VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Circadin 2 mg depottablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depottablett inneholder 2 mg melatonin
Hjelpestoff med kjent effekt: Hver depottablett inneholder 80 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett.

Hvite til off-white, runde, bikonvekse tabletter

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Circadin er indisert som monoterapi til kortvarig behandling av primær insomnia karakterisert ved dårlig søvnkvalitet hos pasienter som er 55 år og eldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er 2 mg én gang daglig, 1–2 timer før leggetid og etter mat. Denne doseringen kan fortsette i opptil tretten uker.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av Circadin hos barn i alderen 0 til 18 år har enda ikke blitt fastslått.
Det finnes ingen tilgjengelige data.

Nedsatt nyrefunksjon
Effekten av nedsatt nyrefunksjon i alle stadier som gjelder melatonins farmakokinetikk, er ikke studert. En bør utvise forsiktighet hvis melatonin administreres til slike pasienter.

Nedsatt leverfunksjon
Det er ingen erfaring fra bruk av Circadin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Publiserte data viser markert forhøyede endogene melatoninnivåer i løpet av dagen på grunn av redusert clearance hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Derfor anbefales ikke Circadin til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Administrasjonsmåte

Oral bruk. Tablettene skal svelges hele for å opprettholde depottablettenes egenskaper. Knusing eller tygging skal ikke brukes for å lette svelging.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Circadin kan forårsake tretthet. Derfor må produktet brukes med forsiktighet hvis det er sannsynlighet for at tretthet kan føre til sikkerhetsrisiko.

Det foreligger ingen kliniske data angående bruk av Circadin hos personer med autoimmune sykdommer. Derfor anbefales ikke Circadin til pasienter med autoimmune sykdommer.

Circadin inneholder laktose. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Farmakokinetiske interaksjoner

- Melatonin er observert å indusere CYP3A *in vitro* ved supraterapeutiske konsentrasjoner. Den kliniske relevansen til disse funnene er ukjent. Hvis induksjon forekommer, kan det føre til reduserte plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte legemidler.
- Melatonin induserer ikke CYP1A-enzymer *in vitro* ved supraterapeutiske konsentrasjoner. Derfor er det lite trolig at interaksjoner mellom melatonin og andre virkestoffer som en følge av melatonins effekt på CYP1A-enzymer vil være signifikant.
- Metabolismen av melatonin blir hovedsakelig mediert av CYP1A-enzymer. Derfor er interaksjoner mellom melatonin og andre virkestoffer som en følge av effekten deres på CYP1A-enzymer, mulig.
- Forsiktighet bør utvises hos pasienter som får fluvoksamin, som øker melatoninnivået (med 17 ganger høyere AUC og 12 ganger høyere serum C_{max}) ved å hemme metabolismen av hepatisk cytokrom P450 (CYP)-isozymene CYP1A2 og CYP2C19. Denne kombinasjonen bør unngås.
- Forsiktighet bør utvises hos pasienter som får 5- eller 8-metoksypsoralen (5 og 8-MOP), som øker melatoninnivåene ved å hemme metabolismen.
- Forsiktighet bør utvises hos pasienter som får cimetidin, en CYP2D-hemmer, som øker melatoninnivåene i plasma ved å hemme metabolismen.
- Sigarettrøyking kan redusere melatoninnivået på grunn av induksjon av CYP1A2.
- Forsiktighet bør utvises hos pasienter som får østrogen (f.eks. prevensjonsmidler eller hormonerstatningsbehandling), som øker melatoninnivået ved å hemme metabolismen av CYP1A1 og CYP1A2.
- CYP1A2-hemmere som kinoloner kan føre til økt melatoninеksponering.
- CYP1A2-induserere som karbamazepin og rifampicin kan føre til reduserte plasmakonsentrasjoner av melatonin.
- Det finnes mye dokumentasjon om effekten av adrenerge agonister/antagonister, opiatagonister/-antagonister, antidepressiva, prostaglandinhemmere, benzodiazepiner, tryptofan og alkohol på endogen melatoninutskilling. I hvilken grad disse virkestoffene påvirker den dynamiske eller kinetiske effekten av Circadin eller omvendt, er ikke studert.

Farmakodynamiske interaksjoner

- Alkohol må ikke inntas samtidig med Circadin, fordi det reduserer effekten til Circadin på søvn.

- Circadin kan øke de sedative egenskapene til benzodiazepiner og ikke-benzodiazepinhypnotika, som zaleplon, zolpidem og zopiklon. Ved et klinisk forsøk, forelå det tydelig evidens for en forbigående farmakodynamisk interaksjon mellom Circadin og zolpidem én time etter samtidig dosering. Samtidig administrasjon førte til mer nedsatt oppmerksomhet, hukommelse og koordinering sammenlignet med bruk av kun zolpidem.
- Circadin har i studier blitt administrert samtidig med tioridazin og imipramin, virkestoffer som påvirker sentralnervesystemet. Det ble ikke funnet klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner i noen av tilfellene. Samtidig administrasjon med Circadin førte imidlertid til økt følelse av ro og problemer med å utføre oppgaver sammenlignet med kun bruk av imipramin, og en økt følelse av "ullenhet" sammenlignet med kun bruk av tioridazin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
For melatonin foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). På grunn av manglende kliniske data bør ikke gravide kvinner og kvinner som ønsker å bli gravide, bruke legemidlet.

Amming
Endogen melatonin ble målt i morsmelk, derfor blir trolig eksogen melatonin overført til morsmelk. Data fra dyremodeller, blant annet gnagere, sau, storfe og primater, antyder at melatonin overføres fra mordyret til fosteret via placenta eller i morsmelk. Derfor anbefales ikke kvinner som behandles med melatonin, å amme.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Circadin har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Circadin kan forårsake tretthet. Derfor må preparatet brukes med forsiktighet hvis det er sannsynlighet for at tretthet kan føre til sikkerhetsrisiko.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil
Ved kliniske forsøk (der til sammen 1931 pasienter fikk Circadin og 1642 pasienter fikk placebo) rapporterte 48,8 % av pasientene som fikk Circadin, om bivirkninger, sammenlignet med 37,8 % av placebogruppen. Ved sammenligning av bivirkningsforekomsten per 100 pasientuker, var forekomsten høyere for placebo enn Circadin (5,743 for placebo kontra 3,013 for Circadin). De vanligste bivirkningene var hodepine, nasofaryngitt, ryggsmerter og artralgi som var vanlige – i henhold til MedDRAs definisjon – hos både Circadin- og placebogruppen.

Tabell over bivirkninger
Det ble rapportert om følgende bivirkninger ved kliniske forsøk og fra spontan rapportering etter markedsføring.
I kliniske studier rapporterte til sammen 9,5 % av pasientene som fikk Circadin om en bivirkning, sammenlignet med 7,4 % av pasientene som fikk placebo. Bare bivirkningene som ble rapportert under kliniske studier hos pasientene med tilsvarende eller høyere frekvens enn placebo, er tatt med nedenfor.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥ 1/1 000 til <1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til <1/1,000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent: (Kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer				Herpes zoster	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Leukopeni, trombocytopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet					Overfølsomhetsreaksjoner.
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				Hypertriglyseridemi, hypokalsemi, hyponatremi	
Psykiatriske lidelser			Irritabilitet, nervøsitet, rastløshet, søvnløshet, unormale drømmer, mareritt, angst	Humørsvingninger, aggresjon, agitasjon, gråt, stress symptomer, desorientering, tidlig oppvåkning om morgenen, økt libido, nedstemthet, depresjon	
Nevrologiske sykdommer			Migrene, hodepine, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, svimmelhet, søvnighet	Synkope, nedsatt hukommelse, oppmerksomhetsforstyrrelser, drømmende tilstand, ”restless legs” syndrom (RDS), dårlig søvnkvalitet, parestesi	
Øyesykdommer				Redusert synsskarphet, uklart syn, økt lakrimasjon	
Sykdommer i øre og labyrint				Vertigo posturalis, vertigo	
Hjertesykdommer				Angina pectoris, palpitasjoner	
Karsykdommer			Hypertensjon	Hetetokter	
Gastrointestinale sykdommer			Magesmerter, magesmerter i øvre del, dyspepsi, sårdannelse i munnen, munntørrhet, kvalme	Gastroøsofageal refluks-sykdom, gastrointestinale lidelser, blemmer i munnens slimhinner, sårdannelser på tungen, gastrointestinalt ubehag, oppkast, unormale tarmlyder, flatulens, hypersalivering, halitose, mageubehag, magelidelser, gastritt	
Sykdommer i lever og			Hyperbilirubinemi		

Organklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent: (Kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
galleveier					
Hud- og underhudssykdommer			Dermatitt, nattesvette, pruritus, utslett, generell pruritus, tørr hud	Eksem, erytem, dermatitt på hender, psoriasis, generelle utslett, pruritisk utslett, neglesykdommer	Angioødem, ødem i munn, tungeødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Smerter i ekstremiteter	Artritt, muskelrykninger, nakkesmerter, nattlige kramper	
Sykdommer i nyre og urinveier			Glykosuri, proteinuri	Polyuri, hematuri, nokturi	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Menopausesymptomer	Priapisme, prostatitt	Galaktoré
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Asteni, brystsmerter	Utmattelse, smerter, tørste	
Undersøkelser			Unormal leverfunksjonstest, vektøkning	Økning i leverenzymer, unormale blod-elektrolytter, unormal laboratorietest	

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Flere tilfeller av overdosering er blitt rapportert etter markedsføring. Somnolens er den mest rapporterte bivirkningen. De fleste var mildt til moderat alvorlige. Circadin har blitt administrert ved daglige doser på 5 mg ved kliniske forsøk over 12 måneder, uten at typen rapporterte bivirkninger har endret seg signifikant.

I litteraturen er det rapportert om administrasjon av daglige doser på opptil 300 mg melatonin uten at dette forårsaket signifikante bivirkninger.

Tretthet forventes ved en overdose. Clearance av virkestoffet forventes innen 12 timer etter svelging. Ingen spesiell behandling er nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, melatoninreseptoragonister, ATC-kode: NO5CH01

Melatonin er et hormon som forekommer naturlig, som produseres av pinealkjertelen, og som strukturelt sett er relatert til serotonin. Fysiologisk øker melatoninutskillingen raskt etter mørkets frembrudd, når en topp rundt klokken 02–04 og minsker i løpet av nattens andre halvdel. Melatonin er forbundet med kontroll av døgnrytmer og tilpasning til lys-mørke-syklusen. Det er også forbundet med en hypnotisk effekt og økt tilbøyelighet for søvn.

Virkningsmekanisme
Aktiviteten til melatonin ved MT1-, MT2- og MT3-reseptorene antas å bidra til de søvnfremmende egenskapene, da disse reseptorene (hovedsakelig MT1 og MT2) er involvert i reguleringen av døgnrytme og søvnregulering.

Bruksgrunnlag
På grunn av melatonins rolle i søvn- og døgnrytmeregulering og den aldersrelaterte reduksjonen i endogen melatoninproduksjon, kan melatonin effektivt forbedre søvnkvaliteten, særlig hos pasienter som er over 55 år, med primær insomni.

Klinisk effekt og sikkerhet
I kliniske forsøk fikk pasienter som led av primær insomni, Circadin 2 mg hver kveld i 3 uker. Det ble påvist fordeler hos behandlede pasienter sammenlignet med placebo når det gjaldt søvnlatens (målt på objektiv og subjektiv måte) og subjektiv søvnkvalitet og funksjonsevne om dagen (styrkende søvn) uten svekket våkenhet i løpet av dagen.

Ved en polysomnografisk (PSG) studie med innkjøringstid på 2 uker (enkeltblindet med placebobehandling) etterfulgt av en behandlingsperiode på 3 uker (dobbeltblindet, placebokontrollert design med parallelle grupper) og en 3-ukers seponeringsperiode, ble søvnlatensen (SL) forkortet med 9 minutter sammenlignet med placebo. Ved bruk av Circadin ble ikke søvnsammensetningen endret, og det hadde ingen effekt på REM-søvnvarigheten. Endringer i diurnal funksjon oppsto ikke med Circadin 2 mg.

Ved en poliklinisk studie med en 2-ukers baseline innkjøringsperiode med placebo, en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert behandlingsperiode på 3 uker med parallelle grupper og en 2-ukers seponeringsperiode med placebo, var frekvensen av pasienter som viste klinisk signifikant forbedring i både søvnkvalitet og våkenhet om morgenen, 47 % hos Circadin-gruppen, sammenlignet med 27 % hos placebogruppen. I tillegg ble søvnkvaliteten og våkenheten om morgenen signifikant forbedret med Circadin sammenlignet med placebo. Søvnvariablene gikk gradvis tilbake til baseline uten tilbakefall, det var ingen økning i bivirkninger og ingen økning i seponeringssymptomer.

Ved en annen poliklinisk studie med en 2-ukers baseline innkjøringsperiode med placebo og en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert behandlingsperiode på 3 uker med parallelle grupper, var frekvensen av pasienter som viste klinisk signifikant forbedring i både søvnkvalitet og våkenhet om morgenen, 26 % hos Circadin-gruppen, sammenlignet med 15 % hos placebogruppen. Circadin forkortet pasientenes rapporterte søvnlatens med 24,3 minutter kontra 12,9 minutter for placebogruppen. I tillegg ble pasientenes egenrapporterte søvnkvalitet, antall oppvåkninger og våkenheten om morgenen signifikant forbedret med Circadin sammenlignet med placebo. Livskvaliteten ble signifikant forbedret med Circadin 2 mg sammenlignet med placebo.

Et randomisert klinisk tilleggsforsøk (n=600) sammenlignet effektene av Circadin og placebo opp til seks måneder. Pasientene ble på nytt randomisert etter 3 uker. Studien viste forbedringer i innsovning, søvnkvalitet og våkenhet om morgenen uten seponeringssymptomer og rebound insomni. Studien viste at fordelen som ble observert etter 3 uker holder seg opp til 3 måneder, men ble ikke påvist i det

primære analysesettet etter 6 måneder. Etter 3 måneder var det ekstra 10 % som responderte i gruppen som ble behandlet med Circadin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Absorpsjonen av melatonin som tas oralt, er fullstendig hos voksne, og kan reduseres med opptil 50 % hos eldre. Kinetikken til melatonin er lineær i området 2-8 mg.

Biotilgjengeligheten er på 15 %. Det er en signifikant første-passasje-effekt med en anslått metabolisme ved første-passasje på 85 %. T_{max} oppstår etter 3 timer ved samtidig matinntak. Frekvensen på melatoninabsorpsjon og C_{max} etter administrasjon av 2 mg Circadin oralt, påvirkes av mat. Tilstedeværelse av mat forsinket absorpsjonen av melatonin og førte til en senere (T_{max}=3,0 t kontra T_{max}=0,75 t) og lavere maksimal plasmakonsentrasjon ved samtidig inntak av mat (C_{max}=1020 pg/ml kontra C_{max}=1176 pg/ml).

Distribusjon
Proteinbindingen *in vitro* av melatonin er omtrent 60 %. Circadin bindes hovedsakelig til albumin, alfa$_1$-syreglykoprotein og lipoproteiner med høy tetthet.

Biotransformasjon
Forsøksdata antyder at isoenzymene CYP1A1, CYP1A2 og muligens CYP2C19 i cytokrom P450-systemet er involvert i melatoninmetabolismen. Hovedmetabolitten er 6-sulfatoksy-melatonin (6-S-MT), som er inaktiv. Biotransformasjonsstedet er leveren. Utskillelse av metabolitten er fullstendig innen 12 timer etter inntak.

Eliminasjon
Terminal halveringstid ($t_{½}$) er 3,5–4 timer. Eliminering skjer ved renal utskilling av metabolitter, 89 % som sulfaterte og glukoronide konjugater av 6-hydroksymeltonin, og 2 % utskilles som melatonin (uendret virkemiddel).

Kjønn
Kvinner har en økning i Cmax på 3–4 ganger i forhold til menn. En variasjon på fem ganger i Cmax mellom forskjellige personer av samme kjønn er også observert.

Det ble imidlertid ikke funnet farmakodynamiske forskjeller mellom menn og kvinner, på tross av forskjeller i blodnivåene.

Spesielle pasientgrupper

Eldre
Melatoninmetabolismen er påvist å reduseres med alderen. For en rekke doser er det rapportert om høyere AUC- og C_{max}-nivåer hos eldre pasienter sammenlignet med yngre. Det gjenspeiler den lavere metabolismen av melatonin hos eldre. C_{max}-nivåer er rundt 500 pg/ml hos voksne (18–45) kontra 1200 pg/ml hos eldre (55–69), AUC-nivåer er rundt 3 000 pg*t/ml hos voksne kontra 5 000 pg*t/ml hos eldre**.**

Nedsatt nyrefunksjon
Data fra legemiddelfirmaet antyder at det ikke forekommer akkumulering av melatonin etter gjentatt dosering. Dette funnet er kompatibelt med den korte halveringstiden til melatonin hos mennesker. Vurderte nivåer i blodet til pasientene klokken 23.00 (2 timer etter administrasjon) etter 1 og 3 ukers daglig administrasjon var henholdsvis 411,4 ± 56,5 og 432,00 ± 83,2 pg/ml, og ligner de som ble funnet hos friske frivillige etter en enkelt dose med Circadin 2 mg.

Nedsatt leverfunksjon
Leveren er primærstedet for melatoninmetabolismen. Derfor gir leverlidelser høyere endogene melatoninnivåer.
Melatoninnivåene i plasma hos pasienter med cirrhose ble signifikant økt i løpet av timene med dagslys. Pasientene hadde en signifikant redusert total utskilling av 6-sulfatoksymelatonin sammenlignet med kontrollgruppene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

Karsinogenisitetsstudien i rotte viste ingen effekt som kan være relevant for mennesker.

Ved reproduktiv toksikologi førte ikke oral administrasjon av melatonin hos gravide hunnmus, -rotter eller -kaniner til bivirkninger hos avkommet målt med tanke på fosterets levedyktighet, unormalt skjelett og innvoller, kjønnsforhold, fødselsvekt og påfølgende fysisk, funksjonell og seksuell utvikling. En liten effekt på postnatal vekst og levedyktighet ble funnet hos rotter, men kun ved svært høye doser, svarende til omtrent 2 000 mg/dag hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Ammoniummetakrylatkopolymer type B
Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat
Laktosemonohydrat
Silika, kolloidal vannfri
Talkum
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene er emballert i opake blisterstrimler av PVC/PVDC med bakside av aluminiumsfolie. Pakningen består av én blisterstrimmel med 7, 20 eller 21 tabletter, eller to blisterstrimler med 15 tabletter hver (30 tabletter). Blistrene er så pakket i pappesker.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Storbritannia
E-post: neurim@neurim.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/392/001
EU/1/07/392/002
EU/1/07/392/003
EU/1/07/392/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. juni 2007
Dato for siste fornyelse: 20. april 2012

10. OPPDATERINGSDATO

{DD måned ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/.

VEDLEGG II

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

Qualiti (Burnley) Limited
Walshaw Mill
Talbot Street
Briercliffe
Burnley
Lancashire BB10 2HW
Storbritannia

Iberfar - Indústria Farmacêutica S.A.
Rua Consiglieri Pedroso, n.o 121-123 - Queluz de Baixo
Barcarena, 2745-557
Portugal

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Circadin 2 mg depottablett
melatonin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 2 mg melatonin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depottabletter
20 tabletter
21 tabletter
30 tabletter
7 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Storbritannia
E-post: neurim@neurim.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Circadin 2 mg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

BLISTERSTRIMMEL

1. LEGEMIDLETS NAVN

Circadin 2 mg depottablett
melatonin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Circadin 2 mg depottablett
melatonin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva Circadin er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Circadin
3. Hvordan du bruker Circadin
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Circadin
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Circadin er, og hva det brukes mot

Virkestoffet i Circadin, melatonin, tilhører en naturlig gruppe hormoner som produseres av kroppen.

Circadin brukes alene til kortvarig behandling av primær insomnia (vedvarende problemer med å sovne eller fortsette å sove, eller dårlig søvnkvalitet) hos pasienter som er 55 år og eldre. "Primær" betyr at insomnia ikke har en identifisert årsak, herunder en medisinsk, psykologisk eller miljømessig årsak.

2. Hva du må vite før du bruker Circadin

Bruk ikke Circadin
- dersom du er allergisk overfor melatonin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Hvis du lider av lever- eller nyreproblemer. Det er ikke utført studier på bruk av Circadin hos personer med lever- eller nyresykdom. Du bør forhøre deg med lege før du tar Circadin, siden bruk av Circadin ikke er anbefalt.
- Hvis legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor enkelte sukkertyper.
- Hvis du er fortalt at du lider av en autoimmun sykdom (der kroppen "angripes" av sitt eget immunsystem). Det er ikke utført studier på bruk av Circadin hos personer med autoimmune sykdommer. Du bør derfor forhøre deg med lege før du tar Circadin, siden bruk av dette ikke er anbefalt.
- Circadin kan gjøre at du føler deg søvnig, og i slike tilfeller bør du være forsiktig, siden søvnigheten kan redusere din evne til å utføre oppgaver som å kjøre bil.
- Røyking kan gjøre Circadin mindre effektiv, siden komponentene i tobakk kan øke nedbrytningen av melatonin i leveren.

Barn og ungdom
Gi ikke dette legemidlet til barn i alderen 0 til 18 år, siden det ikke er utprøvd og effektene er ukjente.

Andre legemidler og Circadin

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Disse legemidlene inkluderer:

- Fluvoksamin (brukes til behandling av depresjon og tvangslidelser), psoralens (brukt til behandling av hudsykdommer som psoriasis), cimetidin (brukt til behandling av mageproblemer som magesår), kinoloner og rifampicin (brukt til behandling av bakterieinfeksjoner), østrogener (brukt i prevensjonsmidler eller hormonerstatningsterapi) og karbamazepin (brukt til behandling av epilepsi).
- Adrenerge agonister/antagonister (som enkelte typer legemidler brukt til å kontrollere blodtrykk ved å innsnevre blodårer, legemidler mot tett nese, blodtrykksenkende legemidler), opiatagonister/-antagonister (som legemidler brukt til behandling av narkotikaavhengighet), prostaglandinhemmere (som ikke-steroide antiinflammatoriske midler), antidepressiva, tryptofan og alkohol.
- Benzodiazepiner og benzodiazepinlignende hypnotika (legemidler brukt til å indusere søvn, som zaleplon, zolpidem og zopiklon)
- Tioridazin (til behandling av schizofreni) og imipramin (til behandling av depresjon).

Inntak av Circadin sammen med mat, drikke og alkohol
Ta Circadin etter at du har spist. Ikke drikk alkohol før, under eller etter at du har tatt Circadin, siden det reduserer effekten av Circadin.

Graviditet og amming
Ta ikke Circadin dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner
Circadin kan forårsake tretthet. Hvis du får slike symptomer, bør du ikke kjøre bil eller bruke maskiner. Kontakt legen din hvis du fortsetter å føle deg trett.

Circadin inneholder laktosemonohydrat
Circadin inneholder laktosemonohydrat. Hvis legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Circadin

Bruk alltid dette legemidlet slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én Circadin-tablett (2 mg) daglig tatt ved svelging etter måltid, 1–2 timer før sengetid. Denne doseringen kan fortsette i opptil 13 uker.

Svelg tabletten hel. Circadin tabletter må ikke knuses eller deles.

Dersom du tar for mye av Circadin
Hvis du ved et uhell har tatt for mye av legemidlet ditt, må du kontakte lege eller apotek så snart som mulig.

Du kan føle deg døsig hvis du tar mer enn anbefalt daglig dose.

Dersom du har glemt å ta Circadin
Hvis du glemmer å ta en tablett, tar du en så snart du husker det før du legger deg eller venter til det er på tide å ta neste dose. Fortsett deretter som tidligere.

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandlingen med Circadin
Det finnes ingen kjente skadevirkninger av å avbryte behandlingen eller avslutte den tidlig. Bruk av Circadin er ikke påvist å forårsake abstinenseffekter etter fullført behandling.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Dersom du opplever noen av følgende bivirkninger, må du slutte å ta legemidlet og kontakte lege **umiddelbart:**

Mindre vanlige: (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)
- Brystsmerter

Sjeldne: (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)
- Tap av bevissthet eller besvimelse
- Sterke brystsmerter grunnet angina
- Merkbare hjerteslag
- Depresjon
- Nedsatt syn
- Uklart syn
- Desorientering
- Vertigo (en følelse av svimmelhet eller "spinning")
- Forekomst av røde blodlegemer i urinen
- Redusert antall hvite blodlegemer i blodet
- Redusert antall blodplater, hvilket øker risikoen for blødning eller blåmerker
- Psoriasis

Hvis du opplever noen av følgende ikke-alvorlige bivirkninger, må du kontakte lege og/eller oppsøke medisinsk rådgivning:

Mindre vanlige: (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

Irritabilitet, nervøsitet, uro, søvnløshet, unormale drømmer, mareritt, angst, migrene, hodepine, letargi (tretthet, manglende energi), uro forbundet med økt aktivitet, svimmelhet, tretthet, høyt blodtrykk, øvre magesmerter, fordøyelsesplager, sårdannelser i munnen, munntørrhet, kvalme, endringer i blodsammensetningen som kan føre til at hud eller øyne blir gule, betennelser i huden, svetting om natten, kløe, utslett, tørr hud, smerter i armer og ben, symptomer på overgangsalder, svakhetsfølelse, utskilling av sukker i urinen, økning av proteiner i urinen, unormal leverfunksjon og vektøkning.

Sjeldne: (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

Helvetesild, høyt nivå av fettmolekyler i blodet, lave nivåer av serumkalsium i blodet, lave nivåer av natrium i blodet, humørendringer, aggresjon, opphisselse, gråtetokter, stressymptomer, våkning tidlig om morgenen, økt sexlyst, dårlig humør, hukommelsesvikt, oppmerksomhetsforstyrrelser, drømmende tilstand, urolige ben syndrom, dårlig søvnkvalitet, følelse av ”prikking og stikking”, økt tåredannelse,

svimmelhet når en står oppreist eller sitter, hetetokter, halsbrann/sure oppstøt, magetarmlidelser, blemmer i munnen, sårdannelse på tungen, ubehag i mage og tarm, oppkast, unormale tarmlyder, luft i magen, kraftig spyttutskillelse, dårlig ånde, mageubehag, magelidelser, betennelse i mageslimhinnen, eksem, hudutslett, dermatitt på hender, kløende utslett, neglelidelser, artritt, muskelrykninger, nakkesmerter, kramper om natten, forlenget ereksjon som kan være smertefull, betennelse i prostatakjertelen, tretthet, smerte, tørste, urinering av store volum urin, urinering om natten, økte leverenzymer, unormale blodelektrolytter og unormale laboratorietester.

Ukjent frekvens: (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Overfølsomhetsreaksjon, hevelse i munn eller tunge, hevelse i huden og unormal melkesekresjon.

Melding av bivirkninger
Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Circadin

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken. Utløpsdatoen henviser til siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Circadin

- Virkestoff er melatonin. Hver depottablett inneholder 2 mg melatonin
- Andre innholdsstoffer (hjelpestoffer) er ammoniummetakrylatkopolymer type B, kalsiumhydrogenfosfatdihydrat, laktosemonohydrat, silika (vannfri kolloidal), talkum og magnesiumstearat.

Hvordan Circadin ser ut og innholdet i pakningen
Circadin 2 mg depottabletter er tilgjengelig som hvite til off-white, runde, bikonvekse tabletter. Hver eske med tabletter inneholder én blisterstrimmel med 7, 20 eller 21 tabletter, eller alternativt i en eske med to blisterstrimler med 15 tabletter hver (pakning med 30 tabletter). Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Storbritannia
E-post: neurim@neurim.com

Tilvirker:

Tilvirkere ansvarlige for batch release i EØS:

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

Qualiti (Burnley) Limited
Walshaw Mill
Talbot Street
Briercliffe
Burnley
Lancashire BB10 2HW
Storbritannia

Iberfar - Indústria Farmacêutica S.A.
Rua Consiglieri Pedroso, n.o 121-123 - Queluz de Baixo
Barcarena, 2745-557
Portugal

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien
Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
Takeda-Belgium@takeda.com

България
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
Тел: +44 7563543352 (UK)
e-mail: neurim@neurim.com

Česká republika
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
Tel: +44 7563543352 (UK)
e-mail: neurim@neurim.com

Lietuva
Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
lt-info@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg
Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11 (BE)
Takeda-Belgium@takeda.com

Magyarország
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
Tel: +44 7563543352 (UK)
e-mail: neurim@neurim.com

Danmark
Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 11 11

Deutschland
Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0)2371 9370
info@medice.de

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177669

Ελλάδα
TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
gr.info@takeda.com

España
JUSTE S.A.Q.F.
Tfno: +34 91 7248200

France
BIOCODEX
Tél: +33 (0)1 41 24 30 00
e-mail: webar@biocodex.fr

Hrvatska
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
Tel: +44 7563543352 (UK)
e-mail: neurim@neurim.com

Ireland
Flynn Pharma Limited
Tel: +44 (0) 1438 727822 (UK)
medinfo@flynnpharma.com

Ísland
Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia
Fidia Farmaceutici S.p.A
Tel: +39 049 8232355
e-mail: info@fidiapharma.it

Κύπρος
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
Τηλ: +44 7563543352 (UK)
e-mail: neurim@neurim.com

Malta
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
Tel: +44 7563543352 (UK)
e-mail: neurim@neurim.com

Nederland
Takeda Nederland bv
Tel: +31 23 566 8777
nl.medical.info@takeda.com

Norge
Takeda AS
Tlf: +47 6676 3030
infonorge@takeda.com

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

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

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

România
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
Tel: +44 7563543352 (UK)
e-mail: neurim@neurim.com

Slovenija
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
Tel: +44 7563543352 (UK)
e-mail: neurim@neurim.com

Slovenská republika
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
Tel: +44 7563543352 (UK)
e-mail: neurim@neurim.com

Suomi/Finland
Takeda Oy
Puh/Tel: +358 20 746 5000

Sverige
Takeda Pharma AB
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
lv-info@takeda.com

United Kingdom
Flynn Pharma Limited
Tel: +44 (0) 1438 727822
medinfo@flynnpharma.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR Å ANBEFALE ENDRINGEN I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC- vedrørende den periodiske sikkehetsoppdateringsrapporten (PSUR) for melatonin har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

I perioden dekket av denne PSUR har det blitt rapportert 41 tilfeller av overdosering. Ni av de rapporteret tilfellene var forbundet med bivirkninger (AE-er) [adverse events]. Disse AE-er er blitt beskrevet tidligere, og somnolens var den eneste AE rapportert mer enn én gang. Dette er allerede inkludert i Company Core Safety Information som en uønsket virkning og som et symptom på overdosering (”søvnighet”). Det er viktig å understreke at 19 av de 41 tilfellene var foreskrevet overdosering, med et gjennomsnitt på 5 mg. Ikke-foreskrevne overdoseringer hadde et gjennomsnitt på 6 mg. Maksimal dose var 72 mg. De fleste rapporter om overdosering var ikke forbundet med bivirkninger, og alvorlighetsgraden var mild til moderat. Tatt i betraktning at det ikke var noen informasjon om forekomst av overdosering i produktinformasjonen, og til tross for det faktum at de flest rapporterte AE er allerede hentydet til i den gjeldende ordlyden, skal avsnitt 4.9 i SmPC bli oppdatert til å informere om at tilfeller av overdosering har blitt rapportert, med somnolens som den mest rapporterte bivirkningen.

På bakgrunn av tilgjengelig data med hensyn til overdosering fant derfor PRAC at det var nødvendig med endringer i produktinformasjonen.

CHMP er enig med de vitenskapelige konklusjoner fra PRAC.

Grunnlag for å anbefale endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for melatonin mener CHMP at nytte-/risikoforholdet av legemidler som inneholder melatonin er positivt, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen.