pode o Circadin® ser prescrito a doentes com menos de 55 anos?

O **Circadin®** funciona através do aumento dos níveis de melatonina no organismo[1]. Conforme dados clínicos, há uma diminuição geral da produção de melatonina com a idade [20,21,22] e um aumento da prevalência da insónia. Observou-se uma diminuição significativa de melatonina em pessoas com 55 anos ou mais. Como existem variações inter-individuais dos níveis "normais" de melatonina fisiológica, os jovens adultos com insónia podem beneficiar com a toma de **Circadin®**. Em 2010-2011 dois novos artigos publicados demonstraram a eficácia e segurança do **Circadin®** em doentes com idades entre os 18 - 80 anos[11,34]. Um estudo publicado em 2011 suporta a eficácia e a segurança do **Circadin®** em doentes com insónia primária entre os 20-80 anos de idade por um período de 6 e 12 meses de tratamento contínuo. A interrupção de **Circadin®**, mesmo ao fim de 12 meses, não foi associada a efeitos adversos, nem à supressão da produção de melatonina endógena[15]. Será o médico a decidir, em consulta com o doente, o benefício de administrar o **Circadin®** em jovens adultos que sofram de insónia.

7 - Quanto tempo demora o doente a adormecer com o Circadin®?

O **Circadin®** diminui a latência do sono (tempo de adormecer)[35]. Ainda que o efeito na latência do sono do **Circadin®** seja comparável à do Zolpidem[24], o **Circadin®** não deve ser considerado um hipnótico no sentido tradicional, uma vez que não se trata de um depressor do SNC e não actua nos mesmos receptores.
O **Circadin®** não deve ser utilizado "S.O.S", mas durante um período de 3 a 13 semanas[1].

8 - Se o zolpidem é eficaz na latência do sono como o Circadin®, porque usar o Circadin®?

Ao contrário dos antigos tratamentos comuns hipnóticos/sedativos, o **Circadin®** melhora a qualidade do sono natural dos doentes, oferecendo um

tratamento eficaz e seguro para os seus problemas de sono. A Formulação do **Circadin®** patenteada, imita o perfil da melatonina endógena por libertação gradual da melatonina ao longo de 8-10 horas, o que resulta num sono retemperador e natural. Os doentes conseguem uma melhoria na qualidade de sono e, posteriormente, uma melhoria do funcionamento diário sem ressaca matinal causada pelos hipnóticos. O **Circadin®** não é um depressor do SNC e não se liga aos receptores GABA, que estão associados aos efeitos: ansiolítico, miorrelaxante e amnésico. Para além do risco de dependência, as drogas 'z', tais como o zolpidem, têm sido associadas a efeitos de ressaca, insónia rebound acentuada, comportamentos estranhos durante a noite e distúrbios de memória, bem como com o aumento do risco de quedas e lesões[8, 27, 28, 30]. O Zolpidem, tal como outros hipnóticos clássicos, interfere com a consolidação da memória durante o sono, o que não ocorre com **Circadin®**. Ao contrário, o **Circadin®** não causa prejuízo das funções cognitivas, nem tem efeito negativo na manhã do dia seguinte[30,35]. Na verdade, em ensaios clínicos, o **Circadin®** mostrou melhorar o despertar matinal e o funcionamento diurno[11,25,30,35]. O **Circadin®** não altera a estrutura do sono, não existe risco de quedas, dependência, nem efeitos de abstinência[11,15,25,35]. Além disso, o **Circadin®** diminui a latência do sono (tempo de adormecer) da mesma forma que o Zolpidem[1,11,24]. Ao contrário do zolpidem e de outros hipnóticos, o **Circadin®** melhora a qualidade de sono, do funcionamento diurno e da qualidade de vida[11,12,25,34,35].

9 - Se o doente estiver satisfeito com a benzodiazepina, porque deverá mudar para Circadin®?

As benzodiazepinas têm sido associadas a sintomas de insónia rebound, efeitos de dependência e habituação, bem como a reacções neuropsiquiátricas, tais como, hostilidade e depressão. Além disso, apesar de eficazes a induzir o sono, estes hipnóticos alteram a estrutura normal do sono, principalmente através da redução do "sono profundo" (REM 3 e REM 4), bem como os estadios de sono REM[31,32], esta redução na qualidade do sono profundo observada com o uso destes hipnóticos prejudica a consolidação da memória.

O uso de hipnóticos/sedativos como as BZD's têm sido também associados a acidentes rodoviários e a um maior risco de quedas[8,33], especialmente na população idosa.

O **Circadin®** é seguro e não está associado a nenhum dos efeitos adversos anteriores. O **Circadin®** diminui a latência do sono (tempo de adormecer), tal como a maioria das drogas-Z, como o Zolpidem, contudo, para além disso o **Circadin®** melhora a qualidade do sono, o despertar matinal e o funcionamento no dia seguinte[11,24,25,29].

O **Circadin®** é o único medicamento indicado para a insónia aprovado para 13 semanas de tratamento.

10 - Qual é a duração do tratamento mais longo com Circadin® num estudo clínico?

No estudo clínico Neurim V, os doentes foram tratados com **Circadin®** até 12 meses[12].
No estudo NEU 951003, os doentes foram randomizados com placebo ou **Circadin®** durante 6 meses, ou com **Circadin®** até 12 meses[15], assim, para alguns doentes o tempo total de tratamento foi de 18 meses.

SEGURANÇA

11 - Quais são os riscos associados à administração de Circadin®?

É importante compreender que os efeitos indesejáveis foram relatados, independentemente de qualquer relação percebida do tratamento medicamentoso. No programa de desenvolvimento clínico global, que incluiu estudos abertos a longo prazo, os doentes foram tratados com **Circadin®** e com placebo. Pelo que, as taxas de efeitos indesejáveis foram medidos nos doentes durante semanas para que possibilitasse uma comparação directa entre o **Circadin®** e o placebo. Em ensaios clínicos as reacções 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.

12 - O Circadin® está contra-indicado em algum tipo de doentes?

O **Circadin®** está contra-indicado em doentes com hipersensibilidade à substância activa (melatonina) ou qualquer um dos excipientes[1].
Deve lembrar-se que não existem estudos clínicos sobre a utilização de **Circadin®** durante a gravidez. Embora os dados em animais não indiquem efeitos nocivos, o uso durante a gravidez ou lactação não é recomendado.

13 - Pode o Circadin® ser administrado em doentes com insuficiência renal ou hepática?

Não existe experiência de utilização de **Circadin®** em doentes com insuficiência hepática[1]. Os dados publicados demonstram níveis endógenos acentuadamente elevados de melatonina durante as horas do dia devido à depuração reduzida em doentes com compromisso hepático. Por este motivo, não é recomendada a utilização de **Circadin®** em doentes com compromisso hepático.
O efeito de qualquer estadio de insuficiência renal na farmacocinética da melatonina não foi

estudado[1]. Deverão tomar-se precauções quando se administra melatonina a tais doentes.

14 - O Circadin® pode ser administrado em doentes diabéticos?

Em dois estudos a longo prazo de 5 meses e 6 meses, foram tratados com **Circadin®** doentes diabéticos de tipo II que sofriam de insónia primária, não foram encontradas preocupações de segurança em tratamentos a longo prazo (6 meses) nestes doentes. Além disso, verificou-se uma diminuição dos níveis de HbA1C versus baseline[12,48].

15 - Podem as crianças tomar Circadin®?

O **Circadin®** é o primeiro produto de melatonina totalmente desenvolvido e autorizado pelas autoridades reguladoras, contudo, não está indicado para a população infantil[1]. Nenhuma outra formulação de melatonina foi aprovada para a utilização na população infantil na Europa ou em qualquer outra parte do mundo. No entanto, os produtos de melatonina, tanto de libertação imediata, como de libertação prolongada são utilizados em alguns paises para tratar a insónia em crianças com anomalias de desenvolvimento neurológico[39,40,41,42,43]. Vários estudos publicados têm investigado o uso melatonina em crianças[42,43,44]. A maioria dos estudos são positivos, com os pais a relatarem uma melhoria do sono e saúde das crianças, e muito poucos efeitos indesejáveis[42,43,44]. O **Circadin®** é o único produto de melatonina sujeito a receita médica, bem estudado e uma fonte segura de melatonina, em comparação com outros produtos de melatonina descontroladas.
Actualmente, um programa de "uso compassivo" para **Circadin®** em crianças está em curso em países como França, Noruega, Islândia e Finlândia e é recomendado como tratamento de primeira linha de melatonina para as crianças no Reino Unido. Os resultados de um estudo de tratamento a longo prazo com melatonina de libertação prolongada (dose de 4-6 mg e duração de tratamento entre 6-72 meses) em 88 crianças (com idade entre 5-15) com distúrbios no desenvolvimento neurológico confirmam a eficácia da melatonina de libertação

prolongada no tratamento da insónia nestas crianças[47]. Os resultados de um outro estudo, confirmam a eficácia da melatonina de libertação prolongada no tratamento da insónia em crianças com distúrbios do ciclo sono-vigília[43].

16 - O que acontece se o Circadin® for tomado de manhã?

Se for tomado de manhã o **Circadin®** possivelmente fará com que o doente se sinta sonolento. Além disso, se for tomado regularmente de manhã, o **Circadin®** pode alterar o ritmo circadiano e consequentemente afectar o ritmo biológico.

Poderá ser utilizado de forma benéfica em doentes que trabalham por turnos e que efectuam muitas viagens e que sofrem de "jet lag"[46], 1 a 2 horas antes da hora de deitar e depois de comer[1].

17 - O que acontecerá quando terminar o tempo de tratamento com Circadin®? Voltará o doente a ter insónia?

O tratamento com **Circadin®** demonstrou ser benéfico em vários parâmetros, de forma segura, sendo esta a razão pela qual está aprovado para 13 semanas de tratamento. O **Circadin®** diminui a latência do sono, melhora a qualidade do sono e o despertar matinal, não está associado a sintomas de abstinência ou insónia rebound. O benefício observado após 3 semanas pode aumentar com o uso continuado até 3 meses. Os estudos indicam que num período de 3 meses houve um aumento de 10% de respostas dos doentes observados no grupo tratado com **Circadin®** quando comparado com 3 semanas de tratamento[11,17,20].

O tratamento com **Circadin®** durante 13 semanas assegura um efeito contínuo e mesmo após a interrupção, os efeitos benéficos permanecem durante algum tempo, voltando as variáveis do sono (tempo de início do sono, qualidade do sono, etc) gradualmente a níveis de pré-tratamento[12]. Parando o **Circadin®** não existem sintomas de insónia rebound[12,18,25,34].

O tratamento pode ser reiniciado se os sintomas de insónia reaparecerem. Um estudo publicado em 2011 suporta a eficácia e segurança do **Circadin®**

na insónia primária em doentes entre 20-80 anos, ao longo de 6-12 meses de tratamento contínuo.
A interrupção do **Circadin®** ao fim de 12 meses não foi associado a efeitos adversos, nem a sintomas de privação ou supressão da melatonina endógena[15].

18 - Poderá o Circadin® ser tomado por períodos longos de tempo?

Estudos abertos a longo prazo demonstraram que não existem preocupações de segurança especiais com 12 meses de tratamento com **Circadin®**[15]. Estudos controlados com placebo a longo prazo em doentes entre os 18-80 anos demonstraram que o **Circadin®** tem um bom perfil de segurança em todas as idades[18,34],. No entanto, é recomendado monitorizar continuamente a eficácia e segurança do **Circadin®**, independentemente da duração do tratamento.

19 - É o Circadin® seguro em idosos?

A população idosa é a população alvo do **Circadin®**. O metabolismo da melatonina é conhecido por diminuir com a idade. Através de um intervalo de doses, níveis máximos de AUC e Cmáx foram relatados em pessoas mais velhas em comparação com pessoas mais jovens, reflectindo a diminuição do metabolismo de melatonina nos idosos. Além disso, o **Circadin®** tem um perfil de segurança superior em doentes com mais de 55 anos, em particular com mais de 65 anos (idosos), justificando completamente a sua utilização em doentes idosos.

20 - É normal sonhar com o Circadin®?

O **Circadin®** não altera a estrutura natural do sono, ao contrário das benzodiazepinas ou do Zolpidem, com os quais os doentes não experimentam a fase de sono REM. Assim, ao tomar **Circadin®**, estes doentes começarão a sentir que sonham novamente.

21 - Qual é a dose ideal de Circadin®?

Os estudos de doses variadas demonstraram que uma dose de 2 mg de **Circadin®** proporciona um efeito benéfico em doentes com insónia, com 55 anos ou mais[1,12].

22 - O que acontece se o doente tomar uma dose superior a 2 mg de Circadin®?

Existem relatos de administração de doses diárias de até 300 mg de melatonina sem causar reacções adversas clinicamente significativas. Se houver overdose de Circadin® é de esperar sonolência. A eliminação da substância activa é esperada nas 12 horas seguintes à ingestão. Não é necessário nenhum tratamento especial.
Em ensaios clínicos em períodos de 12-18 meses, o Circadin® foi administrado em doses até 5 mg/dia com um bom perfil de segurança[1,12]. Num estudo de dose clínica variável, verificou-se uma melhoria significativa na qualidade do sono observada, com a dose de 5 mg de Circadin® em comparação com placebo em doentes que não responderam a Circadin® 2 mg[12]. Assim, em alguns doentes uma dose superior a 2 mg poderá proporcionar benefícios clínicos adicionais. No entanto, a dose única diária aprovada é de 2 mg.

23 - É a formulação de libertação prolongada realmente necessária? E em comparação com a melatonina de libertação imediata?

Em circunstâncias normais, a melatonina fisiológica tem uma curta semi-vida, mas ao anoitecer os níveis de melatonina são assegurados através da contínua produção e libertação durante toda a noite. Com o início da escuridão, os níveis de melatonina aumentam e são sustentados durante o sono, e cairão novamente com o fim do período de sono. A melatonina de acção imediata não favorecerá a libertação da melatonina durante toda a noite e devido à sua semi-vida tão curta[50], os níveis de melatonina diminuirão num curto espaço de tempo. Assim, a meio da noite já foi libertada toda a melatonina, o que provocará o despertar antecipado. Além disto, não houve qualquer programa de desenvolvimento clínico completo para demostrar os efeitos da melatonina de libertação imediata sobre a qualidade do sono, no despertar matinal e na qualidade de vida e não foi investigado o seu perfil de segurança. A qualidade destas formulações imediatas também é desconhecida pois não são reguladas pelas autoridades de saúde. O Circadin®, fórmula de libertação prolongada controla a libertação da melatonina e favorece um perfil de melatonina no sangue que mimetiza a libertação da melatonina endógena e é a única melatonina aprovada pela EMA (European Medicines Agency)[51].

Referências bibliográficas:

1. **Circadin®** 2 mg prolonged-release tablets. Summary of product characteristics.
2. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Spence DW, Cardinali DP. Role of the melatonin system in the control of sleep: therapeutic implications. CNS Drugs 2007; 21 (12): 995-1018.
3. Zisapel N. Circadian rhythm sleep disorders. Pathophysiology and potential approaches to management. CNS Drugs 2001; 15 (4): 311-328.
4. Reiter RJ. Normal patterns of melatonin levels in the pineal gland and body fluids of humans and experimental animals. J Neural Transm 1986; 21 (Suppl.): 35-54.
5. Leger D, Laudon M, Zisapel N. Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin excretion in insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy. Am J Med 2004; 116 (2): 91-95.
6. Ohayon MM. Prevalence and correlates of nonrestorative sleep complaints. Arch Intern Med 2005; 165 (1): 35-41.
7. Pilcher JJ, Ginter DR, Sadowsky B. Sleep quality versus sleep quantity: relationships between sleep and measures of health, wellbeing and sleepiness in college students. J Psychosom Res 1997; 42 (6): 583-596.
8. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. BMJ 2005; 331 (7526): 1169.
9. Morin CM, LeBlanc M, Daley M, et al. Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. Sleep Medicine 2006; 7: 123-130.
10. National Institute of Health. NIH State of the Science Conference statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults statement. J Clin Sleep Med 2005; 1 (4): 412-421.
11. Wade AG, Ford I, Crawford G, et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. Curr Med Res Opin 2007; 23 (10): 2597-2605.
12. EPAR, Assessment Report for Circadin. Procedure No. EMEA/H/C/695. 2007.
13. Facilitation of benzodiazepine Discontinuation by Melatonin, Garfinkel, Archives of Gerontology and Geriatrics;24 (1997),223 - 231.
14. Freeman A, Muza R, Leschziner G, et al. Sustained Release and Standard Preparation Melatonin for the Treatment of REM Sleep Behavioural Disorder. Sleep 2011; 34: A197-A198.
15. Patrick Lemoine et al. Prolonged-release melatonin for insomnia- an open label long-term study of efficacy, safety and withdrawal. TCRM 2011, 7: 301-311.
16. Zolpidem Tartrate 5 mg Tablets. Summary of product characteristics.
17. Patrick Lemoine et al. Prolonged-release melatonin for insomnia- an open label long-term study of efficacy, safety and withdrawal. TCRM 2011.
18. Wade AG, Ford I, Crawford G, McConnachie A, Nir T, Laudon M, et al. Prolonged Release Melatonin in the treatment of Primary Insomnia - Evaluation of the Age Cut-off for short and long-term response. CMRO 2011; 27(1):87-98.
19. Wilson SJ et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia,

parasomnias and circadian rhythm disorders. J. Psychopharmacol. 2010 Nov; 24(11):1577-601. Epub 2010 Sep 2.
20. Waldhauser F, Weiszenbacher G, Tatzer E, et al. Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. J Clin Endocrinol Metab 1988; 66 (3): 648-652.
21. Sharma M, Palacios-Bois J, Schwartz G, et al. Circadian rhythms of melatonin and cortisol in aging. Biol Psychiatry 1989; 25 (3): 305-319.
22. Mahlberg R, Tilman A, Salewski L, Kunz D. Normative data on the daily profile of urinary 6-sulfatoxymelatonin in healthy subjects between the ages of 20 and 84. Psychoneuroendocrinology 2006; 31 (5):634-641.
23. Aldhous M, Franey C, Wright J, Arendt J. Plasma concentrations of melatonin in man following oral absorption of different preparations. Br. J. clin Pharmac. (1985), 19, 517-521.
24. Ancoli-Israel S, Walsh JK, Mangano RM, Fujimori M. Zaleplon, a novel nonbenzodiazepine hypnotic, effectively treated insomnia in elderly patients without causing rebound effects. Primary Care Companion J Clin Psychiatry 1999; 1 (4): 114-120.
25. Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. J Sleep Res 2007; 16: 372-380.
26. Riemann VD, Hornyak M, Berger VM. Algorithmus zur Diagnostik und Therapie von Schlafstörungen. Schritt fur Schritt auf dem Weg zum erholsamen Schlaf. Fortschr Med 2003; 2; 55-60.
27. Zopiclone (Zimovane) Summary of product characteristics. Sanofi-Aventis, December 2006.
28. Zolpidem (Stilnoct). Summary of product characteristics. Sanofi-Aventis, October 2006.
29. Macher JP et al. Poster presented at 19th ESRS congress 2008.
30. S. Otmani, A. Demazieres, C. Staner, N. Jacob, T. Nir, N. Zisapel and L. Staner: Effects of prolonged-release melatonin, zolpidem, and their combination on psychomotor functions, memory recall, and driving skills in healthy middle aged and elderly volunteers; Hum. Psychopharmacol Clin Exp (2008).
31. Brunner DP, Dijk DJ, Münch M, Borbély AA. Effect of zolpidem on sleep and sleep EEG spectra in healthy young men. Psychopharmacology (Berl) 1991; 104(1): 1-5.
32. Traschsel L, Dijk DJ, Brunner DP, et al. Effect of zopiclone and midazolam on sleep and EEG spectra in a phase-advanced sleep schedule. Neuropsychopharmacology 1990; 3(1): 11-8.
33. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I Psychotropic drugs. J Am Geriatr Soc 1999; 47 (1): 30-39.
34. Wade AG. et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. BMC Medicine 2010, 8:51.
35. Luthringer R, Muzet M, Zisapel N, Staner L. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia. Int Clin Psychopharmacol 2009;24(5):239-49.
36. Cipralex® film-coated tablets. Summary of product characteristics. January 2007..
37. Cipramil® tablets. Summary of product characteristics. February 2008.
38. Roehrborn CG, Lee M, Meehan A, Waldstreicher J; PLESS Study Group. Effects of finasteride on serum testosterone and

body mass index in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 2003; 62 (5): 894-899.
39. De Leersnyder H. Inverted rhythm of melatonin secretion in Smith-Magenis syndrome: from symptoms to treatment. Trends Endocrinol Metab 2006; 17 (7): 291–298.
40. De Leersnyder H, Claustrat B, Munnich A, Verloes A. Circadian rhythm disorder in a rare disease: Smith-Magenis syndrome. Mol Cell Endocrinol 2006; 252 (1–2): 88–91.
41. De Leersnyder H. Traitement par la mélatonine des troubles du sommeil de l'enfant. Arch Pédiatr 2002; 9 (Suppl. 2): 190–191.
42. Giannotti F, Cortesi F, Cerquiglini A, Bernabei P. An open-label study of controlled-release melatonin in treatment of sleep disorders in children with autism. J Autism Dev Disord 2006; 36 (6): 741–752.
43. Jan JE, Hamilton D, Seward N, et al. Clinical trials of controlled-release melatonin in children with sleep–wake cycle disorders. J Pineal Res 2000; 29 (1): 34–9.
44. Carr R, Wasdell MB, Hamilton D, et al. Long-term effectiveness outcome of melatonin therapy in children with treatmentresistant circadian rhythm sleep disorders. J Pineal Res 2007; 43 (4): 351–359.
45. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol 2/c/bluebox_02_2008.pdf
46. Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, et al. Melatonin administration to blind people: phase advances and entrainment. J Biol Rhythms 1991; 6 (3): 249–261.
47. De Leersnyder H. et al. Prolonged-release melatonin for children with neurodevelopmental disorders. Pediatric Neurology 2011.
48. Garfinkel et al. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin in insomnia patients with diabetes: a randomized, double-blind, crossover study. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2011:4 307–313.
49. Zisapel N. Development of a melatonin-based formulation for the treatment of insomnia in the elderly. Drug Devel Res 2000; 50: 226- 234.
50. DeMuro RL, Nafziger AN, Blask DE, et al. The absolute bioavailability of oral melatonin. J Clin Pharmacol 2000; 40 (7): 781-784.
51. Wade A, Zisapel N, Lemoine P. Prolonged-release melatonin for the treatment of insomnia: targeting quality of sleep and morning alertness. Aging Health 2008; 4 (1): 11-21.
52. Schmitz MM, Sepandj A, Pichler PM, Rudas S. Disrupted melatonin-secretion during alcohol withdrawal. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1996; 20 (6): 983-995.
53. Matsumoto M, Sack RL, Blood ML, Lewy AJ. The amplitude of endogenous melatonin production is not affected by melatonin treatment in humans. J Pineal Res 1997; 22 (1): 42-44.
54. Laudon M. Characterization of the urinary excretion of the melatonin metabolite, 6-sulphatoxymelatonin in a large sample of insomnia patients and assessment of 6-sulphatoxymelatonin levels in insomnia patients after long-term (6 months) treatment with prolonged release melatonin (2 mg). Report 6-00. March, 2000.
55. Lissoni P, Rovelli F, Pittalis S, et al. Therapy with melatonin does not suppress its endogenous production in healthy volunteers. [Article in Italian] Recenti Prog Med 1999; 90 (2): 84-85.
56. Mallo C, Zaidan R, Faure A, et al. Effects of a four-day noctur-

nal melatonin treatment on the 24 h plasma melatonin, cortisol and prolactin profiles in humans. Acta Endocrinol (Copenh) 1988; 119 (4): 474-480.
57. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2. Art. No.: CD001520. DOI: 10.1002/14651858.CD001520.
58. Ancoli-Israel S, Walsh JK, Mangano RM, Fujimori M. Zaleplon, a novel nonbenzodiazepine hypnotic, effectively treated insomnia in elderly patients without causing rebound effects. Primary Care Companion J Clin Psychiatry 1999; 1 (4): 114-120. 59. Grossman E. et al. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials. Vascular Health and Risk Management. 2011:7 577–584
60. Buscemi N. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. Gen Intern Med. 2005 Dec;20(12):1151-8.

Informações essenciais: DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO: Circadin 2 mg, comprimidos de libertação prolongada. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA: Cada comprimido de libertação prolongada contém 2 mg de melatonina. Excipiente: cada comprimido de libertação prolongada contém 80 mg de lactose monoidratada. FORMA FARMACÊUTICA: Comprimidos de libertação prolongada. Comprimidos biconvexos redondos de cor branca a branco sujo. 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. 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. Insuficiência renal: O efeito de qualquer estadio de insuficiência renal na farmacocinética da melatonina não foi estudado. Deverão tomar-se precauções quando se administra melatonina a tais doentes. Afecção hepática: Não há experiência de utilização de Circadin em doentes com insuficiência hepática. 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. CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes. 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. 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. INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERACÇÃO : Os estudos de interacção só foram realizados em adultos. Interacções farmacocinéticas: Observou-se que a melatonina induz o CYP3A in vitro em concentrações supra-terapêuticas. 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 supra-terapêuticas. Assim, as interacções entre a melatonina e outras substâncias activas 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 interacções entre a melatonina e outras substâncias activas 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 Cmax 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 activas interferem ou não nos efeitos dinâmicos ou cinéticos do Circadin ou vice-versa. Interacções 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 interacção 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 activas que afectam o sistema nervoso central. Não foram detectadas interacções 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. EFEITOS INDESEJÁVEIS: Pouco frequentes (≥ 1/1.000 a <1/100) e raras (≥ 1/10.000 a <1/1000). Enxaqueca, sonolência, dor abdominal, obstipação, boca seca, astenia. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO: RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited, 6 Fortuna Court, Calleva Park, Aldermaston, Berkshire RG7 8UB, Reino Unido, e-mail: neurim@neurim.com REPRESENTANTE LOCAL: Italfarmaco – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Consiglieri Pedroso, nº. 123, Queluz de Baixo, 2730-056 Barcarena. Portugal. DATA DA REVISÃO DO TEXTO: Outubro de 2011. Medicamento sujeito a receita médica. Para mais informações contactar o Italfarmaco Portugal.

circadin®

Melatonina de Libertação Prolongada

Único aprovado pela EMA para 13 semanas de tratamento

A forma natural de dormir!

Depois de Jantar

Posologia: A dose recomendada é de 1 comprimido de 2 mg por dia

1 a 2 horas

Dormir

GRUPO ITALFARMACO
A PENSAR EM SI

cir/016/mai13