

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Circadin 2 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet met verlengde afgifte bevat 2 mg melatonine.

Hulpstof met bekend effect: elk tablet met verlengde afgifte bevat 80 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Circadin is geïndiceerd als monotherapie voor kortdurende behandeling van patiënten van 55 jaar en ouder met primaire insomnia die wordt gekenmerkt door een slechte slaapkwaliteit.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is eenmaal daags 2 mg, 1 tot 2 uur voor het naar bed gaan, en na wat voedsel. Deze dosis mag gedurende maximaal dertien weken worden gehandhaafd.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Circadin bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Andere farmaceutische vormen/sterktes zijn mogelijk meer geschikt voor toediening aan deze patiënten. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1.

Nierfunctiestoornis

De effecten van de verschillende stadia van een nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van melatonine zijn niet bestudeerd. Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van melatonine aan patiënten met nierinsufficiëntie.

Leverfunctiestoornis

Er is geen ervaring met het gebruik van Circadin bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Uit gepubliceerde gegevens bleek een duidelijk verhoogde endogene melatoninewaarden tijdens de daguren als gevolg van een lagere klaring bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Daarom wordt Circadin niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Wijze van toediening

Oraal gebruik. De tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt om de eigenschappen van verlengde afgifte te behouden. Ze mogen niet worden fijngestampt of gekauwd om het doorslikken te vergemakkelijken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Circadin kan slaperigheid veroorzaken. Daarom moet het product met de benodigde voorzichtigheid worden gebruikt als de effecten van slaperigheid een veiligheidsrisico kunnen veroorzaken.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar betreffende het gebruik van Circadin bij patiënten met een auto-immuunziekte. Daarom wordt Circadin niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een auto-immuunziekte.

Circadin bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Farmacokinetische interacties

- Van melatonine is waargenomen dat bij supra-therapeutische concentraties *in vitro* inductie van CYP3A plaatsvindt. De klinische betekenis van deze bevinding is onbekend. Als inductie optreedt, kan dit leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.
- Bij supra-therapeutische concentraties vindt door melatonine *in vitro* geen inductie plaats van CYP1A-enzymen. Daarom is het niet waarschijnlijk dat interacties tussen melatonine en andere werkzame bestanddelen als gevolg van het effect van melatonine op CYP1A-enzymen significant zijn.
- Het metabolisme van melatonine wordt voornamelijk via CYP1A-enzymen gemedieerd. Daarom zijn interacties tussen melatonine en andere werkzame bestanddelen als gevolg van het effect van melatonine op CYP1A-enzymen mogelijk.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die fluvoxamine gebruiken, omdat dit de melatoninewaarden verhoogt (de AUC 17 maal zo hoog en C_{max} in serum 12 maal zo hoog) door het remmen van de omzetting van melatonine in de lever via de cytochroom-P450 (CYP)-isozyemen CYP1A2 en CYP2C19. De combinatie moet worden vermeden.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die 5- of 8-methoxypsoralen (5 en 8-MOP), gebruiken, omdat het de melatoninewaarden verhoogt door het remmen van het metabolisme ervan.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die cimetidine, een CYP2D-remmer, gebruiken, omdat het de melatoninewaarden in het plasma verhoogt door het remmen van het metabolisme ervan.
- Door het roken van sigaretten kunnen de melatoninewaarden als gevolg van inductie van CYP1A2 dalen.
- Bij patiënten die oestrogenen (bv. anticonceptie of hormoonsuppletie therapie) gebruiken, is voorzichtigheid geboden, omdat het door het remmen van het metabolisme van CYP1A1 en CYP1A2 de melatoninewaarden verhoogt.
- CYP1A2-remmers als quinolonen kunnen tot een hogere blootstelling aan melatonine leiden.
- CYP1A2-inductors als carbamazepine en rifampicine kunnen tot lagere plasmaconcentraties van melatonine leiden.
- In de literatuur is ook een grote hoeveelheid gegevens beschikbaar over het effect van adrenerge agonisten/antagonisten, opiaatagonisten/-antagonisten, antidepressiva, prostaglandineremmers, benzodiazepinen, tryptofaan en alcohol, op de endogene melatoninesecretie. Of deze werkzame bestanddelen interfereren met de dynamische of kinetische effecten van Circadin of vice versa is niet onderzocht.

Farmacodynamische interacties

- Bij gebruik van Circadin mag geen alcohol worden gebruikt, omdat hierdoor de effectiviteit van Circadin op de slaap afneemt.
- Circadin kan de sedatieve eigenschappen van benzodiazepinen en van hypnotica die geen benzodiazepinen bevatten, zoals zaleplon, zolpidem en zopiclon, versterken. In een klinisch onderzoek waren er een uur na gelijktijdige toediening duidelijke aanwijzingen voor een transitoire farmacodynamische interactie tussen Circadin en zolpidem. In vergelijking met gebruik van zolpidem alleen resulteerde gelijktijdige toediening in een toename van stoornissen op het gebied van aandacht, geheugen en coördinatie.
- Circadin is in onderzoek gelijktijdig toegediend met thioridazine en imipramine, werkzame stoffen die het centraal zenuwstelsel beïnvloeden. In geen van de gevallen werden klinisch significante farmacokinetische interacties gevonden. Gelijktijdige toediening van Circadin resulteerde echter in toegenomen gevoelens van rust, en in problemen bij het uitvoeren van taken in vergelijking met gebruik van imipramine alleen, en in toegenomen gevoelens van een 'warrig gevoel in het hoofd' in vergelijking met het gebruik van alleen thioridazine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn voor melatonine geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Daar klinische gegevens hierover ontbreken, wordt het gebruik door zwangere vrouwen en door vrouwen die van plan zijn zwanger te worden niet aanbevolen.

Borstvoeding

In humane moedermelk werd endogeen melatonine gemeten, dus wordt exogeen melatonine waarschijnlijk in humane moedermelk uitgescheiden. In diermodellen, inclusief knaagdieren, schapen, runderen en primaten, zijn gegevens beschikbaar die duiden op maternale overdracht van melatonine naar de foetus via de placenta of in de melk. Het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen bij vrouwen die met melatonine worden behandeld.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Circadin heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Circadin kan slaperigheid veroorzaken, daarom moet het product met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt als de effecten van slaperigheid een veiligheidsrisico kunnen veroorzaken.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek (waarbij in totaal 1931 patiënten Circadin en 1642 patiënten placebo gebruikten) werd door 48,8% van de patiënten die Circadin gebruikten een bijwerking gemeld, terwijl dit 37,8% was bij degenen die een placebo gebruikten. Bij een vergelijking van het percentage patiënten met bijwerkingen per 100 patiëntweken bleek het percentage voor de placebo hoger dan voor Circadin (5,743 – placebo vs. 3,013 – Circadin). De meest voorkomende bijwerkingen waren hoofdpijn, nasofaryngitis, rugpijn en artralgie, die volgens de MedDRA-definitie zowel in de Circadin-groep als in de placebogroep vaak voorkwamen.

Tabel met bijwerkingen

In klinisch onderzoek en bij spontane meldingen na het in de handel brengen werden de volgende bijwerkingen gemeld. In klinisch onderzoek meldden in totaal 9,5% van de proefpersonen die met Circadin behandeld werden een bijwerking in vergelijking met 7,4% van de patiënten die een placebo innamen. Alleen die bijwerkingen die tijdens klinisch onderzoek werden gemeld en die bij patiënten in

dezelfde mate of met een hoger percentage voorkwamen dan in de placebogroep zijn hieronder opgenomen.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),
 Zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaan- klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen				Herpes zoster	
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen				Leukopenie, trombocytopenie	
Immuunsysteem- aandoeningen					Overgevoelig- heidsreactie
Voedings- en stofwisselings- stoornissen				Hypertriglyceridemie hypocalciëmie, hyponatriëmie	
Psychische stoornissen			Geïrriteerdheid, nervositeit, rusteloosheid, slapeloosheid, abnormale dromen, nachtmerries, angst	Stemmingswijziging, agressie, agitatie, huilen, stresssymptomen, desoriëntatie, vroeg in de ochtend ontwaken, verhoogd libido, depressieve stemming, depressie	
Zenuwstelsel- aandoeningen			Migraine, hoofdpijn, lethargie, psychomotorische hyperactiviteit, duizeligheid, overmatige slaperigheid (somnolentie)	Syncope, geheugenstoornis, aandachtsstoornis, dromerige toestand, restless-legs- syndroom, slechte slaapkwaliteit, paresthesie	
Oogaandoeningen				Verminderde gezichtsscherpte, wazig zien, verhoogde traanvochtproductie	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				Positieduizeligheid, draaierigheid	
Bloedvat- aandoeningen			Hypertensie	Opvliegers	
Hartaandoeningen				Angina pectoris, hartkloppingen	

Systeem/orgaan- klasse	Ze er vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Maagdarmsstelsel- aandoeningen			Buikpijn, pijn in de bovenbuik, dyspepsie, mond- ulcera, droge mond, nausea	Gastro-oesofageale refluxziekte, maag- darmstoornis, blaarvorming van het mondslijmvlies, tongulceratie, maag- darmklachten, braken, abnormale darmgeluiden, winderigheid, hypersecretie speekselklieren, halitose, buikkklachten, maagstoornis, maagontsteking	
Lever- en galaandoeningen			Hyperbilirubine- mie		
Huid- en onderhuid- aandoeningen			Dermatitis, nachtzweten, pruritus, huiduitslag, gegeneraliseerde pruritische uitslag, droge huid	Eczeem, erytheem, huidontsteking van de hand, psoriasis, gegeneraliseerde huiduitslag pruritische uitslag, nagelstoornis,	Angio- oedeem, oedeem van mond, tongooedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen			Pijn in de ledematen	Gewrichtsontsteking, spierspasmen, nekpijn, nachtelijke krampen	
Nier- en urineweg- aandoeningen			Glucosurie, proteïnurie	Polyurie, hematurie, nocturie	
Voortplantings- stelsel- en borstaandoeningen			Menopauzale symptomen	Priapisme, prostaatontsteking	Galactorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen			Asthenie, pijn op de borst	Vermoeidheid, pijn, dorst	
Onderzoeken			Afwijkende leverfunctietest, gewichtstoename	Verhoogde leverenzymwaarden, afwijkende elektrolytenwaarden in het bloed, afwijkende laboratoriumtests	

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Diverse gevallen van overdosering zijn gemeld na het in de handel brengen. Slaperigheid was de vaakst gemelde bijwerking. De meeste gevallen waren licht tot matig ernstig. Circadin is in klinisch onderzoek gedurende meer dan 12 maanden toegediend in dagelijkse doses van 5 mg zonder dat de aard van de gemelde bijwerkingen significant veranderde.

In de literatuur is toediening van dagelijkse doses tot maximaal 300 mg melatonine gemeld zonder dat dit klinisch significante bijwerkingen veroorzaakte.

Als een overdosis optreedt, kan duizeligheid worden verwacht. Klaring van het werkzame bestanddeel wordt binnen 12 uur na inname verwacht. Er is geen speciale behandeling noodzakelijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psycholeptica, melatonine-receptoragonisten, ATC-code: N05CH01

Melatonine is een van nature voorkomend hormoon dat door de pijnappelklier wordt geproduceerd en dat qua structuur verwant is aan serotonine. Fysiologisch neemt de melatoninesecretie toe na het invallen van de duisternis, met een piek tussen 2 en 4 uur 's nachts en dit neemt gedurende de tweede helft van de nacht weer af. Melatonine wordt in verband gebracht met de regulering van het dag-/nachtritme en het synchroniseren aan de dag-/nachtcyclus. Het wordt ook in verband gebracht met een hypnotisch effect en een verhoogde slaapneiging.

Werkingsmechanisme

Van de activiteit van melatonine bij de receptoren MT1, MT2 en MT3 wordt aangenomen dat het bijdraagt aan de slaapbevorderende eigenschappen ervan, omdat deze receptoren (voornamelijk MT1 en MT2) een rol spelen bij de regulatie van het dag-/nachtritme en de slaapregulatie.

Grondredenen voor gebruik

Vanwege de rol die melatonine speelt bij de regeling van het slaapritme en het dag-/nachtritme, en de leeftijdsgelateerde afname van de endogene melatonineproductie, kan melatonine de slaapkwaliteit effectief verbeteren, met name bij patiënten boven de 55 jaar met primaire insomnia.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinisch onderzoek waarbij patiënten die aan primaire insomnia leden gedurende 3 weken elke avond 2 mg Circadin ontvingen, werden bij de behandelde patiënten ten opzichte van de placebogroep (gemeten met objectieve en subjectieve middelen) gunstigere effecten gezien bij slaaplatentie en voor wat betreft de subjectieve kwaliteit van slaap en functioneren overdag (restauratieve slaap) zonder verstoring van de waakzaamheid overdag.

In een polysomnografisch (PSG) onderzoek met een run-in van 2 weken (enkelblind met placebogroep), gevolgd door een behandelperiode van 3 weken (dubbelblind, placebogecontroleerd, parallelle groepopzet) en een 3 weken durende ontwenningperiode, werd de slaaplatentie (SL) verkort met 9 minuten, in vergelijking met placebo. Er waren geen modificaties in de slaaparchitectuur en er was geen effect op de duur van de REM-slaap als gevolg van het gebruik van Circadin. Bij gebruik van Circadin 2 mg traden geen modificaties in de diurnale werking op.

In een poliklinisch onderzoek met een twee weken durende run-in aanlooperperiode met placebo, gevolgd door een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, behandelingsperiode van 3 weken met parallelgroep en een twee weken durende ontwenningperiode met placebo was het

percentage patiënten dat een klinisch significante verbetering in zowel de slaapkwaliteit als de alertheid 's morgens vertoonde 47% in de Circadin-groep in vergelijking met 27% in de placebogroep. Daarnaast namen de slaapkwaliteit en de alertheid in de ochtend significant toe wanneer Circadin werd vergeleken met placebo. De slaapvariabelen keerden geleidelijk aan weer terug naar de uitgangssituatie, zonder terugval, zonder toename van de bijwerkingen en zonder toename van de ontweningsverschijnselen.

In een tweede poliklinisch onderzoek met een twee weken durende run-in aanlooperperiode met placebo, gevolgd door een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde behandelingsperiode van 3 weken met parallelgroep was het percentage patiënten dat een klinisch significante verbetering in zowel de slaapkwaliteit als de alertheid 's morgens vertoonde 26% in de Circadin-groep in vergelijking met 15% in de placebogroep. Bij gebruik van Circadin werd de door de patiënt zelf gerapporteerde slaaplatentieperiode ingekort met 24,3 minuten vs. 12,9 minuten bij gebruik van een placebo. Daarnaast nam de door de patiënt zelf gerapporteerde slaapkwaliteit, het aantal keren wakker worden en de alertheid in de ochtend significant toe wanneer Circadin werd vergeleken met placebo. De kwaliteit van leven is significant verbeterd met Circadin 2 mg in vergelijking met placebo.

In een aanvullend gerandomiseerde klinisch onderzoek (n=600) werden gedurende maximaal zes maanden de effecten van Circadin vergeleken met die van placebo. De patiënten werden na 3 weken opnieuw gerandomiseerd. Uit het onderzoek bleken verbeteringen in de slaaplatentie, de slaapkwaliteit en de alertheid in de ochtend, zonder dat zich onthoudingsverschijnselen voordeden of dat de slapeloosheid opnieuw optrad. Het onderzoek toonde aan dat de voordelen die na 3 weken werden waargenomen tot aan maximaal 3 maanden werden gehandhaafd, maar bij de primaire analyse na 6 maanden was dit niet meer het geval. Na 3 maanden werd in de groep die met Circadin werd behandeld ongeveer 10% extra responders gezien.

Pediatrische patiënten

Een pediatrisch onderzoek (n=125) met doses van 2, 5 of 10 mg melatonine als meerdere 1 mg minitabellen met verlengde afgifte (voor de leeftijd geschikte farmaceutische vorm), met een twee weken durende run-in aanlooperperiode met placebo en een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde behandelingsperiode van 13 weken met parallelgroep, liet een verbetering van de totale slaaptijd (TST) zien na 13 weken dubbelblinde behandeling; deelnemers sliepen langer met de actieve behandeling (508 minuten) dan met placebo (488 minuten).

Ook was de slaaplatentie na 13 weken dubbelblinde behandeling verminderd met de actieve behandeling (61 minuten) vergeleken met placebo (77 minuten), zonder dat dit tot eerder ontwaken leidde.

Bovendien waren er minder afvallers in de actieve behandelingsgroep (9 patiënten; 15,0%) in vergelijking met de placebogroep (21 patiënten; 32,3%). Tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen werden gemeld door 85% van de patiënten in de actieve groep en door 77% in de placebogroep. Zenuwstelselaandoeningen kwamen vaker voor in de actieve groep, bij 42% van de patiënten vergeleken met 23% in de placebogroep, voornamelijk door een hogere frequentie van slaperigheid en hoofdpijn in de actieve groep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van oraal ingenomen melatonine is bij volwassenen volledig en kan bij ouderen met maximaal 50% afnemen. De kinetiek van melatonine is lineair over het bereik van 2-8 mg.

De biologische beschikbaarheid is ongeveer 15%. Er is een significant firstpasseffect met een geschat first-pass-metabolisme van 85%. De T_{max} treedt in de gevoede fase na 3 uur op. De snelheid van de melatonine-absorptie en C_{max} na orale toediening van 2 mg Circadin wordt door voedsel beïnvloed. De aanwezigheid van voedsel vertraagde de absorptie van melatonine wat resulteerde in een latere

($T_{\max} = 3,0$ uur versus $T_{\max} = 0,75$ uur) en lagere piekplasmaconcentratie in de gevoede fase ($C_{\max} = 1020$ versus $C_{\max} = 1176$ pg/ml).

Distributie

De in vitro plasma-eiwitbinding van melatonine is ongeveer 60%. Circadin bindt voornamelijk aan albumine, alfa-1-zuur glycoproteïne en high density-lipoproteïne.

Biotransformatie

Experimentele gegevens duiden erop dat iso-enzymen CYP1A1, CYP1A2 en mogelijk CYP2C19 van het cytochroom-P450-systeem bij het melatoninemetabolisme betrokken zijn. De belangrijkste metaboliet is 6-sulfatoxymelatonine (6-S-MT), die inactief is. De plaats waar de biotransformatie plaatsvindt, is de lever. De uitscheiding van de metaboliet is binnen 12 uur na inname voltooid.

Eliminatie

De terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) is 3,5 tot 4 uur. Eliminatie vindt plaats via excretie via de nieren van de metabolieten, 89% als sulfaatconjugaten en glucuronzuurconjugaten van 6-hydroxymelatonine en 2% wordt als melatonine (onveranderd werkzaam bestanddeel) uitgescheiden.

Geslacht

Een 3-4-voudige stijging in de C_{\max} is zichtbaar bij vrouwen in vergelijking met mannen. Een vijfvoudige variabiliteit in de C_{\max} tussen verschillende leden van dezelfde sekse is ook waargenomen.

Er werden echter geen farmacodynamische verschillen tussen mannen en vrouwen gevonden, ondanks verschillen in bloedwaarden.

Bijzondere populaties

Ouderen

Het is bekend dat het metabolisme van melatonine met de leeftijd afneemt. Over een reeks doses zijn hogere AUC- en C_{\max} -waarden gemeld bij oudere patiënten in vergelijking met jongere patiënten, waarin het lagere metabolisme van melatonine bij ouderen wordt weerspiegeld. C_{\max} -waarden rond 500 pg/ml bij volwassenen (18-45) versus 1200 pg/ml bij ouderen (55-69); AUC-waarden rond 3.000 pg*u/ml bij volwassenen versus 5.000 pg*u/ml bij ouderen.

Nierfunctiestoornis

Uit gegevens van het bedrijf blijkt dat er na herhaalde dosering geen accumulatie van melatonine optreedt. Deze bevinding komt overeen met de korte halfwaardetijd van melatonine bij de mens. De waarden die na 1 en 3 weken dagelijkse toedieningen om 23.00 uur (2 uur na toediening) in het bloed van patiënten worden gemeten, waren respectievelijk $411,4 \pm 56,5$ en $432,00 \pm 83,2$ pg/ml, en zijn gelijk aan deze die na een enkele dosis Circadin 2 mg bij gezonde vrijwilligers werden gevonden.

Leverfunctiestoornis

De lever is de primaire plaats waar het metabolisme van melatonine plaatsvindt, een leverfunctiestoornis resulteert in hogere endogene melatoninewaarden.

Tijdens de daglichturen waren de plasmamelatoninewaarden bij patiënten met cirrose significant verhoogd. In vergelijking met de controlegroep hadden de patiënten een significant lagere totale excretie van 6-sulfatoxymelatonine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Het carcinogeniciteitsonderzoek bij de rat duidde niet op enig effect dat relevant zou kunnen zijn voor de mens.

Bij reproductie-toxicologisch onderzoek resulteerde orale toediening van melatonine aan zwangere vrouwtjesmuizen, -ratten of -konijnen niet in negatieve effecten op het nageslacht, gemeten in termen van foetale levensvatbaarheid, afwijkingen aan skelet of ingewanden, sekseverhouding, geboortegewicht en daaropvolgende fysieke, functionele en seksuele ontwikkeling. Een licht effect op de postnatale groei en levensvatbaarheid werd bij ratten alleen bij zeer hoge doses gevonden, equivalent aan ongeveer 2000 mg/dag bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ammoniomethacrylaatcopolymeer type B
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
Lactosemonohydraat
Silica, colloïdaal watervrij
Talk
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in opake blisterstrips van PVC/PVDC met een rugzijde van aluminiumfolie. De verpakking bestaat uit een blisterstrip met 7, 20 of 21 tabletten, of uit twee blisterstrips met elk 15 tabletten (30 tabletten). De blisterverpakkingen worden daarna in kartonnen doosjes verpakt.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/392/001

EU/1/07/392/002

EU/1/07/392/003

EU/1/07/392/004

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 juni 2007

Datum van laatste verlenging: 20 april 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{DD maand JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER
VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT
EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch te zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP- risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;

- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Circadin 2 mg, tabletten met verlengde afgifte
melatonine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk tablet bevat 2 mg melatonine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat
Zie bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet met verlengde afgifte
20 tabletten
21 tabletten
30 tabletten
7 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Partij:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Circadin 2 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERSTRIP

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Circadin 2 mg, tabletten met verlengde afgifte
melatonine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Partij:

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt
Circadin 2 mg, tabletten met verlengde afgifte
Melatonine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Circadin en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Circadin en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof van Circadin, melatonine, behoort tot een natuurlijke groep hormonen die door het lichaam worden geproduceerd.

Circadin wordt zonder andere middelen gebruikt voor kortdurende behandeling van patiënten van 55 jaar en ouder met primaire insomnia (aanhoudende problemen met inslapen of doorslapen, of een slechte slaapkwaliteit). 'Primair' betekent dat er geen vastgestelde oorzaak is voor de slapeloosheid, niet medisch, niet mentaal en ook niet veroorzaakt door de omgeving.

2. Wanneer mag u Circadin niet gebruiken of moet u extra voorzichtig zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

- Als u een lever- of nieraandoening hebt. Er is geen onderzoek verricht naar het gebruik van Circadin bij mensen met een lever- of nierziekte. Bespreek het daarom met uw arts voordat u Circadin gebruikt, omdat het gebruik van Circadin bij aanwezigheid van een lever- of nierziekte niet wordt aanbevolen.
- Als uw arts u gezegd heeft dat u bepaalde suikers niet verdraagt.
- Als uw arts u verteld heeft dat u een auto-immuunziekte hebt (waarbij het lichaam wordt 'aangevallen' door het eigen immuunsysteem). Er is geen onderzoek verricht naar het gebruik van Circadin bij mensen met een auto-immuunziekte. Bespreek het daarom met uw arts voordat u Circadin gebruikt, omdat het gebruik van Circadin bij aanwezigheid van een auto-immuunziekte niet wordt aanbevolen.
- Door het gebruik van Circadin kunt u zich slaperig voelen. Als dit het geval is, dan moet u voorzichtig zijn omdat uw vermogen om taken uit te voeren, zoals een voertuig besturen, hierdoor gestoord kan zijn.

- Als u rookt, kan de werking van Circadin hierdoor afnemen, omdat bestanddelen van de tabaksrook de afbraak van melatonine door de lever kunnen vergroten.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren van 0 tot 18 jaar, omdat het gebruik ervan in deze leeftijdsgroep niet is onderzocht en het effect ervan daarom onbekend is. Een ander geneesmiddel met melatonine is mogelijk meer geschikt voor toediening aan kinderen en jongeren van 2 tot 18 jaar.

Neem contact op met uw arts of apotheker en vraag om advies.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Circadin nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Hiertoe behoren:

- Fluvoxamine (dat wordt gebruikt voor de behandeling van een depressie en voor obsessieve-compulsieve stoornis (OCS), psoraleen (dat wordt gebruikt bij de behandeling van huidaandoeningen zoals psoriasis), cimetidine (dat wordt gebruikt bij de behandeling van maagproblemen zoals maagzweren), quinolonen en rifampicine (die worden gebruikt bij de behandeling van een bacteriële infectie), oestrogenen (die worden gebruikt in anticonceptiemiddelen en in hormonale suppletie therapie) en carbamazepine (dat wordt gebruikt bij de behandeling van epilepsie).
- Adrenerge agonisten/antagonisten (zoals bepaalde typen geneesmiddelen die worden gebruikt voor het reguleren van de bloeddruk door het samentrekken van de bloedvaten, nasale decongestiva, dat zijn middelen die een zwelling in de neus verminderen, en bloeddrukverlagende geneesmiddelen), opiaatagonisten/antagonisten (zoals geneesmiddelen die worden gebruikt bij de behandeling van een drugsverslaving), prostaglandineremmers (zoals niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen), antidepressiva, tryptofaan en alcohol.
- Benzodiazepines en non-benzodiazepine hypnotica (geneesmiddelen die worden gebruikt voor het opwekken van slaap, zoals zaleplon, zolpidem en zopiclon)
- Thioridazine (voor de behandeling van schizofrenie) en imipramine (voor de behandeling van depressie).

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

Gebruik Circadin nadat u hebt gegeten. Gebruik geen alcohol voor, tijdens of na het gebruik van Circadin, omdat hierdoor de effectiviteit van Circadin afneemt.

Zwangerschap en borstvoeding

U mag dit middel niet gebruiken wanneer u zwanger bent, zwanger denkt te zijn, zwanger wilt worden of borstvoeding geeft. Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Circadin kan slaperigheid veroorzaken. Als dit bij u het geval is, mag u geen voertuig besturen of machines bedienen. Als u aanhoudend slaperig bent, moet u uw arts raadplegen.

Circadin bevat lactosemonohydraat

Circadin bevat lactosemonohydraat. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is eenmaal daags een tablet Circadin van 2 mg, 1 tot 2 uur voor het naar bed gaan en na wat voedsel via de mond te gebruiken. Deze dosis mag tot maximaal dertien weken worden gehandhaafd.

U moet het tablet in zijn geheel doorslikken. Circadin-tabletten mogen niet worden fijngestampd of doormidden gebroken.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u per ongeluk te veel van uw geneesmiddel heeft gebruikt, raadpleeg dan zo snel mogelijk uw arts of apotheker.

Door gebruik van meer dan de aanbevolen dagelijkse dosis kunt u zich slaperig gaan voelen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u vergeet om een tablet te gebruiken, gebruik dit dan zodra u zich dit herinnert, voordat u gaat slapen, of wacht tot het tijd is om uw volgende dosis te gebruiken en ga dan gewoon door met die volgende dosis.

Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Er zijn geen bekende schadelijke effecten als de behandeling wordt onderbroken of vroegtijdig wordt beëindigd. Van het gebruik van Circadin is niet bekend dat het ontwenningsverschijnselen veroorzaakt nadat de behandeling is voltooid.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u een van de volgende bijwerkingen ervaart, stop dan met het gebruik van het geneesmiddel en neem **onmiddellijk** contact op met uw arts.

Soms: (kan optreden bij minder dan 1 op de 100 personen)

- Pijn op de borst

Zelden: (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 1000 personen)

- Bewusteloosheid of flauwvallen
- Ernstige pijn op de borst als gevolg van angina pectoris
- Uw hartslag voelen
- Depressie
- Gezichtsstoornis
- Wazig zien
- Desoriëntatie
- Vertigo (een duizelig of draaierig gevoel)
- Aanwezigheid van rode bloedcellen in de urine
- Daling van het aantal witte bloedcellen in het bloed
- Daling van het aantal bloedplaatjes waardoor het risico van bloedingen of blauwe plekken toeneemt
- Psoriasis

Als u een van de volgende niet-ernstige bijwerkingen ervaart, neem dan contact op met uw arts en/of vraag om medisch advies.

Soms: (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 100 personen)

Prikkelbaarheid, nervositeit, rusteloosheid, slapeloosheid, abnormale dromen, nachtmerries, angst, migraine, hoofdpijn, lethargie (vermoeidheid, gebrek aan energie), rusteloosheid die samenhangt met een verhoogde activiteit, duizeligheid, vermoeidheid, hoge bloeddruk, pijn in de bovenbuik, indigestie, mondzweren, droge mond, misselijkheid, veranderingen in de samenstelling van uw bloed, wat een geelverkleuring van uw huid of ogen kan veroorzaken, huidontsteking, nachtzweeten, jeuk, huiduitslag, droge huid, pijn in de ledematen, menopauzale symptomen, gevoel van zwakte, uitscheiding van glucose in de urine, te veel eiwitten in de urine, afwijkende leverfunctiewaarden en gewichtstoename.

Zelden: (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 1000 personen)

Gordelroos, hoge concentratie vetmoleculen in het bloed, lage calciumwaarden in het bloedserum, lage natriumwaarden in het bloed, stemmingswijziging, agressie, agitatie, huilen, symptomen van stress, vroeg in de ochtend ontwaken, verhoogde geslachtsdrift, depressieve stemming, geheugenstoornis, aandachtsstoornis, dromerige toestand, restless-legs-syndroom, slechte slaapkwaliteit, tintelingen, waterige ogen, duizelig bij het staan of zitten, opvliegers, zuurreflux, maagstoornis, mondzweren, tongzweren, maagklachten, braken, abnormale darmgeluiden, winderigheid, overmatige speekselproductie, slechte adem, buikklachten, maagstoornis, ontsteking van de maagwand, eczeem, huiduitslag, huidontsteking van de hand, jeukende huiduitslag, nagelafwijking, gewrichtsontsteking, spierspasmen, nekpijn, nachtelijke krampen, langere erectieduur wat pijnlijk kan zijn, ontsteking van de prostaatklier, vermoeidheid, pijn, dorst, grote hoeveelheden urine uitplassen, 's nachts moeten plassen, verhoogde leverenzymwaarden, afwijkende elektrolytenwaarden in het bloed en afwijkende laboratoriumtests.

Frequentie niet bekend: (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Overgevoeligheidsreactie, zwelling van mond of tong, zwelling van de huid en abnormale melkafscheiding.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het [nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is melatonine. Elk tablet met verlengde afgifte bevat 2 mg melatonine.
- De andere stoffen (hulpstoffen) in dit middel zijn ammoniomethacrylaatcopolymeer type B, calciumwaterstoffsfaatdihydraat, lactosemonohydraat, siliciumdioxide (colloïdaal watervrij), talk en magnesiumstearaat.

Hoe ziet Circadin eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Circadin 2 mg tabletten met verlengde afgifte zijn verkrijgbaar als witte tot gebroken witte, ronde biconvexe tabletten. Elke verpakking tabletten bestaat uit een doordrukstrip met 7, 20 of 21 tabletten of anders uit een verpakking met twee blisterstrips met elk 15 tabletten (verpakking met 30 tabletten). Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Fabrikant:

Instellingen verantwoordelijk voor vrijgifte in de Europese Economische Ruimte:-

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

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

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

Česká republika

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

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.
Sími: +354 535 7000
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand/JJJJ}

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>