

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.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

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.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel 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. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor 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 een 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/orgaanklasse	Ze er vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen				Herpes zoster
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Leukopenie, trombocytopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				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
Zenuwstelselaandoeningen			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
Bloedvataandoeningen			Hypertensie	Opvliegers
Hartaandoeningen				Angina pectoris, hartkloppingen
Maagdarmsstelselaandoeningen			Buikpijn, pijn in de bovenbuik, dyspepsie, mond-ulcera, droge mond	Gastro-oesofageale refluxziekte, maag-darmstoornis, blaarvorming van het mondslijmvlies, tongulceratie, maag-darmklachten, braken, abnormale darmgeluiden,

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
				winderigheid, hypersecretie speekselklieren, halitose, buikklachten, maagstoornis, maagontsteking
Lever- en galaandoeningen			Hyperbilirubinemie	
Huid- en onderhuidaandoeningen			Dermatitis, nachtzweeten, pruritus, huiduitslag, gegeneraliseerde pruritische uitslag, droge huid	Eczeem, erytheem, huidontsteking van de hand, psoriasis, gegeneraliseerde huiduitslag pruritische uitslag, nagelstoornis,
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Pijn in de ledematen	Gewrichtsontsteking, spierspasmen, nekpijn, nachtelijke krampen
Nier- en urinewegaandoeningen			Glucosurie, proteïnurie	Polyurie, hematurie, nocturie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Menopauzale symptomen	Priapisme, prostaatontsteking
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Astenie, pijn op de borst	Vermoeidheid, pijn, dorst
Onderzoeken			Afwijkende leverfunctietest, gewichtstoename	Verhoogde leverenzymwaarden, afwijkende elektrolytenwaarden in het bloed, afwijkende laboratoriumtests

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd. 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 leeftijdsgerelateerde 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 ontwenningverschijnselen.

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.

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).

Verdeling

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 en genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Niet-klinische effecten werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze niet 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. Bewaar 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 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 Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Verenigd Koninkrijk
e-mail: neurim@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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 juni 2007
Datum van laatste hernieuwing:

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

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Penn Pharmaceutical Services Ltd
Units 23-24 Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent
NP22 3AA
V.K.

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Duitsland

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in module 1.8.1 van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het geneesmiddel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder stelt zich verplicht om de onderzoeken en verdere maatregelen ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking uit te voeren zoals uitgewerkt in het Pharmacovigilance Plan zoals overeengekomen in het RMP, opgenomen in module 1.8.2 van de handelsvergunning en in enige daaropvolgende, door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) goedgekeurde herziening van het RMP.

Conform de richtlijn van het CHMP met betrekking tot risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, moet iedere herziening van een RMP gelijktijdig met het eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet een herziening van het RMP worden ingediend:

- wanneer er nieuwe informatie beschikbaar is die van invloed kan zijn op de bestaande veiligheidsspecificatie (Safety Specification), het Pharmacovigilance Plan of maatregelen voor risicominimalisatie;
- binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) is bereikt;
- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau.

PSUR's

De PSUR-cyclus van het geneesmiddel dient een jaarcyclus te volgen totdat het CHMP hierover anders beslist.

- **VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET VEILIG EN EFFECTIEF GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

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 WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
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. Bewaar 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 Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Verenigd Koninkrijk
e-mail: neurim@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

13. PARTIJNUMMER

Partij:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Circadin 2 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE 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 Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

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 veel 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. 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. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Het werkzame bestanddeel 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 dit middel niet gebruiken of moet u extra voorzichtig zijn?

Wanneer mag u Circadin niet gebruiken?

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

- 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 inneemt, 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 inneemt, 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.

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?

Neem Circadin in nadat u hebt gegeten. Gebruik geen alcohol voor, tijdens of na het innemen 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. Als uw arts u heeft verteld dat u overgevoelig bent voor sommige suikers, moet u voordat u dit geneesmiddel gebruikt contact opnemen met uw arts.

3. Hoe neemt u dit middel in?

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 dosis 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 in te nemen. Deze dosis mag tot maximaal dertien weken worden gehandhaafd. Wordt uw klacht na 21 dagen niet minder, of wordt hij zelfs erger? Neem dan contact op met uw arts.

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

Heeft u teveel Circadin ingenomen?

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

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

Bent u vergeten Circadin in te nemen?

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

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

Als u stopt met het innemen van Circadin

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 ontweningsverschijnselen 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 dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u een van de volgende bijwerkingen ervaart, stop dan met het innemen 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, 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, buikkoliek, 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 prostaatkluis, vermoeidheid, pijn, dorst, grote hoeveelheden urine uitplassen, 's nachts moeten plassen, verhoogde leverenzymwaarden, afwijkende elektrolytenwaarden in het bloed en afwijkende laboratoriumtests.

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

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. Bewaar 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, calciumwaterstoffosfaatdihydraat, 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 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 fabrikantHouder van de vergunning voor het in de handel brengen:

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Verenigd Koninkrijk
e-mail: neurim@neurim.com

Fabrikant:

Instellingen verantwoordelijk voor vrijgifte in de Europese Economische Ruimte:-

Penn Pharmaceutical Services Ltd
Units 23-24 Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent
NP22 3AA
V.K.

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Duitsland

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

Nycomed Belgium
Chaussée de Gand 615
Gentsesteenweg
B-1080 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
nycomed-belgium@nycomed.com

Luxembourg/Luxemburg

Nycomed Belgium
Chaussée de Gand 615,
Gentsesteenweg
B-1080 Bruxelles/Brüssel
Belgique / Belgien
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
nycomed-belgium@nycomed.com

България

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Великобритания
e-mail: neurim@neurim.com
Tel: +44 7563543352

Magyarország

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Nagy-Britannia
e-mail: neurim@neurim.com
Tel: +44 7563543352

Česká republika

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Velká Británie
e-mail: neurim@neurim.com
Tel: +44 7563543352

Danmark

Nycomed Danmark ApS
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Tlf: +45 46 77 11 11
info@nycomed.com

Deutschland

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
D-22335 Hamburg
Deutschland
Tel.: +49 (0)40 59101 525
Telefax: +49 (0)40 59101 377

Eesti

Nycomed SEFA AS
Pirita tee 20T
EE-10127 Tallinn
Tel: +372 6112 569
info@nycomed.ee

Ελλάδα

Nycomed Hellas SA
Λεωφ. Κηφισίας 196
152 31 Χαλάνδρι, Αθήνα
Τηλ: +30 210 6729570
info@nycomed.gr

España

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Reino Unido
e-mail: neurim@neurim.com
Tel: +44 7563543352

Malta

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Ir-Renju Unit
e-mail: neurim@neurim.com
Tel: +44 7563543352

Nederland

Nycomed Nederland B.V.
Jupiterstraat 250
NL-2132 HK Hoofddorp
Tel: +31 23 566 8777
infonl@nycomed.com

Norge

Nycomed Pharma AS
Drammensveien 852
N-1372 Asker
Tlf: +47 6676 3030
infonorge@nycomed.no

Österreich

Nycomed Pharma GmbH
EURO PLAZA, Gebäude F
Technologiestraße 5
A-1120 Wien
Tel: + 43 1 815 0202-0
nycomed-austria@nycomed.com

Polska

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Wielka Brytania
e-mail: neurim@neurim.com
Tel: +44 7563543352

Portugal

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Reino Unido
e-mail: neurim@neurim.com
Tel: +44 7563543352

France

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Royaume-Uni
e-mail: neurim@neurim.com
Tél: +44 7563543352

Ireland

Flynn Pharma Limited
Hertlands House
Primett Road
Stevenage
Hertfordshire SG1 3EE
United Kingdom
Tel: +44 (0) 1438 727822
medinfo@flynnpharma.com

Ísland

Nycomed
Langebjerger 1
DK-4000 Roskilde
Danmörk
Sími: +45 46 77 11 11
info@nycomed.com

Italia

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Regno Unito
e-mail: neurim@neurim.com
Tel: +44 7563543352

Κύπρος

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Ηνωμένο Βασίλειο
e-mail: neurim@neurim.com
Τηλ: +44 7563543352

România

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Marea Britanie
e-mail: neurim@neurim.com
Tel: +44 7563543352

Slovenija

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Velika Britanija
e-mail: neurim@neurim.com
Tel: +44 7563543352

Slovenská republika

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited
One Forbury Square
The Forbury
Reading
Berkshire RG1 3EB
Veľká Británia
e-mail: neurim@neurim.com
Tel: +44 7563543352

Suomi/Finland

Oy Leiras Finland Ab
PL/PB 1406
FIN-00101 Helsinki
Puh/Tel: +358 20 746 5000
info@leiras.fi

Sverige

Nycomed AB
Box 3131
S-16903 Solna
Sverige
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@nycomed.com

Latvija

SIA Nycomed Latvia
Duntes iela 6
Rīga, LV 1013
Tel: +371 784 0082
nycomed@nycomed.lv

United Kingdom

Flynn Pharma Limited
Hertlands House
Primett Road
Stevenage
Hertfordshire SG1 3EE
United Kingdom
Tel: +44 (0) 1438 727822
medinfo@flynnpharma.com

Lietuva

"Nycomed", UAB
Gynėjų 16
LT-01109 Vilnius
Tel: +370 521 09 070
Info@nycomed.lt

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>).