

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Circadin 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje melatoninum 2 mg.  
Pomocné látky se známým účinkem: jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 80 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Bílé až téměř bílé kulaté, bikonvexní tablety

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Circadin je určen k monoterapii pro krátkodobou léčbu primární nespavosti charakterizované zhoršenou kvalitou spánku u pacientů ve věku 55 let a více.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Doporučená dávka je 2 mg jednou denně po jídle, 1 až 2 hodiny před ulehnutím na lůžko. Tato dávka může být dále užívána až po dobu třinácti týdnů.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Circadin u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyly stanoveny. Pro podávání této populaci mohou být vhodnější jiné lékové formy/síly. Dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1.

#### *Renální poškození*

Vliv renálního poškození jakéhokoliv stupně na farmakokinetiku melatoninu nebyl studován. Při podávání melatoninu takovým pacientům je zapotřebí zachovávat opatrnost.

#### *Porucha funkce jater*

S užitím přípravku Circadin u pacientů s poškozením jater nejsou žádné zkušenosti. Publikované údaje prokazují významné zvýšení hladin endogenního melatoninu během denních hodin v důsledku sníženého odbourávání u pacientů s poruchou funkce jater. Circadin se tedy nedoporučuje podávat pacientům s poškozením jater.

#### Způsob podání

Perorální podání. Tablety se polykají celé, aby se zachovalo prodloužené uvolňování. Ke snadnějšímu polykání nepoužívejte drcení ani žvýkání.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 tohoto přípravku.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Circadin může způsobit ospalost. V případě možného ohrožení bezpečnosti v důsledku ospalosti je zapotřebí používat tento přípravek s opatrností.

Klinické údaje vztahující se k používání přípravku Circadin u osob s autoimunitními onemocněními nejsou k dispozici. Circadin se tedy nedoporučuje u takových pacientů používat.

Circadin obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých

#### Farmakokinetické interakce

- Melatonin v dávkách přesahujících terapeutické koncentrace indukuje CYP3A in vitro. Klinický význam tohoto nálezu není znám. V případě indukce může dojít ke snížení plazmatických koncentrací současně užívaných léčivých přípravků.
- Melatonin neindukuje enzymy CYP1A in vitro v dávkách přesahujících terapeutické koncentrace. Pravděpodobnost vzniku interakce melatoninu a jiných léčivých látek v důsledku působení melatoninu na CYP1A není významná.
- Metabolismus melatoninu je zprostředkován hlavně enzymy CYP1A. Interakce melatoninu a jiných léčivých látek v důsledku jejich účinku na CYP1A je tedy možná.
- Fluvoxamin zvyšuje koncentrace melatoninu (17krát vyšší AUC a 12krát vyšší sérová  $C_{max}$ ) inhibicí jeho metabolismu působením na jaterní izozymy cytochromu P450 (CYP) CYP1A2 a CYP2C19. U pacientů užívajících fluvoxamin je nutná opatrnost. Je zapotřebí se této kombinaci vyhnout.
- Opatrnosti je zapotřebí u pacientů užívajících 5- nebo 8-methoxypsoralen (5 nebo 8-MOP), který inhibuje metabolismus melatoninu a tím zvyšuje jeho hladiny.
- Je zapotřebí postupovat opatrně u pacientů užívajících cimetidin, inhibitor CYP2D, který zvyšuje hladiny melatoninu v plazmě inhibicí jeho metabolismu.
- Kouření cigaret může snižovat hladiny melatoninu indukci CYP1A2.
- U pacientek užívajících estrogenu (např. antikoncepce nebo hormonální substituční terapie) je zapotřebí opatrnosti. Estrogeny zvyšují hladiny melatoninu inhibicí jeho metabolismu na CYP1A1 a CYP1A2.
- Inhibitory CYP1A2 (např. chinolony) mohou zvýšit expozici organismu melatoninem.
- Induktory CYP1A2 (např. karbamazepin a rifampicin) mohou snížit plazmatické koncentrace melatoninu.
- V literatuře existuje velké množství údajů popisujících účinek adrenergických agonistů/antagonistů, opiátových agonistů/antagonistů, antidepresiv, inhibitorů prostaglandinů, benzodiazepinů, tryptofanu a alkoholu na endogenní sekreci melatoninu. Účinek těchto látek na dynamiku nebo kinetiku přípravku Circadin a působení přípravku Circadin na dynamiku či kinetiku těchto látek nebylo studováno.

#### Farmakodynamické interakce

- Alkohol snižuje působení přípravku Circadin na spánek, a proto by se neměl požívat společně s přípravkem Circadin.

- Circadin může prohlubovat sedativní vlastnosti benzodiazepinů a hypnotik nebenzodiazepinového typu, jako jsou například zaleplon, zolpidem a zopiklon. V klinických studiích byla jasně prokázána přechodná farmakodynamická interakce přípravku Circadin a zolpidemu jednu hodinu po společném podání. Souběžné podání vedlo ke zhoršení pozornosti, paměti a koordinace v porovnání s podáním pouze samotného zolpidemu.
- Ve studiích podávání přípravku Circadin společně s thioridazinem a imipraminem, což jsou látky ovlivňující centrální nervový systém, nebyly nalezeny klinicky významné farmakokinetické interakce. Avšak současné podání přípravku Circadin vedlo ke zvýšeným pocitům klidu, k potížím při plnění úkolů v porovnání s podáním samotného imipraminu a ke zvýšeným pocitům „tupé hlavy“ v porovnání s podáním samotného thioridazinu.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání melatoninu během těhotenství. Studie se zvířaty neprokázaly přímé ani nepřímé škodlivé účinky na graviditu, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). S ohledem na nedostatek klinických údajů se použití u těhotných žen a žen plánujících těhotenství nedoporučuje.

##### Kojení

Endogenní melatonin byl zjištěn v mateřském mléce, tudíž exogenní melatonin se pravděpodobně vylučuje též mateřským mlékem. Údaje na zvířecích modelech včetně hlodavců, ovcí, skotu či primátů ukazují na přestup melatoninu přes placentu na plod či do mateřského mléka. Kojení u žen léčených melatoninem se nedoporučuje.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Circadin má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Circadin může způsobovat ospalost. V případě možného ohrožení bezpečnosti v důsledku ospalosti je tedy zapotřebí používat tento přípravek s opatrností.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích, v nichž Circadin užívalo celkem 1931 pacientů a 1642 pacientů užívalo placebo, 48,8 % pacientů užívajících Circadin uvádělo nežádoucí účinky v porovnání s 37,8 % pacientů užívajících placebo. Při porovnání počtu pacientů s nežádoucími účinky na 100 pacientů léčených po dobu jednoho týdne se ukázalo, že počet byl vyšší u pacientů užívajících placebo než Circadin (5,743 - placebo vůči 3,013 - Circadin). Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky byly bolesti hlavy, nasofaryngitida, bolesti zad a artralgie, které byly časté podle definice MedDRA ve skupině užívající Circadin i placebo.

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v klinických studiích a ze spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh.

V klinických hodnoceních se nežádoucí účinky vyskytly celkem u 9,5 % pacientů užívajících Circadin v porovnání s 7,4 % pacientů užívajících placebo. Do následující tabulky byly zahrnuty pouze ty nežádoucí účinky hlášené během klinických hodnocení, které se vyskytly u pacientů ve stejné nebo vyšší míře v porovnání s placebem.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</b>
Infekce a infestace				Herpes zoster	
Poruchy krve a lymfatického systému				Leukopenie, trombocytopenie	
Poruchy imunitního systému					Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy				Hypertriglyceridemie, hypokalcemie, hyponatremie	
Psychiatrické poruchy			Podrážděnost, nervozita, neklid, nespavost, abnormální sny, noční můry, úzkost	Poruchy nálady, agresivita, agitovanost, pláč, stresové symptomy, ztráta orientace, časná ranní probouzení, zvýšení libida, depresivní nálada, deprese	
Poruchy nervového systému			Migréna, bolest hlavy, letargie, psychomotorická hyperaktivita, závratě, ospalost	Synkopa, poruchy paměti, poruchy pozornosti, snové stavy, syndrom neklidných nohou, špatná kvalita spánku, parestezie	
Poruchy oka				Snížená ostrost vidění, rozmazané vidění, zvýšená tvorba slz	
Poruchy ucha a labyrintu				Vertigo při změně polohy, vertigo	
Srdeční poruchy				Angina pectoris, palpitace	
Cévní poruchy			Hypertenze	Návaly horka	

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</b>
Gastrointestinální poruchy			Bolesti břicha, bolesti v nadbřišku, dyspepsie, vředy v ústech, sucho v ústech, nauzea	Gastroezofageální reflux, gastrointestinální porucha, tvorba puchýřů na ústní sliznici, vředy na jazyku, nevolnost, zvracení, abnormální střevní zvuky, flatulence, nadměrná sekrece slin, halitóza, břišní diskomfort, gastrická porucha, gastritida	
Poruchy jater a žlučových cest			Hyperbilirubemie		
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Dermatitida, noční pocení, pruritus, vyrážka, generalizovaný pruritus, suchá kůže	Ekzém, erytém, dermatitida rukou, psoriáza, generalizovaná vyrážka, svědivá vyrážka, poruchy kvality nehtů	Angioedém, otok úst, otok jazyka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Bolesti v končetinách	Artritida, svalové spasmy, bolesti v oblasti krku, noční křeče	
Poruchy ledvin a močových cest			Glycosurie, proteinurie	Polyurie, hematurie, nykturie	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Menopauzální symptomy	Priapismus, prostatitida	Galaktorea
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Astenie, bolest na hrudi	Únava, bolest, žízeň	
Vyšetření			Abnormální hodnoty testů funkce jater, zvýšení tělesné hmotnosti	Zvýšené hodnoty jaterních enzymů, abnormální hladiny krevních elektrolytů, abnormální výsledky laboratorních testů	

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## 4.9 Předávkování

Po uvedení na trh bylo hlášeno několik případů předávkování. Nejčastější hlášenou nežádoucí příhodou byla ospalost. Většina z nich byla mírně až středně závažných. Circadin byl podáván v klinických studiích déle než 12 měsíců v dávce 5 mg denně bez významné změny povahy hlášených nežádoucích účinků.

V literatuře je popsáno podávání dávek až do 300 mg melatoninu denně, aniž by se vyskytly klinicky významné nežádoucí účinky.

V případě předávkování lze očekávat výskyt ospalosti. Vyplavení aktivní látky lze očekávat během 12 hodin po požití. Není zapotřebí žádné zvláštní léčby.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptika, agonisté melatoninových receptorů,  
ATC kód: N05CH01

Melatonin je přirozeně se vyskytující hormon produkovaný epifýzou, strukturou podobný serotoninu. Sekrece melatoninu se fyziologicky zvyšuje brzy po setmění, vrcholí ve 2. až 4. hodině ránní a klesá během druhé poloviny noci. Melatonin řídí cirkadiánní rytmus a synchronizuje cyklus světlo-tma. Má rovněž hypnotický účinek a zvyšuje tendenci usnout.

#### Mechanismus účinku

Účinnost melatoninu na receptorech MT1, MT2 a MT3 pravděpodobně přispívá k jeho vlastnostem podporujícím spánek, protože tyto receptory (hlavně MT1 a MT2) se podílejí na regulaci cirkadiánního rytmu a spánku.

#### Princip použití

Melatonin má vztah ke spánku a regulaci cirkadiánních rytmů. Pokles endogenního melatoninu je závislý na věku, proto může melatonin účinně zlepšit kvalitu spánku u pacientů starších 55 let s primární insomnií.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

V klinických studiích pacienti s primární nespavostí dostávali každý večer 2 mg přípravku Circadin po dobu 3 týdnů. U léčených pacientů v porovnání s pacienty užívajícími placebo se projevilo zlepšení ve spánkové latenci (měřené objektivními i subjektivními metodami), v subjektivní kvalitě spánku a v každodenních činnostech (restorativní spánek), bez narušení bdělosti během dne.

V polysomnografické (PSG) studii s 2týdenní úvodní fází (jednoduše zaslepená s podáváním placebo) následovanou 3týdenní fází léčby (dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná s uspořádáním paralelních skupin) a 3týdenní fází sledování po vysazení léčby se spánková latence (SL) zkrátila o 9 minut v porovnání s placebem. Circadin nevyvolal žádné změny architektury spánku a neměl žádný účinek na dobu trvání REM spánku. Změna diurnálních rytmů se po podávání přípravku Circadin 2 mg neobjevila.

Ve studii ambulantních pacientů s 2týdenním úvodním obdobím s placebem, randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou léčebnou fází paralelních skupin v délce 3 týdnů a 2týdenní fází po vysazení léčby s podáváním placebo byl poměr pacientů, kteří vykázali klinicky významné zlepšení v kvalitě spánku a ranní bdělosti, 47 % ve skupině pacientů užívající Circadin v porovnání s 27 % ve skupině pacientů užívající placebo. Kvalita spánku a ranní bdělost se při užívání přípravku Circadin významně zlepšila v porovnání s placebem. Spánkové proměnné se postupně vrátily na výchozí

úroveň bez rebound fenoménu, bez zvýšení výskytu nežádoucích účinků a bez zvýšení výskytu příznaků z vysazení.

Ve druhé studii ambulantních pacientů s 2týdenní úvodní fází s podáváním placebo a randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou léčebnou fází paralelních skupin v délce 3 týdnů bylo pacientů, kteří vykázali klinicky významné zlepšení v kvalitě spánku a ranní bdělosti, 26 % ve skupině užívající Circadin v porovnání s 15 % ve skupině užívající placebo. Circadin zkrátil pacienty uváděnou spánkovou latenci o 24,3 minuty proti 12,9 minutám u placebo. Kvalita spánku hodnocená pacienty, počet probuzení a ranní bdělost se užíváním přípravku Circadin významně zlepšila v porovnání s placebem. Kvalita života se významně zlepšila u pacientů užívajících Circadin 2 mg v porovnání s placebem.

Dodatečná randomizovaná klinická zkouška (n=600) porovnávala účinek Circadinu a placebo po dobu až 6 měsíců. Pacienti byli znovu randomizováni po 3 týdnech. Studie prokázala zlepšení ve spánkové latenci, kvalitě spánku a ranní bdělosti bez příznaků z vysazení a rebound fenoménu. Studie prokázala, že zlepšení pozorované po 3 týdnech se uchovává až po dobu 3 měsíců, ale neprojevovalo se při primární analýze provedené po 6 měsících. Po 3 měsících bylo ve skupině léčené Circadinem pozorováno asi o 10 % více reagujících osob.

#### *Pediatrická populace*

V pediatrické studii (n=125) s dávkami 2 mg, 5 mg nebo 10 mg melatoninu s prodlouženým uvolňováním podávanými v několika minitabletách po 1 mg (léková forma vhodná pro tento věk) s dvoutýdenním úvodním obdobím, během kterého bylo podáváno placebo, a s 13 týdnů trvajícím randomizovaným, dvojitě zaslepeným a placebem kontrolovaným obdobím léčby v paralelních skupinách, bylo po 13 týdnech dvojitě zaslepené léčby prokázáno zlepšení celkové doby spánku; pacienti spali déle při aktivní léčbě (508 minut) než při podávání placebo (488 minut).

Po 13 týdnech dvojitě zaslepené léčby došlo také ke zkrácení spánkové latence při aktivní léčbě (61 minut) v porovnání s podáváním placebo (77 minut), aniž by byla doba probuzení časnější.

Kromě toho bylo ve skupině s aktivní léčbou méně odstoupivších pacientů (9 pacientů; 15,0 %) v porovnání se skupinou s placebem (21 pacientů; 32,3 %). Nežádoucí účinky vzniklé při léčbě byly hlášeny u 85 % pacientů ve skupině s aktivní léčbou a u 77 % ve skupině s placebem. Poruchy nervového systému byly častější ve skupině s aktivní léčbou, a to u 42 % pacientů, v porovnání s 23 % ve skupině s placebem, představované hlavně somnolencí a bolestmi hlavy, které byly častější ve skupině s aktivní léčbou.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Absorpce perorálně užitého melatoninu je u dospělých úplná, u starších pacientů může poklesnout až o 50 %. V rozsahu 2 až 8 mg je kinetika melatoninu je lineární.

Biologická dostupnost je 15%. Melatonin podléhá first pass efektu s odhadovaným first pass metabolismem 85%.  $T_{max}$  nastává ve stavu nasycení za 3 hodiny. Míra absorpce melatoninu a  $C_{max}$  po perorálním podání Circadinu 2 mg je ovlivněna jídlem. Přítomnost jídla oddálila absorpci melatoninu ( $T_{max}=3,0$  h v porovnání s  $T_{max}=0,75$  h) a snížila vrchol plazmatické koncentrace po najedení ( $C_{max}=1020$  v porovnání s  $C_{max}=1176$  pg/ml).

### Distribuce

Vazba melatoninu na plazmatické proteiny in vitro je přibližně 60%. Circadin se váže převážně na albumin, alfa<sub>1</sub>-kyselý glykoprotein a lipoprotein o vysoké hustotě.

### Biotransformace

Experimentální údaje ukazují, že se na metabolismu melatoninu podílí isoenzymy CYP1A1, CYP1A2 a možná CYP2C19 systému cytochromu P450. Hlavním metabolitem je neúčinný 6-sulfatoxy-



melatonin (6-S-MT). Biotransformace probíhá v játrech. Exkrece metabolitu je dokončena v průběhu 12 hodin po požití.

#### Eliminace

Terminální poločas ( $t_{1/2}$ ) je 3,5 až 4 hodiny. Eliminace metabolitů probíhá ledvinami, 89 % se vylučuje jako sulfátové a glukuronidové konjugáty 6-hydroxymelatoninu a 2 % se vylučují jako melatonin (nezměněná léčivá látka).

#### Pohlaví

U žen dochází k 3 až 4násobnému zvýšení  $C_{max}$  v porovnání s muži. Pětinásobná variabilita v  $C_{max}$  mezi různými příslušníky stejného pohlaví byla rovněž zaznamenána.

I přes rozdílné hodnoty v krevních koncentracích u mužů a žen nebyly zjištěny žádné rozdíly ve farmakodynamice.

#### Specifické populace

##### *Starší lidé*

Metabolismus melatoninu klesá s věkem. V celém rozsahu dávek byly zjištěny vyšší hodnoty AUC a  $C_{max}$  u starších pacientů v porovnání s mladšími pacienty v důsledku zpomalení metabolismu melatoninu u starších pacientů. Hodnota  $C_{max}$  byla přibližně 500 pg/ml u dospělých (18 až 45) v porovnání s 1200 pg/ml u starších pacientů (55 až 69); hodnota AUC byla přibližně 3000 pg\*h/ml u dospělých v porovnání s 5000 pg\*h/ml u starších pacientů.

##### *Porucha funkce ledvin*

Údaje neprokázaly kumulaci melatoninu po opakovaném podávání. Tento nálezn je v souladu s krátkým poločasem melatoninu u lidí.

Hladiny stanovené v krvi pacientů v 23:00 (2 hodiny po podání) po 1 a 3 týdnech denního podávání byly  $441,4 \pm 56,5$  a  $432,00 \pm 83,2$  pg/ml v prvním a druhém případě a odpovídají hodnotám zjištěnými u zdravých dobrovolníků po podání jedné dávky přípravku Circadin 2 mg.

##### *Porucha funkce jater*

Játra jsou primárním místem metabolismu melatoninu, a proto poškození funkce jater má za následek vyšší endogenní hladiny melatoninu.

Plazmatické hladiny melatoninu u pacientů s cirhózou jater byly významně zvýšené během denních hodin. Pacienti měli významně snížené celkové vylučování 6-sulfatoxymelatoninu v porovnání s kontrolními vzorky.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

Studie kancerogenity u potkanů neprokázaly žádný účinek významný pro použití u lidí.

V reprodukční toxikologii nemělo perorální podání melatoninu u březích samic myši, potkanů či králíků nežádoucí účinky na jejich potomstvo, měřeno z hlediska životaschopnosti plodu, kosterních a viscerálních abnormalit, poměru pohlaví, porodní hmotnosti a následného fyzického, funkčního a pohlavního vývoje. U potkanů byl zjištěn slabý účinek na postnatální růst a životaschopnost pouze po velmi vysokých dávkách ekvivalentních přibližně 2000 mg/den u lidí.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Amonio-methakrylátový kopolymer typ B  
Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého  
Monohydrát laktosy  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Mastek  
Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Tablety jsou baleny v neprůhledných PVC/PVDC blistrových stripech s podložkou z hliníkové fólie. Balení obsahuje jeden blistrový strip obsahující 7, 20 nebo 21 tablet, nebo dva blistrové stripy obsahující po 15 tabletách (celkem 30 tablet). Blistry jsou poté baleny do papírových krabiček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL  
4 rue de Marivaux  
75002 Paris  
Francie  
e-mail: regulatory@neurim.com

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 29. června 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 20. dubna 2012

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

{DD měsíc RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.  
Via Complutense, 140  
Alcalá de Henares  
Madrid, 28805  
Španělsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**



## **ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

### **PAPÍROVÁ KRABÍČKA**

#### **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Circadin 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
melatoninum

#### **2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje melatoninum 2 mg.

#### **3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktosy  
Další údaje naleznete v příbalové informaci

#### **4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tablety s prodlouženým uvolňováním  
20 tablet  
21 tablet  
30 tablet  
7 tablet

#### **5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

#### **6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### **7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

#### **8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25°C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL  
4 rue de Marivaux  
75002 Paris  
Francie  
e-mail: regulatory@neurim.com

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Circadin 2 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTROVÝ STRIP**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Circadin 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
melatoninum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Circadin 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním melatoninum**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.

Máte-li jakékoliv další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Circadin a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Circadin užívat
3. Jak se Circadin užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Circadin uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Circadin a k čemu se používá**

Melatonin, léčivá látka přípravku Circadin, patří do skupiny přirozených hormonů produkovaných lidským organismem.

Circadin se používá samostatně ke krátkodobé léčbě primární nespavosti (přetrvávající obtíže při usínání nebo udržení spánku, případně špatná kvalita spánku) u pacientů ve věku 55 let a více. „Primární“ znamená, že nespavost nemá žádnou zjištěnou příčinu, např. jiné zdravotní či psychické důvody nebo vlivy okolního prostředí.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Circadin užívat**

##### **Neužívejte Circadin**

- jestliže jste alergický(á) na melatonin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

##### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Circadin se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Jestliže máte potíže s játry nebo ledvinami. Studie použití přípravku Circadin u lidí s onemocněním jater nebo ledvin nebyly provedeny; před použitím přípravku Circadin se poradte se svým lékařem, protože jeho použití se nedoporučuje.
- Jestliže Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry.
- Jestliže Vám bylo sděleno, že trpíte autoimunitním onemocněním (při němž je tělo „napadáno“ svým vlastním imunitním systémem). Studie použití přípravku Circadin u lidí s autoimunitním onemocněním nebyly provedeny; z tohoto důvodu se před použitím přípravku Circadin poradte se svým lékařem, protože jeho použití se nedoporučuje.
- Circadin může vyvolat pocit ospalosti; pokud se u Vás ospalost vyskytne, buďte opatrný(á), protože by mohla narušit Vaši schopnost vykonávat činnosti, jako např. řízení dopravních prostředků.

- Kouření může snižovat účinnost přípravku Circadin, protože složky tabákového kouře mohou zvýšit odbourávání melatoninu v játrech.

### **Děti a dospívající**

Nepodávejte tento přípravek dětem ve věku od 0 do 18 let, protože u nich nebyl zkoumán a jeho účinky nejsou známy. Pro podávání dětem ve věku od 2 do 18 let může být vhodnější jiný léčivý přípravek obsahující melatonin - poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Další léčivé přípravky a Circadin**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Mezi tato léčiva patří:

- Fluvoxamin (používaný k léčbě deprese a obsedantně kompulzivní poruchy), psoraleny (používané v léčbě kožních onemocnění, např. psoriázy), cimetidin (používaný v léčbě žaludečních potíží, jako jsou vředy), chinolony a rifampicin (používané v léčbě bakteriálních infekcí), estrogeny (používané v antikoncepčních přípravcích nebo hormonální substituční terapii) a karbamazepin (používaný v léčbě epilepsie).
- Adrenergní agonisté/antagonisté (např. určité druhy léků používaných ke kontrole krevního tlaku prostřednictvím zúžení cév, nosní dekongestiva (přípravky způsobující oplasknutí sliznic), léky na snížení krevního tlaku), agonisté/antagonisté opiátů (např. léčivé přípravky používané v léčbě drogové závislosti), inhibitory prostaglandinů (např. nesteroidní protizánětlivé přípravky), antidepresiva, tryptofan a alkohol.
- Benzodiazepiny a nebenzodiazepinová hypnotika (léky užívané k navození spánku, např. zaleplon, zolpidem a zopiklon).
- Thioridazin (pro léčbu schizofrenie) a imipramin (pro léčbu deprese).

### **Přípravek Circadin s jídlem, pitím a alkoholem**

Circadin užívejte po jídle. Nepijte alkohol před, během a po užití přípravku Circadin, protože snižuje účinnost přípravku Circadin.

### **Těhotenství a kojení**

Neužívejte přípravek Circadin, pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo se snažíte otěhotnět nebo kojíte. Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Circadin může způsobit ospalost. Pokud pocítíte ospalost, vyvarujte se řízení dopravních prostředků a obsluhy strojů. Pokud dlouhodobě trpíte ospalostí, poraďte se se svým lékařem.

### **Circadin obsahuje monohydrát laktosy.**

Circadin obsahuje monohydrát laktosy. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

## **3. Jak se Circadin užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka je jedna tableta (2 mg) přípravku Circadin jednou denně polknuta ústy, po jídle, 1 až 2 hodiny před ulehnutím na lůžko. Toto dávkování může pokračovat až po dobu 13 týdnů.

Tablety polykejte celé. Tablety přípravku Circadin nedrťte ani je nedělte na polovinu.

**Jestliže jste užil(a) více Circadinu, než jste měl(a)**

Pokud jste náhodně užili příliš mnoho Vašeho léčiva, obraťte se neprodleně na svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže užijete více než denní doporučenou dávku, můžete pociťovat ospalost.

**Jestliže jste zapomněl(a) užít Circadin**

Jestliže si zapomenete užít Vaši tabletu, vezměte si druhou co nejdříve, jakmile si vzpomenete, a to předtím, než půjdete spát, případně počkejte do doby, kdy si máte vzít další dávku. Poté pokračujte stejně jako předtím.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

**Jestliže jste přestal(a) užívat Circadin**

Nejsou známy žádné škodlivé účinky v případě přerušení či ukončení léčby. Příznaky z vysazení v případě ukončení léčby přípravkem Circadin nejsou známy.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, přestaňte přípravek užívat a **okamžitě** kontaktujte svého lékaře:-

**Méně časté: (mohou postihovat až 1 osobu ze 100)**

- Bolest na hrudi

**Vzácné: (mohou postihovat až 1 osobu z 1 000)**

- Ztráta vědomí nebo mdloby
- Silné bolesti na hrudi způsobené anginou pectoris
- Vnímání tlukotu vlastního srdce
- Deprese
- Zhoršení zraku
- Rozmazané vidění
- Dezorientace
- Vertigo (pocit závratě nebo točení hlavy)
- Přítomnost červených krvinek v moči
- Snížený počet bílých krvinek v krvi
- Snížený počet krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo vzniku podlitin
- Psoriáza (lupénka)

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nezávažných nežádoucích účinků, kontaktujte svého lékaře a/nebo vyhledejte lékařskou pomoc:-

**Méně časté: (mohou postihovat až 1 osobu ze 100)**

Podrážděnost, nervozita, neklid, nespavost, abnormální sny, noční můry, úzkost, migréna, bolest hlavy, letargie (únava, nedostatek energie), neklid spojený se zvýšenou aktivitou, závratě, únava, vysoký krevní tlak, bolest břicha v horní části, špatné trávení, vředy v ústech, sucho v ústech, nevolnost, změny ve složení krve, které by mohly způsobit zežloutnutí kůže nebo očí, zánět kůže, noční pocení, svědění, vyrážka, suchá kůže, bolest v končetinách, menopauzální příznaky, pocit



slabosti, výskyt glukosy v moči, nadměrný obsah bílkovin v moči, abnormální funkce jater a zvýšení tělesné hmotnosti.

**Vzácné: (mohou postihovat až 1 osobu z 1000)**

Pásový opar, vysoká hladina molekul tuku v krvi, nízké hladiny kalcia v krvi, nízké hladiny sodíku v krvi, poruchy nálady, agresivita, agitovanost, pláč, stresové symptomy, časně ranní vstávání, zvýšené libido (zvýšená sexuální touha), depresivní nálada, zhoršení paměti, poruchy pozornosti, snové stavy, syndrom neklidných nohou, špatná kvalita spánku, pocit "mravenčení", zvýšené slzení očí, závratě při změně polohy (závratě ve stoje či v sedě), návaly horka, kyselý reflux, žaludeční porucha, puchýře v ústech, tvorba vředů na jazyku, žaludeční nevolnost, zvracení, abnormální střevní zvuky, plynatost, nadměrná tvorba slin, zápach z úst, břišní diskomfort, žaludeční onemocnění, zánět žaludeční výstelky, ekzém, kožní vyrážka, dermatitida rukou, svědivá vyrážka, porucha kvality nehtů, artritida, svalová křeč, bolest v oblasti krku, noční křeče, prodloužená erekce, která může být bolestivá, zánět předstojné žlázy, únava, bolest, žízeň, zvýšený objem moči, močení v noci, zvýšené hodnoty jaterních enzymů, abnormální hodnoty krevních elektrolytů a abnormální výsledky laboratorních testů.

**Není známo: (z dostupných údajů nelze určit)**

Hypersenzitivní reakce, otok úst nebo otok jazyka, otok kůže a abnormální vylučování mateřského mléka

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak Circadin uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce (Použitelné do). Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co Circadin obsahuje**

Léčivou látkou je melatoninum. Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje melatoninum 2 mg.

Dalšími složkami jsou amonio-methakrylátový kopolymer typ B, dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, monohydrát laktosy, oxid křemičitý (koloidní bezvodý), mastek a magnesium-stearát.

### **Jak Circadin vypadá a co obsahuje toto balení**

Circadin 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním jsou bílé až téměř bílé kulaté tablety bikonvexního tvaru. Jedno balení tablet obsahuje jeden blistrový strip s 7, 20 nebo 21 tabletami, nebo alternativně v

krabičky obsahující dva blistrové stripy po 15 tabletách (30 tablet v balení). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

#### Držitel rozhodnutí o registraci:

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL  
4 rue de Marivaux  
75002 Paris  
Francie  
e-mail: regulatory@neurim.com

#### Výrobce:

Pracoviště odpovědné za propouštění šarží v EHP:

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

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

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.  
Via Complutense, 140  
Alcalá de Henares  
Madrid, 28805  
Španělsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium  
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  
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 11 11

#### **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

**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 bv  
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**

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 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: +358 20 746 5000

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: +46 8 731 28 00  
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>