

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Melatonine ACE 1 mg tabletten
Melatonine ACE 3 mg tabletten
Melatonine ACE 5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 mg tabletten: elke tablet bevat 1 mg melatonine.
3 mg tabletten: elke tablet bevat 3 mg melatonine.
5 mg tabletten: elke tablet bevat 5 mg melatonine.

Hulpstof(fen) met bekend effect: Melatonine ACE 3 mg bevat zonnegeel (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Melatonine ACE tabletten zijn rond en hebben een doorsnee van 6 mm.

Melatonine ACE 1 mg is wit en bevat de inscriptie 'MEL 1'.
Melatonine ACE 3 mg is oranje en bevat de inscriptie 'MEL 3'.
Melatonine ACE 5 mg is blauw en bevat de inscriptie 'MEL 5'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Melatonine ACE 1 mg, 3 mg en 5 mg tabletten zijn geïndiceerd voor de kortdurende behandeling van jetlag bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

1 tot 5 mg per dag, in te nemen vlak voor de gewenste slaaptijd gedurende 3 tot 6 dagen, te beginnen op de eerste dag dat het ritme verstoord wordt.

Gebruik Melatonine ACE tabletten zo kort mogelijk in de dosering die de beste verlichting geeft van de symptomen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van melatonine is bij kinderen niet vastgesteld.

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).

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Melatonine ACE bij patiënten met leverstoornissen. Uit de literatuur is echter gebleken dat in patiënten met levercirrose de endogene melatonineconcentratie in het bloedplasma verhoogd kan zijn. Daarom wordt het gebruik van Melatonine ACE tabletten door patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornis afgeraden.

Wijze van toediening

Melatonine ACE tabletten worden oraal toegediend en kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. De tabletten kunnen met water ingenomen worden. Voedsel kan de plasmaconcentraties van melatonine bij mensen verhogen (zie rubriek 5.2). De inname van melatonine met koolhydraatrijke maaltijden kan de bloedglucoseregulatie gedurende enkele uren beïnvloeden. Het wordt aanbevolen om geen voedsel te consumeren in de periode van 2 uur vóór tot 2 uur na inname van Melatonine ACE; idealiter, ten minste 3 uur na een maaltijd door personen met een significant verstoorde glucosetolerantie of diabetes.

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

Tijdens het gebruik van melatonine is incidenteel een toename van epileptische aanvallen gerapporteerd. Patiënten met epilepsie moeten daarom voorzichtig zijn met het gebruik van melatonine.

Endogeen melatonine kan het immuunsysteem stimuleren. In incidentele meldingen wordt verergering van een auto-immuunziekte beschreven bij patiënten die melatonine gebruiken. Het gebruik van Melatonine ACE wordt niet aanbevolen bij patiënten met een auto-immuunziekte.

Melatonine ACE 3 mg tabletten bevatten zonnegeel, die allergische reacties kunnen veroorzaken.

Bepaalde gegevens suggereren dat wanneer melatonine wordt ingenomen vlak vóór of na een koolhydraatrijke maaltijd dit de bloedglucoseregulatie gedurende enkele uren kan verstoren. Melatonine ACE moet ten minste 2 uur vóór of ten minste 2 uur na een maaltijd worden ingenomen; idealiter, ten minste 3 uur na een maaltijd door personen met een significant verstoorde glucosetolerantie of diabetes.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

In het algemeen moet men voorzichtig zijn met middelen die het CYP1A-systeem beïnvloeden. Het melatonine metabolisme wordt voornamelijk door het CYP1A-systeem gemedieerd.

CYP1A2-remmers

CYP1A2-remmers, zoals chinolonen (ciprofloxacine en norfloxacine), kunnen leiden tot verhoogde blootstelling aan melatonine.

CYP1A2-inductoren

CYP1A2-inductoren, zoals carbamazepine, rifampicine, en roken, kunnen de plasmaconcentraties van melatonine verlagen.

Van de volgende stoffen is aangetoond dat zij melatoninewaarden (AUC en/of C_{max}) in het bloed kunnen verhogen:

- Fluvoxamine, en desipramine,
- Cimetidine
- Oxaprotiline
- 5- of 8-methoxypsoralen
- Oestrogenen
- Caffeïne

Farmacodynamische interacties

- Melatonine kan mogelijk het effect van warfarine versterken door verlaging van de protrombine tijd. Een onverwachte verandering in de coagulatie kan voorkomen in patiënten die melatonine supplementen gebruiken.
- Het gebruik van alcohol samen met melatonine wordt afgeraden, omdat hierdoor de effectiviteit van melatonine op de slaap afneemt.
- Melatonine kan de sedatieve effecten van benzodiazepinen en van andere hypnotica versterken.
- Gelijktijdig gebruik van melatonine met nifedipine kan het antihypertensieve effect van nifedipine reduceren.
- Chloorpromazine kan de melatoninewaarden in het bloed verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Melatonine passeert bij mensen de placenta.

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van melatonine bij zwangere vrouwen. Melatonine passeert de placenta. Gegevens uit dierstudies wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten op de zwangerschap of ontwikkeling van het embryo of de foetus (zie rubriek 5.3). Gezien de afwezigheid van klinische gegevens wordt het gebruik van melatonine tijdens zwangerschap afgeraden.

Borstvoeding

Melatonine wordt uitgescheiden in de moedermelk. De behandeling met melatonine van vrouwen die borstvoeding geven wordt afgeraden.

Vruchtbaarheid

Er zijn onvoldoende gegevens over het effect van melatonine op de vruchtbaarheid bij de mens. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft effecten op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Melatonine kan slaperigheid veroorzaken, en daarom invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Melatonine moet daarom in die situaties met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Er zijn geen klinische studies gedaan met Melatonine ACE. Uit studies met kortdurend gebruik van melatonine om jetlag te behandelen, en uit de wetenschappelijke literatuur kan worden afgeleid dat de meest frequent gerapporteerde bijwerkingen hoofdpijn, duizeligheid/desorientatie, en sufheid/slaperigheid zijn. In placebo-gecontroleerde studies naar de veiligheid van melatonine werden deze bijwerkingen echter niet vaker gerapporteerd dan bij controlepersonen die niet met melatonine behandeld werden.

Tabel met bijwerkingen

In wetenschappelijke studies in het publieke domein zijn de vermoedelijke bijwerkingen gerapporteerd zoals opgenomen in de onderstaande tabel. De frequenties van de bijwerkingen kunnen op basis van de beschikbare data niet worden bepaald.

Systeem/orgaan klasse	Bijwerking
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen	Leukopenie, trombocytopenie
Immuunsysteem aandoeningen	Overgevoeligheids-reactie, astma, fixed-drug eruption
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypertriglyceridemie Hyperglykemie, verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Apathie, luiheid, hallucinatie, slaap van slechte kwaliteit Prikkelbaarheid, zenuwachtigheid, rusteloosheid, abnormale dromen, angst,

	nactmerrieveranderde stemming, agressief gedrag, desorientatie, verhoogd libido
Zenuwstelsel aandoeningen	Idiopatische gegeneraliseerde epilepsie, tremor, somnabulisme, hoofdpijn, somnolentie, duizeligheid, syncope, geheugenstoornis, restless legsyndroom, paresthesie
Oogaandoeningen	Gezichtsscherpte gereduceerd, wazig zien, verhoogde traanproductie
Hartaandoeningen	Hartkloppingen
Bloedvat aandoeningen	opvliegers Hypertensie
Maagdarmsstelsel aandoeningen	braken, flatulentie, speeksel-hypersecretie, halitose, gastritis, buikpijn, pijn in de bovenbuik, dyspepsie, orale zweren, droge mond, misselijkheid
Huid- en onderhuid-aandoeningen	tongodeem, gezwollen mondslijmvlies, nagelafwijking, pruritus, huiduitslag, droge huid, pigmentatieaandoening
Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen	arthritis, spierspasmen
Nier- en urineweg-aandoeningen	polyurie, hematurie, glucosurie, proteinurie,, bedplassen
Voortplantings-stelsel- en borst-aandoeningen	galactorroe, priapisme, prostatitis
Algemene aandoeningen en toedienings-plaats-stoornissen	Borstkaspijn, malaise, dorst, het koud hebben, huilen, vermoeidheid, hypothermie, hyperhidrose, bleekheid
Onderzoeken	abnormale bloed-electrolyte waarde, verhoogd gewicht, gewicht verlaagd, ontlastingsanalyse abnormaal, keel-, neus-, ooronderzoek abnormaal
Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinumaandoeningen	Geeuwen, hoesten, dyspneu

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Als een overdosis optreedt, kan duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid en slaperigheid worden verwacht. Er is geen speciale behandeling noodzakelijk.
Toediening van doseringen tot 1 g melatonine per dag gedurende 25-30 dagen zijn gebruikt en beschreven in de literatuur zonder andere klinisch significante bijwerkingen te veroorzaken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Melatonine is een hormoon en antioxidant. Melatonine wordt geproduceerd en uitgescheiden door de pijnappelklier, de productie wordt beïnvloed door licht. 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 dat gedurende de dag aanhoudt. Melatonine is betrokken bij de synchronisatie van het 24-uursritme met de dagelijkse licht-donker-cyclus.

Werkingsmechanisme

Melatonine bindt aan MT1-, MT2- en MT3-receptoren. En deze receptoren (met name MT1 en MT2) zijn betrokken bij de regulering van het slaapritme en van het 24-uursritme in het algemeen. De receptoren bevinden in vele weefsels, met een hoge expressie in de hersenen.

Farmacodynamische effecten

Melatonine is werkzaam in veel fysiologische en biochemische functies. Het heeft o.a. effect op het dag-nacht ritme en de bevordering van slaap. Het specifieke mechanisme van melatonine op de bevordering van slaap is nog niet bekend, maar wordt verondersteld te werken via de remming van het waakzaamheidsmechanisme, de verlaging van de lichaamstemperatuur en het mechanisme betrokken bij de fase-verschuiving van de endogene pace-maker.

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%.

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.

Pediatrie patiënten

De werkzaamheid van melatonine bij jetlag is bij kinderen in de leeftijd van 0-18 jaar niet vastgesteld. Melatonine ACE mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0-18 jaar.

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

De bio-beschikbaarheid van melatonine is erg laag, gemiddeld zo tussen de 3% en 33%, en de individuele variatie is groot. Oraal toegediend melatonine wordt bijna volledig geabsorbeerd, maar het 'first pass'-metabolisme in de lever resulteert in een lage bio-beschikbaarheid. Maximale plasmaspiegels worden na orale inname ongeveer na 15 tot 90 minuten (T_{max}) bereikt. 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.

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 bloedhersenbarrière en de placenta.

Biotransformatie

Melatonine wordt gemetaboliseerd in de lever via het cytochroom-P450-systeem (CYP 1A). De voornaamste metaboliet is 6-hydroxymelatonine die wordt geconjugeerd tot het sulfaat conjugaat 6-sulfatoxymelatonine (~90%) en de glucuronide (~10%). In de urine zijn voornamelijk deze metabolieten terug te vinden

Eliminatie

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2}$) bedraagt ~ 45 minuten (normaalbereik ~ 30-60 minuten) bij gezonde volwassenen, en de klaring tussen de 40 en 90 L/h. 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/non-lineariteit

Dosis-proportionele farmacokinetiek is aangetoond voor orale doseringen tussen de 0.4 en 4 mg.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Een fysiologische dosering van exogeen toegediend melatonine verschuift het circadiane ritme volgens een fase-response curve. Het circadiane ritme vertraagt bij toediening in de ochtend en wordt vervroegd bij toediening in de avond. Bij hogere doseringen wordt het hypnotisch effect van melatonine belangrijker.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

De endogene plasmaconcentratie van melatonine is 's nachts bij ouderen lager dan bij jonge volwassenen. Beperkte data voor melatonine plasma concentraties na inname van melatonine met directe afgifte, wijzen niet op significante verschillen tussen jongere volwassenen en ouderen.

In het algemeen kan de farmacokinetiek van melatonine veranderd zijn in ouderen vanwege leeftijd gerelateerde verandering in klaring in de lever en nier, en veranderingen in lichaamscompositie (vet, water).

Kinderen

De variatie in individuele melatoninewaarden na inname van melatonine in kinderen is net als bij volwassenen groot. Maximale plasma spiegels werden net als bij volwassenen binnen het uur bereikt. De $t_{1/2}$ varieerde van 0.7 tot 1.3 uur (ca. 45 tot 80 minuten). De klaring na intraveneuze toediening was ongeveer 2 L/h/kg en het distributievolume ongeveer 2 L/kg (leeftijd: 3 tot ongeveer 12 jaar).

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

Er zijn geen gegevens bekend omtrent de renale klaring van melatonine in patiënten met nierinsufficiëntie. 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, acute toxiciteit, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

In dierenstudies is een effect gezien op spermatogenese bij doseringen die langduriger en hoger zijn dan humane doseringen. De klinische relevantie hiervan is niet bekend. Verder werden effecten bij niet-klinische onderzoeken 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.

Vertraagde seksuele rijping kwam voor bij mannelijke en vrouwelijke nakomelingen van ratten en hamsters 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 hamsters seizoensbroeders zijn, zijn de implicaties van deze bevinden voor mensen onzeker.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (PH102) (E460), natriumzetmeel-glycolaat, siliciumdioxide (E551), magnesiumstearaat (E470b), zonnegeel (E110) en indigo karmijn (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Melatonine ACE 1 mg tabletten: 24 maanden.

Melatonine ACE 3 mg tabletten: 24 maanden.

Melatonine ACE 5 mg tabletten: 24 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Melatonine ACE 1 mg, 3 mg en 5 mg tabletten zijn verkrijgbaar in transparante PVC-PE-PVdC aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootte:

Blisterverpakking: 30 tabletten, 3 doordrukstrips van 10 tabletten per strip

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

ACE Pharmaceuticals BV
Schepenveld 41
3891 ZK Zeewolde
036-5227201

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

Melatonine ACE 1 mg tabletten, RVG 126909
Melatonine ACE 3 mg tabletten, RVG 126910
Melatonine ACE 5 mg tabletten, RVG 126911

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 juni 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST