

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Melatonin Unimedic Pharma 1 mg/ml drank.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml drank bevat 1 mg melatonine.

Hulpstoffen met bekend effect

1 ml drank bevat 1 mg methylparahydroxybenzoesaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank.

Heldere kleurloze tot gele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Melatonin Unimedic Pharma is geïndiceerd voor:

- Kortdurende behandeling van jetlag bij volwassenen.
Het geneesmiddel wordt geadviseerd voor volwassen reizigers die per vliegtuig ≥ 5 tijdzones doorkruisen, in het bijzonder naar het oosten, en met name als ze op eerdere reizen last hadden van verschijnselen van jetlag. Reizigers die 2-4 tijdzones doorkruisen, kunnen het zo nodig ook gebruiken.
- Insomnia bij kinderen en jongeren van 6 t/m 17 jaar met ADHD, bij wie maatregelen voor een gezond slaapritme niet voldoende hebben geholpen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen met jetlag

De geadviseerde dosis is 1-5 mg één uur vóór bedtijd op de plaats van bestemming.

Geadviseerde startdosis:

2 ml (equivalent aan 2 mg)

Op de bestemming mag Melatonin Unimedic Pharma drank niet worden ingenomen vóór 20:00 uur of na 04:00 uur, aangezien de kans bestaat dat een incorrect getimede inname van melatonine geen of een nadelig effect heeft op de hersynchronisatie na jetlag.

Maximale geadviseerde dagelijkse dosis:

5 ml (equivalent aan 5 mg) gedurende maximaal 5 dagen.

Melatonin Unimedic Pharma mag maximaal 16 behandelperioden per jaar worden gebruikt.

Pediatrische patiënten met ADHD

Geadviseerde startdosis:

1-2 ml (equivalent aan 1-2 mg) 30 tot 60 minuten vóór bedtijd.

De dosis moet aan de persoonlijke behoefte worden aangepast tot maximaal 5 ml (equivalent aan 5 mg) per dag, ongeacht de leeftijd. Er dient te worden gestreefd naar de laagste effectieve dosis.

Maximale geadviseerde dagelijkse dosis:

5 ml (equivalent aan 5 mg)

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor een behandelduur tot 3 jaar. Na minimaal 3 maanden behandeling dient de arts het behandel-effect te beoordelen en stoppen van de behandeling te overwegen als er geen klinisch relevant behandel-effect waarneembaar is. De patiënt dient met regelmatige tussenpozen te worden gecontroleerd (ten minste elke 6 maanden) om te bepalen of Melatonin Unimedic Pharma nog steeds de geschiktste behandeling is. Tijdens het verloop van de behandeling, met name als het behandel-effect onduidelijk is, dienen regelmatig stoppogingen te worden gedaan, bijv. eens per jaar.

Als de slaapstoornis is begonnen tijdens de behandeling met ADHD-medicatie, dient dosisaanpassing of overstappen op een ander product te worden overwogen.

Bijzondere populaties

Ouderen

Aangezien de farmacokinetiek van melatonine (directe afgifte) bij jongvolwassenen en oudere personen in het algemeen vergelijkbaar is, gelden er geen specifieke doseringsaanbevelingen voor ouderen (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Het effect van nierinsufficiëntie in welke mate ook op de farmacokinetiek van melatonine is niet onderzocht. Gepubliceerde gegevens laten verhoogde endogene melatoninespiegels zien bij patiënten met chronisch nierfalen. Voorzichtigheid is daarom geboden bij toediening van melatonine aan patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen bekende studies over het gebruik van melatonine bij patiënten met leverinsufficiëntie. Gepubliceerde gegevens laten duidelijk verhoogde endogene melatoninespiegels zien bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Daarom wordt Melatonin Unimedic Pharma niet aanbevolen voor patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Kinderen jonger dan 6 jaar

Melatonin Unimedic Pharma wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 6 jaar met ADHD.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De verpakking bevat naast de vloeibare toedieningsvorm (drank) een afmeet-hulp-middel, een doseerspuit. De capaciteit van de spuit is 5 ml met een schaalverdeling van 0,2 ml.

Gebruiksaanwijzing

1. Verwijder de dop van de fles.
2. Steek de spuit in de opening van de geïntegreerde adapter in de flesopening en keer de fles ondersteboven. Meet de dosis af door de plunjer langzaam omlaag te trekken tot het juiste volume. Lees de dosis af aan de bovenkant van de plunjer. Keer de fles weer om en verwijder de spuit.
3. Het kind moet rechtop zitten. Richt de tip van de spuit naar de binnenkant van de wang. Druk de plunjer langzaam in en laat het kind op natuurlijke wijze slikken. Te snelle toediening van het geneesmiddel in de keel kan ongemak veroorzaken.
4. Reinig de binnenkant van de spuit na elk gebruik.

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

Mogelijke langetermijneffecten van melatonine zijn onvoldoende onderzocht. Er zijn theoretische risico's gebaseerd op de biologische effecten van melatonine, bijvoorbeeld immunologische regulering, effecten op de drempelwaarde voor epileptische aanvallen en endocriene effecten, die van invloed zouden kunnen zijn op respectievelijk de puberteitsontwikkeling en de vruchtbaarheid.

Ouderen

Het blootstellingsniveau aan melatonine na orale toediening is vergelijkbaar tussen jongvolwassenen en personen van middelbare leeftijd. Het is niet duidelijk of significant oudere personen extra gevoelig zijn voor exogeen melatonine. Voorzichtigheid is daarom geboden bij de behandeling van deze leeftijdsgroep. Individuele dosering wordt aangeraden.

Epilepsie

Voorzichtigheid moet worden betracht bij gebruik bij mensen met epilepsie, aangezien gemeld is dat melatonine de frequentie van epileptische aanvallen zowel verhoogt als verlaagt.

Auto-immuunziekten

Er zijn incidentele gevallen beschreven van exacerbatie van een auto-immuunziekte bij patiënten die melatonine gebruikten. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van melatonine bij patiënten met een auto-immuunziekte.

Melatonine wordt niet aanbevolen bij patiënten met een auto-immuunziekte.

Slaperigheid

Melatonine kan slaperigheid veroorzaken. Daarom moet het geneesmiddel met voorzichtigheid worden gebruikt indien het waarschijnlijk is dat de slaperigheid gepaard kan gaan met een veiligheidsrisico.

Diabetes

Beperkte gegevens duiden erop dat wanneer melatonine wordt ingenomen vlak vóór, tijdens of vlak na een koolhydraatrijke maaltijd, dit de bloedglucoseregulatie gedurende enkele uren kan verstoren.

Melatonine moet minimaal 2 uur vóór en minstens 2 uur na een maaltijd worden ingenomen, idealiter minimaal 3 uur na een maaltijd bij personen met een significant gestoorde glucosetolerantie of diabetes.

Dit geneesmiddel bevat methylparahydroxybenzoesaat dat (mogelijk vertraagd) allergische reacties kan veroorzaken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd. Melatonine wordt voornamelijk gemetaboliseerd via het enzym CYP1A2. Daarom zijn interacties tussen melatonine en andere werkzame stoffen mogelijk, als gevolg van hun effect op CYP1A-enzymen.

Farmacokinetische interacties

Stoffen die de plasmaconcentraties van melatonine kunnen verhogen

CYP1A2-remmers

Gelijktijdige toediening van melatonine met CYP1A2-remmers, zoals fluvoxamine, chinolonen, cimetidine en 5- en 8-methoxypsoralen (5- en 8-MOP), kan leiden tot verhoogde blootstelling aan melatonine door remming van het metabolisme van melatonine.

Fluvoxamine

Fluvoxamine is een sterke remmer van CYP1A2 en in mindere mate van CYP2C. Aangetoond is dat fluvoxamine de serumconcentraties verhoogt van oraal toegediende melatonine (17-voudige verhoging van de AUC en 12-voudige verhoging van C_{max}). Deze combinatie moet worden vermeden.

Cimetidine

Cimetidine is een zwakke remmer van CYP1A2. Van cimetidine is gemeld dat het de plasmaconcentraties van melatonine verhoogt. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die met cimetidine worden behandeld.

Oestrogenen

Aangetoond is dat oestrogenen de melatonineconcentraties verhogen door remming van CYP1A1 en CYP1A2 (4-5-voudige toename van de melatonineconcentraties bij gebruik in combinatie met gecombineerde hormonale anticonceptiva). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die met oestrogenen worden behandeld (bijvoorbeeld hormonale anticonceptiva of hormonale substitutietherapie).

Cafeïne

Cafeïne is een substraat voor CYP1A2. Aangetoond is dat cafeïne de serumconcentraties verhoogt van oraal toegediende melatonine (2,2-voudige verhoging van de AUC en 2,4-voudige verhoging van C_{max}).

Stoffen die de plasmaconcentraties van melatonine kunnen verlagen

CYP1A-inductoren

Gelijktijdige toediening van melatonine met CYP1A2-inductoren, zoals carbamazepine, rifampicine en fenytoïne, kan leiden tot verminderde blootstelling aan melatonine door een verhoging van het metabolisme van melatonine. Dosisaanpassing kan nodig zijn.

Roken

Het metabolisme van melatonine kan worden geïnduceerd door roken, wat kan leiden tot verlaagde melatonineconcentraties. De AUC van melatonine was significant lager tijdens roken dan na stoppen met roken (2,9-voudig lagere AUC).

Farmacodynamische interacties

Adrenerge agonisten/antagonisten, opiaatagonisten/-antagonisten, antidepressiva, prostaglandineremmers, tryptofaan en alcohol beïnvloeden de endogene melatoninesecretie in de epifyse. Het is niet bekend of deze interacties van klinische betekenis zijn.

Alcohol

Alcohol mag niet gelijktijdig met melatonine worden gebruikt, aangezien het mogelijk het effect van melatonine op de slaap vermindert.

Benzodiazepine-achtige hypnotica

Melatonine kan de sedatieve eigenschappen van benzodiazepine en niet aan benzodiazepine verwante middelen zoals zaleplon, zolpidem en zopiclon versterken. In een klinisch onderzoek werd duidelijk bewijs gevonden voor een tijdelijke farmacodynamische interactie tussen melatoninetabletten met verlengde afgifte en zolpidem één uur na gelijktijdige toediening. Gelijktijdige toediening leidde tot een verhoogde afname van concentratie, geheugen en coördinatie vergeleken met alleen zolpidem.

Nifedipine

Melatonine kan het hypotensieve effect van nifedipine verminderen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij deze combinatie en kan dosisaanpassing van nifedipine noodzakelijk zijn.

Warfarine

Er zijn meldingen van veranderingen in INR en protrombinetijd bij patiënten die gelijktijdig met melatonine en warfarine werden behandeld. De combinatie van warfarine of andere vitamine K-antagonisten met melatonine kan dosisaanpassing van de anticoagulantia noodzakelijk maken en dient

te worden vermeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van melatonine bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd over de reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Exogeen melatonine passeert bij de mens snel de placenta. Melatonin Unimedic Pharma wordt afgeraden tijdens de zwangerschap of bij vrouwen en adolescenten die zwanger kunnen worden en geen anticonceptiva gebruiken.

Borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens over de uitscheiding van melatonine/-metabolieten in moedermelk. Endogeen melatonine wordt in de moedermelk uitgescheiden. Risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Melatonin Unimedic Pharma mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn beperkte klinische gegevens over effecten van melatonine op de vruchtbaarheid. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd over de effecten op de vruchtbaarheid.

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

Melatonine heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Melatonine kan slaperigheid veroorzaken; daarom moet het middel met voorzichtigheid worden gebruikt in situaties waarin slaperigheid een risico voor de veiligheid kan vormen.

4.8 Bijwerkingen

Melatonine veroorzaakt op korte termijn, maximaal drie maanden, weinig en geen ernstige bijwerkingen. Er is beperkte documentatie over langetermijnbehandeling met melatonine. Gemelde bijwerkingen zijn voornamelijk vermoeidheid, duizeligheid en hoofdpijn. Deze bijwerkingen komen echter ook vaak voor bij met placebo behandelde patiënten.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In onderstaande tabel zijn alle bijwerkingen gerangschikt volgens systeem-/orgaanklassen en frequentie: 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). Bijwerkingen worden vermeld binnen elke frequentie in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1		
Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zelden	Herpes zoster
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Leukopenie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheidsreactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	Hypertriglyceridemie, hypocalciëmie, hyponatriëmie
Psychische stoornissen	Soms	Prikkelbaarheid, nervositeit, rusteloosheid, slapeloosheid, abnormale dromen, nachtmerries, angst

	Zelden	Stemmingsverandering, agressie, agitatie, huilen, symptomen van stress, desoriëntatie, vroeg in de ochtend ontwaken, verhoogd libido, neerslachtigheid, depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, somnolentie
	Soms	Migraine, lethargie, psychomotorische hyperactiviteit, duizeligheid
	Zelden	Syncope, geheugenstoornis, concentratiestoornis, dromerige toestand, rusteloze benensyndroom, slechte slaapkwaliteit, paresthesie
Ogen	Zelden	Verminderde gezichtsscherpte, wazig zien, verhoogde traanvochtproductie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zelden	Duizeligheid positioneel, vertigo
Hartaandoeningen	Zelden	Angina pectoris, hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	Soms	Hypertensie
	Zelden	Opvliegers
Maag-darmstelselaandoeningen	Soms	Buikpijn, bovenbuikpijn, dyspepsie, ulcera in de mond, droge mond, misselijkheid
	Zelden	Gastro-oesofageale refluxziekte, maag-darmstoornis, blaarvorming van het mondslijmvlies, tongulceratie, maag-darmklachten, braken, abnormale darmgeluiden, winderigheid, hypersecretie van de speekselklieren, halitose, abdominaal ongemak, maagstoornis, gastritis
Lever- en galaandoeningen	Soms	Hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Dermatitis, nachtzweeten, pruritus, rash, pruritus gegeneraliseerd, droge huid
	Zelden	Eczeem, erytheem, dermatitis van de hand, psoriasis, rash gegeneraliseerd, rash pruritus, nagelafwijking
	Niet bekend	Angio-oedeem, oedeem van de mond, tongoedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Pijn in de extremiteiten
	Zelden	Artritis, spierspasmen, nekpijn, nachtelijke krampen
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Glucosurie, proteïnurie
	Zelden	Polyurie, hematurie, nycturie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Overgangsklachten
	Zelden	Priapisme, prostatitis
	Niet bekend	Galactorroe
Algemene aandoeningen en	Soms	Asthenie, pijn op de borst

toedieningsplaatsstoornissen	Zelden	Vermoeidheid, pijn, dorst
Onderzoeken	Soms	Afwijkende leverfunctietest, gewichtstoename
	Zelden	Verhoogde leverenzymwaarden, afwijkende elektrolytenwaarden in het bloed, afwijkende laboratoriumtests

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten is een klein aantal in het algemeen lichte bijwerkingen gemeld. De bijwerkingen zijn niet significant anders bij kinderen die placebo kregen dan die bij kinderen die melatonine kregen. De meest voorkomende bijwerkingen waren hoofdpijn, hyperactiviteit, vertigo en buikpijn. Er zijn geen ernstige bijwerkingen waargenomen.

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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

In de literatuur is toediening van herhaalde dagelijkse doses tot 300 mg melatonine zonder klinisch significante bijwerkingen gemeld.

In geval van overdosering kan slaperigheid worden verwacht. Vanwege de korte halfwaardetijd van melatonine wordt de volledige eliminatie van melatonine uit het lichaam verwacht binnen 12 uur na inname. Een arts dient te beslissen of er standaardmaatregelen voor overdosering moeten worden getroffen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Melatonine (N-acetyl-5-methoxytryptamine) is een endogeen hormoon geproduceerd door de epifyse en structureel verwant aan serotonine. Melatonine is betrokken bij de synchronisatie van het circadiaan ritme en de aanpassing aan de licht-donker-cyclus. Het wordt ook in verband gebracht met een sedatief effect en een verhoogde slaapneiging.

De serumconcentraties van endogeen melatonine variëren gedurende de dag. De melatoninespiegels stijgen gedurende de donkere uren van de dag met maximale serumconcentraties tussen 02:00 en 04:00 in de ochtend (Srinivasan 2009; Tordjman 2017). Daarna dalen de serumspiegels van melatonine geleidelijk. Gedurende de lichte uren van de dag wordt slechts een kleine hoeveelheid melatonine uitgescheiden.

Werkingsmechanisme

Er wordt aangenomen dat de werking van melatonine op MT1-, MT2- en MT3-receptoren bijdraagt aan de slaapbevorderende eigenschappen, aangezien deze receptoren (met name MT1 en MT2) een rol spelen

bij de regulatie van het circadiaan ritme en de slaap.

Farmacodynamische effecten

Melatonine heeft een slaapopwekkend/sedatief effect en verhoogt de neiging tot slapen. Wanneer melatonine vroeger of later dan de nachtelijke piek in de melatonine-afscheiding wordt toegediend, dan kan dit het circadiaan ritme van melatonine-afscheiding 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 hersynchronisatie van het circadiaan ritme van de 'vertrektijd' naar de 'bestemmingstijd', en verbetert het de symptomen die bekend staan als jetlag, die het gevolg zijn van een desynchronisatie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Typische symptomen van jetlag zijn slaapstoornissen, moeheid en vermoeidheid overdag, maar ook lichte cognitieve stoornis, prikkelbaarheid en maag-darmstoornissen kunnen voorkomen.

Een jetlag is erger naarmate meer tijdzones worden doorkruist en is meestal erger na reizen naar het oosten. Uit acht van tien klinische onderzoeken is gebleken dat melatonine, ingenomen rondom de gewenste bedtijd op de bestemming (22:00 uur tot 00:00 uur), een jetlag van het doorkruisen van vijf of meer tijdzones verminderde. Het voordeel is vermoedelijk groter naarmate er meer tijdzones worden doorkruist, en kleiner bij vluchten naar het westen. Dagelijkse melatoninedoses tussen de 0,5 en 5 mg hebben een vergelijkbare werking, behalve dat personen sneller in slaap vallen en beter slapen na 5 mg dan na 0,5 mg.

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat melatonine de door de patiënt beoordeelde algemene symptomen van jetlag met ~44% vermindert en dat het de duur van een jetlag verkort. In twee onderzoeken van vluchten door 12 tijdzones verminderde melatonine de duur van de jetlag effectief met ~33%. Op de bestemming mag melatonine niet worden ingenomen vóór 20:00 uur of na 04:00 uur, omdat een incorrect getimed inname van melatonine mogelijk geen of een nadelig effect heeft op de hersynchronisatie van het circadiaan ritme/de jetlag.

Bijwerkingen die in onderzoeken naar jetlag werden gemeld bij doses melatonine van 0,5 tot 8 mg waren meestal licht van aard, en vaak moeilijk te onderscheiden van jetlagsymptomen. Tijdelijke slaperigheid/sedatie, hoofdpijn en duizeligheid/desoriëntatie werden gemeld; dit zijn dezelfde bijwerkingen, plus misselijkheid, als die gewoonlijk verband houden met kortdurend gebruik van melatonine in beoordelingen van de veiligheid van melatonine bij mensen.

Pediatrische patiënten

Behandeling met melatonine werd onderzocht in een 4 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek, uitgevoerd onder 105 kinderen tussen de 6 en 12 jaar, met ADHD en chronische insomnia bij het inslapen (van der Heijden KB et al. 2007). Deelnemers kregen melatonine (3 mg bij een lichaamsgewicht < 40 kg [n = 44] of 6 mg bij een gewicht > 40 kg [n = 9]) als tabletten met directe afgifte of placebo

De gemiddelde actigrafische schatting van de tijd tot inslapen verbeterde met $26,9 \pm 47,8$ minuten met melatonine, terwijl er met placebo een vertraging optrad van $10,5 \pm 37,4$ minuten ($p < 0,0001$). Bij 48,8% van de kinderen die melatonine kregen, werd een verkorting van de tijd tot inslapen waargenomen van > 30 minuten, vergeleken met 12,8% met placebo ($p = 0,001$). De gemiddelde totale slaaptijd nam toe met $19,8 \pm 61,9$ minuten met melatonine en nam af met $13,6 \pm 50,6$ minuten met placebo ($p = 0,01$). In de melatoninegroep was een daling in de slaaplatentie te zien vergeleken met de placebogroep ($p = 0,001$) en een stijging in de slaapefficiëntie ($p = 0,01$). De gemiddelde score voor het item 'moeite met inslapen' in het slaaplogboek daalde met $1,2 \pm 1,3$ punten (35,3% t.o.v. baseline) in de melatoninegroep en met $0,1 \pm 0,8$ punten (4,3% t.o.v. baseline) in de placebogroep ($p < 0,0001$).

Er was geen significant effect op gedrag, cognitie en kwaliteit van leven. Er waren geen meldingen van onderbreking of stopzetting door bijwerkingen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De onderstaande farmacokinetische parameters zijn gebaseerd op documentatie voor volwassenen.

Absorptie

De absorptie van orale melatonine is bij volwassenen vrijwel volledig. De biologische beschikbaarheid is 10-35% door uitgebreid 'first-pass'-metabolisme van melatonine. De maximumconcentratie van oraal toegediende melatonine wordt bereikt na 15-90 minuten (mediane $T_{\max} = 52$ min). Gebaseerd op beperkte gegevens met hoge interindividuele variabiliteit, kan voedselinname de blootstelling aan en de maximumconcentratie in plasma van melatonine verhogen, waarschijnlijk niet tot klinisch relevante mate.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van melatonine in vitro is ongeveer 60%. Het gemiddelde distributievolume is 1,2 en 1,8 l/kg (84 en 126 l voor een persoon van 70 kg) voor personen die intraveneuze doses melatonine van respectievelijk 10 mg en 0,5 µg/kg krijgen.

Biotransformatie

Melatonine wordt voornamelijk geëlimineerd door hydroxylering tot 6-hydroxymelatonine in de lever, hoofdzakelijk gemedieerd door CYP1A2 (in mindere mate door CYP1A1). Er treedt kwantitatief minder belangrijke O-demethylering op tot N-acetyl-5-hydroxytryptamine, gemedieerd door CYP2C19. Melatoninemetabolieten worden voornamelijk via de urine uitgescheiden, ~90% als sulfaat- en glucuronideconjugaten van 6-hydroxymelatonine. Minder dan 1% van een melatoninedosis wordt onveranderd uitgescheiden in de urine.

Eliminatie

Melatonine heeft een korte halfwaardetijd ($t_{1/2}$) tussen 30 en 60 minuten. De halfwaardetijd is gemiddeld vergelijkbaar of iets korter bij kinderen dan bij volwassenen.

Geslacht

Na orale toediening van melatonine zijn bij vrouwen hogere blootstelling en maximumconcentraties in plasma gemeld dan bij mannen, waarbij echter een grote variabiliteit in de farmacokinetiek is waargenomen. De halfwaardetijd van melatonine in plasma lijkt niet significant te verschillen bij mannen en vrouwen. Dosisaanpassing voor vrouwen is niet nodig.

Lineariteit

De maximale concentratie van en blootstelling aan melatonine na orale toediening van tabletten neemt evenredig toe met de dosis van 0,25 tot 10 mg.

Bijzondere patiëntpopulaties

Nierinsufficiëntie

Het effect van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van toegediende melatonine is niet onderzocht. Gepubliceerde gegevens laten echter verhoogde endogene melatoninespiegels zien bij patiënten met chronisch nierfalen (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Het effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van toegediende melatonine is niet onderzocht. Gepubliceerde gegevens laten verhoogde endogene melatoninespiegels zien bij patiënten met leverinsufficiëntie. Aangezien melatonine voornamelijk via de lever wordt omgezet, is de blootstelling aan melatonine waarschijnlijk hoger bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Ouderen

In een vergelijkend onderzoek naar de serumspiegels van melatonine met en zonder toediening van exogeen melatonine, werden lagere concentraties gezien bij personen van middelbare leeftijd zonder behandeling, terwijl na behandeling een trend richting hogere concentraties werd waargenomen vergeleken met gezonde jongere volwassenen. Het waargenomen verschil tussen de leeftijdsgroepen

was niet statistisch significant. Voor oudere en jongere volwassenen kan dezelfde dosis melatonine worden geadviseerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Actuele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, algehele toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit lieten geen speciale risico's voor de mens zien.

Bij toxicologisch onderzoek werden effecten alleen waargenomen bij hoge blootstelling/blootstelling significant hoger dan klinische blootstelling. Deze effecten worden daarom niet als klinisch relevant beschouwd.

In de onderzoeken naar reproductietoxiciteit had orale toediening van melatonine aan drachtige vrouwtjesratten geen effecten op de nakomelingen wat betreft foetale overleving, skelet- en orgaanafwijkingen of geboortegewicht. Toediening van melatonine aan muizen aan het begin van hun dracht, veroorzaakte geen duidelijke reproductietoxiciteit. Er is geen veiligheidsonderzoek uitgevoerd bij jonge dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycerol (E422)
Sorbinezuur
Methylparahydroxybenzoesaat (E218).
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water, gezuiverd

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden. Houdbaarheid na eerste opening: 6 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C. Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige glazen fles 30 ml, 100 ml of 150 ml, met een kindveilige witte dop van polypropyleen/polyethyleen met een geïntegreerde spuitadapter (100 ml en 150 ml) of een kindveilige zwarte dop van polyethyleen met teflon afdichting (30 ml). De verpakking bevat naast de fles een doseerspuit. De capaciteit van de spuit is 5 ml met een schaalverdeling van 0,2 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Unimedic Pharma AB
P. O. Box 6216
102 34 Stockholm
Zweden

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

BE663648

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12/12/2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST
datum van de goedkeuring van de tekst: 12/2024