BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Circadin 2 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller 2 mg melatonin.
Hjälpämne med känd effekt: varje depottablett innehåller 80 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Vita till benvita, runda, bikonvexa tabletter

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Circadin är indicerat som monoterapi för kortvarig behandling av primär insomni kännetecknad av dålig sömnkvalitet hos patienter som är 55 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Den rekommenderade dosen är 2 mg en gång dagligen, 1–2 timmar före sänggåendet, efter födointag. Denna dosering kan bibehållas i upp till tretton veckor.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Circadin för barn i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts.
Inga data finns tillgängliga.

Nedsatt njurfunktion
Effekten av någon grad av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för melatonin har ej studerats. Försiktighet bör därför iakttas när melatonin administreras till patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion
Det finns ingen erfarenhet av användning av Circadin på patienter med nedsatt leverfunktion. Publicerade data visar markant förhöjda endogena melatoninhalter dagtid till följd av minskad clearance hos patienter med nedsatt leverfunktion. Därför rekommenderas Circadin ej till patienter med nedsatt leverfunktion.

Administreringssätt

Oral användning. Tabletterna skall sväljas hela för bibehållande av deras depotegenskaper. Tabletterna får inte krossas eller tuggas för att underlätta sväljande.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Circadin kan orsaka dåsighet. Produkten skall därför användas med försiktighet om det är sannolikt att dåsigheten kan vara förenad med en säkerhetsrisk.

Kliniska data för användning av Circadin på personer med autoimmuna sjukdomar saknas. Därför rekommenderas Circadin ej till patienter med autoimmuna sjukdomar.

Circadin innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd med galaktosintolerans bör inte använda detta läkemedel: total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Farmakokinetiska interaktioner

- Melatonin har observerats inducera CYP3A *in vitro* i supraterapeutiska koncentrationer. Den kliniska relevansen av dessa fynd är ej känd. Om induktion uppträder kan detta orsaka sänkta plasmakoncentrationer av samtidigt administrerade läkemedel.
- Melatonin inducerar ej CYP1A-enzymer *in vitro* i supraterapeutiska koncentrationer. Det är därför ej sannolikt att eventuella interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser till följd av melatonins effekt på CYP1A-enzymer skulle vara betydelsefulla.
- Metabolismen av melatonin medieras företrädesvis av CYP1A-enzymer. Interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser till följd av deras effekt på CYP1A-enzymer är därför möjliga.
- Försiktighet måste iakttas för patienter som behandlas med fluvoxamin, vilket ökar melatoninhalterna (17-faldigt högre AUC och 12-faldigt högre C_{max} i serum) genom att hämma metabolismen av melatonin medelst levercytokrom P450-isoenzymerna CYP1A2 och CYP2C19. Kombinationen bör undvikas.
- Försiktighet måste iakttas för patienter som behandlas med 5- eller 8-metoxipsoralen (5- och 8-MOP), vilket ökar melatoninhalterna genom att hämma metabolismen av melatonin.
- Försiktighet måste iakttas för patienter som behandlas med cimetidin, en CYP2D-hämmare, som ger höjda plasmamelatoninhalter genom att hämma metabolismen av melatonin.
- Cigarettrökning kan sänka melatoninhalterna genom en induktion av CYP1A2.
- Försiktighet måste iakttas för patienter som behandlas med östrogener (t.ex. hormonella preventivmedel eller hormonell substitutionsbehandling), vilka ökar melatoninhalterna genom att hämma metabolismen av melatonin med CYP1A1 och CYP1A2.
- CYP1A2-hämmare, som kinoloner, kan orsaka en ökad melatoninexponering.
- CYP1A2-inducerare, såsom karbamazepin och rifampicin, kan ge upphov till reducerade plasmakoncentrationer av melatonin.
- Det finns även omfattande data i litteraturen avseende effekten på den endogena melatonininsöndringen från adrenerga agonister/antagonister, opiatagonister/antagonister, antidepressiva läkemedel, prostaglandinhämmare, bensodiazepiner, tryptofan och alkohol. Huruvida dessa aktiva substanser interfererar med Circadins dynamiska eller kinetiska effekter eller omvänt har ej studerats.

Farmakodynamiska interaktioner

- Alkohol bör ej intas tillsammans med Circadin, eftersom det försämrar Circadins effekt på sömnen.
- Circadin kan förstärka de sederande egenskaperna hos hypnotika av bensodiazepin- och icke-bensodiazepintyp, såsom zaleplon, zolpidem och zopiklon. I en klinisk studie förelåg klara evidens för en transitorisk farmakodynamisk interaktion mellan Circadin och zolpidem en timme efter den samtidiga doseringen. Samtidig administrering ledde till en ökad nedsättning av uppmärksamhet, minne och koordination jämfört med enbart zolpidem.
- Circadin har i studier administrerats samtidigt med tioridazin och imipramin, som är aktiva substanser som påverkar centrala nervsystemet. Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner iakttogs i någotdera fallet. Samtidig administrering av Circadin ledde dock till en ökad känsla av lugn och ökade svårigheter att utföra uppgifter jämfört med enbart imipramin, och till en ökad känsla av ”dimmighet” jämfört med enbart tioridazin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
För melatonin saknas data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Med tanke på bristen på kliniska data rekommenderas ej användning på gravida kvinnor eller kvinnor som försöker bli gravida.

Amning
Endogent melatonin uppmättes i human bröstmjölk, och således utsöndras exogent melatonin sannolikt i bröstmjölk. Det föreligger data från djurmodeller, omfattande gnagare, får, nötboskap och primater, som tyder på överföring av melatonin från modern till fostret via placenta eller med mjölken. Därför rekommenderas ej att ammande kvinnor behandlas med melatonin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Circadin har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Circadin kan ge upphov till dåsighet och produkten skall därför användas med försiktighet om det är sannolikt att dåsigheten kan vara förenad med en säkerhetsrisk.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
I kliniska studier (där totalt 1 931 patienter fick Circadin och 1 642 patienter placebo) rapporterade 48,8 % av de patienter som fick Circadin någon biverkning jämfört med 37,8 % av dem som fick placebo. Om man jämför frekvensen av patienter som fick biverkningar per 100 patientveckor, var frekvensen högre för placebo än för Circadin (5,743 – placebo jämfört med 3,013 – Circadin). De vanligaste biverkningarna var huvudvärk, nasofaryngit, ryggsmärtor och artralgi, vilka enligt MedDRA-definitionen var vanliga i både Circadin- och placebogruppen.

Tabell över biverkningar
Nedanstående biverkningar rapporterades i de kliniska studierna och i spontana rapporter efter marknadsintroduktion. I kliniska studier rapporterade totalt 9,5 % av patienterna som fick Circadin en biverkning, jämfört med 7,4 % av patienterna som fick placebo. Endast de biverkningar som rapporterades under kliniska studier och som förekom i minst samma frekvens som hos patienter på placebo har inkluderats nedan.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga (≥ 1/10); Vanliga (≥ 1/100 till < 1/10); Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100); Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000); Mycket sällsynta (<1/10 000); Inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organ-systemklass	**Mycket vanliga**	**Vanliga**	**Mindre vanliga**	**Sällsynta**	**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från till-gängliga data)
Infektioner och infestationer				Herpes zoster	
Blodet och lymfsystemet				Leukopeni, trombocyto-peni	
Immunsystemet					Över-känslighets-reaktion
Metabolism och nutrition				Hypertriglyceridemi, hypokalcemi, hyponatremi	
Psykiska störningar			Irritabilitet, nervositet, rastlöshet, insomni, onormala drömmar, mardrömmar, ångest	Förändrad sinnesstämning, aggressivitet, agitation, gråtmildhet, stressymtom, desorientering, tidigt uppvaknande på morgonen, ökad libido, nedstämdhet, depression	
Centrala och perifera nervsystemet			Migrän, huvudvärk, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, yrsel, somnolens	Synkope, minnesnedsättning, uppmärksamhets-störning, drömmande tillstånd, rastlösa ben-syndrom, dålig sömnkvalitet, parestesi	
Ögon				Försämrad synskärpa, dimsyn, ökat tårflöde	
Öron och balansorgan				Lägesyrsel, yrsel	
Hjärtat				Angina pectoris, palpitationer	
Blodkärl			Hypertoni	Blodvallningar	
Magtarmkanalen			Buksmärtor, smärtor i övre delen av buken, dyspepsi, sår i munnen, muntorrhet, illamående	Gastroesofagal reflux-sjukdom, magtarmsjukdom, blåsor i munslemhinnan, sår på tungan, orolig magtarmkanal, kräkningar, onormala tarmljud, flatulens, hypersalivation, halitos, bukobehag, magbesvär, gastrit	

Organ-systemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från till-gängliga data)
Lever och gallvägar			Hyperbilirubinemi		
Hud och subkutan vävnad			Dermatit, nattliga svettningar, klåda, utslag, generell klåda, torr hud	Eksem, erytem, handdermatit, psoriasis, generella utslag, kliande utslag, nagelrubbningar	Angioödem, svullnad av munnen, svullnad av tungan
Muskulo-skeletala systemet och bindväv			Smärtor i extremiteterna	Artrit, muskelkramper, nacksmärtor, nattliga kramper	
Njurar och urinvägar			Glukosuri, proteinuri	Polyuri, hematuri, nokturi	
Reproduktions-organ och bröstkörtel			Menopausala symtom	Priapism, prostatit	Galaktorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället			Asteni, bröstsmärtor	Trötthet, smärtor, törst	
Undersökningar			Onormalt lever-funktionsprov, viktökning	Förhöjt leverenzym, onormala blod-elektrolyter, onormala laboratorievärden	

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Flera fall av överdosering har rapporterats efter marknadsintroduktion. Somnolens var den oftast rapporterade biverkningen. De flesta av fallen var av lindrig till måttlig allvarlighetsgrad. Circadin har administrerats i dygnsdoser på 5 mg i kliniska studier över 12 månader utan några signifikanta förändringar av rapporterade biverkningar.

Administrering av dygnsdoser på upp till 300 mg melatonin utan några kliniskt signifikanta biverkningar har rapporterats i litteraturen.

Vid eventuell överdosering kan dåsighet förväntas. Clearance av den aktiva substansen kan förväntas inom 12 timmar efter intag. Ingen speciell behandling erfordras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Sömnmedel och lugnande medel, melatoninreceptoragonister,
ATC-kod: N05CH01

Melatonin är ett naturligt förekommande hormon som produceras av epifysen och som är strukturellt besläktat med serotonin. Fysiologiskt stiger melatoninsekretionen strax efter mörkrets inbrott, når sin topp mellan klockan 02 och 04 på morgonen och avtar under den senare halvan av natten. Melatonin är involverat i kontroll av dygnsrytmen och anpassningen till ljus-mörkercykeln. Det är också förenat med en sövande effekt och en ökad benägenhet till sömn.

Verkningsmekanism
Melatoninets aktivitet på MT1-, MT2- och MT3-receptorer tros bidra till dess sömnbefrämjande egenskaper, eftersom dessa receptorer (speciellt MT1 och MT2) är inblandade i regleringen av cirkadiana rytmer och sömnreglering.

Rational för användning
På grund av melatoninets roll i reglering av sömn och cirkadian rytm och den åldersrelaterade minskningen av den endogena melatoninproduktionen kan melatonin på ett effektivt sätt förbättra sömnkvaliteten, speciellt hos patienter över 55 år med primär insomni.

Klinisk effekt och säkerhet
I kliniska prövningar där patienter som led av primär insomni erhöll Circadin 2 mg varje kväll under 3 veckor visades behandlingsvinster hos de behandlade patienterna jämfört med placebo vid sömnlatens (enligt mätning med objektiva och subjektiva mått) och i subjektiv sömnkvalitet och funktion dagtid (återhämtningssömn) utan någon nedsättning av vakenheten under dagen:

I en studie med polysomnografi (PSG) med en run-in-period på två veckor (enkelblind med placebobehandling), följd av en behandlingsperiod på tre veckor (dubbelblind, placebokontrollerad, parallellgruppsdesign) och en treveckors utsättningsperiod var sömnlatensen (SL) förkortad med 9 minuter jämfört med placebo. Circadin gav inga förändringar av sömnarkitekturen och ingen effekt på REM-sömnens duration. Det förekom inga förändringar av funktionsförmågan dagtid med Circadin 2 mg.

I en studie på öppenvårdspatienter med en tvåveckors run-in- och baseline-period med placebo, en randomiserad dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsbehandlingsperiod på tre veckor och en tvåveckors utsättningsperiod med placebo var frekvensen patienter som uppvisade en kliniskt signifikant förbättring i både sömnkvalitet och vakenhet på morgonen 47 % i Circadingruppen, jämfört med 27 % i placebogruppen. Dessutom var sömnkvaliteten och vakenheten på morgonen signifikant förbättrad med Circadin jämfört med placebo. Sömnvariablerna återgick successivt till baseline utan någon reboundeffekt, ökning av biverkningar eller ökning av utsättningssymptomen.

I en andra studie på öppenvårdspatienter med en tvåveckors run-in- och baseline-period med placebo och en randomiserad dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsbehandlingsperiod på tre veckor var frekvensen patienter som uppvisade en kliniskt signifikant förbättring i både sömnkvalitet och vakenhet på morgonen 26 % i Circadingruppen, jämfört med 15 % i placebogruppen. Circadin förkortade patienternas rapporterade sömnlatens med 24,3 minuter jämfört med 12,9 minuter med placebo. Dessutom var patienternas egenrapporterade sömnkvalitet, antal uppvaknanden och vakenhet på morgonen signifikant förbättrad med Circadin jämfört med placebo. Livskvaliteten förbättrades signifikant med Circadin 2 mg jämfört med placebo.

Ytterligare en randomiserad klinisk studie (n=600) jämförde effekterna av Circadin och placebo i upp till sex månader. Patienterna randomiserades på nytt vid 3 veckor. Studien visade förbättringar av sömnlatens, sömnkvalitet och vakenhet på morgonen, utan några utsättningssymtom eller rebound-

insomni. Studien visade att den behandlingsvinst som observerades efter 3 veckor kvarstod i upp till 3 månader, men saknades vid den primära analysen vid 6 månader. Vid 3 månader observerades omkring 10 % extra responders i Circadin-gruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Absorptionen av peroralt intaget melatonin är fullständig hos vuxna och kan sjunka med upp till 50 % hos äldre. Kinetiken för melatonin är linjär inom området 2–8 mg.

Biotillgängligheten är i storleksordningen 15 %. Det finns en avsevärd förstapassageeffekt, med en uppskattad förstapassagemetabolism på 85 %. T_{max} infaller efter 3 timmar i icke fastande tillstånd. Hastigheten för melatoninabsorptionen och C_{max} efter peroral administrering av Circadin 2 mg påverkas av föda. Närvaro av föda fördröjde absorptionen av melatoninet vilket ledde till en senarelagd (T_{max}=3,0 h gentemot T_{max}=0,75 h) och en lägre maximal plasmakoncentration efter måltid (C_{max}=1 020 pg/ml gentemot C_{max}=1 176 pg/ml).

Distribution
Plasmaproteinbindningen av melatonin *in vitro* är cirka 60 %. Circadin binds främst till albumin, surt alfa$_1$-glykoprotein och högdensitetslipoprotein.

Metabolism
Experimentella data tyder på att isoenzymerna CYP1A1, CYP1A2 och möjligen CYP2C19 i cytokrom P450-systemet är involverade i metabolismen av melatonin. Den huvudsakliga metaboliten är 6-sulfatoxymelatonin (6-S-MT), vilken är inaktiv. Biotransformationen sker i levern. Utsöndringen av metaboliten fullbordas inom 12 timmar från intaget.

Eliminering
Den terminala halveringstiden ($t_{½}$) är 3,5–4 timmar. Eliminationen sker genom renal utsöndring av metaboliterna, 89 % som sulfaterade och glukoroniderade konjugat av 6-hydroximelatonin och 2 % som melatonin (oförändrad aktiv substans).

Kön
Man ser ett 3–4 gånger högre C_{max} hos kvinnor än hos män. Man har även iakttagit en femfaldig variation i C_{max} mellan olika personer av samma kön.
Inga farmakodynamiska skillnader mellan män och kvinnor påvisades dock, trots skillnaderna i blodnivåer.

Särskilda patientgrupper

Äldre
Det är känt att melatoninmetabolismen sjunker med åldern. Över ett intervall av doser har det rapporterats högre AUC och C_{max} hos äldre patienter jämfört med yngre patienter, vilket återspeglar den lägre melatoninmetabolismen hos äldre. C_{max}-värden runt 500 pg/ml för vuxna (18–45) gentemot 1 200 pg/ml för äldre (55–69); AUC-värden runt 3 000 pg*h/ml för vuxna gentemot 5 000 pg*h/ml för äldre**.**

Nedsatt njurfunktion
Data från tillverkaren tyder på att det inte sker någon ackumulering av melatonin efter upprepad dosering. Denna observation överensstämmer med den korta halveringstiden för melatonin hos människa.
De värden som uppmättes i blodet hos patienter kl. 23:00 (2 timmar efter administrering) efter 1 respektive 3 veckors daglig administrering var 411,4 ± 56,5 respektive 432,00 ± 83,2 pg/ml, vilket liknar de värden man finner hos friska frivilliga efter en enstaka dos av Circadin 2 mg.

Nedsatt leverfunktion
Melatoninmetabolismen sker främst i levern, och nedsatt leverfunktion leder därför till högre endogena melatoninhalter.
Melatoninhalterna i plasma hos patienter med cirros var avsevärt högre under timmarna med dagsljus. Patienterna hade även en signifikant nedsatt total utsöndring av 6-sulfatoximelatonin jämfört med kontrollpersoner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

I karcinogenicitetsstudien på råtta observerades inga effekter av betydelse för människa.

I de reproduktionstoxikologiska studierna ledde peroral administrering av melatonin till dräktiga honor av möss, råttor eller kaniner ej till några effekter på avkomman, med avseende på fosteröverlevnad, anomalier i skelett och viscera, könsfördelning, födelsevikt och senare fysisk, funktionell och sexuell utveckling. En liten effekt på postnatal tillväxt och överlevnad sågs hos råttor, men endast vid mycket höga doser, motsvarande ungefär 2 000 mg/dag till människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ammoniometakrylatsampolymer (typ B)
Kalciumvätefosfatdihydrat
Laktosmonohydrat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Talk
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i opaka blisterkartor av PVC/PVDC med baksida av aluminiumfolie. Förpackningen består av en blisterkarta med 7, 20 eller 21 tabletter, eller två blisterkartor med 15 tabletter vardera (30 tabletter). Blisterkartorna är sedan förpackade i kartonger.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29 juni 2007
Datum för den senaste förnyelsen: 20 april 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{DD månad ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Circadin 2 mg depottabletter
melatonin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 2 mg melatonin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat
Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Depottabletter
20 tabletter
21 tabletter
30 tabletter
7 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Circadin 2 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTERKARTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Circadin 2 mg depottabletter
melatonin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Circadin 2 mg depottabletter
melatonin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad Circadin är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Circadin
3. Hur du tar Circadin
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Circadin ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Circadin är och vad det används för

Den aktiva substansen i Circadin, melatonin, tillhör en grupp av naturliga hormoner som tillverkas av kroppen.

Circadin används ensamt vid korttidsbehandling av primär insomni (ihållande svårigheter att somna eller att fortsätta att sova, eller dålig sömnkvalitet) hos patienter som är 55 år och äldre. ”Primär” betyder att sömnlösheten inte har någon känd orsak, såsom eventuell medicinsk, psykisk eller miljömässig orsak.

2. Vad du behöver veta innan du tar Circadin

Ta inte Circadin
- om du är allergisk mot melatonin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet
Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Circadin

- om du har lever- eller njurproblem. Inga studier på användning av Circadin hos personer med lever- eller njursjukdomar har genomförts. Du bör tala med din läkare innan du tar Circadin, eftersom dess användning inte rekommenderas.
- om du har fått veta av din läkare att du inte tål vissa sockerarter.
- om du har fått veta att du har en autoimmun sjukdom (när kroppen ”angrips” av sitt eget immunsystem). Inga studier på användning av Circadin hos personer med autoimmuna sjukdomar har genomförts. Därför bör du tala med din läkare innan du tar Circadin, eftersom dess användning inte rekommenderas.
- Circadin kan göra att du känner dig dåsig. Du ska vara försiktig om dåsigheten påverkar dig, eftersom det kan försämra din förmåga att utföra uppgifter såsom bilkörning.
- Rökning kan göra att Circadin får sämre effekt, eftersom innehållsämnena i tobaksrök kan öka nedbrytningen av melatonin i levern.

Barn och ungdomar
Ge inte detta läkemedel till barn i åldern 0 till 18 år, eftersom det inte har testats på barn och dess effekter inte är kända.

Andra läkemedel och Circadin

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Sådana läkemedel kan vara:
- fluvoxamin (används för behandling av depression och tvångssyndrom), psoralener (används för behandling av hudsjukdomar, t.ex. psoriasis), cimetidin (används för behandling av magproblem såsom magsår), kinoloner och rifampicin (används vid behandling av bakterieinfektioner), östrogener (används som preventivmedel eller ersättningsbehandling vid hormonbrist) och karbamazepin (används vid behandling av epilepsi).
- adrenerga agonister/antagonister (såsom vissa typer av läkemedel som används för att kontrollera blodtrycket genom att dra ihop blodkärl, slemhinneavsvällande medel mot nästäppa, blodtryckssänkande läkemedel), opiatagonister/antagonister (såsom läkemedel som används vid behandling av drogberoende), prostaglandinhämmare (såsom icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel), antidepressiva läkemedel, tryptofan och alkohol.
- bensodiazepiner och hypnotika av icke-bensodiazepintyp (läkemedel som används för att framkalla sömn såsom zaleplon, zolpidem och zopiklon).
- tioridazin (för behandling av schizofreni) och imipramin (för behandling av depression).

Circadin med mat, dryck och alkohol
Ta Circadin efter mat. Drick inte alkohol innan, medan eller efter det att du tar Circadin, eftersom det minskar effekten av Circadin.

Graviditet och amning
Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner
Circadin kan göra dig dåsig. Om det händer ska du inte köra bil eller använda några maskiner. Om du känner dig dåsig hela tiden måste du tala med din läkare.

Circadin innehåller laktosmonohydrat
Circadin innehåller laktosmonohydrat. Om din läkare har sagt till dig att du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar Circadin.

3. Hur du tar Circadin

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en Circadin-tablett (2 mg) som tas en gång om dagen genom munnen efter måltid, 1–2 timmar före sänggåendet. Denna dosering kan bibehållas i upp till tretton veckor.

Du måste svälja tabletten hel. Du får inte krossa eller dela Circadin-tabletterna.

Om du har tagit för stor mängd av Circadin
Om du av misstag har tagit för mycket av din medicin måste du kontakta läkare eller apotek så fort som möjligt.

Om du tar mer än den rekommenderade dygnsdosen kan du känna dig dåsig.

Om du har glömt att ta Circadin
Om du har glömt att ta din tablett ska du ta en så snart du kommer ihåg det, innan du ska somna, eller vänta tills det är dags att ta nästa dos. Sedan kan du fortsätta som vanligt.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Circadin
Det finns inga kända skadliga effekter om behandlingen avbryts eller avslutas tidigt. Såvitt man känner till ger användning av Circadin inte upphov till några utsättningseffekter när man slutar med behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du får någon av följande allvarliga biverkningar ska du **omedelbart** sluta att ta läkemedlet och kontakta läkare:

Mindre vanliga: (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)
- Bröstsmärtor

Sällsynta: (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)
- Medvetslöshet eller svimning
- Svår bröstsmärta beroende på kärlkramp
- Hjärtklappning
- Depression
- Försämrad synskärpa
- Dimsyn
- Förvirring (desorientering)
- Svindel (en känsla av yrsel eller av att det ”snurrar”)
- Röda blodkroppar i urinen
- Minskat antal vita blodkroppar i blodet
- Minskat antal blodplättar, vilket ökar risken för blödningar eller blåmärken
- Psoriasis

Om du får någon av följande icke allvarliga biverkningar ska du kontakta och/eller uppsöka läkare:

Mindre vanliga: (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

Irritabilitet, nervositet, rastlöshet, sömnlöshet, onormala drömmar, mardrömmar, ångest, migrän, huvudvärk, letargi (slöhet, bristande energi), rastlöshet förenad med en ökad aktivitet, yrsel, sömnighet, högt blodtryck, smärtor i övre delen av buken, magbesvär, sår i munnen, muntorrhet, illamående, förändringar i blodets sammansättning som kan ge en gulfärgning av hud och ögon, hudinflammation, nattliga svettningar, klåda, utslag, torr hud, smärta i armar och ben, klimakteriesymtom, känsla av svaghet, utsöndring av glukos i urinen, för mycket proteiner i urinen, onormal leverfunktion och viktökning.

Sällsynta: (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

Bältros, hög nivåer av fetter i blodet, låga nivåer av kalcium i blodet, låga nivåer av natrium i blodet, förändrad sinnesstämning, aggressivitet, oro, gråtmildhet, stressymtom, tidigt uppvaknande på morgonen, ökad sexualdrift, nedstämdhet, minnesnedsättning, uppmärksamhetsstörning, drömmande tillstånd, rastlösa ben-syndrom, dålig sömnkvalitet, förnimmelse av domningar och stickningar, ökat tårflöde (rinnande ögon), lägesyrsel (yrsel när man reser sig eller sätter sig), blodvallningar, sura uppstötningar, mag-tarmstörning, blåsor i munnen, sår på tungan, magbesvär, kräkningar, onormala tarmljud, väderspänning, för stor salivbildning, dålig andedräkt, bukobehag, magbesvär, inflammation i magslemhinnan, eksem, hudutslag, hudinflammation på händerna, kliande utslag, nagelrubbningar, ledinflammation, muskelkramper, nacksmärtor, nattliga kramper, långvarig erektion som kan vara smärtsam, inflammation i prostata, trötthet, smärtor, törst, stora mängder urin, urinering nattetid, förhöjda leverenzymvärden, onormala salthalter i blodet och onormala laboratorieprover.

Ingen känd frekvens: (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Överkänslighetsreaktion, svullnad av munnen eller tungan, hudsvullnad och onormal utsöndring av mjölk.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Circadin ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är melatonin. En depottablett innehåller 2 mg melatonin.
- Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är ammoniometakrylatsampolymer (typ B), kalciumvätefosfatdihydrat, laktosmonohydrat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, talk och magnesiumstearat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Circadin 2 mg depottabletter är vita till benvita, runda, bikonvexa tabletter. En kartong med tabletter innehåller en blisterkarta med 7, 20 eller 21 tabletter, eller också innehåller en kartong två blisterkartor med vardera 15 tabletter (förpackning med 30 tabletter). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

Tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats i EEA:

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

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {månad ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ATT REKOMMENDERA ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om de periodiska säkerhetsrapporten för melatonin är CHMP:s slutsatser följande:

Under den period som omfattas av denna periodiska säkerhetsrapport har 41 fall av överdosering rapporterats. Nio av de rapporterade fallen var associerade med biverkningar (Adverse Events, AE). Dessa biverkningar har beskrivits tidigare, och somnolens var den enda biverkningen som rapporterades fler än en gång. Detta ingår redan i företagets säkerhetsinformation (Company Core Safety Information) som en oönskad effekt och som ett symtom på överdosering (”dåsighet”). Det är relevant att understryka att 19 av de 41 fallen var ordinerade en överdosering, med en median på 5 mg. Ej ordinerade överdoseringar hade en median på 6 mg. Den högsta dosen var 72 mg. De flesta rapporterna om överdosering var inte associerade med biverkningar, och allvarlighetsgraden var lindrig till måttlig. Med tanke på att det saknades information om uppkomsten av överdosering i produktinformationen, och trots det faktum att den oftast rapporterade biverkningen redan har nämnts i den nuvarande ordalydelsen, ska avsnitt 4.9 i produktresumén uppdateras för att informera om att fall av överdosering har rapporterats, med somnolens som den oftast rapporterade biverkningen.

Med hänsyn till tillgängliga data om överdosering ansåg PRAC därför att det krävs ändringar i produktinformationen.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att rekommendera att villkoren för godkännandet för försäljning ändras

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för melatonin anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet som innehåller melatonin är fördelaktigt under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet för försäljning ändras.