

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Voquily 1 mg/ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 1 ml drank bevat 1 mg melatonine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Sorbitol: 140 mg per dosis van 1 ml.

Propyleenglycol: 150 mg per dosis van 1 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank.

Heldere, kleurloze tot gelige drank met kenmerkende aardbeiengeur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voquily is geïndiceerd voor slapeloosheid bij het in slaap vallen bij kinderen en jongeren van 6-17 jaar met attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), wanneer slaaphygiënische maatregelen onvoldoende zijn gebleken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Slapeloosheid bij het in slaap vallen bij kinderen en jongeren van 6-17 jaar met ADHD

De aanbevolen aanvangsdosis is 1-2 mg (1-2 ml), 30-60 minuten voor het slapengaan. De dosis kan individueel worden aangepast tot maximaal 5 mg per dag, ongeacht de leeftijd van het kind. De laagste werkzame dosis moet zo kort mogelijk worden ingenomen.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over behandeling tot 3 jaar lang. Na ten minste 3 maanden behandeling dient de arts het effect van de behandeling te evalueren en te overwegen de behandeling stop te zetten, indien geen klinisch relevant effect van de behandeling wordt waargenomen. De patiënt moet regelmatig (ten minste om de 6 maanden) worden gecontroleerd om na te gaan of Voquily nog de meest geschikte behandeling is. Tijdens de behandeling moeten er regelmatig, ten minste eenmaal per jaar, pogingen worden gedaan om de behandeling stop te zetten, vooral als het effect ervan niet zeker is.

Als er tijdens de behandeling met ADHD-geneesmiddelen slapeloosheid voorkomt, moet een dosisaanpassing of wijziging in de ADHD-geneesmiddelen worden overwogen.

Kinderen jonger dan 6 jaar met ADHD

De veiligheid en werkzaamheid van Voquily bij kinderen van 0 tot 6 jaar zijn niet vastgesteld.

Andere populaties

Nierfunctiestoornis

Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van Voquily bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Voorzichtigheid is geboden als melatonine wordt toegediend aan patiënten met een nierfunctiestoornis. Voquily wordt niet aanbevolen voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen ervaring met het gebruik van Voquily bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Uit beperkte gegevens blijkt dat de plasmaklaring van melatonine bij patiënten met levercirrose aanzienlijk verminderd is. Voquily wordt niet aanbevolen voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Verminderde glucosetolerantie

De inname van melatonine met koolhydraatrijke maaltijden kan de bloedglucoseregulatie gedurende enkele uren aantasten (zie rubriek 4.4).

Ouderen

De blootstellingsniveaus aan melatonine na orale toediening bij jongvolwassenen en enigszins oudere volwassenen zijn vergelijkbaar. Het is niet duidelijk of beduidend oudere mensen in het bijzonder gevoelig zijn voor exogeen melatonine. Daarom is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van deze leeftijdsgroep en wordt individuele dosering aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Voquily is alleen voor oraal gebruik.

Voquily dient te worden ingenomen met een glas water.

Voeding kan de plasmaconcentraties van melatonine sneller doen verhogen. Het wordt aanbevolen om Voquily op een lege maag in te nemen en om 1 uur vóór en 1 uur na de inname van Voquily niets te eten (zie rubriek 5.2).

Er worden een geïmproviseerde doseerspuit voor orale toediening van 10 ml met tussenliggende graduaties van 0,5 ml en een indruk-flesadapter (PIBA) bij het geneesmiddel geleverd.

1. Open de fles en plaats bij het eerste gebruik de flesadapter in de flessenhals.
2. Breng de doseerspuit in de flesadapter, draai de fles ondersteboven en zuig de vereiste hoeveelheid vloeistof uit de fles.
3. Draai de fles weer rechtop en verwijder de doseerspuit uit de fles.
4. Dien de inhoud van de doseerspuit toe in de mond.
5. Spoel de doseerspuit af en schroef de dop weer op de fles (de flesadapter blijft in de fles).

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

Bij de behandeling van slapeloosheid bij kinderen en jongeren moet melatonine alleen worden toegediend nadat andere behandelbare oorzaken van slapeloosheid werden uitgesloten door middel van passend, gespecialiseerd onderzoek en nadat andere niet-farmacologische maatregelen onvoldoende zijn gebleken.

Melatonine kan sufheid veroorzaken. Bij het gebruik van Voquily 1 mg/ml drank is voorzichtigheid

geboden als de effecten van sufheid een risico voor de veiligheid van de patiënt kunnen opleveren (zie rubriek 4.7).

Epilepsie

Er is gemeld dat melatonine de frequentie van aanvallen zowel heeft verhoogd als verlaagd bij patiënten die aanvallen ondervinden (bv. epileptische patiënten). Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van melatonine aan patiënten met epilepsie en/of met meerdere neurologische stoornissen en/of met gelijktijdige geneesmiddelen die de frequentie van aanvallen kunnen verhogen.

Auto-immuunziekten

In incidentele meldingen werd verergering van een auto-immuunziekte beschreven bij patiënten die melatonine innamen. Er is zijn geen gegevens over het gebruik van Voquily bij patiënten met auto-immuunziekten. Voquily wordt niet aanbevolen voor patiënten met auto-immuunziekten.

Verminderde glucosetolerantie

Uit beperkte gegevens blijkt dat het innemen van melatonine kort voor of na het eten van koolhydraatrijke maaltijden de bloedglucoseregulatie enkele uren lang kan aantasten. Voquily moet ten minste 2 uur vóór en ten minste 2 uur na maaltijden worden ingenomen; idealiter ten minste 3 uur na maaltijden bij patiënten met aanzienlijk verminderde glucosetolerantie of diabetes.

Nier-/leverfunctiestoornis

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid van melatonine bij patiënten met een nierfunctiestoornis of een leverfunctiestoornis. Voquily wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of leverfunctiestoornis.

Voquily bevat sorbitol en propyleenglycol:

Dit geneesmiddel bevat 140 mg sorbitol per ml. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie (HFI) dienen dit geneesmiddel niet in te nemen. Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en de inname van sorbitol (of fructose) via de voeding.

Sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van andere geneesmiddelen voor oraal gebruik die gelijktijdig worden toegediend.

Dit geneesmiddel bevat 150 mg propyleenglycol per ml.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Melatonine wordt vooral gemetaboliseerd door de hepatische cytochroom-P450-CYP1A-enzymen, voornamelijk CYP1A2. Daarom zijn interacties tussen melatonine en andere werkzame stoffen ten gevolge van hun effect op CYP1A-enzymen mogelijk.

CYP1A2-remmers

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die met fluvoxamine worden behandeld, aangezien dit middel de melatonineconcentraties verhoogt (een zeventien keer hogere AUC en een twaalf keer hogere maximale serumconcentratie C_{max}) doordat fluvoxamine het metabolisme van melatonine remt via CYP1A2 en CYP2C19. Deze combinatie moet worden vermeden.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die 5- of 8-methoxypsoralen innemen (5- of 8-MOP), aangezien dit middel de melatonineconcentraties verhoogt door het metabolisme ervan te remmen.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die cimetidine innemen, aangezien dit middel de plasmaconcentraties van melatonine verhoogt door remming van het metabolisme van melatonine via CYP1A2.

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die oestrogeenbehandeling krijgen (bv. in de vorm van anticonceptiva of hormonale substitutietherapie), aangezien oestrogenen de melatonineconcentratie verhogen door het metabolisme ervan te remmen, voornamelijk via de remming van CYP1A2.
- CYP1A2-remmers (zoals chinolonen) kunnen systemische melatonineconcentraties verhogen.
- Cafeïne wordt net als melatonine via CYP1A2 gemetaboliseerd. Er is aangetoond dat cafeïne de serumconcentraties van oraal toegediende melatonine verhoogt.

CYP1A2-inductoren

- CYP1A2-inductoren (zoals carbamazepine en rifampicine) kunnen de plasmaconcentraties van melatonine verlagen.
- Het roken van sigaretten kan de melatonineconcentraties verlagen door de inductie van CYP1A2.

Farmacodynamische interacties

Benzodiazepine-achtige hypnotica

Melatonine kan de sedatieve effecten van benzodiazepinen (bv. midazolam, temazepam) en hypnotica die tot de niet-benzodiazepinen behoren (bv. zaleplon, zolpidem, zopiclon), versterken. In een onderzoek naar de behandeling van jetlag leidde de combinatie van melatonine en zolpidem vaker tot slaperigheid in de ochtend, misselijkheid en verwardheid, meer concentratie-, geheugen- en coördinatieproblemen, en minder activiteit tijdens het eerste uur na het opstaan, in vergelijking met zolpidem alleen. Het gebruik van melatonine in combinatie met deze geneesmiddelen wordt niet aanbevolen.

Nifedipine

Melatonine kan het bloeddrukverlagende effect van nifedipine verkleinen. Voorzichtigheid is dus geboden bij deze combinatie en een dosisaanpassing van nifedipine is mogelijk nodig.

Warfarine

Melatonine kan de bloedverdunnende werking van warfarine versterken. Door de combinatie van warfarine of andere vitamine K-antagonisten met melatonine is mogelijk een dosisaanpassing van de bloedverdunnende geneesmiddelen nodig. Deze combinatie moet dus worden vermeden.

Thioridazine/imipramine

Melatonine kan het gevoel van sufheid versterken en het vermogen om taken uit te voeren beperken wanneer het samen met thioridazine of imipramine wordt toegediend.

Alcohol

Alcohol is een verdovend middel en kan lichamelijke en mentale functies beïnvloeden. Patiënten kunnen mogelijk een versterkt gevoel van sufheid ondervinden wanneer alcohol gelijktijdig met melatonine wordt gebruikt.

Bètablokkers

Bètablokkers kunnen endogeen melatonine onderdrukken, maar de klinische relevantie hiervan is bij de toediening van exogeen melatonine niet bekend.

NSAID's

Sommige NSAID's, zoals aspirine en ibuprofen, kunnen de endogene uitscheiding van melatonine verminderen, maar de klinische relevantie hiervan is bij de toediening van exogeen melatonine niet bekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkt aantal gegevens over het gebruik van melatonine bij zwangere vrouwen. Exogeen melatonine passeert de menselijke placenta gemakkelijk.

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat reproductietoxiciteit betreft (zie rubriek 5.3).

Voquily wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Endogeen melatonine wordt uitgescheiden in menselijke moedermelk.

Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat exogeen melatonine/metabolieten in melk wordt/worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Een risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Voquily mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Hoge doses melatonine beperkten de vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke dieren. De relevantie van deze gegevens voor de menselijke vruchtbaarheid is niet bekend.

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

Melatonine heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Melatonine kan sufheid veroorzaken en kan de alertheid enkele uren lang beperken. Daarom wordt het gebruik van Voquily niet aanbevolen vóór het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Sufheid/slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid/desoriëntatie en misselijkheid zijn de meest gemelde bijwerkingen wanneer gebruikelijke klinische doses melatonine gedurende een paar dagen tot een paar weken door gezonde mensen en patiënten werden ingenomen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen van melatonine in het algemeen werden gemeld bij klinische onderzoeken of via spontane meldingen. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

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

Infecties en infestaties				herpes zoster	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				leukopenie, trombocytopenie	
Immuunsysteemaandoeningen					Overgevoeligheidsreactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				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	
Zenuwstelselaandoeningen		hoofdpijn, somnolentie (slaperigheid)	migraine, lethargie, psychomotorische hyperactiviteit, duizeligheid	syncope (flauwvallen), geheugenstoornis, aandachtsstoornis, dromerige toestand, rusteloze benen-syndroom, slechte slaapkwaliteit, paresthesie	sufheid, verdoving
Oogaandoeningen				Verminderde gezichtsscherpte, wazig zien, verhoogde traanvochtproductie	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				Positieduizeligheid, draaiduizeligheid	
Hartaandoeningen				angina pectoris, hartkloppingen	
Bloedvataandoeningen			hypertensie	opvliegers	

Maagdarmstelselaandoeningen			buikpijn, pijn in de bovenbuik, dyspepsie, mondulcera, droge mond, misselijkheid	gastro-oesofageale refluxziekte, maagdarmstoornis, blaarvorming van het mondslijmvlies, tongulceratie, maagdarmklachten, braken, abnormale darmgeluiden, winderigheid, hypersecretie speekselklieren, halitose, buikklasten, maagstoornis, maagontsteking	
Lever- en galaandoeningen			Hyperbilirubinemie		
Huid- en onderhuidaandoeningen			dermatitis, nachtzweeten, pruritus, huiduitslag, gegeneraliseerde pruritus, droge huid	eczeem, erytheem, dermatitis van de hand, psoriasis, gegeneraliseerde huiduitslag, pruritische huiduitslag, nagelstoornis	angio-oedeem, tongoedeem, oedeem van de mond
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			pijn in de ledematen	Gewrichtsontsteking, spierspasmen, nekpijn, nachtelijke krampen	
Nier- en urinewegaandoeningen			glucosurie, proteïnurie	polyurie, hematurie, nocturie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			menopauzale symptomen	priapisme, prostaatontsteking	galactorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			asthenie, pijn op de borst	fatigue (vermoeidheid), pijn, dorst	
Laboratorium- en andere onderzoeken			afwijkende leverfunctietest, gewichtstoename	verhoogde leverenzymwaarden, afwijkende elektrolytenwaarden in het bloed, afwijkende laboratoriumtes	

				ts	
--	--	--	--	----	--

Pediatriische patiënten

Bij pediatriische patiënten werd een lage frequentie van doorgaans lichte bijwerkingen gemeld. Er was geen significant verschil tussen het aantal bijwerkingen bij kinderen die een placebo kregen en kinderen die melatonine kregen. De meest voorkomende bijwerkingen waren hoofdpijn, hyperactiviteit, duizeligheid en buikpijn. Er werden 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De meest gemelde tekenen en symptomen van een overdosis van orale melatonine zijn sufheid, hoofdpijn, duizeligheid en misselijkheid.

De inname van dagelijkse doses melatonine tot 300 mg veroorzaakte geen klinisch significante bijwerkingen.

Opvliegers, buikkrampen, diarree, hoofdpijn en scotomen werden gemeld na inname van extreem hoge doses melatonine (3000–6600 mg) gedurende een paar weken.

Er moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen. Een maagspoeling en toediening van actieve 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: Melatonine, **ATC-code:** N05CH01

Melatonine is een hormoon en antioxidant. Melatonine, dat door de pijnappelklier wordt geproduceerd, speelt een rol bij het synchroniseren van het dag-/nachtritme aan de licht-/donkeracyclus. De melatoninesecretie/plasmaconcentratie van melatonine neemt kort na het invallen van de duisternis toe, met een piek rond 02:00-04:00 uur 's nachts, en neemt dan weer af tot aan het nadir bij zonsopgang. De pieksecretie van melatonine staat bijna lijnrecht tegenover de piek van de daglichtsterkte, en daglicht is de primaire stimulus om het dag-/nachtritme van de melatoninesecretie aan te houden.

Werkingsmechanisme

Van het farmacologische werkingsmechanisme in melatonine wordt aangenomen dat het gebaseerd is op de interactie ervan met MT1-, MT2- en MT3-receptoren, omdat deze receptoren (voornamelijk MT1 en MT2) een rol spelen bij de regulatie van het slaapritme en het dag-/nachtritme in het algemeen.

Farmacodynamische effecten

Melatonine heeft een slaapopwekkend/verdovend effect en verhoogt de slaapneiging. Als melatonine eerder of later dan de nachtelijke piek van melatoninesecretie wordt toegediend, kan dit het dag-/nachtritme van de melatoninesecretie respectievelijk vervroegen of uitstellen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Pediatrische patiënten met ADHD en slaapstoornissen

Behandeling met melatonine werd onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van vier weken bij 105 kinderen van 6 tot 12 jaar met ADHD en chronische slapeloosheid bij het in slaap vallen, die geen opwekkende middelen gebruikten (van der Heijden KB et al., 2007). De deelnemers kregen melatonine (3 mg indien lichaamsgewicht <40 kg [n = 44]; of 6 mg indien lichaamsgewicht >40 kg [n = 9]) in tabletten met snelle afgifte of placebo.

De gemiddelde actigrafische inschatting van het inslapen vervroegde met $26,9 \pm 47,8$ minuten met melatonine, terwijl er een vertraging was van $10,5 \pm 37,4$ minuten met placebo ($p < 0,0001$). 48,8% van de kinderen die melatonine kregen, vertoonde een vervroegd inslapen van >30 minuten, in vergelijking met 12,8% met placebo ($p = 0,001$). Er was een stijging van $19,8 \pm 61,9$ minuten in de gemiddelde totale slaaptijd met melatonine, en een daling van $13,6 \pm 50,6$ minuten met placebo ($p = 0,01$). In vergelijking met placebo vertoonde de melatoninegroep een daling in de slaaplatentie ($p = 0,001$) en een stijging in de slaapefficiëntie ($p = 0,01$). De gemiddelde score van het item 'moeite met inslapen' in het slaaplogboek daalde met $1,2 \pm 1,3$ punten (35,3% van de baseline) met melatonine en met $0,1 \pm 0,8$ punten (4,3% van de baseline) met placebo ($p < 0,0001$).

Er was geen aanzienlijk effect op gedrag, cognitie en levenskwaliteit.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Melatonine is een kleine, amfifiele molecule (molecuulmassa 232 g/mol) die actief is in haar oorspronkelijke vorm. Melatonine wordt in het menselijk lichaam gesynthetiseerd van tryptofaan via serotonine. Er worden kleine hoeveelheden verkregen uit voeding. De gegevens die hieronder zijn samengevat, komen uit onderzoeken die doorgaans werden uitgevoerd met gezonde mannen en vrouwen, voornamelijk jongvolwassenen en mensen van middelbare leeftijd.

Absorptie

Oraal toegediende melatonine wordt bijna volledig geabsorbeerd. De orale biologische beschikbaarheid is 10-35%, door het first-pass-metabolisme van melatonine. De plasma T_{max} is ~ 20 minuten. Een dosis van 3 mg melatonine met directe afgifte verhoogt de melatonineconcentratie in plasma C_{max} tot ~ 8700 pg/ml, wat ~60 maal de nachtelijke (endogeen) melatonineconcentratie in plasma C_{max} bij jongvolwassenen is en ~170 maal bij oudere proefpersonen, hoewel zowel endogeen als exogeen C_{max} aanzienlijke variatie tussen de proefpersonen vertonen.

Er zijn beperkte gegevens over het effect van voedselinname op of rond het moment van inname van melatonine op de farmacokinetiek ervan, hoewel ze er wel op wijzen dat gelijktijdige voedselinname de biologische beschikbaarheid bijna kan verdubbelen. Voeding lijkt een beperkt effect te hebben op T_{max} voor melatonine met directe afgifte. Dit heeft naar verwachting geen invloed op de werkzaamheid of veiligheid van melatonine, maar er wordt aanbevolen om ongeveer één uur voor en één uur na de inname van melatonine niets te eten.

Distributie

De eiwitbinding van melatonine is ongeveer 50-60%. Melatonine wordt voornamelijk gebonden aan albumine, maar ook aan alfa-1-zuur-glycoproteïne. Binding aan andere plasma-eiwitten is beperkt. Melatonine verspreidt zich snel vanuit het plasma in en uit de meeste weefsels en organen, en passeert gemakkelijk de bloed-hersenbarrière. Melatonine passeert de placenta gemakkelijk. De melatonineconcentratie in navelstrengbloed van voldragen baby's komt nauw overeen met die van hun moeder na de inname van een dosis van 3 mg.

Biotransformatie

Melatonine wordt voornamelijk door de lever gemetaboliseerd. Uit experimentele gegevens blijkt dat de cytochroom-P450-enzymen CYP1A en CYP1A2 vooral verantwoordelijk zijn voor het melatoninemetabolisme, en dat CYP2C19 minder belangrijk is. Melatonine wordt voornamelijk gemetaboliseerd tot 6-hydroxymelatonine (vormt ~ 80–90% van de melatoninemetabolieten die in de urine worden teruggevonden). N-acetyl-serotonine blijkt de voornaamste minder belangrijke metaboliet te zijn (die ~ 10% van de melatoninemetabolieten vormt, die in de urine worden teruggevonden). Metabolisme van melatonine gaat zeer snel, en de plasmaconcentratie van 6-hydroxymelatonine stijgt binnen enkele minuten nadat exogeen melatonine in de systemische circulatie is terechtgekomen. 6-hydroxymelatonine ondergaat sulfaatconjugatie (~ 70%) en glucuronideconjugatie (~ 30%) vóór de uitscheiding.

Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd ($T_{1/2}$) is ~ 45 minuten (normaal bereik ~ 30–60 minuten) bij gezonde volwassenen. De halfwaardetijd is, gemiddeld gezien, vergelijkbaar of iets korter bij kinderen in vergelijking met volwassenen. Melatoninemetabolieten worden voornamelijk geëlimineerd via de urine, ~ 90% als sulfaat en glucuronideconjugaties van 6-hydroxymelatonine. Minder dan ~ 1% van een dosis melatonine wordt onveranderd in urine uitgescheiden.

Lineariteit

De melatonineconcentratie in plasma C_{max} en AUC stijgen op een recht evenredige, lineaire manier voor orale doses van melatonine met directe afgifte van 1-10 mg, terwijl T_{max} en plasma $T_{1/2}$ constant blijven.

Geslacht

Uit beperkte gegevens blijkt dat er een verhoging mogelijk is in C_{max} bij oudere vrouwen in vergelijking met mannen. Er werd bovendien een hoge variabiliteit waargenomen in C_{max} tussen verschillende leden van hetzelfde geslacht. Er werden echter geen farmacokinetische verschillen tussen mannen en vrouwen gevonden, ondanks verschillen in de bloedconcentraties. Er is geen dosisaanpassing nodig voor vrouwen.

Bijzondere populaties

Ouderen

De nachtelijke plasmaconcentratie van endogeen melatonine is lager bij ouderen in vergelijking met jongvolwassenen. Uit beperkte gegevens voor T_{max} , C_{max} , halfwaardetijd ($T_{1/2}$), en AUC van plasma na de inname van melatonine met directe afgifte blijken er in het algemeen geen significante verschillen te zijn tussen jongere volwassenen en ouderen, hoewel het bereik van waarden (individuele variatie) voor iedere parameter bij ouderen hoger blijkt te liggen.

Leverfunctiestoornis

Uit beperkte gegevens blijkt dat de bloedconcentratie van endogeen melatonine overdag duidelijk hoger ligt bij patiënten met levercirrose, waarschijnlijk ten gevolge van een verlaagde melatonineklaring (metabolisme). De serum $T_{1/2}$ voor exogeen melatonine bij patiënten met cirrose lag dubbel zo hoog als die in een controlegroep in een klein onderzoek. Aangezien de lever de voornaamste plaats voor het metabolisme van melatonine is, zal een leverfunctiestoornis naar verwachting leiden tot een verhoogde blootstelling aan exogeen melatonine.

Nierfunctiestoornis

Aangezien melatonine hoofdzakelijk in de vorm van metabolieten in urine wordt uitgescheiden, zullen de plasmaconcentraties van melatoninemetabolieten naar verwachting stijgen bij patiënten met een gevorderde nierfunctiestoornis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

De gegevens over reproductieve toxicologie zijn beperkt.

Onderzoek naar de ontwikkeling van embryo's/foetussen van ratten en konijnen wees niet op directe of indirecte schadelijke effecten op het gebied van zwangerschap, foetale levensvatbaarheid en lichaamsgewicht, of gevallen van foetale misvormingen/afwijkingen.

Uit resultaten van onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten blijkt dat de toediening van melatonine invloed heeft op de hormoonspiegel en geslachtsrijpheid van het nageslacht.

Uit dieronderzoek blijkt dat melatonine via de placenta wordt overgedragen aan de foetus.

Er is geen veiligheidsonderzoek op jonge dieren uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol (E1520)
Vloeibaar (niet-kristalliserend) sorbitol (E420)
Sucralose (E955)
Aardbeiensmaakstof (incl. propyleenglycol (E1520))
Zoutzuur (voor pH-aanpassing) (E507)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.
Na eerste opening: binnen 6 maanden gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na de eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige glazen flesjes met 60 ml of 150 ml drank, afgesloten met een moeilijk door kinderen te openen, verzegelde schroefdop van HDPE met LDPE-folie. Een geïndoseerde LDPE-doseerspuit voor orale toediening van 10 ml met tussenliggende graduaties van 0,5 ml en een LDPE-indruk-flesadapter zijn inbegrepen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Clinigen Healthcare B.V.
Schiphol Boulevard 359
WTC Luchthaven Schiphol,
Toren D, 11^{de} verdieping
1118BJ Schiphol
Nederland

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

RVG 128051

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 september 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.1, 4.2, 4.8 en 5.1: 02 februari 2024