

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Melatonine Aspire 1 mg/ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml drank bevat 1 mg melatonine.

Hulpstof met bekend effect:

1 ml drank bevat 1 mg methylparahydroxybenzoaat (E218), zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank.

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Melatonine Aspire is geïndiceerd voor:

- Kortdurende behandeling van jetlag bij volwassenen.
- Slapeloosheid (insomnie) bij het inslapen bij kinderen en adolescenten van 6-17 jaar met aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis (ADHD), wanneer gezonde slaaproutines niet voldoende hebben geholpen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Kortdurende behandeling van jetlag bij volwassenen

De standaarddosering is 1-5 mg (1-5 ml) per dag gedurende maximaal 5 dagen. De dosering die de symptomen voldoende verlicht, moet gedurende de kortst mogelijke periode ingenomen worden.

De eerste dosering moet bij aankomst op de plaats van bestemming worden ingenomen op de gebruikelijke bedtijd.

Dit middel mag niet voor 20:00 uur of na 04:00 uur op de plaats van bestemming worden ingenomen, omdat de kans bestaat dat een incorrect getimede inname van melatonine geen of een nadelig effect heeft op de hersynchronisatie na een jetlag.

Slapeloosheid bij kinderen en adolescenten van 6-17 jaar met aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis

De behandeling moet worden gestart door artsen met ervaring in ADHD en/of pediatrie slaapgeneeskunde.

De aanbevolen aanvangsdosis is 1-2 mg (1-2 ml), 30-60 minuten voor het slapen gaan.

De dosis melatonine moet individueel worden aangepast door de dosis elke week met 1 mg (1 ml) te verhogen totdat een effectief resultaat is bereikt, tot een maximum van 5 mg per dag, ongeacht de leeftijd. De laagste effectieve dosis dient te worden nagestreefd en deze moet gedurende de kortst mogelijke periode worden ingenomen.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor een behandelduur tot 3 maanden en er zijn zeer beperkte gegevens over een langere behandelduur. De arts moet in elk geval regelmatig de effectiviteit van de behandeling beoordelen en overwegen om de behandeling stop te zetten als er geen klinisch significant behandelingseffect is bereikt. De patiënt moet regelmatig worden gecontroleerd om te beoordelen of Melatonine Aspire nog steeds de meest geschikte behandeling is.

Gedurende de behandeling, met name als de effectiviteit van de behandeling onduidelijk is, moeten er regelmatig pogingen worden gedaan om de behandeling stop te zetten.

Als slapeloosheid optreedt tijdens de behandeling met ADHD-medicatie, moet dosisaanpassing of een wijziging in de ADHD-medicatie worden overwogen.

Kinderen

De veiligheid en werkzaamheid van Melatonine Aspire bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld voor de indicatie jetlag.

De veiligheid en werkzaamheid van Melatonine Aspire bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 6 jaar met ADHD zijn niet vastgesteld.

Ouderen

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

Nierinsufficiëntie

Het effect van enige mate van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van melatonine is niet onderzocht. Gepubliceerde gegevens tonen verhoogde endogene melatoninespiegels aan bij patiënten met chronisch nierfalen. Er moet dan ook voorzichtigheid worden betracht bij het gebruik van melatonine bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen bekende onderzoeken over het gebruik van melatonine bij patiënten met leverinsufficiëntie. Gepubliceerde gegevens tonen sterk verhoogde endogene melatoninespiegels aan bij patiënten met leverinsufficiëntie. Dit middel wordt niet aanbevolen voor patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Melatonine Aspire is uitsluitend bedoeld voor oraal gebruik. Het product wordt geleverd met een orale spuit van 10 ml met een schaalverdeling van 0,5 ml en een 'indruk'-flesadapter (PIBA).

1. Open de fles en plaats bij het eerste gebruik de 'indruk'-flesadapter (PIBA) op zijn plaats.
2. Steek de spuit in de PIBA en trek het benodigde volume op uit de omgekeerde fles.
3. Verwijder de gevulde spuit uit de rechtopstaande fles.
4. Dien de inhoud van de spuit langzaam toe in de mond en slik het middel door.

5. Spoel de spuit af en plaats de dop terug op de fles (de PIBA blijft op zijn plaats).

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

Slaperigheid

Melatonine kan slaperigheid veroorzaken. Om deze reden moet het middel met voorzichtigheid worden gebruikt indien het waarschijnlijk is dat de slaperigheid een risico voor de veiligheid van de patiënt met zich meebrengt.

Epilepsie

Er moet voorzichtigheid worden betracht bij gebruik bij personen met epilepsie, aangezien is gemeld dat melatonine de frequentie van epileptische aanvallen zowel kan verhogen als verlagen.

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

Diabetes

Er zijn beperkte gegevens die erop wijzen dat melatonine, wanneer het vlak voor of na het eten van een koolhydraatrijke maaltijd wordt ingenomen, de bloedglucoseregulatie gedurende enkele uren kan verstoren. Melatonine Aspire moet ten minste 2 uur vóór of ten minste 2 uur na een maaltijd worden ingenomen; bij voorkeur ten minste 3 uur na de maaltijd voor personen met een sterk verminderde glucose-tolerantie of diabetes.

Dit geneesmiddel bevat methylparahydroxybenzoesaat.

Dit kan een allergische reactie (mogelijk vertraagd) veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Farmacokinetische interacties

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

CYP1A2-remmers

- Fluvoxamine is een krachtige remmer van CYP1A2 en in mindere mate van CYP2C. Van fluvoxamine is aangetoond dat het de serumconcentratie van oraal toegediende melatonine verhoogt (17-voudige verhoging van AUC en 12-voudige verhoging van C_{max}). Deze combinatie moet worden vermeden.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die 5- of 8-methoxypsoraleen (5 of 8-MOP) gebruiken, aangezien dit middel de melatoninespiegels verhoogt door het remmen van het metabolisme ervan.

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die cimetidine gebruiken, aangezien dit middel de plasmaspiegels van melatonine verhoogt door het remmen van het metabolisme ervan door CYP2D.
- Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten die oestrogeentherapie krijgen (bijv. in de vorm van anticonceptiva of hormonale substitutietherapie), aangezien oestrogenen de melatoninespiegels 4 tot 5 keer verhogen door het remmen van het metabolisme ervan, met name via remming van CYP1A2.
- CYP1A2-remmers (zoals chinolonen) kunnen de systemische melatoninespiegels verhogen.
- Cafeïne is een substraat voor CYP1A2. Van cafeïne is aangetoond dat het de serumconcentratie van oraal toegediende melatonine verhoogt (2,2-voudige verhoging van AUC en 2,4-voudige verhoging van Cmax).

CYP1A2-inductoren

- CYP1A2-inductoren (zoals carbamazepine, fenytoïne en rifampicine) kunnen de plasmaconcentraties van melatonine verlagen door een verhoging van het metabolisme van melatonine. Een dosisaanpassing kan nodig zijn..
- Roken kan de melatoninespiegels verlagen door inductie van CYP1A2. 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 onthouding van roken (2,9-voudig lagere AUC).

Farmacodynamische interacties

Adrenerge agonisten/antagonisten, opiaatagonisten/-antagonisten, antidepressiva, prostaglandineremmers, tryptofaan en alcohol beïnvloeden de endogene secretie van melatonine in de epifyse, maar beïnvloeden het metabolisme van melatonine niet. Het is niet bekend of deze interacties van klinisch belang zijn.

Alcohol

Alcohol mag niet gelijktijdig met melatonine worden gebruikt, omdat dit het effect van melatonine op de slaap kan verminderen (zie rubriek 4.2).

Nifedipine

Melatonine kan het bloeddrukverlagende effect van nifedipine verminderen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij deze combinatie en kan een dosisaanpassing van nifedipine nodig zijn. Omdat het niet bekend is of dit een klasse-effect is, moet voorzichtigheid worden betracht bij het combineren van melatonine met andere calciumantagonisten.

Warfarine

In casusrapporten is gemeld dat gelijktijdig gebruik van melatonine en vitamine K-antagonisten zoals warfarine kan leiden tot zowel verhoogde als verlaagde protrombineniveaus, en een onderzoek heeft verlaagde niveaus van factor VIII:C en fibrinogeen aangetoond. De combinatie van warfarine en andere vitamine K-antagonisten met melatonine kan een dosisaanpassing van de anticoagulantia vereisen en moet worden vermeden.

Benzodiazepine-gerelateerde hypnotica

Melatonine kan de sederende werking van benzodiazepine- en niet-benzodiazepine hypnotica zoals zaleplon, zolpidem en zopiclon versterken. In een klinisch onderzoek werd duidelijk

bewijs gevonden van een tijdelijke farmacodynamische interactie tussen een melatoninetablet met verlengde afgifte en zolpidem, één uur na gelijktijdig gebruik. Gelijktijdige toediening leidde tot een verhoogde afname van concentratie, geheugen en coördinatie in vergelijking met zolpidem alleen.

NSAID's

Prostaglandinesynthetaseremmers (NSAID's) zoals acetylsalicylzuur en ibuprofen, ingenomen in de avond, kunnen de endogene melatoninespiegels onderdrukken. Indien mogelijk dient het gebruik van NSAID's in de avond te worden vermeden.

Bètablokkers

Bètablokkers kunnen de endogene melatonine onderdrukken en moeten daarom 's ochtends worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

Endogene melatonine wordt aangetroffen in de borsten bij mensen, zodat aangenomen kan worden dat exogene melatonine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Melatonine Aspire mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens over de effecten van melatonine op de vruchtbaarheid. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft de effecten op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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 gedurende enkele uren sufheid veroorzaken en de alertheid verminderen, daarom wordt het gebruik van dit geneesmiddel niet aanbevolen voorafgaand aan het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Melatonine veroorzaakt weinig tot geen ernstige bijwerkingen op korte termijn, tot drie maanden.

Slaperigheid/sufheid, hoofdpijn en duizeligheid/desoriëntatie zijn de meest gemelde bijwerkingen wanneer melatonine gedurende een korte periode wordt ingenomen ter behandeling van jetlag. Slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid en misselijkheid zijn ook de bijwerkingen die het vaakst worden gemeld wanneer gangbare klinische doses melatonine gedurende een periode van enkele dagen tot enkele weken zijn ingenomen door gezonde personen en patiënten.

Er is beperkte documentatie over de langetermijnbehandeling met melatonine.

De volgende bijwerkingen van melatonine in het algemeen zijn gemeld in klinische onderzoeken of spontane casusrapporten. Bijwerkingen worden vermeld binnen elke frequentiegroep in volgorde van afnemende ernst:

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).

Systeem/ orgaanklasse	Ze er vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Leukopenie, trombocytopenie	
Immuunsysteem aandoeningen					Overgevoeligheidsreactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				Hypertriglyceridemie, hyponatriëmie	Hyperglycemie
Psychische stoornissen			Prikkelbaarheid, nervositeit, rusteloosheid, slapeloosheid, afwijkende dromen, nachtmerries, angst	Stemmingsveranderingen, agressie, agitatie, huilen, symptomen van stress, desoriëntatie, vroeg in de ochtend ontwaken, verhoogd libido, neerslachtigheid, depressie	
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn, sommolentie	Migraine, lethargie, psychomotorische hyperactiviteit, duizeligheid	Syncope (flauwvallen), geheugenstoornis, concentratiestoornis, dromerige toestand, rusteloze benensyndroom, slechte slaapkwaliteit, paresthesie	Slaperigheid, sedatie
Oogaandoeningen				Verminderde gezichtsscherpte, wazig zien, verhoogde traanvochtproductie	
Evenwichtsorganen aandoeningen				Positieduizeligheid, draaiduizeligheid	
Hartaandoeningen				Angina pectoris, hartkloppingen	
Bloedvataandoeningen			Hypertensie	Opvliegers	

Maagdarmsstelselaandoeningen			Buikpijn, pijn in de bovenbuik, dyspepsie, mondzweren, droge mond, misselijkheid	Gastro-oesofageale refluxziekte, maagdarmsstoornis, blaarvorming van het mondslijmvlies, tongzweren, maagdarmklachten, braken, abnormale darmgeluiden, winderigheid, overmatige speekselvloed, halitose (slechte adem), buikpijn, maagklachten, gastritis	
Lever- en galaandoeningen			Hyperbilirubinemie		
Huid- en onderhuidaandoeningen			Dermatitis, nachtzweeten, pruritus (jeuk), huiduitslag, droge huid	Eczeem, erytheem, handdermatitis, psoriasis, gegeneraliseerde huiduitslag, jeukende uitslag, nagelaandoening	Angio-oedeem, oedeem van de tong, oedeem van de mond
Skeletspierstelselen bindweefsel-aandoeningen			Pijn in de ledematen	Artritis, spierspasmen, nekpijn, nachtkrampen	
Nier- en urinewegaandoeningen			Glucosurie, proteïnurie	Polyurie, hematurie, nycturie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Overgangsklachten	Priapisme, prostatitis	Galactorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Pijn op de borst, asthenie	Vermoeidheid, pijn, dorst	
Onderzoeken			Afwijkende leverfunctietest, gewichtstoename	Verhoogde leverenzymwaarden, afwijkende elektrolytenwaarden in het bloed, afwijkende laboratoriumtests	

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten zijn lage frequenties van over het algemeen milde bijwerkingen gemeld. Het aantal bijwerkingen verschilt niet significant tussen kinderen die een placebo hebben gekregen en kinderen die melatonine hebben gekregen. De meest voorkomende bijwerkingen waren duizeligheid, hoofdpijn, maagdarmklachten en verhoogde prikkelbaarheid. 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid en misselijkheid zijn de meest gemelde tekenen en symptomen van een overdosis melatonine bij orale inname.

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

Opvliegers, buikkrampen, diarree, hoofdpijn en scotoom zijn gemeld na inname van extreem hoge doses melatonine (3000 mg - 6600 mg) gedurende enkele weken.

Vanwege de korte halfwaardetijd van melatonine wordt verwacht dat melatonine binnen 12 uur na inname uit het lichaam wordt geklaard.

Algemene ondersteunende maatregelen moeten worden toegepast. Toediening van geactiveerde kool kan worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hypnotica en sedativa, melatonine-receptoragonisten, ATC-code: N05CH01

Melatonine is een hormoon en antioxidant. Melatonine, afgescheiden door de pijnappelklier (epifyse), is betrokken bij de synchronisatie van het circadiaan ritme en de aanpassing aan de licht-donker-cyclus. De afscheiding van melatonine/het plasmaniveau van melatonine neemt kort na het invallen van de duisternis toe, bereikt een piek tussen 02:00 en 04:00 uur 's nachts en daalt naar het laagste punt bij zonsopgang. De piek in melatonine-afscheiding is bijna diametraal tegenovergesteld aan de piek in daglichtintensiteit, waarbij daglicht de primaire stimulus is voor het handhaven van het circadiaan ritme van melatonine-afscheiding.

Werkingsmechanisme

Er wordt aangenomen dat het farmacologische werkingsmechanisme van melatonine is gebaseerd op de interactie met de MT1-, MT2- en MT3-receptoren, aangezien deze receptoren (voornamelijk MT1 en MT2) betrokken zijn bij de regulatie van het circadiaan ritme en de slaapregulatie in het algemeen.

Farmacodynamische effecten

Melatonine heeft een hypnotisch/sedatief effect en verhoogt de neiging tot slapen. Melatonine die eerder of later dan de nachtelijke piek in melatonine-afscheiding wordt toegediend, kan respectievelijk het circadiaan ritme van melatonine-afscheiding versnellen of vertragen. Toediening van melatonine rond bedtijd (bedtijd tussen 22:00 en 00:00 uur) op de plaats van bestemming na een snelle reis door verschillende tijdzones (vliegreis) versnelt de resynchronisatie van het circadiaan ritme van 'vertrektijd' naar 'bestemmingstijd' en verlicht de symptomen die bekend staan als jetlag, die het gevolg zijn van een dergelijke desynchronisatie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Kortdurende behandeling van jetlag bij volwassenen.

Typische symptomen van jetlag zijn slaapstoornissen, vermoeidheid overdag en moeheid, hoewel lichte cognitieve stoornissen, prikkelbaarheid en maagdarmsstoornissen ook kunnen optreden.

Een jetlag is erger naarmate meer tijdzones worden doorkruist en is meestal erger na oostwaartse reizen, aangezien mensen het over het algemeen moeilijker vinden om hun circadiaan ritme (biologische klok) te vervroegen dan om het te vertragen, zoals nodig is na westwaartse reizen.

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat melatonine, ingenomen vlak voor of na de beoogde bedtijd op de plaats van bestemming (22:00 uur tot middernacht), jetlag verminderde bij vluchten die vijf of meer tijdzones doorkruisten. Het voordeel is waarschijnlijk groter naarmate er meer tijdzones worden doorkruist, en kleiner bij westwaartse vluchten. Dagelijkse doses melatonine tussen 0,5 en 5 mg zijn even effectief, behalve dat personen na 5 mg sneller in slaap vallen en beter slapen dan na 0,5 mg.

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat melatonine de door de patiënt beoordeelde algemene symptomen van jetlag met ongeveer 44% vermindert en de duur van jetlag verkort (Petrie 1993). In twee onderzoeken van vluchten door 12 tijdzones verminderde melatonine effectief de duur van jetlag met ongeveer 33%. Dit middel mag niet voor 20:00 uur of na 04:00 uur op de plaats van bestemming worden ingenomen, omdat de kans bestaat dat een incorrect getimede inname van melatonine geen of een nadelig effect heeft op de hersynchronisatie van het circadiaan ritme/na een jetlag.

Bijwerkingen die werden gemeld in onderzoeken naar jetlag met melatonine-doses van 0,5 tot 8 mg waren meestal licht van aard en vaak moeilijk te onderscheiden van symptomen van jetlag. Tijdelijke slaperigheid/sedatie, hoofdpijn, duizeligheid/desoriëntatie en maagdarmsstelselaandoeningen waren de meest voorkomende voorvallen.

Slapeloosheid bij kinderen en adolescenten van 6-17 jaar met aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis (ADHD), wanneer gezonde slaaproutines niet voldoende hebben geholpen.

De gemiddelde actigrafische schatting van de tijd tot inslapen werd met $26,9 \pm 47,8$ minuten verkort in vergelijking met een verlenging van $10,5 \pm 37,4$ minuten met placebo ($p < 0,0001$) in een 4 weken durend gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 105 kinderen zonder stimulerende middelen van 6 tot 12 jaar, met ADHD en chronische slapeloosheid bij het inslapen. In de melatoninegroep kwam een verkorting van de tijd tot inslapen van >30 minuten vaker voor (48,8% van de kinderen) dan bij de groep die placebo kreeg (12,8%, $p = 0,001$). 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 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 op het slaaplogboekitem "moeite met in slaap vallen" daalde met $1,2 \pm 1,3$ punten (35,3% t.o.v. de baseline) met melatonine en met $0,1 \pm 0,8$ punten (4,3% t.o.v. de baseline) met placebo ($p < 0,0001$). Er was geen significant effect op gedrag, cognitie en kwaliteit van leven.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Melatonine is een klein, amfifiel molecuul (moleculaire massa 232 g/mol) dat actief is in onveranderde vorm. Melatonine wordt in het menselijk lichaam gesynthetiseerd uit tryptofaan via serotonine. Kleine hoeveelheden worden verkregen via de voeding. De hieronder samengevatte gegevens zijn afkomstig uit onderzoeken die doorgaans gezonde mannen en vrouwen omvatten, voornamelijk jongvolwassenen en volwassenen van middelbare leeftijd.

Absorptie

Oraal toegediende melatonine wordt vrijwel volledig geabsorbeerd. De orale biologische beschikbaarheid is 9-33%, als gevolg van het first-pass metabolisme van melatonine. De T_{max} in plasma is 25-60 minuten.

Op basis van beperkte gegevens met hoge variabiliteit tussen proefpersonen kan voedselinname de blootstelling en de maximale plasmaconcentratie van melatonine verhogen, waarschijnlijk niet in een klinisch relevante mate.

Distributie

De eiwitbinding van melatonine is ongeveer 50 – 60%. Melatonine bindt zich voornamelijk aan albumine, maar bindt zich ook aan alfa-1-zure glycoproteïne; binding aan andere plasma-eiwitten is beperkt. Melatonine wordt snel gedistribueerd vanuit het plasma naar de meeste weefsels en organen, en passeert gemakkelijk de bloed-hersenbarrière. Melatonine passeert gemakkelijk de placenta. Het gehalte in de navelstrengbloed van voldragen baby's correleert nauw met, en is slechts iets lager (~ 15 – 35%) dan, dat van de moeder na inname van een dosis van 3 mg.

Metabolisme

Melatonine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door de lever. Experimentele gegevens wijzen erop dat voornamelijk de cytochroom-P450-enzymen CYP1A1 en CYP1A2 verantwoordelijk zijn voor het metabolisme van melatonine, waarbij CYP2C19 van minder belang is. Melatonine wordt voornamelijk gemetaboliseerd tot 6-hydroxymelatonine (wat ~ 80 – 90% van de melatonine-metaboliëten uitmaakt die in de urine worden aangetroffen). N-acetylserotonine lijkt de primaire metaboliëte van minder belang te zijn (die ~ 10% van de melatonine-metaboliëten in de urine uitmaakt). Het metabolisme van melatonine is zeer snel, met een plasma 6-hydroxymelatoninespiegel die binnen enkele minuten stijgt nadat exogene melatonine in de systemische circulatie is gekomen. 6-hydroxymelatonine ondergaat sulfaatconjugatie (~ 70%) en glucuronideconjugatie (~ 30%) voordat het wordt uitgescheiden.

Eliminatie

De halfwaardetijd van plasma-eliminatie (T_{1/2}) bedraagt ongeveer 45 minuten (normaal bereik ~ 30 – 60 minuten) bij gezonde volwassenen. Melatonine-metaboliëten 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. De halfwaardetijd is gemiddeld vergelijkbaar of iets korter bij kinderen in vergelijking met volwassenen.

Lineariteit

De C_{max} en AUC van melatonine in plasma stijgen op een recht evenredige en lineaire manier voor orale doses of melatonine met directe afgifte in het bereik van 0,25-10 mg.

Geslacht

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

Speciale populaties

Ouderen

In een vergelijkend onderzoek naar serummelatoninespiegels met en zonder toediening van exogene melatonine werden lagere concentraties aangetroffen bij iets oudere volwassenen.

zonder behandeling, terwijl een trend richting hogere concentraties werd waargenomen in vergelijking met gezonde jongere volwassenen na behandeling. Het waargenomen verschil tussen de leeftijdsgroepen was niet statistisch significant. Dezelfde dosis melatonine kan worden aanbevolen voor zowel oudere volwassenen als jongere volwassenen.

Nierinsufficiëntie

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

Aangezien melatonine voornamelijk als metabolieten in de urine wordt uitgescheiden, kan een verhoogde plasmaspiegel van melatonine-metabolieten worden verwacht bij patiënten met verder gevorderde nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Het effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van toegediende melatonine is niet onderzocht. Gepubliceerde gegevens tonen verhoogde endogene melatoninespiegels aan bij patiënten met leverinsufficiëntie. Aangezien melatonine grotendeels via levermetabolisme wordt geëlimineerd, is de blootstelling aan melatonine waarschijnlijk hoger bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

In een klein onderzoek was de serum $T_{1/2}$ voor exogene melatonine bij patiënten met cirrose twee keer zo hoog als bij de controlegroep. Aangezien de lever de primaire plaats is waar het metabolisme van melatonine plaatsvindt, kan bij leverinsufficiëntie worden verwacht dat de blootstelling aan exogene melatonine zal toenemen.

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 enkelvoudige en herhaalde dosering, mutageniciteit, genotoxiciteit en carcinogene potentieel.

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

De gegevens met betrekking tot reproductietoxiciteit zijn beperkt.

Onderzoeken naar embryonale en foetale ontwikkeling bij ratten en konijnen toonden geen directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, foetale overleving, foetaal lichaamsgewicht of het optreden van foetale misvormingen/afwijkingen.

Resultaten van onderzoeken naar prenatale en postnatale ontwikkeling bij ratten geven aan dat toediening van melatonine de hormoonspiegels en seksuele rijping bij het nageslacht beïnvloedt.

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

Er zijn geen veiligheidsonderzoeken uitgevoerd bij jonge dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Methylparahydroxybenzoesaat (E218)
Kaliumsorbaat (E202)
Zoutzuur (E507) (voor pH-aanpassing)
Glycerol (E422)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. De fles bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het product wordt geleverd als een drank van 150 ml in een amberkleurige, type III glazen fles, die is afgesloten met een sluiting die moeilijk te openen is voor kinderen van hogedichtheidpolyetheen (HDPE) en een verzegelde schroefdop. Daarnaast wordt een doseerspuit voor toediening via de mond van lagedichtheidpolyetheen (LDPE) van 10 ml met een schaalverdeling van 0,5 ml en een “indruk”-spuit/flesadapter van LDPE meegeleverd.

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

Aspire Pharma (Malta) Limited
No. 2 Level 3 Notabile Gardens, Trident Park
Mdina Road, Central Business District
Birkirkara CBD2010
Malta

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

RVG 133138

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 juli 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST