Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Circadin 2 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet met verlengde afgifte bevat 2 mg melatonine.
Hulpstof met bekend effect: elk tablet met verlengde afgifte bevat 80 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Circadin bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.
Andere farmaceutische vormen/sterktes zijn mogelijk meer geschikt voor toediening aan deze patiënten. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1.

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

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

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Farmacokinetische interacties

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

Farmacodynamische interacties

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

Tabel met bijwerkingen
In klinisch onderzoek en bij spontane meldingen na het in de handel brengen werden de volgende bijwerkingen gemeld. In klinisch onderzoek meldden in totaal 9,5% van de proefpersonen die met Circadin behandeld werden een bijwerking in vergelijking met 7,4% van de patiënten die een placebo innamen. Alleen die bijwerkingen die tijdens klinisch onderzoek werden gemeld en die bij patiënten in dezelfde mate of met een hoger percentage voorkwamen dan in de placebogroep zijn hieronder opgenomen.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

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

Systeem/orgaanklasse	**Zeer vaak**	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Niet bekend** (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen				Herpes zoster	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen				Leukopenie, trombocytopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen					Overgevoelig-heidsreactie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen				Hypertriglyceridemie hypocalciëmie, hyponatriëmie	
Psychische stoornissen			Geïrriteerdheid, nervositeit, rusteloosheid, slapeloosheid, abnormale dromen, nachtmerries, angst	Stemmingswijziging, agressie, agitatie, huilen, stresssymptomen, desoriëntatie, vroeg in de ochtend ontwaken, verhoogd libido, depressieve stemming, depressie	
Zenuwstelsel-aandoeningen			Migraine, hoofdpijn, lethargie, psychomotorische hyperactiviteit, duizeligheid, overmatige slaperigheid (somnolentie)	Syncope, geheugenstoornis, aandachtsstoornis, dromerige toestand, restless-legs-syndroom, slechte slaapkwaliteit, paresthesie	

Oogaandoeningen				Verminderde gezichtsscherpte, wazig zien, verhoogde traanvochtproductie	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				Positieduizeligheid, draaierigheid	
Bloedvataandoeningen			Hypertensie	Opvliegers	
Hartaandoeningen				Angina pectoris, hartkloppingen	
Maagdarmstelsel-aandoeningen			Buikpijn, pijn in de bovenbuik, dyspepsie, mond-ulcera, droge mond, nausea	Gastro-oesofageale refluxziekte, maag-darmstoornis, blaarvorming van het mondslijmvlies, tongulceratie, maag-darmklachten, braken, abnormale darmgeluiden, winderigheid, hypersecretie speekselklieren, halitose, buikklachten, maagstoornis, maagontsteking	
Lever- en galaandoeningen			Hyperbilirubinemie		
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Dermatitis, nachtzweten, pruritus, huiduitslag, gegeneraliseerde pruritische uitslag, droge huid	Eczeem, erytheem, huidontsteking van de hand, psoriasis, gegeneraliseerde huiduitslag pruritische uitslag, nagelstoornis,	Angio-oedeem, oedeem van mond, tongoedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Pijn in de ledematen	Gewrichtsontsteking, spierspasmen, nekpijn, nachtelijke krampen	
Nier- en urineweg-aandoeningen			Glucosurie, proteïnurie	Polyurie, hematurie, nocturie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Menopauzale symptomen	Priapisme, prostaatontsteking	Galactorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen			Asthenie, pijn op de borst	Vermoeidheid, pijn, dorst	
Onderzoeken			Afwijkende leverfunctietest, gewichtstoename	Verhoogde leverenzymwaarden, afwijkende elektrolytenwaarden in het bloed, afwijkende laboratoriumtests	

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

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

Grondredenen voor gebruik
Vanwege de rol die melatonine speelt bij de regeling van het slaapritme en het dag-/nachtritme, en de 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 ontwenningsperiode, 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 aanloopperiode met placebo, gevolgd door een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, behandelingsperiode van 3 weken met parallelgroep en een twee weken durende ontwenningsperiode 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 ontwenningsverschijnselen.

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

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

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

De biologische beschikbaarheid is ongeveer 15%. Er is een significant firstpasseffect met een geschat first-pass-metabolisme van 85%. De T_{max} treedt in de gevoede fase na 3 uur op. De snelheid van de melatonine-absorptie en C_{max} na orale toediening van 2 mg Circadin wordt door voedsel beïnvloed. De aanwezigheid van voedsel vertraagde de absorptie van melatonine wat resulteerde in een latere (T_{max} = 3,0 uur versus T_{max} = 0,75 uur) en lagere piekplasmaconcentratie in de gevoede fase (C_{max} = 1020 versus C_{max} = 1176 pg/ml).

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

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

Eliminatie
De terminale halfwaardetijd ($t_{½}$) is 3,5 tot 4 uur. Eliminatie vindt plaats via excretie via de nieren van de metabolieten, 89% als sulfaatconjugaten en glucuronzuurconjugaten van 6-hydroxymeltonine 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 ± 56,5 en 432,00 ± 83,2 pg/ml, en zijn gelijk aan deze die na een enkele dosis Circadin 2 mg bij gezonde vrijwilligers werden gevonden.

Leverfunctiestoornis
De lever is de primaire plaats waar het metabolisme van melatonine plaatsvindt, een leverfunctiestoornis resulteert in hogere endogene melatoninewaarden.
Tijdens de daglichturen waren de plasmamelatoninewaarden bij patiënten met cirrose significant verhoogd. In vergelijking met de controlegroep hadden de patiënten een significant lagere totale excretie van 6-sulfatoxymelatonine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ammoniomethacrylaatcopolymeer type B
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
Lactosemonohydraat
Silica, colloïdaal watervrij
Talk
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in opake blisterstrips van PVC/PVDC met een rugzijde van aluminiumfolie. Elke verpakking bestaat uit een blisterstrip met 7, 20 of 21 tabletten, twee blisterstrips met elk 15 tabletten (30 tabletten) of een geperforeerde eenheidsblisterverpakking met 30 x 1 tabletten. De blisterverpakkingen worden daarna in kartonnen doosjes verpakt.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

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

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

EU/1/07/392/001
EU/1/07/392/002
EU/1/07/392/003
EU/1/07/392/004
EU/1/07/392/005

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 juni 2007
Datum van laatste verlenging: 20 april 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2025

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