Melatonin Orifarm

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Melatonin Orifarm 2 mg filmomhulde tabletten
Melatonin Orifarm 3 mg filmomhulde tabletten
Melatonin Orifarm 4 mg filmomhulde tabletten
Melatonin Orifarm 5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg, 3 mg, 4 mg of 5 mg melatonine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

2 mg: witte/gebroken witte tot beige, dubbelbolle, ronde filmomhulde tablet met een breukstreep, met aan één kant de markering “2”. Diameter: 8 mm.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

3 mg: witte/gebroken witte tot beige, dubbelbolle, ronde filmomhulde tablet met een breukstreep aan één kant. Diameter: 8 mm.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4 mg: witte/gebroken witte tot beige, dubbelbolle, ronde filmomhulde tablet met een breukstreep, met aan één kant de markering “4”. Diameter: 8 mm.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

5 mg: witte/gebroken witte tot beige, dubbelbolle, ronde filmomhulde tablet met een breukstreep, met aan één kant de markering “5”. Diameter: 8 mm.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Melatonin Orifarm is geïndiceerd voor:

- Kortdurende behandeling van jetlag bij volwassenen (zie rubriek 5.1).
- Insomnia bij kinderen en jongeren van 6-17 jaar met ADHD, bij wie maatregelen voor een gezond slaapritme niet voldoende hebben geholpen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De behandeling van jetlag bij volwassenen
De aanbevolen dosis is 1–5 mg gedurende maximaal 5 dagen.

De dosis moet op de bedtijd op de bestemming (lokale tijd) worden ingenomen voor reizen van 5 tijdzones of langer, met name bij het reizen in oostelijke richting.

Op de bestemming mag Melatonin Orifarm 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 resynchronisatie na jetlag.

Alcohol kan de slaap aantasten en bepaalde klachten van een jetlag verergeren (bijv. hoofdpijn, ochtendmoeheid, concentratieproblemen), daarom wordt de consumptie van alcohol tijdens het gebruik van Melatonin Orifarm afgeraden.

Per jaar mogen er maximaal 16 behandelperioden zijn.

Insomnia bij kinderen en jongeren met ADHD
De behandeling mag alleen worden gestart door een arts die ervaren is in de behandeling van ADHD en/of de toediening van slaapmedicatie aan kinderen.
Bij de behandeling van insomnia bij kinderen en jongeren mag melatonine pas worden toegediend nadat andere behandelbare oorzaken van insomnia uitgesloten zijn door adequaat onderzoek door een specialist en nadat niet-farmacologische maatregelen onvoldoende hebben geholpen.

De aanbevolen startdosering van Melatonin Orifarm is 1–2 mg, 30–60 minuten voor de bedtijd.

De dosis melatonine kan elke week met 1 mg worden verhoogd, tot een maximum van 5 mg per dag, ongeacht de leeftijd. Er dient te worden gestreefd naar de laagste effectieve dosis.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor een behandelduur tot 3 jaar. Na minimaal 3 maanden behandeling dient de arts het behandeleffect te beoordelen en het stoppen van de behandeling te overwegen als er geen klinisch relevant effect waarneembaar is. De patiënt dient met regelmatige tussenpozen op controle te komen (ten minste elke 6 maanden) om te bepalen of Melatonin Orifarm nog steeds de meest geschikte behandeling is. Tijdens het verloop van de behandeling, met name als het behandeleffect 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
De farmacokinetiek van melatonine (directe afgifte) is over het algemeen vergelijkbaar tussen jongvolwassenen en oudere personen, daarom zijn er geen specifieke dosisaanbevelingen voor ouderen (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie
Het effect van nierinsufficiëntie in eender welk stadium op de farmacokinetiek van melatonine is niet onderzocht. Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van melatonine aan patiënten met nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie
Beperkte gegevens wijzen erop dat de plasmaklaring van melatonine significant verminderd is bij patiënten met levercirrose.
Het gebruik van melatonine wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Kinderen jonger dan 6 jaar
Het gebruik van Melatonin Orifarm bij kinderen jonger dan 6 jaar met ADHD wordt niet aanbevolen.

Wijze van toediening
Oraal gebruik.
De tablet kan direct vóór het innemen worden fijngemaakt en in water worden gemengd.

Voedsel kan de melatonineconcentratie in plasma sterker doen stijgen (zie rubriek 5.2). De inname van melatonine met koolhydraatrijke maaltijden kan de bloedglucoseregulatie gedurende enkele uren verstoren (zie rubriek 4.4). Het wordt aanbevolen dat er 2 uur vóór en 2 uur na de inname van Melatonin Orifarm niet wordt gegeten.

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

Melatonine kan slaperigheid veroorzaken. Daarom moet melatonine met voorzichtigheid worden gebruikt in situaties waarin slaperigheid een risico voor de patiëntveiligheid kan vormen.

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.

Auto-immuunziekten
Er zijn incidentele gevallen beschreven van exacerbatie van een auto-immuunziekte bij patiënten die melatonine gebruikten. Er zijn geen gegevens beschikbaar betreffende het gebruik van melatoninetabletten bij patiënten met een auto-immuunziekte. Melatonine wordt niet aanbevolen bij patiënten met een auto-immuunziekte.

Epilepsie
Van melatonine is gemeld dat het een stijging, daling of geen effect veroorzaakt in de frequentie van de aanvallen. Vanwege de onzekerheid over het effect van melatonine op epileptische aanvallen is enige voorzichtigheid geboden bij het gebruik bij personen met epilepsie.

Diabetes
Beperkte gegevens suggereren dat wanneer melatonine wordt ingenomen rondom de inname van een koolhydraatrijke maaltijd, dit de bloedglucoseregulatie gedurende enkele uren kan verstoren.
Melatoninetabletten moeten minimaal 2 uur vóór en 2 uur na een maaltijd worden ingenomen; idealiter minimaal 3 uur na een maaltijd bij personen met een significant gestoorde glucosetolerantie of diabetes.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties
Melatonine wordt voornamelijk door CYP1A-enzymen gemetaboliseerd. Interacties tussen melatonine en andere werkzame stoffen die CYP1A-enzymen beïnvloeden, zijn daarom mogelijk.

CYP1A2-remmers
CYP1A2-remmers kunnen de plasmaconcentratie van melatonine aanzienlijk verhogen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die worden behandeld met fluvoxamine, omdat dit geneesmiddel het gehalte van melatonine verhoogt (17 keer zo hoge AUC en 12 keer zo hoge Cmax in serum) door het metabolisme ervan via CYP1A2 en CYP2C19 te remmen. Deze combinatie moet worden vermeden.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die worden behandeld met oestrogenen (bijv. hormonale anticonceptiemiddelen of hormoonsubstitutietherapie), die het gehalte van melatonine verhogen (een 4–5-voudige verhoging voor gecombineerde anticonceptiva met ethinylestradiol en gestageen).

Door interactie met matige CYP1A2-remmers wordt een stijging van de plasmaconcentratie van melatonine verwacht. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten die 5- of 8-methoxypsoraleen (5- of 8-MOP), cimetidine of cafeïne gebruiken.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die cimetidine gebruikt, omdat dit middel het gehalte van melatonine in plasma verhoogt door het metabolisme ervan te remmen.

CYP1A2-inductoren
CYP1A2-inductoren kunnen de plasmaconcentratie van melanine doen dalen.
Dosisaanpassing van melatonine kan nodig zijn als het gelijktijdig wordt gegeven met de volgende CYP1A2-inductoren: carbamazepine, fenytoïne, rifampicine, omeprazol en het roken van sigaretten (gehalveerde blootstelling in vergelijking met 7 dagen niet roken).

Farmacodynamische interacties
Adrenerge agonisten/antagonisten, opiaatagonisten/-antagonisten, antidepressiva, prostaglandineremmers, tryptofaan en alcohol beïnvloeden de endogene melatoninesecretie in de epifyse, maar hebben geen invloed op het metabolisme van melatonine. Het is niet bekend of deze interacties klinisch significant zijn.

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

Nifedipine
Melatonine kan het hypotensieve effect van nifedipine verminderen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met melatonine en dosisaanpassing van nifedipine kan nodig zijn. Aangezien het niet bekend is of dit een klassenbreed effect is, moet melatonine met voorzichtigheid worden gecombineerd met andere calciumantagonisten.

Warfarine
In casereports is gemeld dat gelijktijdig gebruik van melatonine en vitamine K-antagonisten als warfarine kan leiden tot een verhoogde of juist verlaagde protrombinespiegel. Ook toonde een onderzoek verlaagde spiegels van factor VIII-C en fibrinogeen aan. Combinatie van warfarine en andere vitamine K-antagonisten met melatonine kan dosisaanpassing van de anticoagulantia noodzakelijk maken en dient te worden vermeden.

Benzodiazepinegerelateerde hypnotica
Melatonine kan de sedatieve eigenschappen van aan benzodiazepine gerelateerde hypnotica zoals zolpidem versterken. Gelijktijdig gebruik met melatonine moet worden vermeden.

NSAID's
Prostaglandinesyntheseremmers (NSAID's) zoals acetylsalicylzuur en ibuprofen die 's avonds worden ingenomen, kunnen het niveau van endogeen melatonine onderdrukken. Toediening van NSAID's in de avond dient zo mogelijk te worden vermeden.

Bètablokkers
Bètablokkers kunnen endogeen melatonine onderdrukken en dienen daarom 's ochtends toegediend te worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen gegevens over het gebruik van melatonine bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek is onvolledig wat betreft effecten op de zwangerschap, embryofoetale ontwikkeling, bevalling en postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Exogeen melatonine passeert bij mensen snel de placenta. Daar klinische gegevens ontbreken, wordt behandeling met Melatonin Orifarm van zwangere vrouwen en vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptiva gebruiken, afgeraden.

Borstvoeding
Gegevens uit dieronderzoek wijzen op overdracht van melatonine van het moederdier naar de foetus via de placenta of in de melk. Endogeen melatonine is ook gemeten in de borstvoeding van vrouwen en dus wordt exogeen melatonine hoogstwaarschijnlijk ook in de moedermelk uitgescheiden. Melatonine wordt daarom niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid
Eer zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het effect van melatonine op de vruchtbaarheid bij mensen. Hoge doses melatonine en langer dan geïndiceerd gebruik kan de vruchtbaarheid bij mensen in gevaar brengen.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Melatonine veroorzaakt weinig en geen ernstige bijwerkingen op korte termijn tot drie maanden. Langetermijneffecten zijn weinig onderzocht. Gemelde bijwerkingen van melatonine zijn voornamelijk hoofdpijn, misselijkheid en vermoeidheid bij zowel volwassenen als kinderen. Deze bijwerkingen komen echter ook vaak voor bij met placebo behandelde patiënten in de beschreven klinische onderzoeken. Er is in deze onderzoeken geen significant verschil tussen patiënten die actieve behandelingen kregen en degenen die placebo kregen.
Er zijn geen vaak of zeer vaak voorkomende bijwerkingen gemeld.

Bijwerkingen bij volwassenen, verzameld volgens de MedDRA-indeling van orgaansystemen, zijn vermeld binnen elk van de volgende frequentieconventies: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen Zelden	 Herpes zoster
Bloed- en lymfestelselaandoeningen Zelden	 Leukopenie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)	 Overgevoeligheidsreactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zelden Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)	 Hypertriglyceridemie, hypocalciëmie, hyponatriëmie Hyperglykemie

Psychische stoornissen	
Soms	Prikkelbaarheid, nervositeit, rusteloosheid, insomnia, abnormale dromen, nachtmerries, angst
Zelden	Veranderde stemming, agressie, agitatie, huilen, stresssymptomen, desoriëntatie, vroeg in de morgen wakker worden, verhoogd libido, zwaarmoedige stemming, depressie
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)	Hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Hoofdpijn, somnolentie
Soms	Migraine, lethargie, psychomotorische hyperactiviteit, duizeligheid
Zelden	Syncope, geheugenvermindering, aandachtstoornis, dromerige toestand, restless legs-syndroom, slaap van slechte kwaliteit, paresthesie
Oogaandoeningen	
Zelden	Verminderde gezichtsscherpte, wazig zien, verhoogde traanproductie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Zelden	Positionele draaiduizeligheid
Hartaandoeningen	
Zelden	Angina pectoris, hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	
Soms	Hypertensie
Zelden	Opvliegers
Maagdarmstelselaandoeningen	
Soms	Buikpijn, bovenbuikpijn, dyspepsie, mondulcera, droge mond, nausea
Zelden	Gastro-oesofageale refluxziekte, maagdarmstelselaandoeningen, blaren in mondslijmvlies, tongulcera, maag-darmstelselongesteldheid, braken, abnormale darmgeluiden, flatulentie, hypersalivatie, halitose, abdominaal ongemak, maagaandoeningen, gastritis
Lever- en galaandoeningen	
Soms	Hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuidaandoeningen	

Soms	Dermatitis, nachtzweet, pruritus, rash, gegeneraliseerde pruritus, droge huid
Zelden	Eczeem, erytheem, dermatitis van de hand, psoriasis, gegeneraliseerde rash, jeukende rash, nagelafwijkingen
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)	Angio-oedeem, gezwollen mond, gezwollen tong
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Soms	Pijn in extremiteiten
Zelden	Artritis, spierspasmen, nekpijn, nachtelijke krampen
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Glycosurie, proteïnurie
Zelden	Polyurie, hematurie, nachtelijke mictie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	Overgangssymptomen
Zelden	Priapisme, prostatitis
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)	Galactorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms	Asthenie, pijn op de borst
Zelden	Vermoeidheid, pijn, dorst
Onderzoeken	
Soms	Abnormale leverfunctietests, gewichtsstijging
Zelden	Gestegen leverenzymspiegel, abnormale bloedelektrolyten, abnormale laboratoriumwaarden

Pediatrische patiënten
Een klein aantal in het algemeen lichte bijwerkingen is gemeld bij pediatrische patiënten. Het aantal bijwerkingen was niet significant verschillend bij kinderen die placebo kregen en kinderen die melatonine kregen. De meest voorkomende bijwerkingen waren: hoofdpijn, hyperactiviteit, duizeligheid 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 het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De meest gemelde tekenen en symptomen van een overdosis oraal ingenomen melatonine zijn: slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid en misselijkheid.

In de literatuur zijn dagelijkse doses gemeld van 20-50 mg evenals 300 mg gedurende periodes van maximaal 2 jaar, zonder klinisch significante bijwerkingen.

Van één dosis van 250 mg, 4 maal daags ingenomen gedurende 25-30 dagen, werd alleen gemeld dat dit leidde tot sufheid/slaperigheid. Bovendien was in verschillende gevallen van gerapporteerde overdosering de meest gemelde bijwerking lichte tot matige somnolentie.

Na doses van 3,0-6,6 g gedurende 15-36 dagen meldden 6 van de 11 patiënten somnolentie overdag en meldden 4 van de 11 patiënten buikkramp, diarree of migrainehoofdpijn.

Klaring van de werkzame stof vindt naar verwachting binnen 12 uur na opname plaats. Een arts dient te beslissen of er standaardmaatregelen voor overdosering moeten worden getroffen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Melatonine is een hormoon dat door de glandula pinealis wordt geproduceerd. Qua structuur is het verwant aan serotonine. De melatoninesecretie stijgt kort na het invallen van de duisternis, bereikt zijn piek tussen 2 en 4 uur 's nachts, om in de tweede helft van de nacht weer te dalen. Melatonine is betrokken bij de synchronisatie van het circadiaan ritme en de aanpassing aan de licht-donker-cyclus. Melatonine wordt ook in verband gebracht met een sedatief effect en een verhoogde slaapneiging.

Werkingsmechanisme
Er wordt aan genomen dat de werking van melatonine op de MT1- en MT2-receptoren bijdraagt aan het effect op de slaap, doordat deze receptoren 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 melatonine-uitscheiding wordt toegediend, dan kan dit het circadiaan ritme 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 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 overdag en vermoeidheid, maar ook lichte cognitieve stoornis, prikkelbaarheid en maag-darmstoornissen kunnen voorkomen.

Een jetlag is erger naarmate meer tijdzones worden gepasseerd, en is meestal erger bij reizen naar het oosten.

Uit 8 van 10 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 6 of meer tijdzones verminderde. Het voordeel is vermoedelijk groter naarmate er meer tijdzones doorkruist worden, 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 2 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 getimede 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. Tijdelijk sufheid/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. 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 ± 47,8 minuten bij melatonine, terwijl er bij placebo een vertraging optrad van 10,5 ± 37,4 minuten ($p < 0,0001$). Bij 48,8 % van de kinderen die melatonine kregen was een verkorting van de tijd tot inslapen te zien van > 30 minuten, vergeleken met 12,8 % met placebo ($p = 0,001$). De gemiddelde totale slaaptijd nam toe met 19,8 ± 61,9 minuten bij melatonine en nam af met 13,6 ± 50,6 minuten bij 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 ± 1,3 punten (35,3 % t.o.v. baseline) in de melatoninegroep en met 0,1 ± 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 door bijwerkingen veroorzaakte stopzettingen of terugtrekkingen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
In 2 onderzoeken is de absolute biologische beschikbaarheid van melatonine geschat op gemiddeld 13 % van de via een oplossing toegediende dosis en 14-16 % van de via tabletten toegediende dosis. De maximumconcentratie van oraal toegediende melatonine wordt bereikt na 15-90 minuten (mediane t_{max} = 52 min.).

De maximale concentratie van en blootstelling aan melatonine na orale dosering van tabletten stijgt evenredig aan de dosis van 0,25 tot 10 mg.

Gegevens over het farmacokinetische effect van de inname van voedsel op of rond de tijd van inname van melatonine zijn beperkt, maar wijzen erop dat gelijktijdige inname van voedsel de absorptie met bijna een factor 2 kan verhogen. Voedsel blijkt een beperkt effect te hebben op de t_{max} voor melatonine met directe afgifte. Naar verwachting heeft dit geen negatieve gevolgen voor de werkzaamheid of veiligheid van Melatonin Orifarm, maar het wordt aanbevolen geen voedsel te eten in de periode van ongeveer 2 uur voor tot 2 uur na de inname van melatonine.

Distributie
De plasma-eiwitbinding van melatonine *in vitro* is ongeveer 60 %.

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
De plasma-eliminatiehalfwaardetijd ($t_{½}$) is ~ 45 minuten (normaalbereik ~ 30-60 minuten) bij gezonde volwassenen. De halfwaardetijd is vergelijkbaar of iets korter bij kinderen dan bij volwassenen. Een eenmaaldaagse dosering in combinatie met de korte halfwaardetijd betekent een minimale accumulatie van melatonine tijdens de gebruikelijke behandeling.

Geslacht
Een hogere blootstelling en maximale plasmaconcentraties zijn gemeld bij vrouwen in vergelijking met mannen die oraal melatonine kregen; er is echter een grote variabiliteit in farmacokinetiek waargenomen. De halfwaardetijd van melatonine in plasma lijkt niet significant te verschillen tussen mannen en vrouwen. Er is geen dosisaanpassing voor vrouwen nodig.

Bijzondere populaties
Ouderen
In een vergelijkend onderzoek naar serummelatonine met en zonder exogene suppletie werden lagere concentraties gezien bij personen van middelbare leeftijd zonder behandeling, terwijl na behandeling een trend richting hogere concentraties werd waargenomen vergeleken met gezonde jongvolwassenen. Het verschil tijdens de behandeling was niet statistisch significant; voor zowel personen van middelbare leeftijd als voor jongvolwassenen kan dezelfde dosering worden aangeraden.

Leverinsufficiëntie
Beperkte gegevens wijzen erop dat overdag de bloedwaarden voor endogene melatonine duidelijk verhoogd zijn bij patiënten met levercirrose, waarschijnlijk als gevolg van een verminderde klaring (metabolisering) van melatonine.
De $t_{½}$ 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 van metabolisering van melatonine, zal leverinsufficiëntie naar verwachting leiden tot verhoogde blootstelling aan exogene melatonine.

Nierinsufficiëntie
Er is geen onderzoek gedaan naar het effect van de farmacokinetiek van melatonine in eender welk stadium van nierinsufficiëntie, zie rubriek 4.2 Bijzondere populaties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen, op basis van beperkt onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit.

Een onderzoek bij drachtige ratten liet geen directe of indirecte schadelijke effecten zien voor wat betreft de dracht, foetale overleving of foetale ontwikkeling.

Gegevens uit dieronderzoek wijzen erop dat melatonine via de placenta bij de foetus terechtkomt en wordt uitgescheiden in moedermelk.
Er is geen veiligheidsonderzoek gedaan bij jonge dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (E460)
Maltodextrine
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij (E551)
Magnesiumstearaat (E470b)
Hypromellose (E464)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-container (witte polyethyleen fles) met HDPE/LDPE-dop (met veiligheidszegel) met droogmiddel.

Verpakkingsgrootten
10, 26, 30, 50, 60, 90, 100 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Denemarken

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

2 mg: BE663943
3 mg: BE663944
4 mg: BE663945
5 mg: BE663946

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26/02/2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2025.

1