

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Noxarem Melatonine 3 mg tabletten
Noxarem Melatonine forte 5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

3 mg: elke tablet bevat 3 mg melatonine.
5 mg: elke tablet bevat 5 mg melatonine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

3 mg: witte, ronde, bolvormige tablet die is voorzien van het logo '7' en een diameter heeft van 7 mm.
5 mg: witte, capsulevormige tablet die aan één zijde is voorzien van een breukstreep en een afmeting heeft van 10 mm x 5 mm. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Noxarem Melatonine is geïndiceerd voor kortdurende behandeling van jetlag bij volwassenen (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De standaarddosering is dagelijks één tablet van 3 mg, in te nemen op de lokale bedtijd vanaf de dag van aankomst op de plaats van bestemming, gedurende maximaal 4 dagen. Als de standaarddosering van 3 mg onvoldoende symptoomverlichting oplevert, kan in plaats van 3 mg één tablet van 5 mg worden ingenomen op de lokale bedtijd. De tablet van 5 mg mag niet worden ingenomen additioneel aan de tablet van 3 mg, maar een hogere dosis mag worden ingenomen op de dagen erna. De maximale dagelijkse dosis is 5 mg eenmaal daags.

De dosis die de symptomen voldoende verlicht, moet gedurende de kortste tijd worden ingenomen. Vanwege de mogelijkheid dat melatonine op een onjuist tijdstip wordt ingenomen en er als gevolg daarvan geen effect is of een bijwerking optreedt, mag melatonine tijdens het opnieuw synchroniseren na jetlag niet worden ingenomen voor 20:00 uur of na 04:00 uur op de plaats van bestemming.

Ouderen

Aangezien de farmacokinetiek van exogene melatonine (met onmiddellijke afgifte) bij jongvolwassenen en ouderen over het algemeen vergelijkbaar is, zijn er geen specifieke dosisaanbevelingen voor ouderen (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van melatonine bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van melatonine door patiënten met een verminderde nierfunctie. Melatonine wordt niet aanbevolen voor patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Verminderde leverfunctie

Er is geen ervaring met het gebruik van melatonine bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Een beperkte hoeveelheid gegevens wijst erop dat bij patiënten met cirrose sprake is van een significant verminderde plasmaklaring van melatonine. Melatonine wordt niet aanbevolen voor patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van melatonine bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0-18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik. De tabletten dienen te worden doorgeslikt met een glas water. Hoewel niet wordt verwacht dat voedselinname op of rond het moment van de inname van melatonine invloed zal hebben op de werkzaamheid of veiligheid van melatonine, wordt geadviseerd om niets te eten in de circa 2 uur vóór en 2 uur na de inname van melatonine (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Slaperigheid

Melatonine kan slaperigheid veroorzaken. Daarom dient het product met voorzichtigheid te worden gebruikt als het waarschijnlijk is dat de effecten van slaperigheid een veiligheidsrisico met zich meebrengen (zie rubriek 4.7).

Auto-immuunziekten

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van melatonine bij personen met auto-immuunziekten. Daarom wordt melatonine niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met auto-immuunziekten.

Verminderde lever- en nierfunctie

Er is slechts beperkte kennis opgedaan over de veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van melatonine bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie. Melatonine wordt niet aanbevolen voor patiënten met een verminderde leverfunctie of een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Cardiovasculaire aandoeningen

Er zijn beperkte gegevens dat melatonine ongewenste effecten op de bloeddruk en hartfrequentie kan hebben bij mensen met cardiovasculaire aandoeningen en gelijktijdige bloeddrukverlagende geneesmiddelen. Het is niet duidelijk of deze bijwerkingen toe te schrijven zijn aan melatonine zelf of aan de wisselwerking tussen melatonine en die geneesmiddelen. Melatonine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen en gelijktijdige bloeddrukverlagende geneesmiddelen.

Gelijktijdig gebruik van antistollingsmiddelen

Voorzichtigheid is geboden wanneer melatonine wordt gebruikt in combinatie met antistollingsmiddelen, zoals warfarine en nieuwe direct werkende antistollingsmiddelen, omdat melatonine het effect van de geneesmiddelen kan versterken resulterend in een verhoogd bloedingsrisico (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Farmacokinetische interacties

-

- De metabolisatie van melatonine wordt voornamelijk gemedieerd door CYP1A-enzymen. Interacties tussen melatonine en andere werkzame stoffen als gevolg van hun effect op CYP1A-enzymen, zijn daarom mogelijk.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die fluvoxamine gebruiken, aangezien dat middel de melatonineconcentratie verhoogt (tot een 17 keer zo hoge AUC en een 12 keer zo hoge serum- C_{max}) doordat het de metabolisatie van melatonine door de cytochroom P450-isozymen (CYP-isozymen) CYP1A2 en CYP2C19 in de lever remt. De combinatie dient te worden vermeden.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die 5- of 8-methoxypsoralen (5- en 8-MOP) gebruiken, aangezien deze middelen de metabolisatie van melatonine remmen en zo de melatonineconcentratie verhogen.
- Het roken van sigaretten kan als gevolg van inductie van CYP1A2 de melatonineconcentratie verlagen.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die cimetidine gebruiken.. Dit middel zorgt ervoor dat de melatoninespiegel in het bloed wordt verhoogd doordat het de metabolisatie ervan door CYP1A2 remt.
- Cafeïne verhoogt de concentratie van zowel endogene als oraal toegediende melatonine doordat het de metabolisatie van door CYP1A2 gekatalyseerd melatonine remt.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die oestrogenen (bijv. anticonceptiva of hormoonvervangendetherapie) gebruiken, aangezien oestrogenen de metabolisatie van melatonine door CYP1A1 en CYP1A2 remmen en zo de melatonineconcentratie verhogen.
- CYP1A2-remmers als chinolonen kunnen leiden tot een verhoogde blootstelling aan melatonine.
- CYP1A2-inductoren als carbamazepine en rifampicine kunnen de plasmaconcentratie van melatonine verlagen.
- Er is een grote hoeveelheid literatuurgegevens over het effect van adrenerge agonisten/antagonisten, opiaatagonisten/-antagonisten, antidepressiva, prostaglandineremmers, benzodiazepinen, tryptofaan en alcohol op de secretie van endogene melatonine. Of deze werkzame stoffen de dynamische of kinetische effecten van melatonine verstoren of vice versa, is niet onderzocht.

Farmacodynamische interacties

- Bij gebruik van melatonine dient geen alcohol te worden gebruikt, aangezien alcohol de slaaperelateerde effectiviteit van melatonine vermindert. Alcohol kan de slaap verstoren en mogelijk de symptomen van jetlag verergeren (zoals hoofdpijn, vermoeidheid in de ochtend, verminderde concentratie).
- Melatonine kan de sedatieve eigenschappen van benzodiazepinen en niet tot de benzodiazepinen behorende hypnotica, zoals zaleplon, zolpidem en zopiclon, versterken. Bij een klinisch onderzoek waren er één uur na gelijktijdige toediening duidelijke aanwijzingen voor een tijdelijke farmacodynamische interactie tussen melatonine en zolpidem. In vergelijking met toediening van alleen zolpidem resulteerde gelijktijdige toediening in een toename van aandachts-, geheugen- en coördinatiestoornissen.
- Melatonine is bij onderzoeken gelijktijdig toegediend met thioridazine en imipramine, werkzame stoffen die het centraal zenuwstelsel beïnvloeden. In geen van de gevallen werden er klinisch significante farmacokinetische interacties gevonden. Wel resulteerde gelijktijdige toediening van melatonine in een toename van gevoelens van rust en een toename van moeite met het uitvoeren van taken in vergelijking met toediening van alleen imipramine, en in een toename van een 'warrig gevoel in het hoofd' in vergelijking met toediening van alleen thioridazine.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die nifedipine gebruiken, omdat gelijktijdig gebruik van melatonine en nifedipine de bloeddruk kan verhogen.
- Gelijktijdig gebruik van melatonine en warfarine kan leiden tot versterkte antistolling – bij gelijktijdig gebruik dient controle van de INR-waarde plaats te vinden. Melatonine kan ook het effect van direct werkende antistollingsmiddelen (zoals dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) versterken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn voor melatonine geen klinische gegevens beschikbaar over blootstelling tijdens de zwangerschap. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie

rubriek 5.3). Exogeen melatonine passeert gemakkelijk de placentabarière bij mensen. Gezien het gebrek aan klinische gegevens wordt gebruik bij zwangere vrouwen en gebruik door vrouwen die van plan zijn om zwanger te worden, niet aanbevolen.

Borstvoeding

In de moedermelk werd aanwezigheid van endogene melatonine vastgesteld, wat het waarschijnlijk maakt dat exogene melatonine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Diermodellen, waaronder knaagdieren, schapen, runderen en primaten, hebben gegevens opgeleverd die duiden op maternale overdracht van melatonine naar de foetus via de placenta of maternale overdracht via de melk. Daarom mag melatonine niet worden gebruikt als borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over mogelijke nadelige effecten van kortdurend gebruik van melatonine op de vruchtbaarheid bij mensen.

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

Noxarem Melatonine heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Melatonine kan slaperigheid veroorzaken en kan gedurende meerdere uren de alertheid verminderen; daarom dient het product met voorzichtigheid te worden gebruikt als het waarschijnlijk is dat de effecten van slaperigheid een veiligheidsrisico met zich meebrengen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Sufheid/slaperigheid, hoofdpijn, en duizeligheid/desoriëntatie zijn de meeste gerapporteerde bijwerkingen wanneer melatonine kortstondig wordt gebruikt ter behandeling van jetlag. Sufheid, hoofdpijn, duizeligheid en misselijkheid zijn de meest gerapporteerde bijwerkingen bij toepassing van de gebruikelijke klinische doses melatonine gedurende periodes van enkele dagen tot enkele weken door gezonde personen en patiënten.

Overzicht in tabelvorm van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen van melatonine in het algemeen zijn gerapporteerd in klinische onderzoeken of zijn spontane meldingen in de praktijk. Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst

Binnen elke frequentie categorie zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

| Systeem/ orgaanklasse | 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) | Onbekend: (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) |
|---|-------------------------------------|---|---|---|---|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | | | | herpes zoster | |
| Bloed- en lymfestelselaand oeningen | | | | leukopenie, trombocytopenie | |
| Immuunsysteem aandoeningen | | | | | overgevoeligheidsreactie |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | | | hypertriglyceridemie, hypocalciëmie, hyponatriëmie | |
| Psychische stoornissen | | | prikkelbaarheid, nervositeit, rusteloosheid, insomnie, abnormale dromen, nachtmerries, angst | stemmingsveranderingen, agressie, agitatie, huilen, stresssymptomen, desoriëntatie, vroeg in de ochtend ontwaken, verhoogd libido, depressieve stemming, depressie | |
| Zenuwstelselaandoeningen | | | migraine, hoofdpijn, lethargie, psychomotorische hyperactiviteit, duizeligheid, slaperigheid | syncope, geheugenstoornis, aandachtsstoornis, dromerige toestand, rusteloze benensyndroom, slechte slaapkwaliteit, paresthesie | |
| Oogaandoeningen | | | | verminderde gezichtsscherpte, wazig zien, verhoogde traanvochtproductie | |
| Evenwichtsorgaanelen- en ooraandoeningen | | | | positie duizeligheid, duizeligheid | |
| Hartaandoeningen | | | | angina pectoris, palpities | |
| Bloedvataandoeningen | | | hypertensie | opvliegers | |

| | | | | | |
|---|--|--|--|--|--------------------------------------|
| Maagdarmstelselaandoeningen | | | buikpijn, pijn in de bovenbuik, dyspepsie, mondulcera, droge mond, misselijkheid | gastro-oesofageale refluxziekte, maag-darmstoornis, blaarvorming van het mondslijmvlies, tongulceratie, maag-darmklachten, braken, abnormale darmgeluiden, flatulentie, speekselhypersecretie, halitose, abdominaal ongemak, maagstoornis, gastritis | |
| Lever- en galaandoeningen | | | hyperbilirubinemie | | |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | | dermatitis, nachtzweeten, pruritus, huiduitslag, gegeneraliseerde pruritus, droge huid | eczeem, erytheem, handdermatitis, psoriasis, gegeneraliseerde huiduitslag, jeukende huiduitslag, nagelstoornis | angio-oedeem, mondoedeem, tongoedeem |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | | | pijn in de ledematen | arthritis spierspasmen, nekpijn, nachtelijke krampen | |
| Nier- en urinewegaandoeningen | | | glucosurie, proteïnurie | polyurie, hematurie, nycturie | |
| Voortplantingsselsel- en borstaandoeningen | | | menopauzale symptomen | priapisme, prostatitis | galactorroe |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | | asthenie, pijn op de borst | vermoeidheid, pijn, dorst | |

| | | | | | |
|-------------|--|--|--|--|--|
| Onderzoeken | | | afwijkende leverfunctie, gewichtstoename | verhoogde leverenzymwaarden, afwijkende elektrolytgehalten in het bloed, afwijkende laboratoriumtest | |
|-------------|--|--|--|--|--|

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:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/ 40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

In de literatuur is beschreven dat er dagelijkse doses tot 300 mg melatonine zijn toegediend zonder dat deze klinisch significante bijwerkingen veroorzaakten.

Als overdosering plaatsvindt, is slaperigheid te verwachten. Klaring van de werkzame stof vindt naar verwachting plaats binnen 12 uur na inname. Er is geen speciale behandeling vereist.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psycholeptica, melatoninereceptoragonisten, ATC-code: N05CH01

Melatonine is een van nature voorkomend hormoon dat door de pijnappelklier wordt geproduceerd en qua structuur verwant is aan serotonine. Fysiologisch vertoont de melatoninesecretie snel na het invallen van de duisternis een toename, wordt tussen 2 en 4 uur 's nachts de piek bereikt en neemt de secretie vervolgens gedurende de tweede helft van de nacht af. Melatonine wordt in verband gebracht met de regulering van circadiaanse ritmes en de afstemming op de licht-donkericyclus. Melatonine wordt ook in verband gebracht met een hypnotisch effect en een verhoogde slaapneiging. Als melatonine eerder of later dan de nachtelijke piek in melatoninesecretie wordt toegediend, kan dit het circadiaanse ritme van melatoninesecretie respectievelijk vervroegen of verlaten.

Werkingsmechanisme

Aangenomen wordt dat de activiteit van melatonine ter hoogte van de receptoren MT1, MT2 en MT3 bijdraagt aan melatonineslaapbevorderende eigenschappen, aangezien deze receptoren (voornamelijk MT1 en MT2) betrokken zijn bij de regulatie van circadiaanse ritmes en de slaapregulatie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Kenmerkende symptomen van een jetlag zijn slaapproblemen en vermoeidheid overdag, al kunnen lichte cognitieve beperking, prikkelbaarheid en maag-darmklachten ook optreden. Een jetlag is erger naarmate er meer tijdzones gepasseerd zijn. Ook is een jetlag meestal erger wanneer van west naar oost is gereisd, aangezien het voor mensen doorgaans moeilijker is om hun circadiaanse ritme (biologische klok) in

voorwaartse richting bij te stellen dan om dit in achterwaartse richting te doen. Dit laatste moet gebeuren wanneer in westelijke richting is gereisd.

De bijwerkingen die werden gerapporteerd in onderzoeken naar jetlag met melatoninedoses van 0,5 tot 8 mg waren meestal licht en vaak lastig te onderscheiden van de symptomen van jetlag.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van melatonine bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0-18 jaar zijn niet vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van oraal ingenomen melatonine is bij volwassenen volledig.

De biologische beschikbaarheid is circa 15%. Er is een significant first-passeffect, met een geschatte first-passmetabolisatie van 80-90%. De T_{max} treedt doorgaans circa 50 minuten (normale bereik: 15 tot 90 minuten) na toediening op.

Gegevens over het effect van voedselinname op of rond het moment van de inname van melatonine zijn beperkt. Voedsel lijkt een verwaarloosbaar effect te hebben op de T_{max} van melatonine met onmiddellijke afgifte, maar wel de variabiliteit van de C_{max} sterk te vergroten. Hoewel niet wordt verwacht dat dit laatste invloed zal hebben op de werkzaamheid of veiligheid van Noxarem Melatonine, wordt geadviseerd om niets te eten in de circa 2 uur vóór en 2 uur na de inname van melatonine.

Melatonine passeert gemakkelijk de placentabarière. De concentratie in navelstrengbloed van voldragen baby's komt nauw overeen met en is slechts iets lager (~ 15-35%) dan die van hun moeder na inname van een dosis van 3 mg.

Distributie

In vitro is de plasma-eiwitbinding van melatonine circa 60%. Melatonine bindt primair aan albumine, hoewel het ook aan alpha-1-zuurglycoproteïne bindt; de binding aan andere plasma-eiwitten is beperkt. Melatonine wordt snel gedistribueerd vanuit het plasma in en uit de meeste weefsels en organen, en passeert gemakkelijk de bloed-hersenbarrière.

Biotransformatie

Melatonine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door de lever. Experimentele gegevens duiden erop dat voornamelijk CYP1A1 en CYP1A2 van het cytochroom P450-iso-enzymstelsel verantwoordelijk zijn voor de metabolisatie van melatonine, waarbij CYP2C19 een minder grote rol speelt. De belangrijkste metaboliet is de inactieve metaboliet 6-sulfatoxymelatonine. De metabolisatie is snel, de metabolietconcentratie stijgt binnen minuten.

Eliminatie

De metabolieten worden uitgescheiden via de nieren, 80% in de vorm van 6-sulfatoxymelatonine.

De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) is circa 45 minuten.

Er zijn grote interindividuele verschillen in de farmacokinetiek van melatonine.

Lineariteit

De kinetiek van orale melatonine is lineair in het bereik 0,1-8 mg.

Geslacht

Beperkte gegevens duiden erop dat de C_{max} en de AUC na inname van melatonine met onmiddellijke afgifte bij vrouwen mogelijk hoger (mogelijk grofweg tweemaal zo hoog) zijn dan bij mannen, maar ze duiden er ook op dat het verschil tussen de geslachten minder sterk is dan de variatie tussen mensen van hetzelfde geslacht, in het bijzonder bij vrouwen, onder wie de hoogste C_{max} een veelvoud lijkt te kunnen zijn van de laagste C_{max} . De plasmahalfwaardetijd lijkt tussen mannen en vrouwen niet significant te verschillen.

Bijzondere populaties

Ouderen

De metabolisatie van melatonine neemt af met het ouder worden. De nachtelijke plasmaconcentratie van endogene melatonine is bij ouderen lager dan bij jongvolwassenen. Beperkte gegevens over de plasma-/serum- T_{max} , C_{max} , eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2}$) en AUC na inname van melatonine met onmiddellijke afgifte wijzen niet op significante verschillen tussen jongere volwassenen en ouderen in het algemeen, hoewel het bereik van de gevonden waarden (de interindividuele variabiliteit) voor de afzonderlijke parameters (in het bijzonder de T_{max} en AUC) doorgaans groter is voor ouderen.

Verminderde nierfunctie

Gepubliceerde gegevens wijzen erop dat bij patiënten die stabiele hemodialysebehandeling ondergaan, geen accumulatie van melatonine optreedt na herhaalde melatoninetoediening. Aangezien melatonine hoofdzakelijk wordt uitgescheiden als metabolieten in de urine, is bij patiënten met verder gevorderde nierinsufficiëntie een verhoging van de serum-/plasmaspiegels van melatoninemetabolieten te verwachten.

Verminderde leverfunctie

Beperkte gegevens wijzen erop dat bij patiënten met cirrose de serum-/plasmaconcentratie van endogene melatonine overdag duidelijk verhoogd is, waarschijnlijk vanwege verminderde klaring van melatonine; bij onderzoek bleek de serum- $T_{1/2}$ bij patiënten met cirrose tweemaal zo lang te zijn als bij de controlegroep. Aangezien de metabolisatie van melatonine vooral plaatsvindt in de lever, is te verwachten dat een verminderde leverfunctie zal resulteren in een verhoogde blootstelling aan exogene melatonine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit niet-klinische gegevens komen geen speciale gevaren voor mensen naar voren op basis van conventionele studies naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij enkelvoudige en herhaalde dosering, mutageniciteit, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Effecten 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.

Na intraperitoneale toediening van een enkelvoudige grote dosis melatonine aan zwangere muizen, waren het foetale lichaamsgewicht en de lengte vaak lager, mogelijk als gevolg van maternale toxiciteit. Uitstel van seksuele rijping van mannelijke en vrouwelijke nakomelingen van de rat en grondeekhoorn trad op na blootstelling aan melatonine tijdens de dracht en postpartum. Deze gegevens duiden erop dat exogeen melatonine de placenta passeert en wordt uitgescheiden in melk, en dat het van invloed kan zijn op de ontogenie en activatie van de hypothalamus-hypofyse-gonade (HPG)-as. Aangezien de rat en grondeekhoorn een voortplantingsseizoen kennen, zijn de implicaties van deze bevindingen voor mensen onduidelijk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Voorverstijfseld zetmeel

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking: voor tabletten van 3 mg 3 jaar, voor tabletten van 5 mg 4 jaar
Tablettencontainer: 4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10, 30 en 50 tabletten in blisterverpakkingen (PVC/Al).
10, 30 en 50 tabletten in tablettencontainer (container van HDPE-plastic en sluiting van LDPE-plastic).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Vemedia Manufacturing B.V.
Verrijn Stuartweg 60
1112 AX Diemen
Nederland

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

3 mg: BE575066 - BE575075
5 mg: BE575084 - BE575093

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

datum van de goedkeuring van de tekst: 11/2020.