Ta dokument vsebuje odobrene informacije o zdravilu Circadin z označenimi spremembami v primerjavi s prejšnjim postopkom, ki je vplival na informacije o zdravilu (EMEA/H/C/000695/N/0073).

Več informacij je na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Circadin](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Circadin.)

**PRILOGA I**

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

**1. IME ZDRAVILA**

Circadin 2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

**2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 2 mg melatonina.

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 80 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

**3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Tableta s podaljšanim sproščanjem.

Bele do umazano bele, okrogle, bikonveksne tablete.

**4. KLINIČNI PODATKI**

**4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Circadin se uporablja kot monoterapija za kratkotrajno zdravljenje primarne nespečnosti, za katero je značilna slaba kakovost spanca pri bolnikih, starih 55 ali več let.

* 1. **Odmerjanje in način uporabe**

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 2 mg enkrat dnevno, 1-2 uri pred spanjem in po hrani. S tem odmerkom se lahko nadaljuje do trinajst tednov.

*Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Circadin pri otrocih, starih 0 do 18 let, še nista bili dokazani.

Pri tej populaciji je morda primernejša uporaba drugih farmacevtskih oblik/jakosti. Podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavju 5.1.

*Ledvična okvara*

Učinkov ledvične okvare katere koli stopnje na farmakokinetiko melatonina niso raziskovali. Pri dajanju melatonina takim bolnikom je potrebna previdnost.

*Jetrna okvara*

Izkušenj z uporabo zdravila Circadin pri bolnikih z okvaro jeter ni. Objavljeni podatki kažejo na znatno povišane ravni endogenega melatonina podnevi zaradi zmanjšanega očistka pri bolnikih z okvaro jeter. Zato uporaba zdravila Circadin pri bolnikih z okvaro jeter ni priporočljiva.

Način uporabe

Peroralna uporaba. Tablete je treba pogoltniti cele, da se ohrani njihovo podaljšano sproščanje. Ne sme se jih drobiti ali žvečiti zaradi lažjega požiranja.

**4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

**4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Zdravilo Circadin lahko povzroči zaspanost. Zato je treba zdravilo jemati previdno, če so učinki zaspanosti povezani s tveganjem za varnost.

V zvezi z uporabo zdravila Circadin pri posameznikih z avtoimunimi boleznimi ni kliničnih podatkov. Zato se uporaba zdravila Circadin pri bolnikih z avtoimunimi boleznimi ne priporoča.

Zdravilo Circadin vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

**4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Farmakokinetične interakcije

* Opazili so, da melatonin inducira CYP3A *in vitro* pri koncentracijah, višjih kot so terapevtske. Klinični pomen te ugotovitve ni znan. Če se indukcija pojavi, lahko to privede do znižane plazemske koncentracije zdravil, ki se dajejo sočasno.
* Melatonin ne inducira CYP1A encimov *in vitro* pri koncentracijah, višjih kot so terapevtske. Zato je manj verjetno, da so interakcije med melatoninom in drugimi zdravilnimi učinkovinami, kot posledica učinkovanja melatonina na CYP1A encime, pomembne.
* Melatonin v glavnem presnavljajo CYP1A encimi. Zato so možne interakcije med melatoninom in drugimi zdravilnimi učinkovinami, kot posledica njihovega učinka na encime CYP1A.
* Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki se zdravijo s fluvoksaminom, ki povišuje ravni melatonina (za 17-krat višji AUC in 12-krat višji serum Cmax) z zaviranjem njegove presnove preko izocimov jetrnega citokroma P450 (CYP) CYP1A2 in CYP2C19. Izogibajte se tej kombinaciji.
* Pri bolnikih, ki se zdravijo s 5- ali 8-metoksipsoralenom (5 in 8-MOP) je potrebna previdnost, saj dviguje ravni melatonina z zaviranjem njegove presnove.
* Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki se zdravijo s cimetidinom, zaviralcem CYP2D, ki povečuje ravni melatonina v plazmi z zaviranjem njegove presnove.
* Kajenje cigaret lahko zniža ravni melatonina zaradi indukcije CYP1A2.
* Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki jemljejo estrogen (npr. kontracepcijska sredstva ali nadomestno hormonsko terapijo), saj ta zvišuje raven melatonina z zaviranjem njegove presnove s CYP1A1 in CYP1A2.
* Zaviralci CYP1A2, kot so kinoloni, lahko povzročijo povečano izpostavljenost melatoninu.
* Snovi, ki inducirajo CYP1A2, kot sta karbamazepin in rifampicin, lahko povzročijo znižane koncentracije melatonina v plazmi.
* V literaturi so na voljo številni podatki glede učinkov adrenergičnih agonistov/antagonistov, opiatnih agonistov/antagonistov, zdravil proti depresiji, zaviralcih prostaglandina, benzodiazepinih, triptofanu in alkoholu na endogeno izločanje melatonina. Niso preučevali ali te zdravilne učinkovine vplivajo na dinamične ali kinetične učinke zdravila Circadin ali obratno.

Farmakodinamične interakcije:

* Z zdravilom Circadin naj ne bi uživali alkohola, saj slednji zmanjša učinkovitost zdravila Circadin na spanje.
* Zdravilo Circadin lahko poveča pomirjevalne lastnosti benzodiazepinskih in ne‑benzodiazepinskih hipnotikov kot so zaleplon, zolpidem in zopiklon. V kliničnem preskušanju so se pokazali jasni znaki prehodnih farmakodinamičnih interakcij med zdravilom Circadin in zolpidemom eno uro po hkratnem dajanju. Hkratno dajanje je vplivalo na poslabšanje pozornosti, spominskih funkcij in koordinacije v primerjavi z dajanjem samega zolpidema.
* V študijah so zdravilo Circadin dajali hkrati s tioridazinom in imipraminom, zdravilnima učinkovinama, ki vplivata na centralni živčni sistem. V nobenem primeru niso ugotovili klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij. Vendar pa je povzročilo hkratno dajanje zdravila Circadin povečan občutek mirnosti in težave pri izvajanju nalog v primerjavi z dajanjem samega imipramina, ter povečan občutek „topoglavosti“ v primerjavi s samim tioridazinom.

**4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Nosečnost

Za melatonin ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Uporaba zdravila pri nosečnicah in ženskam, ki načrtujejo nosečnost, ni priporočljiva zaradi pomanjkanja kliničnih podatkov.

Dojenje

V materinem mleku je bil izmerjen endogeni melatonin, iz česar se sklepa, da se eksogeni melatonin verjetno izloča v materino mleko. Obstajajo podatki iz živalskih modelov, vključno z glodavci, ovcami, govedom in primati, ki nakazujejo prenos melatonina na zarodek preko placente ali v mleko. Zato se dojenje ženskam, ki se zdravijo z melatoninom, ne priporoča.

**4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Circadin ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Zdravilo Circadin lahko povzroči zaspanost, zato je treba zdravilo jemati previdno, če so učinki zaspanosti povezani s tveganjem za varnost.

* 1. **Neželeni učinki**

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preskušanjih (v katerih je skupno 1931 bolnikov jemalo zdravilo Circadin in 1642 bolnikov placebo) je 48,8 % bolnikov, ki so prejemali zdravilo Circadin, poročalo o neželenih učinkih v primerjavi s 37,8 %, ki so jemali placebo. Pri primerjavi razmerja bolnikov z neželenimi učinki s 100 tedni zdravljenja je bila stopnja za placebo višja od stopnje za zdravilo Circadin (5,743 – placebo v primerjavi s 3,013 – zdravilo Circadin). Najpogostejši neželeni učinki so bili glavobol, nazofaringitis, bolečine v hrbtu in artralgija, ki so bili, po opredelitvi MedDRA, pogosti v obeh skupinah, v skupini, ki je prejemala zdravilo Circadin in v skupini, ki je prejemala placebo.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

V kliničnih preskušanjih in spontanih poročilih iz obdobja trženja so poročali o naslednjih neželenih učinkih.

V kliničnih preskušanjih je skupno 9,5 % bolnikov, ki so prejemali zdravilo Circadin, poročalo o neželenih učinkih, v primerjavi s 7,4 % bolnikov, ki so prejemali placebo. V nadaljevanju so vključeni le neželeni učinki, ki so se med kliničnimi preskušanji pojavili v enaki ali večji pogostnosti pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo, glede na tiste, ki so prejemali placebo.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100 do <1/10); občasni (≥ 1/1.000 do <1/100); redki (≥ 1/10.000 do <1/1.000); zelo redki (<1/10.000), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| **Organski sistem** | **Zelo pogosti** | **Pogosti** | **Občasni** | **Redki** | **Neznana pogostnost** (ni mogoče oceniti iz razpoložljvih podatkov) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infekcijske in parazitske bolezni |  |  |  | herpes zoster |  |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema |  |  |  | levkopenija, trombocitopenija |  |
| Bolezni imunskega sistema |  |  |  |  | preobčutljivostne reakcije |
| Presnovne in prehranske motnje |  |  |  | hipertrigliceridemija, hipokalciemija, hiponatriemija |  |
| Psihiatrične motnje |  |  | razdražljivost, nervoza, nemirnost, nespečnost, nenavadne sanje, nočne more, anksioznost | nihanje v razpoloženju nasilnost, razburjenost, jokanje, simptomi stresa, dezorientiranost, zgodnje jutranje zbujanje, povečan libido, depresivno razpoloženje, depresija |  |
| Bolezni živčevja |  |  | migrena, glavobol, letargija, psihomotorična hiperaktivnost, vrtoglavica, zaspanost | sinkopa, težave s spominom, motnje pozornosti, zaspanost , sindrom nemirnih nog, šibek spanec, parestezija |  |
| Očesne bolezni |  |  |  | zmanjšana ostrina vida, zamegljen vid, povečano izločanje solz |  |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta |  |  |  | pozicijski vertigo, vertigo |  |
| Srčne bolezni |  |  |  | angina pektoris, palpitacije |  |
| Žilne bolezni |  |  | hipertenzija | vročinski vali |  |
| Bolezni prebavil |  |  | bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, dispepsija, razjede v ustih, suha usta, navzea | gastro-ezofagealna refluksna bolezen, gastrointestinalne težave, mehurji ustne sluznice, razjede jezika, gastrointestinalne motnje, bruhanje, nenormalni črevesni zvoki, napenjanje, povečano izločanje sline, ustni zadah, nelagodje v trebuhu, želodčne motnje, gastritis |  |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov |  |  | hiperbilirubinemija |  |  |
| Bolezni kože in podkožja |  |  | dermatitis, nočno potenje, pruritus, izpuščaj, generalizirani pruritus, suha koža | ekcemi, eritem, dermatitis rok, psoriaza, generalizirani osip, pruritični osip, motnje nohtov | angioedem, edem v ustih, edem jezika |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva |  |  | bolečina v okončinah | artritis, mišični spazmi, bolečine v vratu, nočni krči |  |
| Bolezni sečil |  |  | glikozurija, proteinurija | poliurija, hematurija, nokturija |  |
| Motnje reprodukcije in dojk |  |  | menopavzni sindrom | priapizem, prostatitis | galaktoreja |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije |  |  | astenija, bolečina v prsih | utrujenost, bolečina, žeja |  |
| Preiskave |  |  | abnormalni testi delovanja jeter, povečanje telesne mase | povečanje jetrnega encima, nenormalni elektroliti v krvi, nenormalni laboratorijski testi |  |

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Preveliko odmerjanje**

V obdobju trženja so poročali o nekaj primerih prevelikega odmerjanja. Najpogosteje navedeni neželeni učinek je bila somnolenca. Ta je bila v večini primerov blaga do zmerna. V kliničnih preskušanjih so zdravilo Circadin dajali v 5 mg dnevnih odmerkih 12 mesecev brez pomembne spremembe v naravi sporočenih neželenih učinkov.

V literaturi poročajo o dajanju dnevnih odmerkov do 300 mg melatonina brez klinično pomembnih neželenih učinkov.

Pri prevelikem odmerku je treba pričakovati zaspanost. Očistek zdravilne učinkovine se pričakuje v 12 urah po zaužitju. Posebno zdravljenje ni potrebno.

**5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

**5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, agonisti receptorjev melatonina, oznaka ATC: N05CH01

Melatonin je naraven hormon, ki ga proizvaja češarika in je po strukturi soroden serotoninu. Fiziološko se pojavi izločanje melatonina takoj, ko se začne temniti, in doseže vrhunec med 2-4 uro zjutraj, v drugi polovici noči pa se količina manjša. Melatonin povezujejo z nadzorom cirkadianega ritma in uvajanjem v cikel svetlobe in teme. Povezuje se tudi s hipnotičnimi učinki in povečano nagnjenostjo k spanju.

Mehanizem delovanja

Predvideva se, da aktivnost melatonina pri receptorjih MT1, MT2 in MT3 prispeva k lastnostim, ki spodbujajo spanje, saj ti receptorji (pretežno MT1 in MT2) sodelujejo pri uravnavanju cirkadianega ritma in uravnavanju spanja.

Smiselnost uporabe

Zaradi vloge melatonina pri uravnavanju spanja in cirkadianega ritma in s starostjo povezanim zmanjšanjem proizvodnje endogenega melatonina, lahko melatonin učinkovito izboljša kakovost spanja, še zlasti pri bolnikih s primarno nespečnostjo, starih več kot 55 let.

Klinična učinkovitost in varnost

V kliničnih preskušanjih, kjer so bolniki s primarno nespečnostjo 3 tedne vsak večer prejemali zdravilo Circadin 2 mg, so se pokazale prednosti pri zdravljenih bolnikih v primerjavi s tistimi, ki so jemali placebo, pri latentnosti uspavanja (merjeno z objektivnimi in subjektivnimi sredstvi), subjektivni kakovosti spanja in funkcioniranjem čez dan (krepčilni spanec) brez vpliva na budnost čez dan.

V polisomnografični (PSG) študiji, ki je trajala 2 tedna (enojno slepa, s placebom), ki ji je sledilo 3‑tedensko obdobje zdravljenja (dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija, zasnovana kot paralelna skupina) in 3-tedensko obdobje odtegnitve, je bila latentnost uspavanja krajša za 9 minut, v primerjavi s placebom. Sprememb v arhitekturi spanja in učinkov na trajanje spanja REM pri jemanju zdravila Circadin niso opazili. Pri jemanju zdravila Circadin 2 mg niso opazili sprememb funkcioniranja v vsakodnevnem življenju.

V ambulantni študiji primerjave s placebom, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani, z dvotedenskim uvajalnim obdobjem, s 3-tedenskim trajanjem in dvotedenskim obdobjem odtegnitve, je bil odstotek bolnikov, ki so pokazali klinično pomembno izboljšanje tako v kakovosti spanja kot jutranji budnosti 47 % v skupini, ki je jemala zdravilo Circadin, v primerjavi s 27 % v skupini, ki je jemala placebo. Poleg tega se je kakovost spanja in jutranje budnosti v skupini z zdravilom Circadin pomembno izboljšala v primerjavi s tisto s placebom. Spremenljivke spanja so se postopoma vrnile k izhodišču brez povratnega učinka (rebound), povečanih neželenih učinkov in brez povečanih odtegnitvenih simptomov.

V drugi ambulantni študiji z dvotedenskim uvajalnim obdobjem s placebom, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani s 3-tedenskim trajanjem paralelni skupini je bila stopnja bolnikov, ki so kazali klinično pomembno izboljšanje v kakovosti spanja in budnosti zjutraj 26% v skupini z zdravilom Circadin v primerjavi s 15% v skupini s placebom. Bolniki, ki so jim zmanjšali odmerek zdravila Circadin, so poročali o latentnosti uspavanja 24,3 minute v primerjavi z 12,9 minutami s placebom. Poleg tega poročila bolnikov kažejo na pomembno izboljšavo kakovosti spanja in jutranje budnosti v skupini z zdravilom Circadin v primerjavi s tisto s placebom. V skupini, ki je jemala zdravilo Circadin 2 mg se je kakovost življenja pomembno izboljšala v primerjavi s tisto, ki je jemala placebo.

V dodatnem randomiziranem kliničnem preskušanju (n = 600) so primerjali učinke zdravila Circadin in placeba v obdobju do šest mesecev. Bolniki so bili pri 3 tednih ponovno randomizirani. Študija je pokazala izboljšanje latence spanja, kakovosti spanja in jutranje budnosti brez odtegnitvenih simptomov in povratne nespečnosti. Študija je pokazala, da se koristi, opažene po 3 tednih, ohranijo do 3 mesece, vendar pa ni prestala niza primarnih analiz pri 6 mesecih. Pri 3 mesecih so v skupini, zdravljeni z zdravilom Circadin opazili dodatnih približno 10 % oseb, ki se je odzivalo.

*Pediatrična populacija*

Pediatrična študija (n = 125) z odmerki 2 mg, 5 mg ali 10 mg melatonina s podaljšanim sproščanjem v večkratni količini 1-mg mini tablet (starosti primerna farmacevtska oblika), z dvotedenskim uvajanjem placeba v izhodiščnem obdobju in z randomiziranim, dvojno slepim, s placebom nadzorovanim, 13‑tedenskim obdobjem zdravljenja z vzporedno skupino, je po 13 tednih dvojno slepega zdravljenja pokazala izboljšanje skupnega časa spanja (TST, total sleep time). Udeleženci z aktivnim zdravljenjem so spali več (508 minut) v primerjavi s placebom (488 minut).

Pri aktivnem zdravljenju so po 13 tednih dvojno slepega zdravljenja opazili tudi zmanjšanje latence spanja (61 minut) v primerjavi s placebom (77 minut), brez zgodnejšega časa prebujanja.

Tudi upad udeležencev je bil v skupini zdravljenja z učinkovino manjši (9 bolnikov; 15,0 %) v primerjavi s skupino s placebom (21 bolnikov; 32,3 %). O neželenih učinkih zaradi zdravljenja je poročalo 85 % bolnikov v aktivni skupini in 77 % v skupini s placebom. Motnje živčnega sistema so bile pogostejše v skupini z učinkovino, in sicer pri 42 % bolnikov, v primerjavi s 23 % v skupini s placebom, predvsem zaradi zaspanosti in glavobola, ki sta bila bolj pogosta v skupini z učinkovino.

**5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Absorpcija

Absorpcija peroralno zaužitega melatonina pri odraslih je popolna in se lahko zmanjša za do 50 % pri starejših. Kinetika melatonina je linearna v razponu med 2-8 mg.

Biološka uporabnost je približno 15 %. Učinek prvega prehoda je pomemben z oceno presnove prvega prehoda 85 %. Tmax se pojavi po 3 urah na poln želodec. Hrana vpliva na stopnjo absorpcije melatonina in Cmax po peroralnem jemanju zdravila Circadin 2 mg. Prisotnost hrane upočasni absorpcijo melatonina, kar povzroči kasnejši (Tmax = 3,0 h v primerjavi s Tmax = 0,75 h) in nižji vrh plazemske koncentracije v stanju na poln želodec (Cmax = 1020 pg/ml v primerjavi s Cmax= 1176 pg/ml).

Porazdelitev

*In vitro* vezava melatonina na proteine plazme je približno 60 %. Zdravilo Circadin se veže pretežno na albumin, alfa1 kisli glikoprotein in lipoprotein visoke gostote.

Biotransformacija

Eksperimentalni podatki nakazujejo, da pri presnovi melatonina sodelujejo izoencimi CYP1A1, CYP1A2 in morebiti CYP2C19 sistema citokroma P450. Najpomembnejši metabolit je 6‑sulfatoksi-melatonin (6-S-MT), ki ni aktiven. Biotransformacija poteka v jetrih. Izločanje metabolita je zaključeno v 12 urah po zaužitju.

Izločanje

Končna razpolovna doba (t½) je 3,5-4 ure. Izločanje poteka z izločanjem metabolitov skozi ledvice, 89 % kot sulfatni in glukoronidni konjugati 6-hidroksimelatonina in 2 % se izloča kot melatonin (nespremenjena zdravilna učinkovina).

Spol

Pri ženskah je povečanje Cmax 3-4-kratno v primerjavi z moškimi. Opazili so tudi petkratno spremenljivost Cmax med različnimi predstavniki istega spola.

Vendar pa farmakodinamičnih razlik med moškimi in ženskami kljub različnih ravneh v krvi niso zaznali.

Posebne skupine bolnikov

*Starejši*

Znano je, da z leti presnova melatonina upada. Med različnimi razponi odmerkov poročajo o višjih ravneh AUC and Cmax pri starejših bolnikih v primerjavi z mlajšimi, kar kaže na nižjo presnovo melatonina pri starejših: ravni Cmax okoli 500 pg/ml pri odraslih (18-45) v primerjavi z 1200 pg/ml pri starejših (55-69); ravni AUC okoli 3.000 pg\*h/ml pri odraslih, v primerjavi s 5.000 pg\*h/ml pri starejših.

*Okvara ledvic*

Podatki družbe kažejo, da se melatonin ne akumulira s ponavljajočimi odmerki. Ta ugotovitev je združljiva s kratko razpolovno dobo melatonina pri ljudeh.

Ravni, izmerjene v krvi bolnikov ob 23:00 (2 uri po zaužitju) po 1 in 3 tednih vsakodnevnega jemanja so bile 411,4 ± 56,5 oziroma 432,00 ± 83,2 pg/mlin so bile podobne tistim, ki so jih izmerili pri zdravih prostovoljcih po enojnem odmerku zdravila Circadin 2 mg.

*Okvara jeter*

Presnova melatonina poteka pretežno v jetrih, zato so posledica okvare jeter višje ravni endogenega melatonina.

Ravni melatonina v plazmi pri bolnikih s cirozo so bile v svetlih urah dneva znatno povečane. V primerjavi s kontrolnimi skupinami je bil skupni izloček 6-sulfatoksimelatonin pri teh bolnikih znatno manjši.

**5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Študija kancerogenosti pri podganah ni pokazala nikakršnih učinkov, ki bi lahko bili pomembni pri ljudeh.

Pri reproduktivni toksičnosti preoralno dajanje melatonina brejim samicam miši, podgan in kuncev ni pokazalo neželenih učinkov na mladiče, merjeno glede na zarodkovo sposobnost preživetja, okvar okostja in drobovja, razmerja med spoloma, porodne teže in naknadnega fizičnega, funkcionalnega in spolnega razvoja. Rahel učinek na rast in sposobnost preživetja po rojstvu se je pokazal pri podganah samo pri zelo visokih odmerkih, ki ustrezajo približno 2000 mg/dni pri ljudeh.

**6. FARMACEVTSKI PODATKI**

**6.1 Seznam pomožnih snovi**

amonijev metakrilat, kopolimer (vrsta B)

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat

laktoza monohidrat

brezvoden koloiden silicijev dioksid

smukec

magnezijev stearat

**6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

**6.3 Rok uporabnosti**

3 let

**6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperature do 25°C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

* 1. **Vrsta ovojnine in vsebina**

Tablete so pakirane v neprozorne pretisne omote PVC/PVDC s hrbtno stranjo iz aluminija. Vsako pakiranje vsebuje en pretisni omot z 7, 20 ali 21 tabletami, dva dvojna traka, ki vsebujeta po 15 tablet (30 tablet) ali perforiran deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki 30 x 1 tableto. Pretisni omoti so pakirani v kartonaste škatle.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

**6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

4 rue de Marivaux

75002 Paris

Francija

e-pošta: regulatory@neurim.com

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 29. junij 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 20. april 2012

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

{DD. mesec LLLL}

Podrobne informacije o tem zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu

**PRILOGA II**

**A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serije

Temmler Pharma GmbH & Co. KG

Temmlerstrasse 2

35039 Marburg

Nemčija

Iberfar Indústria Farmacêutica S.A.

Estrada Consiglieri Pedroso 123

Queluz De Baixo

Barcarena

2734-501

Portugalska

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.

Vía Complutense, 140

Alcalá de Henares

Madrid, 28805

Španija

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

* **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

* **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

* na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
* ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

**PRILOGA III**

**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

A. OZNAČEVANJE

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

Circadin 2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

melatonin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 2 mg melatonina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo monohidrat.

Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Tablete s podaljšanim sproščanjem

20 tablet

21 tablet

30 tablet

7 tablet

30 x 1 tableta

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25ºC. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

4 rue de Marivaux

75002 Paris

Francija

e-pošta: regulatory@neurim.com

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/392/001 21 tablet

EU/1/07/392/002 20 tablet

EU/1/07/392/003 30 tablet

EU/1/07/392/004   7 tablet

EU/1/07/392/005 30 x 1 tableta

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Circadin 2 mg

**17.** **EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18.** **EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**  **PRETISNI OMOT** |

|  |
| --- |
| **1. IME ZDRAVILA** |

Circadin 2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

melatonin

|  |
| --- |
| **2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM** |

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

|  |
| --- |
| **3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA** |

EXP:

|  |
| --- |
| **4. ŠTEVILKA SERIJE** |

Lot:

|  |
| --- |
| **5. DRUGI PODATKI** |

|  |
| --- |
| **PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**  **PRETISNI OMOT S POSAMEZNIMI ODMERKI** |

|  |
| --- |
| **1. IME ZDRAVILA** |

Circadin 2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

melatonin

|  |
| --- |
| **2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM** |

Neurim

|  |
| --- |
| **3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA** |

EXP:

|  |
| --- |
| **4. ŠTEVILKA SERIJE** |

Lot:

|  |
| --- |
| **5. DRUGI PODATKI** |

B. NAVODILO ZA UPORABO

**Navodilo za uporabo**

**Circadin 2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem**

melatonin

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

1. Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
2. Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
3. Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
4. Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu Glejte poglavje 4.

**Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo Circadin in za kaj ga uporabljamo

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Circadin

3. Kako jemati zdravilo Circadin

4. Možni neželeni učinki

1. Shranjevanje zdravila Circadin

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. **Kaj je zdravilo Circadin in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilna učinkovina zdravila Circadin, melatonin, sodi v skupino naravnih hormonov, ki jih izloča telo.

Zdravilo Circadin se uporablja samostojno za kratkotrajno zdravljenje primarne nespečnosti (težave zaspati ali ohraniti spanec, šibek spanec) pri bolnikih, starih 55 let ali starejših. »Primarna« pomeni, da vzrok za nespečnost, vključno s karšnim koli medicinskim, duševnim ali okoljskim razlogom, ni pojasnjen.

1. **Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Circadin**

**Ne jemljite zdravila Circadin**

- če ste alergični na melatonin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

**Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Circadin se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom,

* če imate težave z jetri ali ledvicami. Študij o uporabi zdravila Circadin pri ljudeh z boleznimi jeter ali ledvic niso izvedli; pred začetkom jemanja zdravila Circadin se zato posvetujte z zdravnikom, saj uporaba ni priporočljiva.
* če vam je vaš zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev.
* če so vam povedali, da imate avtoimunsko bolezen (kjer telo »napada« njegov lastni imunski sistem). Študij o uporabi zdravila Circadin pri ljudeh z avtoimunskimi boleznimi niso izvedli; pred začetkom jemanja zdravila Circadin se zato posvetujte z zdravnikom, saj uporaba ni priporočljiva.
* Zdravilo Circadin lahko povzroča zaspanost; če postanete zaspani, morate biti previdni, saj lahko to vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil.
* kajenje lahko zmanjša učinkovitost zdravila Circadin, ker sestavine tobačnega dima lahko povečajo razgradnjo melatonina v jetrih.

**Otroci in mladostniki**

Ne dajajte tega zdravila otrokom do 18 leta starosti, ker preskusov niso izvedli in učinki niso znani. Pri otrocih, starih od 2 do 18 let, je morda primernejša uporaba drugega zdravila, ki vsebuje melatonin – posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

**Druga zdravila in zdravilo Circadin**

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Med ta zdravila spadajo:

* fluvoksamin (uporablja se za zdravljenje depresije in obsesivne kompulzivne motnje), psoraleni (za zdravljenje kožnih bolezni, npr. luskavice), cimetidin (za zdravljenje želodčnih težav, kot so razjede), kinoloni in rifampicin (za zdravljenje bakterijskih okužb), estrogeni (v kontracepcijskih sredstvih in nadomestnem hormonskem zdravljenju) ter karbamazepini (za zdravljenje epilepsije).
* adrenergični agonisti/antagonisti (kot so nekatere vrste zdravil za obvladovanje krvnega tlaka, ki delujejo tako, da ožijo krvne žile, nazalni dekongestivi, zdravila za zniževanje krvnega tlaka), opioidni agonisti/antagonisti (kot so zdravila za zdravljenje odvisnosti od mamil), zaviralci sinteze prostaglandina (kot so nesteroidna protivnetna zdravila), antidepresivi, triptofan in alkohol.
* benzodiazepini in nebenzoidazepinski hipnotiki (zdravila za uspavanje, kot so zaleplon, zopidem in zopiklon).
* tioridazin (za zdravljenje shizofrenije) in imipramin (za zdravljenje depresije).

**Zdravilo Circadin skupaj s hrano, pijačo in alkoholom**

Zdravilo Circadin vzemite po tem, ko ste zaužili hrano. Pred, med ali po jemanju zdravila Circadin ne pijte alkohola, ker ta zmanjšuje učinkovitost zdravila Circadin.

**Nosečnost in dojenje**

Ne jemljite zdravila Circadin, če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

**Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Circadin lahko povzroči zaspanost. Ne vozite in ne upravljajte s stroji, če čutite vpliv zdravila. Če je zaspanost trajna, se posvetujte z zdravnikom.

**Zdravilo Circadin vsebuje laktozo monohidrat**

Zdravilo Circadin vsebuje laktozo monohidrat. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

**3. Kako jemati zdravilo Circadin**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena tableta zdravila Circadin (2 mg) dnevno, zaužita peroralno, po obroku, 1‑2 uri pred spanjem. S tem odmerkom se lahko nadaljuje do trinajst tednov.

Pogoltnite celo tableto. Tablet Circadin ne drobite in ne režite na pol.

**Če ste vzeli večji odmerek zdravila Circadin, kot bi smeli**

Če ste pomotoma vzeli preveč zdravila, se čim prej posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Zaradi dnevnega odmerka, večjega od priporočenega, boste morda zaspani.

**Če ste pozabili vzeti zdravilo Circadin**

Če ste pozabili vzeti tableto, jo vzemite takoj, ko se spomnite, preden greste spat, ali pa počakajte do naslednjega odmerka, nato pa nadaljujte kot običajno.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

**Če ste prenehali jemati Circadin**

V zvezi s prekinitvijo ali predčasnim prenehanjem jemanja tega zdravila ni znanih škodljivih učinkov. Ni znano, da bi uporaba zdravila Circadin povzročala kakršne koli odtegnitvene učinke po končanju zdravljenja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

**4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, prenehajte jemati to zdravilo in se **takoj** posvetujte z zdravnikom:

**Občasni:** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

* Bolečine v prsih

**Redki:** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1000 bolnikov)

* izguba zavesti in omedlevica
* huda bolečina v prsih zaradi angine pektoris
* razbijanje srca
* depresija
* slabši vid
* zamegljen vid
* motena orientacija
* vertigo (občutek omotice ali vrtoglavice)
* prisotnost rdečih krvničk v urinu
* zmanjšano število levkocitov v krvi
* zmanjšano število trombocitov, kar povečuje tveganje za pojav krvavitev ali modric
* luskavica

Če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov, ki niso resni, se posvetujte z zdravnikom in/ali poiščite zdravniški nasvet:

**Občasni:** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

Razdražljivost, živčnost, nemirnost, nespečnost, nenavadne sanje, nočne more, anksioznost, migrena, glavobol, letargija (utrujenost, pomanjkanje energije), nemirnost, povezana s povečano aktivnostjo, omotičnost, utrujenost, visok krvni tlak, bolečine v zgornjem delu trebuhu, prebavne motnje, razjede v ustih, suha usta, navzea (siljenje na bruhanje), spremembe v sestavi krvi, ki povzročajo rumenost kože ali oči, vnetje kože, nočno potenje, srbečica, osip, suha koža, bolečina v okončinah, menopavzni simptomi, občutek šibkosti, izločanje glukoze v urinu, preveč beljakovin v urinu, nenormalno delovanje jeter in povečana telesna masa.

**Redki:** (lahko se pojavijo največ kot 1 od 1000 bolnikov)

Herpes Zoster (pasasti izpuščaj), visoka raven maščobnih molekul v krvi, nizke ravni serumskega kalcija v krvi, nizke ravni natrija v krvi, nihanja v razpoloženju, nasilnost, nemir, jokanje, simptomi stresa, zgodnje jutranje zbujanje, povečan libido (povečana spolna sla), depresivno razpoloženje, težave s spominom, motnje pozornosti, zaspanost, sindrom nemirnih nog, šibek spanec, zbadanje in mravljinčenje, povečano solzenje (solzne oči), omotica pri stanju ali sedenju, vročinski vali, refluks kisline, želodčne motnje, mehurji v ustih, razjede jezika, razdražen želodec, bruhanje, nenormalni črevesni zvoki, vetrovi, povečano izločanje sline, neprijeten ustni zadah, nelagodje v trebuhu, želodčne motnje, vnetje trebušne stene, ekcem, kožni osip, dermatitis rok, srbenje, motnje nohtov, artritis, mišični spazmi, bolečine v vratu, nočni krči, podaljšanje erekcije, ki je lahko boleče, vnetje prostate, utrujenost, bolečina, žeja, izločanje velikih količin urina, uriniranje ponoči, povečani jetrni encimi, nenormalni elektroliti v krvi in nenormalni laboratorijski testi.

**Neznana pogostnost:** (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Preobčutljivnostne reakcije, oteklost ust ali jezika, oteklost kože in nenormalno izločanje mleka.

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila Circadin**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli (EXP). Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperature do 25°C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

**6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

**Kaj vsebuje zdravilo Circadin**

1. Zdravilna učinkovina je melatonin. Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 2 mg melatonina.
2. Druge sestavine (pomožne snovi) so kopolimer amonijevega metakrilata (vrsta B), kalcijev hidrogenfosfat dihidrat, laktoza monohidrat, silicijev dioksid (brezvoden koloiden), smukec in magnezijev stearat.

**Izgled zdravila Circadin in vsebina pakiranja**

Circadin 2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem so bele do umazano bele okrogle tablete bikonveksne oblike. Ena škatla vsebuje pretisni omot z 7, 20 ali 21 tabletami, dva dvojna trakova, ki vsebujeta po 15 tablet (30 tablet na pakiranje), ali perforiran deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki 30 x 1 tableta. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

4 rue de Marivaux

75002 Paris

Francija

e-pošta: regulatory@neurim.com

Izdelovalec:

Odgovoren za sproščanje serije v EGP:

Temmler Pharma GmbH & Co. KG

Temmlerstrasse 2

35039 Marburg

Nemčija

Iberfar Indústria Farmacêutica S.A.

Estrada Consiglieri Pedroso 123

Queluz De Baixo

Barcarena

2734-501

Portugalska

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.

Vía Complutense, 140

Alcalá de Henares

Madrid, 28805

Španija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **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  Teл: +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](mailto:kontakt@infectopharm.com) | **Nederland**  Takeda Nederland B.V.  Tel: +31 20 203 5492  e-mail: medinfoEMEA@takeda.com | |
| **Eesti**  RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL  Tel: +33 185149776 (FR)  e-mail: neurim@neurim.com | **Norge**  Takeda AS  Tlf: +47 800 800 30  e-mail: medinfoEMEA@takeda.com | |
| **Ελλάδα**  Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 6387800  e-mail: medinfoEMEA@takeda.com | **Österreich**  SANOVA PHARMA GesmbH  Tel.: +43 (01) 80104-0  e-mail: sanova.pharma@sanova.at | |
| **España**  EXELTIS HEALTHCARE, S.L.  Tfno: +34 91 7711500 | | **Polska**  MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG  Tel.: + 48-(0)22 642 2673  e-mail: office@medice.pl |
| **France**  BIOCODEX  Tél: +33 (0)1 41 24 30 00  e-mail: medinfo@biocodex.com | | **Portugal**  Italfarmaco, Produtos Farmacêuticos, Lda.  Tel. +351 214 342 530  e-mail: geral@itf-farma.pt |
| **Hrvatska**  RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL  Tel: +33 185149776 (FR)  e-mail: neurim@neurim.com | | **România**  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 | | **Slovenija**  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 | | **Slovenská republika**  RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL  Tel: +33 185149776 (FR)  e-mail: neurim@neurim.com |
| **Italia**  Fidia Farmaceutici S.p.A.  Tel: +39 049 8232222  e-mail: info@fidiapharma.it | | **Suomi/Finland**  Takeda Oy  Puh/Tel: 0800 774 051  e-mail: medinfoEMEA@takeda.com |
| **Κύπρος**  RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL  Τηλ: +33 185149776 (FR)  e-mail: neurim@neurim.com | | **Sverige**  Takeda Pharma AB  Tel: 020 795 079  e-mail: medinfoEMEA@takeda.com |
| **Latvija**  RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL  Tel: +33 185149776 (FR)  e-mail: neurim@neurim.com | |  |

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne (MM/LLLL)**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu