

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Melatonine Pharma Nord 3 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 3 mg melatonine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet. Ronde, biconvexe, witte tot gebroken witte tablet van 7,5 mm met heldere omhulling.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Kortdurende behandeling van jetlag bij volwassenen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De standaarddosering is dagelijks 3 mg (1 tablet) gedurende maximaal 5 dagen. De dosering mag worden verhoogd tot 6 mg (2 tabletten, samen in te nemen) als de standaarddosis de symptomen niet afdoende verlicht. De dosis die de symptomen afdoende verlicht dient gedurende een zo kort mogelijke periode te worden ingenomen.

De eerste dosis dient bij aankomst op de plaats van bestemming, op de gebruikelijke tijd om naar bed te gaan te worden ingenomen.

Vanwege de kans op verkeerd getimede inname van melatonine waardoor deze geen of een negatief effect heeft op resynchronisatie na een jetlag, mag Melatonine Pharma Nord niet worden ingenomen op de plaats van bestemming vóór 20:00 uur of na 04:00 uur.

Voedsel kan de verhoging van de concentratie melatonine in plasma versterken (zie rubriek 5.2). Inname van melatonine samen met een koolhydraatrijke maaltijd kan de regulering van de bloedglucosespiegel gedurende meerdere uren verstoren (zie rubriek 4.4). Het wordt aanbevolen om 2 uur vóór en 2 uur na inname van Melatonine Pharma Nord geen voedsel in te nemen.

Omdat alcohol een goede slaap kan belemmeren en bepaalde symptomen van jetlag (bijv. hoofdpijn, ochtendmoeheid, verminderde concentratie) kan verergeren, wordt aanbevolen geen alcohol te gebruiken zolang Melatonine Pharma Nord wordt gebruikt.

Melatonine Pharma Nord mag gedurende maximaal 16 behandelperiodes per jaar worden ingenomen.

##### *Ouderen*

Omdat de farmacokinetiek van melatonine (directe afgifte) bij jonge volwassenen en bij ouderen over het algemeen vergelijkbaar is, wordt geen dosisadvies specifiek voor ouderen gegeven (zie rubriek 5.2).

#### *Nierinsufficiëntie*

Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van Melatonine Pharma Nord bij patiënten met nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden wanneer melatonine wordt gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie. Melatonine Pharma Nord wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

#### *Leverinsufficiëntie*

Er is geen ervaring met het gebruik van Melatonine Pharma Nord bij patiënten met leverinsufficiëntie. Beperkte gegevens wijzen erop dat de plasmaklaring van melatonine significant verlaagd is bij patiënten met levercirrose. Melatonine Pharma Nord wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Melatonine Pharma Nord bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0-18 jaar zijn niet vastgesteld. Melatonine Pharma Nord mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten wegens veiligheids- en werkzaamheidsbezwaren (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik. De tablet moet in zijn geheel met vloeistof worden doorgeslikt.

### **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**

Melatonine kan sufheid veroorzaken. Melatonine Pharma Nord dient met voorzichtigheid te worden gebruikt als de effecten van de sufheid waarschijnlijk gepaard gaan met een veiligheidsrisico voor de patiënt.

Melatonine kan de frequentie van insulden verhogen bij patiënten die insulden (bijv. epilepsiepatiënten) hebben. Patiënten die aan insulden lijden, moeten over deze mogelijkheid worden geïnformeerd voordat ze Melatonine Pharma Nord gaan gebruiken. Melatonine kan de incidentie van insulden bevorderen of verhogen bij kinderen en adolescenten met meervoudige neurologische defecten.

In occasionele meldingen is exacerbatie van een auto-immuunziekte beschreven bij patiënten die melatonine innamen. Er zijn geen gegevens over het gebruik van Melatonine Pharma Nord bij patiënten met auto-immuunziekten. Melatonine Pharma Nord wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met auto-immuunziekten.

Beperkte gegevens wijzen erop dat melatonine, als het vlak voor of na het eten van een koolhydraatrijke maaltijd wordt ingenomen, de regulering van de bloedglucosespiegel gedurende meerdere uren kan verstoren. Melatonine Pharma Nord dient ten minste 2 uur vóór en ten minste 2 uur na een maaltijd te worden ingenomen; in het ideale geval ten minste 3 uur na een maaltijd voor personen met een significant verminderde glucosetolerantie of met diabetes.

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid van melatonine bij patiënten met nierinsufficiëntie of leverinsufficiëntie. Melatonine Pharma Nord wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten die lijden aan ernstige nierinsufficiëntie of matige of ernstige leverinsufficiëntie.

### Pediatriische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Melatonine Pharma Nord bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0-18 jaar zijn niet vastgesteld. Melatonine Pharma Nord mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten wegens veiligheids- en werkzaamheidsbezwaren (zie rubriek 5.1).

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Farmacokinetische interacties

- Melatonine wordt voornamelijk door de hepatische cytochroom P450-CYP1A-enzymen gemetaboliseerd, vooral door CYP1A2. Daarom zijn interacties tussen melatonine en andere werkzame stoffen mogelijk, als gevolg van hun effect op CYP1A-enzymen.
- Voorzichtigheid is aangewezen bij patiënten die met fluvoxamine worden behandeld, omdat dit middel de melatoninespiegels verhoogt (17 maal zo hoge AUC en 12 maal zo hoge  $C_{max}$  in serum) door de metabolisering van melatonine via CYP1A2 en CYP2C19 te remmen. Deze combinatie dient te worden vermeden.
- Voorzichtigheid is aangewezen bij patiënten die 5- of 8-methoxypsoralen (5- of 8-MOP) gebruiken, omdat dit middel de melatoninespiegels verhoogt door de metabolisering van melatonine te remmen.
- Voorzichtigheid is aangewezen bij patiënten die cimetidine gebruiken, omdat dit middel de melatoninespiegels in plasma verhoogt door de metabolisering van melatonine door CYP2D te remmen.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die oestrogeentherapie krijgen (bijv. in de vorm van anticonceptiva of hormoonvervangings therapie), omdat oestrogenen de melatoninespiegels verhogen door de metabolisering van melatonine te remmen, voornamelijk via remming van CYP1A2.
- CYP1A2-remmers (zoals chinolonen) kunnen de systemische melatoninespiegels verhogen.
- CYP-1A2-inductoren (zoals carbamazepine en rifampicine) kunnen de concentraties melatonine in plasma verlagen.
- Het roken van sigaretten kan de melatoninespiegels verlagen, door inductie van CYP1A2.

### Farmacodynamische interacties

- Melatonine kan het sedatieve effect van benzodiazepinen (bijv. midazolam, temazepam) en van non-benzodiazepine hypnotica (bijv. zaleplon, zolpidem, zopiclon) versterken. In een onderzoek naar jetlag-therapie leidde de combinatie van melatonine en zolpidem tot een hogere incidentie van slaperigheid in de ochtend, misselijkheid, verwardheid en verminderde activiteit in het eerste uur na het opstaan, vergeleken met alleen zolpidem.

### Pediatriische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van melatonine bij zwangere vrouwen. Exogeen melatonine passeert bij mensen gemakkelijk de placenta. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Melatonine Pharma Nord wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

### Borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens over de uitscheiding van melatonine/metabolieten in de humane moedermelk. Endogeen melatonine wordt uitgescheiden in de humane moedermelk. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat melatonine/metabolieten in melk wordt/worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden). Risico voor (pasgeboren) zuigelingen en kinderen die borstvoeding krijgen kan niet worden uitgesloten. Melatonine Pharma Nord mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

### Vruchtbaarheid

Hoge doses melatonine en gebruik gedurende langere perioden dan geïndiceerd kan de vruchtbaarheid bij mensen aantasten.

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft effecten op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

Melatonine Pharma Nord wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger willen worden en mannen die een kind willen verwekken.

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

Melatonine heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Melatonine kan sufheid veroorzaken en kan de alertheid gedurende meerdere uren verlagen, daarom wordt het gebruik van Melatonine Pharma Nord voorafgaand aan het besturen van voertuigen of het gebruiken van machines niet aanbevolen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Sufheid/slaperigheid, hoofdpijn en duizeligheid/desoriëntatie zijn de vaakst gemelde bijwerkingen wanneer melatonine kortdurend wordt ingenomen om jetlag te behandelen. Sufheid, hoofdpijn, duizeligheid en misselijkheid zijn ook de bijwerkingen die het vaakst worden gemeld wanneer typische klinische doses melatonine gedurende meerdere dagen tot meerdere weken door gezonde personen en patiënten worden ingenomen.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

<b>Systeem/orgaan klasse</b>	<b>Zeer vaak</b> (≥ 1/10)	<b>Vaak</b> (≥ 1/100, <1/10)	<b>Soms</b> (≥ 1/1.000, <1/100)	<b>Zelden</b> (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	<b>Niet bekend</b> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				leukopenie, trombocytopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen					overgevoeligheidsreactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				hypertriglyceridemie	hyperglykemie
Psychische stoornissen			prikkelbaarheid, zenuwachtigheid, rusteloosheid, abnormale dromen, angst	Veranderde stemming, agressief gedrag, desoriëntatie, verhoogd libido	
Zenuwstelselaandoeningen		hoofdpijn, somnolentie	duizeligheid	syncope, geheugenstoornis, restless legs-syndroom, paresthesie	
Oog-				gezichtsscherpte	

<b>Systeem/orgaan klasse</b>	<b>Zeer vaak</b> (≥ 1/10)	<b>Vaak</b> (≥ 1/100, <1/10)	<b>Soms</b> (≥ 1/1.000, <1/100)	<b>Zelden</b> (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	<b>Niet bekend</b> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
aandoeningen				gereduceerd, wazig zien, verhoogde traanproductie	
Hartaandoeningen				hartkloppingen	
Bloedvataandoeningen			hypertensie	opvliegers	
Maagdarmstelselaandoeningen			buikpijn, pijn in de bovenbuik, dyspepsie, orale zweren, droge mond, misselijkheid	braken, flatulentie, speekselhypersecretie, halitose, gastritis	
Huid- en onderhuidaandoeningen			pruritus, huiduitslag, droge huid	nagelafwijking	tongedeem, gezwollen mondslimvlies
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				artritis, spierspasmen	
Nier- en urinewegaandoeningen			glucosurie, proteïnurie	polyurie, hematurie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				priapisme, prostatitis	galactorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen			borstkaspain, malaise	dorst	
Onderzoeken			verhoogd gewicht	abnormale bloed-elektrolytenwaarde	

#### Melding van vermoedelijk 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Sufheid, hoofdpijn, duizeligheid en misselijkheid zijn de vaakst gemelde tekenen en symptomen van overdosering met oraal melatonine.

Inname van dagelijkse doseringen tot maximaal 300 mg melatonine veroorzaakte geen klinisch significante bijwerkingen.

Opvliegers, buikkrampen, diarree, hoofdpijn en scotoma lucidum zijn gemeld na inname van extreem hoge doses melatonine (3.000-6.600 mg) gedurende meerdere weken.

Er dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden toegepast. Maagspoeling en toediening van

geactiveerde kool kunnen worden overwogen.  
Klaring van de werkzame stof wordt binnen 12 uur na inname verwacht.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

*Farmacotherapeutische categorie: Psycholeptica, melatoninereceptoragonisten, ATC-code: N05CH01*

Melatonine is een hormoon en antioxidant. Melatonine wordt uitgescheiden door de pijnappelklier en is betrokken bij de synchronisatie van het 24-uursritme met de dagelijkse licht-donker-cyclus. De uitscheiding van melatonine/plasmaspiegels van melatonine nemen kort na het invallen van de duisternis toe, zijn ongeveer tussen 2:00 uur en 4:00 uur 's nachts het hoogst, en nemen tegen de tijd dat het licht wordt weer af tot het lage niveau die gedurende de dag aanhoudt. De piekuitscheiding van melatonine staat bijna lijnrecht tegenover de piek van de daglichtintensiteit, waarbij daglicht de primaire prikkel is voor het onderhouden van het 24-uursritme van de uitscheiding van melatonine.

#### Werkingsmechanisme

Men neemt aan dat het farmacologische werkingsmechanisme van melatonine gebaseerd is op de interactie met MT1-, MT2- en MT3-receptoren, omdat deze receptoren (met name MT1 en MT2) betrokken zijn bij de regulering van het slaapritme en van het 24-uursritme in het algemeen.

#### Farmacodynamische effecten

Melatonine heeft een slaapopwekkend/sedatief effect en verhoogt de geneigdheid tot slapen. Wanneer melatonine vroeger of later dan de nachtelijke piek in melatonine-uitscheiding wordt toegediend, dan kan het 24-uursritme van melatonine-uitscheiding respectievelijk versnellen of vertragen. Wanneer melatonine rond bedtijd (tussen 22:00 uur en 00:00 uur) op de plaats van bestemming wordt ingenomen na een snelle reis door verschillende tijdzones (vliegreis), versnelt het de resynchronisatie van het 24-uursritme van de 'vertrektijd' tot de 'bestemmingstijd', en verbetert het de symptomen die bekend staan als jetlag, die een gevolg zijn van een dergelijke desynchronisatie.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Typische symptomen van jetlag zijn slaapstoornissen, moeheid overdag en vermoeidheid. Licht afgenomen cognitie, prikkelbaarheid en maagdarfstoornissen kunnen ook voorkomen. Hoe meer tijdzones worden gepasseerd, hoe erger de jetlag is. Een jetlag is meestal erger bij reizen naar het oosten, omdat mensen het over het algemeen moeilijker vinden om hun 24-uursritme (biologische klok) naar voren bij te stellen dan om het te vertragen, zoals bij reizen naar het westen nodig is. Klinische onderzoeken hebben laten zien dat melatonine volgens de patiënten zelf de algemene symptomen van jetlag met ~ 44% vermindert en dat het de duur van een jetlag bekort. In twee onderzoeken van vluchten over 12 tijdzones verminderde melatonine de duur van jetlag effectief met ~ 33%. Vanwege de kans op verkeerd getimedede inname van melatonine waardoor deze geen effect heeft op resynchronisatie van het 24-uursritme / een jetlag of vanwege de kans op het veroorzaken van een bijwerking, mag melatonine niet worden ingenomen op de plaats van bestemming vóór 20:00 uur of na 04:00 uur.

Bijwerkingen die in onderzoeken naar jetlags werden gemeld bij doses melatonine van 0,5 tot 0,8 mg waren meestal licht van aard, en vaak moeilijk te onderscheiden van de symptomen van jetlag. Tijdelijk sufheid/sedatie, hoofdpijn en duizeligheid/desoriëntatie werden gemeld; deze zelfde bijwerkingen, plus misselijkheid, zijn de bijwerkingen die gewoonlijk gepaard gaan met kortdurend gebruik van melatonine in beoordelingen van de veiligheid van melatonine bij mensen.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van melatonine bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0-18 jaar zijn niet vastgesteld. Melatonine Pharma Nord mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0-18 jaar wegens veiligheidsbezwaren. Dit is specifiek vanwege het feit dat verstoring van de werking van endogeen melatonine op de ontwikkeling van de hypothalamus-hypofyse-gonaden-as niet kan worden uitgesloten.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Melatonine is een klein, amfifiel molecuul (molecuulgewicht 232 g/mol) dat in onveranderde vorm actief is. Melatonine wordt in het menselijk lichaam gevormd uit tryptofaan, via serotonine. Kleine hoeveelheden ervan worden via het voedsel ingenomen. De hieronder samengevatte gegevens zijn afkomstig van onderzoeken waar over het algemeen gezonde mannen en vrouwen aan deelnamen, voornamelijk volwassenen van jonge en middelbare leeftijd.

### Absorptie

Oraal toegediend melatonine wordt bijna volledig geabsorbeerd. De orale biologische beschikbaarheid bedraagt ~ 15%, vanwege een 'first pass'-metabolisme van ~ 85%. De  $t_{max}$  in plasma bedraagt ~ 50 minuten. Een dosis melatonine met directe afgifte van 3 mg verhoogt de  $C_{max}$  van melatonine in plasma tot ~ 3.400 pg/ml; dit is ~ 60 maal de  $C_{max}$  van (endogeen) melatonine in plasma gedurende de nacht, hoewel de  $C_{max}$  van zowel endogeen als exogeen melatonine een aanzienlijke variatie vertoont tussen individuen. Gegevens over het effect van de inname van voedsel op of rond de tijd van inname van melatonine, op de farmacokinetiek zijn beperkt. Maar deze gegevens wijzen erop dat gelijktijdige inname van voedsel de absorptie met bijna een factor 2 kan verhogen. Voedsel blijkt een beperkend effect te hebben op de  $t_{max}$  voor melatonine met directe afgifte. Naar verwachting zal dit de werkzaamheid of veiligheid van Melatonine Pharma Nord niet aantasten, maar het wordt aanbevolen om ongeveer 2 uur vóór en 2 uur na inname van melatonine geen voedsel te eten.

### Distributie

De eiwitbinding van melatonine bedraagt ongeveer 50-60%. Melatonine bindt vooral aan albumine, maar ook aan alfa-1-zuur glycoproteïne; binding aan andere plasma-eiwitten is beperkt. Melatonine wordt snel vanuit het plasma in en uit de meeste weefsels en organen gedistribueerd, en passeert gemakkelijk de bloed-hersenbarrière. Melatonine passeert gemakkelijk de placenta. De concentratie in navelstrengbloed van voldragen baby's correleert nauw met, en is slechts enigszins (15-35%) lager dan die van de moeder na inname van een dosis van 3 mg.

### Biotransformatie

Melatonine wordt voornamelijk door de lever gemetaboliseerd. Experimentele gegevens wijzen erop dat de cytochroom P450-enzymen CYP1A1 en CYP1A2 hoofdzakelijk verantwoordelijk zijn voor de metabolisering van melatonine, waarbij CYP2C19 van ondergeschikt belang is. Melatonine wordt vooral gemetaboliseerd tot 6-hydroxymelatonine (~ 80-90% van de metabolieten van melatonine die in de urine worden teruggevonden, bestaat uit deze vorm). N-acetylserotonine blijkt de primaire 'kleine' metaboliet te zijn (~ 10% van de metabolieten van melatonine die in de urine worden teruggevonden, bestaat uit deze vorm). De metabolisering van melatonine verloopt zeer snel, waarbij de concentratie 6-hydroxymelatonine in plasma toeneemt binnen enkele minuten nadat exogeen melatonine de systemische circulatie binnenkomt. 6-hydroxymelatonine ondergaat sulfaatconjugatie (~ 70%) en glucuronideconjugatie (~ 30%) voordat het wordt uitgescheiden.

### Eliminatie

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd ( $T_{1/2}$ ) bedraagt ~ 45 minuten (normaalbereik ~ 30-60 minuten) bij gezonde volwassenen. Metabolieten van melatonine worden voornamelijk via de urine uitgescheiden, ~ 90% als sulfaat- en glucuronideconjugaten van 6-hydroxymelatonine. Minder dan 1% van de dosis melatonine wordt ongewijzigd uitgescheiden in de urine.

### Lineariteit

De  $C_{max}$  en AUC van melatonine in plasma stijgen direct evenredig en lineair voor orale doses melatonine met directe afgifte in het bereik van 3-6 mg, terwijl de  $t_{max}$  en  $t_{1/2}$  in plasma constant blijven.

### Geslacht

Beperkte gegevens wijzen erop dat de  $C_{max}$  en AUC na inname van melatonine met directe afgifte bij vrouwen hoger kan zijn dan (mogelijk ongeveer tweemaal zo hoog) bij mannen, maar er is een grote variabiliteit in de farmacokinetiek waargenomen. De halfwaardetijd van melatonine in plasma blijkt bij

mannen en vrouwen niet significant te verschillen.

### Speciale patiëntgroepen

#### *Ouderen*

De endogene plasmaconcentratie van melatonine is 's nachts bij ouderen lager dan bij jonge volwassenen. Beperkte data voor de  $t_{max}$ ,  $C_{max}$ , eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) en AUC in plasma na inname van melatonine met directe afgifte, wijzen niet op significante verschillen tussen jongere volwassenen en ouderen in het algemeen, hoewel de spreiding van waarden (interindividuele variabiliteit) voor elke parameter bij ouderen vaak groter is.

#### *Leverinsufficiëntie*

Beperkte gegevens wijzen erop dat de concentratie endogeen melatonine in bloed overdag duidelijk verhoogd is bij patiënten met levercirrose, waarschijnlijk vanwege de verminderde klaring (metabolisering) van melatonine. De  $t_{1/2}$  van exogeen melatonine in serum was in een klein onderzoek bij cirrosepatiënten tweemaal zo hoog als bij de controlegroep. Omdat de lever de primaire plaats is waar de metabolisering van melatonine plaatsvindt, zal leverinsufficiëntie naar verwachting leiden tot verhoogde blootstelling aan exogeen melatonine.

#### *Nierinsufficiëntie*

Literatuurgegevens wijzen erop dat er geen accumulatie van melatonine plaatsvindt na herhaalde dosering (3 mg gedurende 5-11 weken) bij patiënten met stabiele hemodialyse. Omdat melatonine echter primair als metabolieten via de urine wordt uitgescheiden, zullen de plasmaconcentraties van metabolieten van melatonine naar verwachting verhoogd zijn bij patiënten met verder gevorderde nierinsufficiëntie.

### **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 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, hoge dosis melatonine aan drachtige muizen waren het lichaamsgewicht en de lengte van de foetus vaak lager, mogelijk vanwege maternale toxiciteit. Vertraagde seksuele rijping kwam voor bij mannelijke en vrouwelijke nakomelingen van de rat en de grondeekhoorn na blootstelling aan melatonine tijdens de dracht en *post partum*. Deze gegevens wijzen erop dat exogeen melatonine de placenta passeert en wordt uitgescheiden in de moedermelk, en dat het de ontogenie en activering van de hypothalamus-hypofyse-gonaden-as kan beïnvloeden. Omdat ratten en grondeekhoorns seizoensbroeders zijn, zijn de implicaties van deze bevindingen voor mensen onzeker.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Magnesiumstearaat  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Maltodextrine  
Microkristallijne cellulose  
Croscarmellose natrium

*Filmomhulling*: hypromellose



## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

30 filmomhulde tabletten in een blisterverpakking van transparant PVC/PVDC/alu en karton.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Pharma Nord Aps  
Tinglykke 4-6  
DK-6500 Vojens  
Denemarken

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

RVG 120981

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 december 2018

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**