

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Circadin 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 2 mg melatoniini.

Teadaolevat toimet omav abiaine: iga toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 80 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Valged kuni kollakasvalged ümmargused kaksikkumerad tabletid

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Circadin on näidustatud lühiajaliseks monoteerapiaks üle 55-aastastel patsientidel primaarse insomni korral, mida iseloomustab une halb kvaliteet.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Soovitatav annus on 2 mg üks kord ööpäevas 1–2 tundi enne magamaminekut ja pärast sööki. Sellise annusega võib jätkata kuni kolmteist nädalat.

#### *Lapsed*

Circadini ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud.

Andmed puuduvad.

#### *Neerukahjustus*

Ühegi neerukahjustuse staadiumi mõju melatoniini farmakokineetikale ei ole uuritud. Sellistele patsientidele tuleb melatoniini manustada ettevaatusega.

#### *Maksakahjustus*

Circadini kasutuse kohta maksakahjustusega patsientidel andmed puuduvad. Avaldatud andmete kohaselt on maksakahjustusega patsientidel melatoniini kliirensi vähenemise tõttu endogeense melatoniini tase päevasel ajal suurenenud. Sellest tulenevalt ei ole soovitatav kasutada Circadini maksakahjustusega patsientidel.

#### Manustamisviis

Suukaudne. Tabletid tuleb tervelt alla neelata, et säilitada nende toimeainet prolongeeritult vabastamise võime. Neelamise hõlbustamiseks purustada ega katki närida ei ole lubatud.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes ainega suhtes.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Circadin võib põhjustada uimasust. Seetõttu tuleb ravimit kasutada ettevaatusega olukordades, kus uimasus võib kujutada endast ohutusrisiki.

Puuduvad kliinilised andmed Circadini kasutuse kohta autoimmuunsete haigustega isikutel. Seetõttu ei ole soovitatav kasutada Circadini autoimmuunhaigustega patsientidel.

Circadin sisaldab laktoosi. Harvade haiguste, nagu päriliku galaktoositalumatuse, LAPP-laktaasidefitsiidi või glükoosi-galaktoosi imendumishäire korral ei tohi seda ravimit võtta.

### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

#### Farmakokineetilised koostoimed

- Terapeutilisest suuremate kontsentratsioonide puhul on melatoniinil *in vitro* täheldatud CYP3A indutseerivat toimet. Nende tulemuste kliiniline tähtsus ei ole selge. Induktsioon võib põhjustada samaaegselt manustatavate ravimite plasmakontsentratsioonide langust.
- Supra-terapeutiliste kontsentratsioonide puhul ei indutseeri melatoniin *in vitro* CYP1A ensüüme. Seetõttu ei ole melatoniini ja teiste ainete koostoimed seoses melatoniini mõjuga CYP1A ensüümidesse tõenäoliselt olulised.
- Melatoniini metabolism toimub peamiselt CYP1A ensüümide vahendusel. Seetõttu on võimalikud melatoniini ja teiste ainete koostoimed, kui teised ained mõjutavad CYP1A ensüüme.
- Ettevaatlik tuleb olla fluvoksamiini saavate patsientide puhul, sest see suurendab melatoniini kontsentratsiooni (suurendab AUC 17 korda ja seerumi C<sub>max</sub> 12 korda), inhibeerides selle metabolismi tsütokroom P450 (CYP) isoensüümide CYP1A2 ja CYP2C19 kaudu. Sellist kombinatsiooni tuleks vältida.
- Patsientide puhul, kes saavad 5- või 8-metoksüpsoraleeni (5- ja 8-MOP), tuleb olla ettevaatlik, sest see suurendab melatoniini kontsentratsiooni, inhibeerides selle metabolismi.
- Patsientide puhul, kes saavad CYP2D inhibiitorit tsimetidiini, tuleb olla ettevaatlik, sest see suurendab melatoniini sisaldust vereplasmas, inhibeerides selle metabolismi.
- Sigarettide suitsetamine võib vähendada melatoniini kontsentratsiooni seoses CYP1A2 inhibeerimisega.
- Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kes saavad östrogeeni (st kontratseptiive või hormoonasendusravi), mis suurendab melatoniini kontsentratsiooni, inhibeerides selle metabolismi CYP1A1 ja CYP1A2 kaudu.
- CYP1A2 inhibiitorid, nagu näiteks kinoloonid, võivad põhjustada melatoniini kontsentratsiooni suurenemist.
- CYP1A2 indutseerijad, nagu näiteks karbamasepiin ja rifampitsiin võivad põhjustada melatoniini plasmakontsentratsiooni vähenemist.
- Kirjanduses on palju andmeid adrenergiliste agonistide/antagonistide, opiaatide agonistide/antagonistide, antidepressantide, prostaglandiinide inhibiitorite, bensodiasepiinide, trüptofaani ja alkoholi mõju kohta endogeense melatoniini sekretsioonile. Ei ole uuritud, kas nimetatud ained mõjutavad Circadini farmakodünaamikat või -kineetikat või vastupidi.

## Farmakodünaamilised koostoimed

- Alkoholi ei tohiks koos Circadiniga võtta, sest see vähendab Circadini mõju unele.
- Circadin võib tugevdada bensodiasepiinide ja mitte-bensodiasepiinsete uinutite, nagu zaleplooni, zolpideemi ja zopiklooni sedatiivseid omadusi. Ühes kliinilises uuringus täheldati üks tund pärast Circadini ja zolpideemi samaaegset manustamist selget mööduva iseloomuga farmakodünaamilist koostoimet. Samaaegse manustamise tagajärjel täheldati võrreldes ainult zolpideemi manustamisega tugevamaid tähelepanu-, mälu- ja koordinatsioonihäireid.
- Uuringutes on Circadini manustatud koos kesknärvisüsteemi mõjutavate ainete, tioridasiini ja imipramiiniga. Ühelgi juhul ei täheldatud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid. Siiski andis Circadin koos imipramiiniga manustades trankviliseeriva toime tugevnemist ja raskusi ülesannete täitmisel võrreldes ainult imipramiini manustamisega, ning koos tioridasiiniga manustades rohkem uimasustunnet võrreldes ainult tioridasiini manustamisega.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Melatoniini kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Kliiniliste andmete puudumise tõttu ei ole soovitatav ravimit kasutada raseduse ajal ja naistel, kes planeerivad rasedust.

### Imetamine

Endogeenset melatoniini on leitud inimese rinnapiimast, seega eksogeenne melatoniin eritub tõenäoliselt rinnapiimaga. Näriliste, lammaste, veiste ja primaatidega tehtud loomkatsete andmetel kandub melatoniin läbi platsenta lootenii või antakse edasi emapiimaga. Seetõttu ei ole soovitatav melatoniini tarvitamise ajal last rinnaga toita.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Circadinil on mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Circadin võib põhjustada uimasust, seetõttu tuleb ravimit kasutada ettevaatusega olukordades, kus uimasus võib kujutada endast ohutusrisiki.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes (milles Circadini manustati kokku 1931 patsiendile ja platseebot said 1642 patsienti), registreeriti Circadini saanud patsientidest 48,8%-l kõrvalnähtusid, samas kui platseebot saanutel registreeriti neid 37,8%-l. Kui võrreldi kõrvalnähtudega patsientide osakaalusid 100 patsient-aasta kohta, siis saadi platseeboga kõrgemad tulemused kui Circadiniga (5,743 platseeboga vs 3,013 Circadiniga). Kõige sagedamini registreeritud kõrvalnähtudeks olid nii Circadini kui platseebot saanutel peavalu, nasofarüngiit, seljavalu ja artralgia, mis olid MedDRA definitsiooni järgi sagedased.

### Kõrvaltoimete tabel

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetes spontaansetes teadetes täheldati järgmisi kõrvalnähtusid. Kliinilistes uuringutes Circadini saanud patsientidest kokku 9,5%-l registreeriti kõrvalnähtusid võrreldes 7,4%-ga platseebot saanud patsientide seas. Allpool on esitatud ainult need kõrvalnähud, mida täheldati patsientidel kliinilistes uuringutes sama sagedasti või sagedamini kui platseeboga.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid				Herpes zoster	
Vere ja lümfisüsteemi häired				Leukopeenia, trombotsütopeenia	
Immuunsüsteemi häired					Ülitundlikkusreaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired				Hüpertriglütserideemia, hüpokaltseemia, hüponatreemia	
Psühhiaatrilised häired			Ärritus, närvilisus, rahutus, unetus, ebanormaalsed unenäod, õudusunenäod, ärevus	Meeleolumuutused, agressioon, agitatsioon, nutmine, stressisümptomid, desorientatsioon, varahommikune ärkamine, suurenenud libiido, depressiivne meeleolu, depressioon	
Närvisüsteemi häired			Migreen, peavalu, letargia, psühhomotoorne hüperaktiivsus, pearinglus, uimasus	Sünkoop, mäluhäired, tähelepanuhäired, unelev seisund, rahutute jalgade sündroom, halb une kvaliteet, paresteesia	
Silma kahjustused				Vähenenud nägemisteravus, hägustunud nägemine, suurenenud pisaravool	
Kõrva ja labürindi kahjustused				Asendivertiigo, vertiigo	
Südame häired				Stenokardia, südamepekslemine	
Vaskulaarsed häired			Hüpertensioon	Kuumad hood	

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sage</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Harv</b>	<b>Teadmata</b> (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Seedetrakti häired			Kõhuvalu, valu ülakõhus, düspepsia, suuhaavandid, suukuivus, iiveldus	Gastroösofageaalne reflukshaigus, seedetrakti häired, suu limaskesta villid, keelehaavandid, seedetrakti ärritusnähud, oksendamine, ebanormaalsed soole helid, kõhugaasid, ülemäärane süljeeritus, halb hingeõhk, ebamugavustunne kõhus, maohäire, gastriit	
Maksa ja sapiteede häired			Hüperbilirubineemia		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Dermatiit, öine higistamine, kihelus, lööve, generaliseerunud kihelus, nahakuivus	Ekseem, erüteem, käe dermatiit, psoriaas, generaliseerunud lööve, sügelev lööve, küünekahjustused	Angioödeem, suuturse, keeleturse
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			Jäsemevalu	Artriit, lihasspasmid, kaelavalu, öised krambid	
Neerude ja kuseteede häired			Glükosuuria, proteiinuuria	Polüuuria, hematuuria, noktuuria	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Menopausisümptomid	Priapism, prostatiit	Galaktorröa
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			Asteenia, valu rindkeres	Väsimus, valu, janu	
Uuringud			Maksafunktsiooni analüüside kõrvalekalded, kehakaalu tõus	Maksa ensüümide taseme tõus, kõrvalekalded vere elektrolüütide tasemetes, ebanormaalsed laboratoorsed näitajad	

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Turuletuleku järgselt on teatatud mitmest üleannustamise juhtumist. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime oli unisus. Enamik oli kerge kuni mõõduka raskusastmega. Kliinilistes uuringutes on Circadini manustatud 5 mg ööpäevaste annustena 12 kuu jooksul ilma oluliste muutusteta registreeritud kõrvalnähtude olemuses.

Kirjanduses on andmeid kuni 300 mg suuruse ööpäevaste annuste manustamise kohta ilma olulisi kõrvaltoimeid põhjustamata.

Üleannustamise korral on ootuspärane uimasuse teke. Toimeaine kliirens jääb 12 tunni piiresse pärast sissevõtmist. Erimeetmeid ei ole vaja rakendada.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: psühholoogilised, melatoniini retseptorite agonistid,  
ATC-kood: N05CH01

Melatoniin on kehaomane hormoon, mida toodetakse ajuripatsis ja mis on struktuurilt sarnane serotoniinile. Füsioloogiliselt suureneb melatoniini produktsioon kiiresti pärast pimeduse saabumist, maksimum saavutatakse kella 2–4 vahel hommikul ja produktsioon lõpeb öö teisel poolel. Melatoniin on seotud ööpäevase rütmi kontrolliga ning pimedada ja valge aja vaheldumisega kohanemisel. See on seotud ka hüpnootilise toime ja suurenenud unevajadusega.

#### Toimemehhanism

Melatoniini toime MT1, MT2 ja MT3 retseptoritesse arvatakse olevat seotud selle und soodustava toimega, sest nimetatud retseptorid (peamiselt MT1 ja MT2) on seotud ööpäevase rütmi ja une regulatsiooniga.

#### Põhjendus kasutuseks

Seoses melatoniini rolliga une ja ööpäevase rütmi regulatsioonis ja seoses endogeense melatoniini produktsiooni vähenemisega vanuse kasvades võib melatoniin aidata efektiivselt parandada une kvaliteeti, eriti üle 55-aastastel primaarse insomniaga patsientidel.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilistes uuringutes, milles osalenud primaarse insomniaga patsiendid said 3 nädala jooksul igal õhtul 2 mg Circadini, saadi ravi saanud patsientide rühmas võrreldes platseeborühmaga paremaid tulemusi uinumiseks kulunud aja osas (mõõdetuna objektiivsete ja subjektiivsete meetoditega) ning une subjektiivse kvaliteedi ja päevase funktsioneerimise osas (taastav uni) ilma päevase erksuse häireteta.

Polüsomnograafilises (PSG) uuringus, mis koosnes 2-nädalasest sissejuhatavast faasist (ühepoolse pimemenetlusega manustatav platseebo), millele järgnesid 3 nädalat kestev raviperiood (topeltpime platseeboga kontrollitud paralleelsete rühmadega disain) ja 3 nädalat kestev ravi lõpetamise periood, lühenes uinumisele kulunud aeg 9 minutit võrreldes platseeboga. Circadin ei avaldanud mõju une arhitektuurile ega REM-unele. 2 mg Circadiniga ei ilmnenud muutusi päevases funktsioneerimises.

Ambulatoorses uuringus, mis koosnes 2-nädalasest sissejuhatavast platseeboperioidist, 3-nädalasest randomiseeritud topeltblindast platseeboga kontrollitud paralleelsete ravirühmadega raviperioidist ja 2-nädalasest võõrutusperioidist, paranes une kvaliteet ja hommikune virgeolek Circadini saanute hulgas 47% patsientidest ja platseebot saanute seas 27% patsientidest. Peale selle paranesid une kvaliteet ja hommikune virgeolek Circadini saanutel oluliselt võrreldes platseeboga. Unenäitajad taastusid algtasemele ilma tagasilöögiefektita, kõrvalnähtude sagenemiseta ja võõrutusnähtude sagenemiseta.

Teises ambulatoorses uuringus, mis koosnes 2-nädalasest sissejuhatavast platseeboperioidist ja topeltblindast platseeboga kontrollitud paralleelsete rühmadega 3-nädalasest raviperioidist, paranes unekvaliteet ja hommikune virgeolek 26% patsientidest Circadini rühmas ja 15% patsientidest platseeborühmas. Circadin lühendas uinumisele kulunud aega 24,3 minuti võrra võrreldes 12,9 minutiga platseeborühmas. Peale selle paranesid Circadini saanud patsientide hinnangud une kvaliteedile, ärkamiste arvule ja hommikusele virgeolekule oluliselt võrreldes platseebot saanutega. Elukvaliteet paranes oluliselt 2 mg Circadini saanute hulgas võrreldes platseeboga.

Täiendavas randomiseeritud kliinilises uuringus (n=600) võrreldi Circadini ja platseebo toimet kuni kuue kuu jooksul. Patsiendid randomiseeriti ümber 3 nädala järel. Uuring näitas une latentsuse, une kvaliteedi ja hommikuse erksuse paranemist ilma võõrutusnähtude ja unetuse tagasilöögita. Uuring näitas, et pärast 3 nädalat ilmnenu paranemine kestis kuni 3 kuu jooksul, kuid ei jõudnud esmase analüüsini 6 kuu möödudes. 3 kuu möödudes ilmnis Circadini saanud grupis 10% rohkem ravivastuseid.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Suu kaudu manustatud melatoniin imendub täiskasvanutel täielikult ja eakatel võib imendumine väheneda kuni 50%. Melatoniini kineetika on lineaarne annuste vahemikus 2–8 mg.

Biosaadavus on ligi 15%. Oluline roll on esmase maksapassaaži toimel, hinnanguline esmase passaaži metabolism on 85%.  $T_{max}$  saavutatakse täis kõhu korral 3 tunniga. 2 mg Circadini suukaudse manustamise järgselt mõjutab toit melatoniini imendumise kiirust ja  $C_{max}$ -i. Toit aeglustas melatoniini imendumist, mille tagajärjel oli söömisejärgne melatoniini maksimaalne plasmakontsentratsioon madalam ( $C_{max}=1020$  versus  $C_{max}=1176$  pg/ml) ja saavutati hiljem ( $T_{max}=3,0$  h versus  $T_{max}=0,75$  h).

### Jaotumine

*In vitro* on melatoniini valkudega seondumise võime 60%. Circadin seondub peamiselt albumiiniga, alfa1 happelise glükoproteiiniga ja suure tihedusega lipoproteiiniga.

### Biotransformatsioon

Eksperimentaalsete andmete alusel võib oletada, et melatoniini metabolismiga on seotud tsütokroom P450 isoensüümid CYP1A1, CYP1A2 ja võimalik, et ka CYP2C19. Peamine metaboliit on inaktiivne 6-sulfatoksümetatoniin (6-S-MT). Biotransformatsioon toimub maksas. Metaboliidi eritumine lõpeb 12 tunni jooksul pärast sissevõtmist.

### Eritumine

Terminaalne poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) on 3,5...4 tundi. Eliminatsioon toimub metaboliitide eritumisena neerude kaudu, 89% eritatakse 6-hüdroksümetatoniini sulfaat- ja glükuroniidkonjugaatidena ning 2% melatoniinina (toimeaine muutumatul kujul).

### Sugu

Naistel on täheldatud 3...4 korda suuremat  $C_{max}$  kui meestel. Täheldatud on ka viiekordset erinevust  $C_{max}$  osas samast soost isikute hulgas.

Vaatamata erinevustele plasmakontsentratsioonides, ei leitud farmakodünaamilisi erinevusi naiste ja meeste vahel.



## Patsientide eripopulatsioonid

### *Eakad patsiendid*

Teadaolevalt aeglustub melatoniini metabolism koos vanusega. Erinevate annuste suurustega on vanematel patsientidel võrreldes nooremate patsientidega täheldatud kõrgemaid AUC ja  $C_{max}$  väärtusi, mis viitab aeglasemale melatoniini metabolismile vanematel inimestel.  $C_{max}$  oli ligikaudu 500 pg/ml täiskasvanutel (18–45) versus 1200 pg/ml eakatel patsientidel (55–69); AUC oli ligikaudu 3000 pg\*h/mL täiskasvanutel versus 5000 pg\*h/mL eakatel patsientidel.

### *Neerukahjustus*

Tootja andmetel melatoniin korduva manustamise järgselt ei kumuleeru. See fakt on vastavuses melatoniini lühikese poolväärtusajaga inimese organismis.

Pärast 1 ja 3 nädalat kestnud igapäevast Circadini manustamist oli kontsentratsioon veres kell 23:00 (2 tundi pärast manustamist) vastavalt  $411,4 \pm 56,5$  ja  $432,00 \pm 83,2$  pg/ml, mis sarnaneb tulemustega, mis saadi Circadin 2 mg ühekordsel manustamisel tervetele vabatahtlikele.

### *Maksakahjustus*

Melatoniini metabolism toimub peamiselt maksas ja seetõttu on maksakahjustuse korral endogeense melatoniini kontsentratsioon kõrgem.

Maksatsirroosiga patsientidel oli päevane melatoniinisaldus plasmas märkimisväärselt kõrgem. Nendel patsientidel oli 6-sulfatoksümetlatoniini üldine ekskretsioon oluliselt vähenenud võrreldes kontrollgrupiga.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel.

Rottidel läbi viidud kartsinogeensusuuringus ei täheldatud toimeid, mis võiksid olla olulised inimesel kasutamise kontekstis.

Reproduktiivse toksilisuse uuringus, kus melatoniini manustati emastele tiinetele hiirtele, rottidele ja küülikutele, ei täheldatud järglastel kõrvalnähtusid, mille hindamiseks mõõdeti loote elujõulisust, skeleti- ja siseelundite muutusi, soolist jaotust, sünnikaalu ja sünnijärgset füüsilist, funktsionaalset ja seksuaalset arengut. Rottidel täheldati kergeid sünnijärgseid kasvu- ja elujõulisuse häireid vaid väga kõrgete annuste juures, mis vastasid umbes 2000 mg ööpäevasele annusele inimestel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Ammoonium-metakrülaatkopolümeer tüüp B  
Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat  
Laktoosmonohüdraat  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Talk  
Magneesiumstearaat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Tabletid on pakendatud läbipaistmatutesse alumiiniumfooliumist tagumise osaga PVC/PVDC blisterlehtedesse. Pakend koosneb ühest blisterlehest, mis sisaldab 7, 20 või 21 tabletti, või kahest blisterlehest, mis kumbki sisaldab 15 tabletti (30 tabletti). Blisterpakendid on pakendatud pappkarpidesse.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited  
5th Floor Thames Tower  
Station Road  
Reading  
Berkshire RG1 1LX  
Ühendkuningriik  
e-mail: neurim@neurim.com

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29. juuni 2007  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. aprill 2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

{PP. kuu AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

Iberfar - Indústria Farmacêutica S.A.  
Rua Consiglieri Pedroso, n.o 121-123 - Queluz de Baixo  
Barcarena, 2734-501  
Portugal

Frosst Ibérica, S.A.  
Vía Complutense, 140  
Alcalá de Henares  
28805 Madrid  
Hispaania

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimisüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Circadin 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid  
melatoniin

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 2 mg melatoniini.

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati  
Lisainfot vt pakendi infolehest

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid  
20 tabletti  
21 tabletti  
30 tabletti  
7 tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:



**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited  
5th Floor Thames Tower  
Station Road  
Reading  
Berkshire RG1 1LX  
Ühendkuningriik  
e-mail: neurim@neurim.com

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Circadin 2 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTERLEHT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Circadin 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid  
melatoniin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave patsiendile**

### **Circadin 2 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid** Melatoniin

#### **Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Circadin ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Circadini võtmist
3. Kuidas Circadini võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Circadini säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Circadin ja milleks seda kasutatakse**

Circadini toimeaine on melatoniin, mis kuulub organismi poolt toodetavate hormoonide hulka.

Circadini kasutatakse ainsa ravimina primaarse insomnia (püsiv uinumise või unes püsimise raskus või halva kvaliteediga uni) lühiajaliseks raviks 55-aastastel ja vanematel patsientidel. Primaarne tähendab, et unetuse põhjust, sh meditsiinilist, vaimset ega keskkonnaga seotud põhjust, ei ole välja selgitatud.

#### **2. Mida on vaja teada enne Circadini võtmist**

##### **Ärge võtke Circadini**

- kui olete melatoniini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Circadini võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Kui teil on maksa- või neeruhaireid. Circadini kasutamist maksa- või neeruhaigustega isikutel ei ole uuritud, pidage nõu arstiga enne Circadini kasutamist, sest selle kasutamine ei ole soovitatav.
- Kui arst on teile rääkinud, et teil on teatavate suhkrute talumatus.
- Kui teile on öeldud, et teil on autoimmuunne haigus (mille puhul organismi 'ründab' selle enda immuunsüsteem). Circadini kasutamist autoimmuunsete haigustega isikutel ei ole uuritud; seetõttu pidage nõu arstiga enne Circadini kasutamist, sest selle kasutamine ei ole soovitatav.
- Circadin võib muuta teid uimaseks, peaksite olema ettevaatlik, kui teil tekib uimasus, sest see võib kahjustada näiteks selliste tegevuste sooritamist nagu autojuhtimine.
- Suitsetamine võib vähendada Circadini efektiivsust, sest tubakasuitsu komponendid võivad suurendada melatoniini lagunemist maksas.

### **Lapsed ja noorukid**

Ärge andke seda ravimit lastele vanuses 0 kuni 18 aastat, seda ei ole uuritud ja selle toime on teadmata.

### **Muud ravimid ja Circadin**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Nende ravimite hulka kuuluvad:

- fluvoksamiin (kasutatakse depressiooni ja obsessiiv-kompulsiivse häire raviks), psoraleenid (kasutatakse nahaprobleemide nt psoriaasi raviks), tsimetidiin (kasutatakse maohäirete, nt haavandite raviks), kinoloonid ja rifampitsiin (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks), östrogeenid (kasutatakse rasestumisvastastes vahendites või hormoonasendusravis) ja karbamasepiin (kasutatakse epilepsia raviks);
- adrenergilised agonistid/antagonistid (nt teatavat tüüpi ravimid, mida kasutatakse vererõhu kontrolli all hoidmiseks veresoonte ahendamise teel, kinnise nina puhul kasutatavad ravimid, vererõhku alandavad ravimid), opiaadi agonistid/antagonistid (nt narkomaania ravis kasutatavad ravimid), prostaglandiini inhibiitorid (nt mittesteroidsed põletikuvastased ravimid), antidepressandid, trüptofaan ja alkohol;
- bensodiasepiinid ja muud hüpnootikumid peale bensodiasepiinide (uinutid, nt zaleploon, zolpideem ja zopikloon);
- tioridasiin (skisofreenia raviks) ja imipramiin (depressiooni raviks).

### **Circadin koos toidu, joogi ja alkoholiga**

Võtke Circadini pärast sööki. Ärge jooge alkoholi enne ega pärast Circadini võtmist ega selle võtmise ajal, sest see vähendab Circadini efektiivsust.

### **Rasedus ja imetamine**

Ärge võtke Circadini, kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Circadin võib põhjustada uimasust. Kui teil tekib uimasus, ärge juhtige autot ega kasutage masinaid. Püsiva uimasuse korral pidage nõu oma arstiga.

### **Circadin sisaldab laktoosmonohüdraati**

Circadin sisaldab laktoosmonohüdraati. Iga toimeainet prolungeeritult vabastav tablett sisaldab laktoosmonohüdraati. Kui arst on teile öelnud, et teil on mõnede suhkrute talumatus, pidage enne käesoleva ravimi tarvitamist nõu oma arstiga.

## **3. Kuidas Circadini võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on üks Circadini tablett (2 mg) ööpäevas suu kaudu pärast sööki ja 1–2 tundi enne magamaminekut. Selle annuse kasutamist võib jätkata kuni kolmeteistkümne nädala vältel.

Tabletid tuleb tervelt alla neelata. Circadini tablette ei tohi purustada ega poolitada.

### **Kui te võtate Circadini rohkem kui ette nähtud**

Kui olete kogemata võtnud liiga palju ravimit, võtke esimesel võimalusel ühendust oma arsti või apteekriga.

Soovitavast ööpäevasest annusest suuremad annused võivad põhjustada uimasust.

### **Kui te unustate Circadini võtta**

Kui te unustate oma tableti võtta, võtke uus tablett enne magamaminekut kohe, kui see teile meenub, või oodake kuni jõuab kätte järgmise annuse võtmise aeg, seejärel jätkake nagu tavaliselt.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

### **Kui te lõpetate Circadini võtmise**

Teadaolevalt ei põhjusta ravi katkestamine või varajane lõpetamine kahjulikke kõrvaltoimeid. Olemasolevate andmete kohaselt ei põhjusta ravi lõpetamine Circadiniga võõrutusnähtusid.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Ükskõik millise järgmise tõsise kõrvaltoime tekkimisel katkestage ravimi kasutamine ja pöörduge **kohe** oma arsti poole.

### **Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):**

- valu rindkeres

### **Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000st):**

- teadvuse kaotus ja minestamine
- tugev stenokardiavalu rindkeres
- südamelöökide tundmine
- depressioon
- nägemise halvenemine
- nägemise hägustumine
- orientatsioonihäired
- vertiigo (pearinglus või keerlemistunne)
- punaliblede sisaldumine uriinis
- vere valgeliblede arvu vähenemine
- vere trombotsüütide arvu vähenemine, mis suurendab verejooksude või verevalumite ohtu
- psoriaas

Järgmiste mittetõsiste kõrvaltoimete tekkimisel pöörduge oma arsti poole ja/või küsige nõu tervishoiutöötajalt.

### **Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):**

ärrituvus, närvilisus, rahutus, insomnia, ebanormaalsed unenäod, õudusunenäod, ärevus, migreen, peavalu, letargia (väsimus, energiapuudus), suurenenud aktiivsusega seotud rahutus, pearinglus, väsimus, kõrge vererõhk, kõhuvalu ülakõhus, seedehäire, suuhaavandid, suukuivus, iiveldus, vere koostise muutus, mis võib põhjustada naha või silmade kollasust, nahapõletik, öine higistamine, kihelus, lööve, nahakuivus, jäsemevalu, menopausisümptomid, nõrkustunne, glükoosi eritumine uriiniga, uriini ülemäärane valgusisaldus, maksafunktsiooni häired ning kehakaalu suurenemine.

### **Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000st):**

herpes zoster (vöötohatis), rasvamolekulide taseme tõus veres, vereseerumi kaltsiumitaseme vähenemine, vere naatriumitaseme vähenemine, meeleluhäired, agressiivsus, agitatsioon, nutmine, stressisümptomid, varahommikune ärkamine, suurenenud sugutung, depressiivne meeleolu, mäluhäired, tähelepanuhäired, unelev seisund, rahutute jalgade sündroom, halb une kvaliteet,

kipitustunne, vesised silmad, pearinglus seistes või istudes, kuumad hood, happeline refluks, maohäire, suuvillid, keelehaavandid, maoärritus, oksendamine, ebanormaalsed soolehääled, gaaside väljumine, liigne sülje tootmine, halb hingeõhk, ebamugavustunne kõhus, maohäired, mao limaskesta põletik, ekseem, nahalööve, käe dermatiit, sügelev lööve, küünede kahjustused, artriit, lihasspasmid, kaelavalu, öised krampid, pikenenud erektsiooniaeg, mis võib olla valulik, eesnäärme põletik, väsimus, valu, janu, uriinihulga suurenemine, öine urineerimine, suurenenud maksaensüümide tase, kõrvalekalded vere elektrolüütide tasemetes ja laboratoorsete analüüside kõrvalekalded.

#### **Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)**

Ülitundlikkusreaktsioon, suu- või keeleturse, nahaturse ja ebanormaalne piima eritumine.

#### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas Circadini säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil (Kõlblik kuni/EXP). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida Circadin sisaldab**

- Toimeaine on melatoniin. Üks toimeainet prolungeeritult vabastav tablett sisaldab 2 mg melatoniini.
- Teised koostisosad (abiained) on B tüüpi ammonium-metakrülaatkopolümeer, kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat, laktoosmonohüdraat, (kolloidne veevaba) ränidioksiid, talk ja magneesiumstearaat.

#### **Kuidas Circadin välja näeb ja pakendi sisu**

Circadin 2 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid on valged kuni määrduvalged ümmargused kaksikkumera kujuga tabletid. Igas karbis on üks blisterleht, milles on 7, 20 või 21 tabletti, või on karbis kaks blisterlehte, kummaski 15 tabletti (30 tabletiga pakend). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **Müügiloa hoidja ja tootja**

### Müügiloa hoidja:

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited  
5th Floor Thames Tower  
Station Road  
Reading  
Berkshire RG1 1LX  
Ühendkuningriik  
e-mail: neurim@neurim.com

### Tootja:

Partii vabastamise eest vastutajad EMPs

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

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

Iberfar - Indústria Farmacêutica S.A.  
Rua Consiglieri Pedroso, n.o 121-123 - Queluz de Baixo  
Barcarena, 2734-501  
Portugal

Frosst Ibérica, S.A.  
Vía Complutense, 140  
Alcalá de Henares  
28805 Madrid  
Hispaania

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**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**

EXELTIS HEALTHCARE, S.L.  
Tfno: +34 91 7711500

**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  
info@takeda.dk

**Italia**

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

**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

**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

**Κύπρος**

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

**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

**Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>