

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Circadin 2 mg forðatöflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver forðatafla inniheldur 2 mg melatónín.

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver forðatafla inniheldur 80 mg laktósaeinhýdrat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla.

Hvítar til beinhvítar, kringlóttar, tvíkúptar töflur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Circadin er ætlað sem einlyfja meðferð til skamms tíma við frumkomnu svefnleysi sem einkennist af litlum svefngæðum hjá sjúklingum á aldrinum 55 ára eða eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 2 mg einu sinni á dag, 1-2 klst. fyrir háttatíma og eftir mat. Halda má áfram með þann skammt í allt að þrettán vikur.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Circadin hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára.

Önnur lyfjaform/styrkleikar geta hentað betur til notkunar hjá þessum hópi. Fyrirliggjandi gögnum er lýst í kafla 5.1.

Skert nýrnastarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum skertrar nýrnastarfsemi, á hvaða stigi sem er, á lyfjahvörf melatóníns. Gæta ber varúðar þegar melatónín er gefið sjúklingum sem þannig er ástatt um.

Skert lifrastarfsemi

Engin reynsla er af notkun Circadin hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Upplýsingar hafa verið birtar um umtalsverða hækkun á eigin framleiddu melatóníni yfir daginn vegna minnkaðrar úthreinsunar hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Því er ekki mælt með notkun Circadin fyrir sjúklinga með skerta lifrastarfsemi.

Lyfjagjöf

Til inntöku. Kyngja skal töflunum heilum til að lyfið losni út í líkamann yfir lengri tíma. Ekki skal mylja eða tyggja töflurnar til að auðveldara sé að kyngja.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Circadin getur valdið svefndrunga. Því ber að nota lyfið með varúð ef afleiðingar svefndrunga eru líklegar til að stofna öryggi í hættu.

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun Circadin fyrir fólk með sjálfsnæmissjúkdóma. Því er ekki mælt með notkun Circadin fyrir sjúklinga með sjálfsnæmissjúkdóma.

Circadin inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaþurrð eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Lyfjahvarfamilliverkanir

- Melatónín hefur reynst örva CYP3A *in vitro* þegar þéttni er meiri en við meðferðaraðstæður. Ekki er vitað hvort þessi niðurstaða er mikilvæg í klínísku tilliti. Ef örvun verður getur það leitt til þess að plasmabéttni lyfja sem gefin eru samhliða minnki.
- Melatónín örvar ekki CYP1A-ensím *in vitro* þótt þéttni sé meiri en við meðferðaraðstæður. Því er ekki talið líklegt að nokkrar milliverkanir sem máli skipta verði milli melatóníns og annarra virkra efna af völdum áhrifa melatóníns á CYP1A-ensím.
- Melatónín umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP1A-ensíma. Þess vegna geta komið fram milliverkanir milli melatóníns og annarra virkra efna vegna áhrifa þeirra á CYP1A-ensím.
- Gæta skal varúðar ef sjúklingar nota flúvoxamín sem hækkar mæligildi melatóníns (þannig að AUC hækkar 17-falt og C_{max} í sermi hækkar 12-falt) með því að hefta umbrot þess fyrir tilstilli cytókróm P450 (CYP) ísóensímanna CYP1A2 og CYP2C19 í lifur. Forðast ber þá samsetningu.
- Gæta skal varúðar ef sjúklingar nota 5- eða 8-metoxýpsóralen (5 og 8-MOP) sem hækka melatóníngildi með því að hefta umbrot þess.
- Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem taka címetidín, CYP2D-hemil sem eykur plasmagildi melatóníns með því að hefta umbrot þess.
- Sígarettureykingar geta lækkað melatóníngildi vegna örvunar á CYP1A2.
- Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem taka östrógen (t.d. sem getnaðarvörn eða hormónauppbótarmeðferð) þar sem það eykur mæligildi melatóníns með því að hefta umbrot þess fyrir tilstilli CYP1A1 og CYP1A2.
- CYP1A2-hemlar á borð við kínólóna geta leitt til aukinnar útsetningar fyrir melatóníni.
- CYP1A2-örvar á borð við karbamazepín og rifampicín geta dregið úr þéttni melatóníns í plasma.
- Birt hefur verið mikið magn upplýsinga um áhrif adrenvirkra örva/hemla, ópíumörva/-hemla, þunglyndislyfja, prostaglandínhemla, bensódíasepína, trýptófans og áfengis á innræna melatónínseytingu. Ekki hefur verið rannsakað hvort þessi virku efni trufla lyfhrif eða lyfjahvörf Circadin eða öfugt.

Lyfhrifamilliverkanir

- Ekki ber að neyta áfengis með Circadin því að það dregur úr verkun Circadin á svefn.
- Circadin gæti aukið slævandi eiginleika bensódíasepína og jafnframt svefnlyfja sem ekki innihalda bensódíasepín, á borð við zaleplon, zolpídem og zópíklón. Í klínískri prófun komu fram skýrar vísbendingar um skammvinna lyfhrifamilliverkun milli Circadin og zolpídem einni klukkustund eftir samhliða skammtagjöf. Samhliða gjöf olli

aukinni skerðingu á athygli, minnisgáfu og samhæfingu miðað við að gefa zolpídem eitt sér.

- Í rannsóknum hefur Circadin verið gefið samhliða tíoríðazíni og ímípramíni, virkum efnum sem hafa áhrif á miðtaugakerfið. Engar klínískt marktækar lyfjahvarfamilliverkanir fundust í hvorugu þessara tilvika. Hins vegna olli samhliða gjöf Circadin því að sjúklingum fannst aukin ró færast yfir sig og að þeir ættu erfiðara með að sinna verkefnum miðað við ímípramín eitt sér, og sjúklingum fannst þeir vera „vankaðri“ miðað við tíoríðazín eitt sér.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun melatóníns á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Vegna skorts á klínískum upplýsingum er ekki mælt með að lyfið sé notað á meðgöngu eða fyrir konur sem hyggja á þungun.

Brjóstgjöf

Innrænt melatónín hefur mælt í brjóstamjólk og þess vegna seyntist utanaðkomandi melatónín líklega í mjólk hjá konum. Fyrirliggjandi eru upplýsingar, sem fengist hafa með notkun dýralíkana, þ.m.t. nagdýra, sauðfjár, nautgripa og prímata, sem benda til þess að melatónín berist frá móður til fósturs um fylgjuna eða í mjólk. Því er ekki mælt með að konur sem eru að taka melatónín hafi barn sitt á brjósti.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Circadin hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Circadin getur valdið svefndrunga og því ber að nota lyfið með varúð ef afleiðingar svefndrunga eru líklegar til þess að stofna öryggi í hættu.

4.8 Aukaverkanir

Öryggisyfirlit

Í klínískum prófunum (þar sem alls 1.931 sjúklingur tók Circadin og 1.642 sjúklingar tóku lyfleysu), tilkynntu 48,8% sjúklinga sem fengu Circadin um aukaverkun samanborið við 37,8% þeirra sem tóku lyfleysu. Sé borið saman hlutfall sjúklinga sem fékk aukaverkanir á hverjum 100 sjúklingavikum var hlutfallið hærra hjá þeim sem tóku lyfleysu en þeim sem tóku Circadin (5,743 – lyfleysa á móti 3,013 – Circadin). Algengustu aukaverkanir voru höfuðverkur, nefkoksþólga, bakverkur og liðverkir, og töldust þær algengar samkvæmt skilgreiningu MedDRA, bæði hjá hópnum sem fékk Circadin og hópnum sem fékk lyfleysu.

Tafla yfir aukaverkanir

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir í klínískum prófunum og utan þeirra eftir markaðssetningu.

Í klínískum prófunum tilkynntu alls 9,5% sjúklinga sem fengu Circadin um aukaverkun samanborið við 7,4% sjúklinga sem tóku lyfleysu. Að því er varðar aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum prófunum eru eingöngu þær aukaverkanir sem vart varð hjá sjúklingum jafnoft eða oftar en við notkun lyfleysu taldar með hér fyrir neðan.

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $<1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($<1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt: (Ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum.)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra				Ristill	
Blóð og eitlar				Hvítfrumnafeð, blóðflagnafeð	
Ónæmiskerfi					Ofnæmisviðbrögð
Efnaskipti og næring				Þriglýseríðdreyri, kalsíumlækkun í blóði, natríumlækkun í blóði	
Geðræn vandamál			Bráðlyndi, taugaveiklun, eirðarleysi, svefnleysi, óeðlilegir draumar, martraðir, kvíði	Breytt skaplyndi, árásgirni, óróleiki, grátur, streitueinkenni, vistarfirring, vöknun snemma morguns, aukin kynhvöt, depurð, þunglyndi	
Taugakerfi			Mígreni, höfuðverkur, svefnhöfgi, skynhreyfiofyrirbætur, sundl, svefnhöfgi	Yfirlið, minnisskerðing, athyglisbrestur, draumkennt ástand, fótaóeirð, lítil svefngæði, náladofi	
Augu				Minnkuð sjónskerpa, óskýr sjón, aukin táraseyting	
Eyru og vöndarhús				Svimi bundinn líkamsstöðu, svimi	
Hjarta				Hjartaöng, hjartsláttarónot	
Æðar			Háþrýstingur	Hitakóf	
Meltingarfæri			Kviðverkur, verkur í efri hluta kviðar, meltingartruflun, munnsár, munnþurrkur, ógleði	Vélindabakflæði, kvillar í meltingarfærum, blöðrur á munnslímhúð, tungusár, meltingartruflanir, uppköst, óeðlilegt garnagaul, uppbemba, ofseyting munnvatns, andremma, óþægindi í kviði, magakvillar, magabólga	
Lifur og gall			Gallrauðadreyri		
Húð og undirhúð			Húðbólga, nætursviti, kláði, útbrot, almennur kláði, húðþurrkur	Exem, hörundsroði, húðbólga á höndum, psoriasis, almenn útbrot, útbrot með kláða, naglakvillar	Ofsabjúgur, munnbjúgur, tungubjúgur

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt: (Ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum.)
Stoðkerfi og stoðvefur			Verkur í útlím	Liðbólga, vöðvakrampar, hálsverkur, sinadrættir að nóttu	
Nýru og þvægfæri			Sykur í þvagi, prótein í þvagi	Of mikil þvæglát, blóð í þvagi, þvæglát að nóttu	
Æxlunarfæri og brjóst			Tíðalokaeinkenni	Sístinning, bólga í blöðruhálskirtli	Mjólkurflæði (galactorrhoea)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			Þróttleysi, brjóstverkur	Þreyta, verkir, þorsti	
Rannsóknaniðurstöður			Óeðlileg lifrarpróf, þyngdaraukning	Aukin lifrarensím, óeðlileg blóðsölt, óeðlilegar rannsóknaniðurstöður	

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)

4.9 Ofskömmtnun

Tilkynnt hefur verið um fáein tilfelli ofskömmtnunar eftir markaðssetningu. Svefnhöfgi var það meintilvik sem oftast var tilkynnt um. Flest tilfelli voru væg til miðlungi alvarleg. Circadin hefur verið gefið í 5 mg dagskömmtnum í klínískum prófunum í 12 mánuði án þess að marktækar breytingar yrðu á eðli þeirra aukaverkana sem tilkynnt var um.

Birtar hafa verið upplýsingar um gjöf allt að 300 mg dagskammta af melatóníni án þess að af því hafi hlotist klínískt marktækar aukaverkanir.

Í tilvikum um ofskömmtnun má búast við svefnþrunga. Búist er við að úthreinsun virka efnisins ljúki á 12 klst. eftir inntöku. Ekki er þörf á neinni sérstakri meðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf, melatonín viðtakaörvar, ATC flokkur: N05CH01

Melatónín er hormón sem fyrirfinnst í náttúrunni og framleitt er af heilaköngli (*glandula pinealis*) og er skylt serótóníni í uppbyggingu. Lífeðlisfræðilega eykst seying melatóníns stuttu eftir að dimmir, nær hámarki kl. 2-4 eftir miðnætti og minnkar síðari helming nætur. Melatónín tengist stjórnun á dægursveiflum og lengdaraðlögun þeirra að birtu-myrrkurshringrásinni. Það hefur einnig svæfandi áhrif og eykur svefnhneigð.

Verkunarháttur

Virgni melatóníns við MT1, MT2 og MT3 viðtaka er talin eiga þátt í svefnhvetjandi eiginleikum þess þar sem þessir viðtakar (einkum MT1 og MT2) eiga þátt í að stjórna dægursveiflum og svefni.

Rök fyrir notkun

Þar sem melatónín gegnir hlutverki í stjórn á svefni og dægursveiflu, og þar sem eigin melatónínframleiðsla minnkar með aldrinum, getur melatónín gagnast vel til að bæta svefngæði, og þá einkum hjá sjúklingum sem eru eldri en 55 ára og haldnir frumkomnu svefnleysi.

Verkun og öryggi

Í klínískum prófunum, þar sem sjúklingar sem haldnir voru frumkomnu svefnleysi fengu Circadin 2 mg á hverju kvöldi í 3 vikur, var sýnt fram á ávinning hjá meðhöndluðum sjúklingum samanborið við þá sem fengu lyfleysu að því er varðar biðtíma eftir svefni (bæði mældan á hlutlægan og huglægan hátt) og huglæg svefngæði og starfsgetu yfir daginn (endurnærandi svefn) án þess að nokkur skerðing yrði á árvekni yfir daginn.

Í svefnritarannsókn (PSG) með tveggja vikna undirbúningstímabili (einblindu með lyfleysumeðferð), því næst þriggja vikna meðferðartímabili (tvíblindu, með samanburði við lyfleysu og samsíða hópum) og loks þriggja vikna fráhvarfstímabili styttest biðtími eftir svefni um 9 mínútur samanborið við lyfleysu. Circadin breytti á engan hátt uppbyggingu svefnins og hafði engin áhrif á lengd REM-svefnis (svefnblikis). Engrar rénnar varð vart á starfsgetu yfir daginn við notkun Circadin 2 mg.

Í rannsókn á göngudeildarsjúklingum með tveggja vikna grunntímabili með lyfleysu, því næst þriggja vikna slembiröðuðu, tvíblindu meðferðartímabili með samanburði við lyfleysu hjá samsíða hópum og loks tveggja vikna fráhvarfstímabili með lyfleysu var hlutfall sjúklinga sem sýndi klínískt marktækan bata bæði á svefngæðum og árvekni í morgunsárið 47% í Circadin-hópnum samanborið við 27% í lyfleysuhópnum. Þar að auki bötnuðu svefngæði og árvekni í morgunsárið marktækt við notkun Circadin samanborið við lyfleysu. Svefnbreytur færðust smátt og smátt aftur í grunngildi, án þess að vart yrði afturkasts, aukinna aukaverkana og aukinna fráhvarfseinkenna.

Í annarri rannsókn á göngudeildarsjúklingum með tveggja vikna grunntímabili með lyfleysu og því næst þriggja vikna slembiröðuðu, tvíblindu meðferðartímabili með samanburði við lyfleysu hjá samsíða hópum var hlutfall sjúklinga sem sýndi klínískt marktækan bata bæði á svefngæðum og árvekni í morgunsárið 26% í Circadin-hópnum samanborið við 15% í lyfleysuhópnum. Circadin styttest biðtíma eftir svefni að sögn sjúklinganna sjálfra um 24,3 mínútur samanborið við 12,9 mínútur hjá þeim sem fengu lyfleysu. Að sögn sjúklinganna sjálfra færðust svefngæði, fjöldi vöknunartilvika og árvekni í morgunsárið marktækt til betri vegar við notkun Circadin samanborið við lyfleysu. Lífsgæði bötnuðu marktækt við notkun Circadin 2 mg samanborið við lyfleysu.

Í annarri slembiraðaðri klínískri rannsókn (n=600) voru áhrif Circadin borin saman við lyfleysu í allt að sex mánuði. Sjúklingum var slembiraðað á ný eftir 3 vikur. Rannsóknin sýndi fram á breytingu til batnaðar hvað varðar þann tíma sem það tekur að sofna, svefngæði og árvekni að morgni, án fráhvarfseinkenna eða að svefnleysi taki sig upp að nýju eftir að lyfjagjöf er hætt. Rannsóknin sýndi að ávinningur sem sást eftir 3 vikur viðhélst í allt að 3 mánuði, en uppfyllti ekki grunnskilyrðin eftir 6 mánuði. Eftir 3 mánuði sýndu u.þ.b. 10 % fleiri í Circadin hópnum svörun en í lyfleysuhópnum.

Börn

Rannsókn hjá börnum (n=125) með 2, 5 eða 10 mg skömmtum af melatóníni með forðaverkun í margfeldum af 1 mg smátöflum (lyfjaform sem hentar aldurshópnum), með tveggja vikna grunntímabili með lyfleysu og með samhlíða hópi sem var slembiraðað á tvíblinda meðferð með samanburði við lyfleysu yfir 13 vikna tímabil, sýndi fram á bættan heildarsvefntíma (TST) eftir 13 vikna tvíblinda meðferð; þátttakendur sváfu lengur með virkri meðferð (508 mínútur) samanborið við lyfleysu (488 mínútur).

Einnig minnkaði biðtími eftir svefni með virkri meðferð (61 mínútur) samanborið við lyfleysu (77 mínútur) eftir 13 vikur í tvíblindri meðferð, án þess að valda því að vöknun ætti sér stað fyrr.

Auk þess var minna brottfall þátttakenda í virka meðferðarhópnum (9 sjúklingar; 15,0%) samanborið við lyfleysuhópinn (21 sjúklingur; 32,3%). Greint var frá aukaverkunum við meðferðina hjá 85% sjúklinga í virka hópnum og 77% í lyfleysuhópnum. Truflanir í taugakerfi voru algengari í virka hópnum, 42% sjúklinga samanborið við 23% í lyfleysuhópnum, aðallega í formi tíðari svefnhöfða og höfuðverkja í virka hópnum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Frásög eftir inntöku melatóníns er algjört hjá fullorðnum en getur minnkað um allt að 50% hjá eldra fólki. Lyfjahvörf melatóníns eru línuleg á bilinu 2-8 mg.

Aðgengi er um það bil 15%. Umtalsvert umbrot verður við fyrstu umferð í lifur og áætlað er að það sé 85%. Tíminn fram að hámarksþéttni í plasma (T_{max}) eftir neyslu á mat er 3 klst. Frásogshraði og hámarksþéttni (C_{max}) melatóníns eftir inntöku Circadin 2 mg breytist við neyslu á mat. Þegar fyrir hendi var matur hægðist á frásogi melatóníns og því kom hámarksþéttni í plasma seinna fram ($T_{max}=3,0$ klst á móti $T_{max}=0,75$ klst) og var lægri ($C_{max}=1020$ á móti $C_{max}=1176$ pg/ml) eftir neyslu á mat.

Dreifing

Binding melatóníns við plasmaprótein in vitro er um það bil 60%. Circadin binst aðallega við albúmín, alfa1-sýru glúkóprótein og eðlisþungt lipóprótein.

Umbrot

Upplýsingar úr tilraunum benda til þess að ísóensímín CYP1A1, CYP1A2 og hugsanlega CYP2C19, sem tilheyra cýtókróm P450 kerfinu, taki þátt í umbrotum melatóníns. Helsta umbrotsefnið er 6-súlfatoxý-melatónín (6-S-MT), sem er óvirkt. Umbrotin fara fram í lifur. Útskilnaði umbrotsefnisins lýkur á 12 klst. eftir inntöku.

Brotthvarf

Lokahelmingunartími ($t_{1/2}$) er 3,5-4 klst. Brotthvarf verður með útskilnaði umbrotsefnanna um nýru, 89% sem súlfat- og glúkóróníðsamtengingar 6-hýdroxýmeltóníns, og 2% eru skilin út sem melatónín (óbreytt virkt innihaldsefni).

Kyn

Vart verður þre- til fjórfaldrar hækkunar á hámarksþéttni í plasma (C_{max}) hjá konum samanborið við karla. Einnig hefur sést fimmfaldur munur á C_{max} hjá mismunandi einstaklingum af sama kyni.

Enginn mismunur reyndist hins vegar vera á lyfhrifum hjá körlum og konum þrátt fyrir mismunandi blóðgildi.

Sérstök þýði

Eldra fólk

Vitað er að umbrot melatóníns minnka með aldrinum. Við prófun á ýmsum skömmtum hefur verið greint frá hærri AUC- og C_{max} -gildum hjá eldri sjúklingum samanborið við þá sem yngri eru, sem endurspeglar minni umbrot melatóníns hjá eldra fólki. C_{max} -gildi nema u.þ.b. 500 pg/ml hjá fullorðnum (18-45) samanborið við 1200 pg/ml hjá eldra fólki (55-69); AUC-gildi nema u.þ.b. 3.000 pg*klst/ml hjá fullorðnum samanborið við 5.000 pg*klst/ml hjá eldra fólki.

Skert nýrnastarfsemi

Upplýsingar innan fyrirtækisins benda til þess að engin uppsöfnun verði á melatóníni eftir endurtekna skammta. Sú niðurstaða samræmist stuttum helmingunartíma melatóníns hjá mönnum. Blóðgildi sem mæld voru hjá sjúklingum kl. 23:00 (2 klst eftir lyfjagjöf) voru $411,4 \pm 56,5$ eftir 1 viku af daglegri lyfjagjöf og $432,00 \pm 83,2$ pg/ml eftir 3 vikur af daglegri lyfjagjöf og eru svipuð blóðgildum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir stakan skammt af Circadin 2 mg.

Skert lifrarstarfsemi

Umbrot melatóníns fara aðallega fram í lifur og því leiðir skert lifrarstarfsemi til þess að innræn melatóníngildi hækka.

Plasmagildi melatóníns hjá sjúklingum með skorpulifur voru marktækt hærri yfir daginn. Hjá sjúklingunum kom fram marktækt minni heildarútskilnaður 6-súlfatoxýmelatóníns miðað við samanburðarhóp.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Í forklínískum rannsóknum komu eiturverkanir einungis fram við skömmtun sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmtun fyrir menn að litlu skipti fyrir klínísku notkun.

Rannsóknin á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum leiddi ekki í ljós nein áhrif er skipta máli hjá mönnum.

Hvað varðar eiturverkanir á æxlun olli inntaka melatóníns hjá þunguðum kvenmúsum, rottum eða kaninum engum skaðlegum áhrifum á afkvæmi, en sem mælikvarði á þau var stuðst við lífvæni fóstura, frábrigði í beinagrind og líffærum, kynjahlutfall, fæðingarþyngd og síðari líkams-, starfs- og kynþroska. Smávægilegra áhrifa á vöxt og lífvæni eftir fæðingu varð vart hjá rottum, en þó einungis þegar notaðir voru mjög stórir skammtar sem jafngilda u.þ.b. 2000 mg/dag fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Ammoníómetakrýlat hjálfjölliða af gerð B
Kalsíumhýdrógenfosfat tvíhýdrat
Laktósaeinhýdrat
Vatnsfrí kísilkvoða
Talkúm
Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Töflunum er pakkað í mattar PVC/PVDC-þynnupakkningar með bakhlið úr álþynnu. Hver pakkning inniheldur eina þynnupakkningu með 7, 20 eða 21 töflu, tvær þynnupakkningar með 15 töflum hvor (30 töflum) eða 30 x 1 töflum í rifgötuðum stakskammtaþynnum. Þynnupakkningunum er pakkað í pappaðskjur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Frakklandi
Netfang: regulatory@neurim.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/392/001
EU/1/07/392/002
EU/1/07/392/003
EU/1/07/392/004
EU/1/07/392/005

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29. júní 2007.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. apríl 2012.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{DD. mánuður ÁÁÁÁ.}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU
OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Iberfar Indústria Farmacêutica S.A.
Estrada Consiglieri Pedroso 123
Queluz De Baixo
Barcarena
2734-501
Portúgal

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Vía Complutense, 140
Alcalá de Henares
Madrid, 28805
Spánn

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Circadin 2 mg forðatöflur
melatónín

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 2 mg melatónín.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat.
Sjá fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Forðatöflur
20 töflur
21 tafla
30 töflur
7 töflur
30 x 1 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Frakklandi
Netfang: regulatory@neurim.com

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/392/001 21 tafla
EU/1/07/392/002 20 töflur
EU/1/07/392/003 30 töflur
EU/1/07/392/004 7 töflur
EU/1/07/392/005 30 x 1 töflur

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Circadin 2 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUPAKKNING

1. HEITI LYFS

Circadin 2 mg forðatöflur
melatónín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM STAKSKAMMTAÞYNNNA

1. HEITI LYFS

Circadin 2 mg forðatöflur
melatónín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Neurim

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Circadin 2 mg forðatöflur Melatónín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Circadin og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Circadin
3. Hvernig nota á Circadin
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Circadin
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Circadin og við hverju það er notað

Virka efnið í Circadin, melatónín, tilheyrir flokki náttúrulegra hormóna sem líkaminn framleiðir.

Circadin er notað eitt sér til skamms tíma við frumkomnu svefnleysi (þrálátum erfiðleikum við að sofna, halda svefni eða við litlum svefngæðum) hjá sjúklingum á aldrinum 55 ára og eldri. Að svefnleysið sé kallað „frumkomið“ merkir að ekki hafi greinst orsök fyrir því, þ.m.t. lækisfræðileg, andleg eða umhverfisleg orsök.

2. Áður en byrjað er að nota Circadin

Ekki má nota Circadin

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir melatóníni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Circadin er notað.

- Ef fyrir hendi eru lifrar- eða nýrnakvillar. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun Circadin hjá fólki með lifrar- eða nýrnasjúkdóma. Því ber að ráðfæra sig við lækinn áður en Circadin er tekið þar sem ekki er mælt með notkun þess.
- Ef lækinn hefur staðfest óþol fyrir sykri.
- Ef staðfest hefur verið að fyrir hendi sé sjálfsnæmissjúkdómur (sem einkennist af því að eigið ónæmiskerfi „ræðst á“ líkamann). Engar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun Circadin hjá fólki með sjálfsnæmissjúkdóma. Því ber að ráðfæra sig við lækinn áður en Circadin er tekið þar sem ekki er mælt með notkun þess.
- Circadin getur valdið svefndrunga. Gæta ber varúðar ef vart verður við svefndrunga, sem getur skert hæfni til athafna á borð við akstur.
- Reykingar geta dregið úr virkni Circadin þar sem efni í tóbaksreyk geta aukið niðurbrot melatóníns í lifur.

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum á aldrinum 0 til 18 ára lyfið því það hefur ekki verið rannsakað og áhrif þess eru ekki þekkt. Annað lyf sem inniheldur melatónín getur hentað betur til notkunar hjá börnum á aldrinum 2 til 18 ára. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Notkun annarra lyfja samhliða Circadin

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Meðal þessara lyfja eru:

- Flúvoxamín (notað sem meðferð við þunglyndi og árattu- og þráhyggjuröskun), psóralenar (til meðferðar við húðsjúkdómum á borð við psoriasis), címetidín (til meðferðar við magakvilla á borð við magasár), kínlólónar og rífampicín (til meðferðar við bakteríusýkingum), östrógen (notuð í getnaðarvarnalyf eða hormónauppbótarmeðferð) og karbamazepín (til meðferðar við flogaveiki).
- Adrenvirkir örvar/hemlar (svo sem ákveðnar gerðir lyfja sem notuð eru til að stjórna blóðþrýstingi með því að þrengja æðar, lyf við nefstíflu, blóðþrýstingslækkandi lyf), ópíumörvar/hemlar (svo sem lyf sem notuð eru sem meðferð við lyfjafíkn), prostaglandínhemlar (svo sem bólgueyðandi verkjalyf), þunglyndislyf, trýptófan og áfengi.
- Svefnlyf bæði með og án bensódíasepíns (lyf sem notuð eru til að framkalla svefn eins og t.d. zaleplon, zolpídem og zópíklón).
- Tíoriadazín (til meðferðar við geðklofa) og ímípramín (til meðferðar við þunglyndi).

Notkun Circadin með mat, drykk eða áfengi

Takið Circadin eftir mat. Drekkið hvorki áfengi fyrir, meðan né eftir að Circadin er tekið því það dregur úr verkun Circadin.

Meðganga og brjóstagjöf

Ekki má nota Circadin við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Circadin getur valdið svefndruna. Ef þú finnur fyrir slíkum áhrifum skalt þú hvorki aka né stjórna vélum. Ef þú átt við viðvarandi svefndruna að stríða skalt þú ráðfæra þig við lækinn.

Circadin inniheldur laktósaeinhýdrat

Circadin inniheldur laktósaeinhýdrat. Ef óþol fyrir sykri hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er notað.

3. Hvernig nota á Circadin

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er ein Circadin tafla (2 mg), sem tekin er inn daglega eftir mat, 1-2 klst. fyrir háttatíma. Halda má áfram með þann skammt í allt að þrettán vikur.

Kyngja ber töflunni heilli. Hvorki skal mylja Circadin töflur né skera þær í tvennt.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef óvart er tekinn of stór skammtur af lyfinu skal hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing eins fljótt og auðið er.

Ef tekinn er stærri skammtur en ráðlagður dagskammtur gæti það valdið svefndruna.

Ef gleymist að taka Circadin

Ef þú gleymir að taka töfluna skaltu taka aðra töflu um leið og þú manst eftir því, áður en þú ferð að sofa, eða bíða þar til tími er kominn til að taka næsta skammt, og þá halda áfram eins og frá var horfið.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Circadin

Ekki er vitað um nein skaðleg áhrif af því að rjúfa eða hætta meðferð fyrr en til stóð. Ekki er vitað til þess að notkun Circadin valdi fráhvarfseinkennum eftir að meðferð er lokið.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef vart verður við einhverja af eftirfarandi aukaverkunum, sem teljast alvarlegar, skal hætta að nota lyfið og hafa **samstundis** samband við lækinn:

Sjaldgæfar: (geta komið fyrir hjá 1 af 100 einstaklingum)

- Brjóstverkur

Mjög sjaldgæfar: (geta komið fyrir hjá 1 af 1.000 einstaklingum)

- Meðvitundarleysi eða yfirlið
- Alvarlegur brjóstverkur vegna hjartaöngvar
- Merkjanlegur hjartsláttur
- Þunglyndi
- Sjónskerðing
- Óskýr sjón
- Vistarfíring
- Svimi (sundltilfinning eða tilfinning um að „allt hringsnúist“)
- Rauð blóðkorn í þvagi
- Fækkun á hvítum blóðkornum
- Fækkun á blóðflögum, sem eykur hættu á blæðingu eða mari
- Psoriasis

Ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum, sem ekki teljast alvarlegar, skal hafa samband við lækinn og/eða leita ráða hjá heilbrigðisþjónustunni:

Sjaldgæfar: (geta komið fyrir hjá 1 af 100 einstaklingum)

Bráðlyndi, taugaveiklun, eirðarleysi, svefnleysi, óeðlilegir draumar, martraðir, kvíði, mígreni, höfuðverkur, svefnhöfði (þreyta, þróttleysi), eirðarleysi með aukinni athafnasemi, sundl, þreyta, hár blóðþrýstingur, verkur í efri hluta kviðar, meltingartregða, munnsár, munnþurrkur, ógleði, breytingar á efnasamsetningu blóðsins sem gætu valdið gulum blæ á húð eða augum, húðbólga, nætursviti, kláði, útbrot, húðþurrkur, verkir í útlimum, tíðalokaeinkennum, slappleikatilfinning, glúkósaseyting í þvagi, óhóflegt prótein í þvagi, óeðlileg lifrarástand og þyngdaraukning.

Mjög sjaldgæfar: (geta komið fyrir hjá 1 af 1.000 einstaklingum)

Ristill, mikið magn fitusameinda í blóði, lækkun á kalsíum í blóði, lækkun á natríum í blóði, breytt skaplyndi, árásgirni, óróleiki, grátur, streitueinkennum, vöknun snemma morguns, aukin kynhvöt, depurð, minnisskerðing, athyglisbrestur, draumkennt ástand, fótaóeirð, lítil svefngæði, náladofi, aukin társeyting (tárbot augu), sundl þegar staðið eða setið er, hitakóf, vélindabakflæði, magakvillar, blöðrur í munni, sár á tungu, meltingartruflanir, uppköst, óeðlilegt garnagaul, vindgangur, of mikil

munnavatnsframleiðsla, andremma, óþægindi í kviði, meltingarfærakvillar, bólga í magaslímhúð, exem, húðútbrot, húðbólga á höndum, útbrot með kláða, naglakvillar, liðbólga, vöðvakrampar, hálsverkur, sínadrættir að nóttu, stinning getnaðarlíms varir lengi og kann að vera sársaukafull, bólga í blöðruhálskirtli, þreyta, verkir, þorsti, mikil þvaglát, þvaglát að nóttu, hækkuð lifrarendím, óeðlileg blóðsölt og óeðlilegar rannsóknaniðurstöður.

Tíðni ekki þekkt: (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Ofnæmisviðbrögð, munnbólga eða tungubólga, bólga í húð og óeðlileg mjólkurútfærð.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Circadin

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir (EXP). Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Circadin inniheldur

- Virka innihaldsefnið er melatónín. Hver forðatafla inniheldur 2 mg melatónín.
- Önnur innihaldsefni (hjálparefni) eru ammoníómetakrýlat hjálfjölíða af gerð B, kalsíumhýdrógenfosfat tvíhýdrat, laktósaeinhýdrat, kísill (vatnsfrí kvoða), talkúm og magnesíumsterat.

Lýsing á útliti Circadin og pakkningastærðir

Circadin 2 mg forðatöflur fást sem hvítar til beinhvítar, kringlóttar, tvíkúptar töflur. Hver askja af töflum inniheldur eina þynnupakkningu með 7, 20 eða 21 töflu, tvær þynnupakkningar með 15 töflum hvor (30 taflna askja) eða 30 x 1 töflum í rifgötuðum stakskammtaþynnum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Frakklandi
Netfang: regulatory@neurim.com

Framleiðandi:

Staðir sem annast lokasamþykki innan EES:

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

Iberfar Indústria Farmacêutica S.A.
Estrada Consiglieri Pedroso 123
Queluz De Baixo
Barcarena
2734-501
Portúgal

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Vía Complutense, 140
Alcalá de Henares
Madrid, 28805
Spánn

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

България

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Тел: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11 (BE)
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Magyarország

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Malta

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Deutschland

INFECTOPHARM Arzneimittel
und Consilium GmbH
Tel: +49 6252 957000
e-mail: kontakt@infectopharm.com

Eesti

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

España

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

France

BIOCODEX
Tél: +33 (0)1 41 24 30 00
e-mail: medinfo@biocodex.com

Hrvatska

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Ireland

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Fidia Farmaceutici S.p.A.
Tel: +39 049 8232222
e-mail: info@fidiapharma.it

Κύπρος

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Τηλ: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Latvija

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

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

Polska

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Portugal

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

România

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Slovenija

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Slovenská republika

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {mánuður ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>