SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Melatonine Pharma Nord 3 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 3 mg melatonine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet). Ronde, biconvexe, witte tot gebroken witte tablet van 7,5 mm met heldere omhulling.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kortdurende behandeling van jetlag bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De standaarddosering is dagelijks 3 mg (1 tablet) gedurende maximaal 5 dagen. De dosering mag worden verhoogd tot 6 mg (2 tabletten, samen in te nemen) als de standaarddosis de symptomen niet afdoende verlicht. De dosis die de symptomen afdoende verlicht dient gedurende een zo kort mogelijke periode te worden ingenomen.

De eerste dosis dient bij aankomst op de plaats van bestemming, op de gebruikelijke tijd om naar bed te gaan te worden ingenomen.

Vanwege de kans op verkeerd getimede inname van melatonine waardoor deze geen of een negatief effect heeft op resynchronisatie na een jetlag, mag Melatonine Pharma Nord niet worden ingenomen op de plaats van bestemming vóór 20:00 uur of na 04:00 uur.

Voedsel
Voedsel kan de verhoging van de concentratie melatonine in plasma versterken (zie rubriek 5.2). Inname van melatonine samen met een koolhydraatrijke maaltijd kan de regulering van de bloedglucosespiegel gedurende meerdere uren verstoren (zie rubriek 4.4). Het wordt aanbevolen om 2 uur vóór en 2 uur na inname van Melatonine Pharma Nord geen voedsel in te nemen.

Alcohol
Omdat alcohol een goede slaap kan belemmeren en bepaalde symptomen van jetlag (bijv. hoofdpijn, ochtendmoeheid, verminderde concentratie) kan verergeren, wordt aanbevolen geen alcohol te gebruiken zolang Melatonine Pharma Nord wordt gebruikt (zie rubriek 4.5).

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).

Nierinsufficiëntie
Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van Melatonine Pharma Nord bij patiënten met nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden wanneer melatonine wordt gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie. Melatonine Pharma Nord wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie
Er is geen ervaring met het gebruik van Melatonine Pharma Nord bij patiënten met leverinsufficiëntie. Beperkte gegevens wijzen erop dat de plasmaklaring van melatonine significant verlaagd is bij patiënten met levercirrose. Melatonine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Verminderde glucosetolerantie
Aangezien inname van melatonine met koolhydraatrijke maaltijden de regulering van de bloedglucosespiegel gedurende meerdere uren kan verstoren (zie rubriek 4.4), wordt voor personen met een significant verminderde glucosetolerantie of met diabetes aanbevolen om Melatonine Pharma Nord ten minste 3 uur na een maaltijd in te nemen.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Melatonine Pharma Nord voor de kortetermijnbehandeling van jetlag bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Melatonine Pharma Nord mag niet worden gebruikt voor de behandeling van jetlag bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar wegens veiligheids- en werkzaamheidsbezwaren (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Wijze van toediening

Oraal gebruik. De tablet moet in zijn geheel met vloeistof worden doorgeslikt.

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 sufheid veroorzaken. Melatonine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt als de effecten van de sufheid waarschijnlijk gepaard gaan met een veiligheidsrisico voor de patiënt.

Melatonine kan de frequentie van epileptische aanvallenverhogen bij patiënten die epileptische aanvallen (bijv. epilepsiepatiënten) hebben. Patiënten die aan epileptische aanvallen lijden, moeten over deze mogelijkheid worden geïnformeerd voordat ze melatonine gaan gebruiken. Melatonine kan de incidentie van epileptische aanvallen bevorderen of verhogen bij kinderen en adolescenten met meervoudige neurologische defecten.

In sporadische meldingen is exacerbatie van een auto-immuunziekte beschreven bij patiënten die melatonine innamen. Melatonine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met auto-immuunziekten.

Beperkte gegevens wijzen erop dat melatonine, als het vlak voor of na het eten van een koolhydraatrijke maaltijd wordt ingenomen, de regulering van de bloedglucosespiegel gedurende meerdere uren kan verstoren. Melatonine Pharma Nord dient ten minste 2 uur vóór en ten minste 2 uur na een maaltijd te worden ingenomen; in het ideale geval ten minste 3 uur na een maaltijd voor personen met een significant verminderde glucosetolerantie of met diabetes.

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid van melatonine bij patiënten met nierinsufficiëntie of leverinsufficiëntie. Melatonine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten die lijden aan ernstige nierinsufficiëntie of matige of ernstige leverinsufficiëntie.

Cardiovasculaire aandoeningen
Er zijn beperkte gegevens dat melatonine bijwerkingen kan veroorzaken op de bloeddruk en de hartslag, bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen en gelijktijdig gebruik van antihypertensiva. Het is niet duidelijk of deze bijwerkingen toe te schrijven zijn aan melatonine zelf of aan geneesmiddelinteracties met melatonine. Melatonine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen en gelijktijdig gebruik van antihypertensiva (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van melatonine voor de kortetermijnbehandeling van jetlag bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Melatonine wordt daarom niet aanbevolen voor de behandeling van jetlag bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 5.1).

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties
- Melatonine wordt voornamelijk door de hepatische cytochroom P450-CYP1A-enzymen gemetaboliseerd, vooral door CYP1A2 (zie rubriek 5.2). Daarom zijn interacties tussen melatonine en andere werkzame stoffen mogelijk, als gevolg van hun effect op CYP1A-enzymen.
- Voorzichtigheid is aangewezen bij patiënten die met fluvoxamine worden behandeld, omdat dit middel de melatoninespiegels verhoogt (17 maal zo hoge AUC en 12 maal zo hoge C_{max} in serum) door de metabolisering van melatonine via CYP1A2 en CYP2C19 te remmen. Deze combinatie dient te worden vermeden.
- Voorzichtigheid is aangewezen bij patiënten die 5- of 8-methoxypsoraleen (5- of 8-MOP) gebruiken, omdat dit middel de melatoninespiegels verhoogt door de metabolisering van melatonine te remmen.
- Voorzichtigheid is aangewezen bij patiënten die cimetidine gebruiken, omdat dit middel de melatoninespiegels in plasma verhoogt door de metabolisering van melatonine door CYP2D te remmen.
- Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij patiënten die nifedipine en melatonine gebruiken, aangezien het mechanisme van de interactie van deze middelen nog onduidelijk is. Zie voor meer informatie de paragraaf 'Farmacodynamische interacties' hieronder.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die oestrogeentherapie krijgen (bijv. in de vorm van anticonceptiva of hormoonvervangingstherapie), omdat oestrogenen de melatoninespiegels verhogen door de metabolisering van melatonine te remmen, voornamelijk via remming van CYP1A2.
- CYP1A2-remmers (zoals chinolonen) kunnen de systemische melatoninespiegels verhogen.
- CYP-1A2-inductoren (zoals carbamazepine en rifampicine) kunnen de concentraties melatonine in plasma verlagen.
- Het roken van sigaretten kan de melatoninespiegels verlagen, door inductie van CYP1A2.
- Cafeïne verhoogt de concentraties van zowel endogene als oraal toegediende melatonine door het door CYP1A2 gekatalyseerde melatoninemetabolisme te remmen (2,2 keer hogere AUC en 2,4 keer hogere C_{max}).

Farmacodynamische interacties
- Melatonine kan het sedatieve effect van benzodiazepinen (bijv. midazolam, temazepam) en van non-benzodiazepine hypnotica (bijv. zaleplon, zolpidem, zopiclon) versterken. In een onderzoek naar jetlag-therapie leidde de combinatie van melatonine en zolpidem tot een hogere incidentie van slaperigheid in de ochtend, misselijkheid, verwardheid en verminderde activiteit in het eerste uur na het opstaan, vergeleken met alleen zolpidem.
- Melatonine kan een minimale invloed op de bloeddruk hebben bij patiënten die nifedipine gebruiken. Het mechanisme van deze interactie is onduidelijk, omdat het bekend is dat melatonine bloeddrukverlagende effecten heeft. Tot er meer duidelijk is, wordt voorzichtigheid

geadviseerd bij het gebruik van melatonine met nifedipine of andere calciumblokkers, vooral als het onder controle houden van de bloeddruk uitdagend wordt.
- Melatonine kan een negatieve invloed hebben op de antistollingswerking van warfarine. De INR dient gecontroleerd te worden wanneer deze middelen gelijktijdig worden gebruikt. Melatonine kan ook invloed hebben op het effect van direct werkende anticoagulantia (bijv. dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban).
- Alcohol is een sedativum dat lichamelijke en geestelijke functies kan veranderen. Patiënten kunnen versterkte sufheid ervaren wanneer alcohol gelijktijdig met melatonine wordt toegediend (zie rubriek 4.2).
- Melatonine is in onderzoeken gelijktijdig toegediend met thioridazine en imipramine, werkzame stoffen die op het centraal zenuwstelsel inwerken. In geen van de gevallen werden klinisch significante farmacokinetische interacties gevonden. Gelijktijdige toediening van melatonine leidde echter wel tot een toegenomen gevoel van kalmte en moeite met het uitvoeren van taken in vergelijking met alleen imipramine, en toegenomen warrig gevoel in vergelijking met alleen thioridazine.

Pediatrische patiënten
Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van melatonine bij zwangere vrouwen.

Exogeen melatonine passeert bij mensen gemakkelijk de placenta.

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

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

Borstvoeding
Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van melatonine/metabolieten in de moedermelk. Endogeen melatonine wordt uitgescheiden in de moedermelk.

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

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Melatonine Pharma Nord mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid
Hoge doses melatonine en gebruik gedurende langere perioden dan geïndiceerd kan de vruchtbaarheid bij mensen aantasten.

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft effecten op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

Melatonine Pharma Nord wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger willen worden en mannen die een kind willen verwekken.

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

Melatonine heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Melatonine kan sufheid veroorzaken en kan de alertheid gedurende meerdere uren verlagen, daarom wordt het gebruik van Melatonine Pharma Nord voorafgaand aan het besturen van voertuigen of het gebruiken van machines niet aanbevolen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Sufheid/slaperigheid, hoofdpijn en duizeligheid/desoriëntatie zijn de vaakst gemelde bijwerkingen wanneer melatonine kortdurend wordt ingenomen om jetlag te behandelen.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm
De volgende bijwerkingen van melatonine in het algemeen zijn gemeld in klinische onderzoeken of spontane meldingen. Binnen elke frequentiecategorie worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/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 parasitaire aandoeningen				herpes zoster	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen				leukopenie, trombocytopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen					overgevoeligheidsreactie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen				hypertriglyceridemie, hypocalciëmie, hyponatriëmie	hyperglykemie
Psychische stoornissen			prikkelbaarheid, zenuwachtigheid, rusteloosheid, insomnia, abnormale dromen, nachtmerries, angst	stemming veranderd, agressief gedrag, huilen, stresssymptomen, desoriëntatie, vroege morgen wakker worden, verhoogd libido, depressie	
Zenuwstelsel-aandoeningen			migraine, hoofdpijn, lethargie, psychomotorische hyperactiviteit, duizeligheid, somnolentie	syncope, geheugen vermindering, stoornis van aandacht, dromerige toestand, rustelozebenensyndroom, paresthesie	
Oog-aandoeningen				scherpzien gereduceerd, gezichtsvermogen wazig, traanproductie verhoogd	

Systeem/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)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				vertigo, duizeligheid positioneel	
Hart-aandoeningen				angina pectoris, hartkloppingen	
Bloedvat-aandoeningen			hypertensie	opvliegers	
Maagdarmstelsel-aandoeningen			buikpijn, bovenbuikpijn, dyspepsie, orale ulceratie, droge mond, nausea	gastro-oesofageale refluxziekte, maag-darmstelselaandoening, orale mucosa blaarvorming, tongulceratie, maag-darmstelselongesteldheid, braken, darmgeluiden abnormaal, flatulentie, speeksel-hypersecretie, halitose, abdominaal ongemak, gastritis	
Lever- en galaandoeningen			hyperbilirubinemie		
Huid- en onderhuid-aandoeningen			dermatitis, nachtzweet, pruritus, rash, droge huid	eczeem, erytheem, dermatitis van de hand, psoriasis, nagelafwijking	angio-oedeem, tongoedeem, mondslijmvlies gezwollen
Skeletspier-stelsel- en bindweefsel-aandoeningen			pijn in extremiteit	artritis, spierspasmen, nekpijn, nachtelijke krampen	
Nier- en urineweg-aandoeningen			glucosurie, proteïnurie	polyurie, hematurie, nachtelijke mictie	
Voortplantings-stelsel- en borst-aandoeningen			overgangssymptomen	priapisme, prostatitis	galactorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			borstkaspijn, malaise	vermoeidheid, pijn, dorst	

Systeem/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)
Onderzoeken			leverfunctietests abnormaal, gewicht verhoogd	leverenzym verhoogd, bloed elektrolyten abnormaal	

Melding van vermoedelijk 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

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Afdeling Farmacie en Geneesmiddelen (Division de la pharmacie et des médicaments) van de Gezondheidsautoriteit in Luxemburg
Website: www.guichet.lu/pharmakovigilanz

4.9 Overdosering

Sufheid, hoofdpijn, duizeligheid en misselijkheid zijn de vaakst gemelde tekenen en symptomen van overdosering met oraal melatonine.
Inname van dagelijkse doseringen tot maximaal 300 mg melatonine veroorzaakte geen klinisch significante bijwerkingen.
Opvliegers, buikkrampen, diarree, hoofdpijn en scotoma lucidum zijn gemeld na inname van extreem hoge doses melatonine (3.000 tot 6.600 mg) gedurende meerdere weken.
Er dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden toegepast.
Klaring van de werkzame stof wordt binnen 12 uur na inname verwacht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psycholeptica, melatonine receptoragonisten, ATC-code: N05CH01

Melatonine is een hormoon en antioxidant. Melatonine wordt uitgescheiden door de pijnappelklier en is betrokken bij de synchronisatie van het 24-uursritme met de dagelijkse licht-donker-cyclus. 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 de lage niveau die gedurende de dag aanhoudt. De piekuitscheiding van

melatonine staat bijna lijnrecht tegenover de piek van de daglichtintensiteit, waarbij daglicht de primaire prikkel is voor het onderhouden van het 24-uursritme van de uitscheiding van melatonine.

Werkingsmechanisme
Men neemt aan dat het farmacologische werkingsmechanisme van melatonine gebaseerd is op de interactie met MT1-, MT2- en MT3-receptoren, omdat deze receptoren (met name MT1 en MT2) betrokken zijn bij de regulering van het slaapritme en van het 24-uursritme in het algemeen.

Farmacodynamische effecten
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 maagdarmstoornissen 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 % (Petrie *et al*. 1989, BMJ. 298: 705-707; en Petrie *et al*. 1993, Biol. Psychiatry 33: 526-530). Vanwege de kans op verkeerd getimede inname van melatonine waardoor deze bijwerkingen veroorzaakt of geen effect heeft op resynchronisatie van het 24-uursritme / een jetlag of vanwege de kans op het veroorzaken van een bijwerking, mag melatonine niet worden ingenomen op de plaats van bestemming vóór 20:00 uur of na 04:00 uur.
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.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van melatonine voor de behandeling van jetlag bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Melatonine wordt daarom niet aanbevolen voor de behandeling van jetlag bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar. Dit is specifiek vanwege het feit dat verstoring van de werking van endogeen melatonine op de ontwikkeling van de hypothalamus-hypofyse-gonaden-as niet kan worden uitgesloten.

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
Oraal toegediend melatonine wordt bijna volledig geabsorbeerd. De orale biologische beschikbaarheid bedraagt ~ 15 %, vanwege een 'first pass'-metabolisme van ~ 85 %. De t_{max} in plasma bedraagt ~ 50 minuten. Een dosis melatonine met directe afgifte van 3 mg verhoogt de C_{max} van melatonine in plasma tot ~ 3.400 pg/ml; dit is ~ 60 maal de C_{max} van (endogeen) melatonine in plasma gedurende de

nacht, hoewel de C_{max} van zowel endogeen als exogeen melatonine een aanzienlijke variatie vertoont tussen individuen.
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. Voedsel blijkt een beperkend effect te hebben op de t_{max} voor melatonine met directe afgifte. Naar verwachting zal dit de werkzaamheid of veiligheid van Melatonine Pharma Nord niet aantasten, maar het wordt aanbevolen om ongeveer 2 uur vóór en 2 uur na inname van melatonine geen voedsel te eten.

Distributie
De eiwitbinding van melatonine bedraagt ongeveer 50 % tot 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 bloed-hersenbarrière. Melatonine passeert gemakkelijk de placenta. De concentratie in navelstrengbloed van voldragen baby's correleert nauw met, en is slechts enigszins (15 % tot 35 %) lager dan die van de moeder na inname van een dosis van 3 mg.

Biotransformatie
Melatonine wordt voornamelijk door de lever gemetaboliseerd. Experimentele gegevens wijzen erop dat de cytochroom P450-enzymen CYP1A1 en CYP1A2 hoofdzakelijk verantwoordelijk zijn voor de metabolisering van melatonine, waarbij CYP2C19 van ondergeschikt belang is. Melatonine wordt vooral gemetaboliseerd tot 6-hydroxymelatonine (~ 80 % tot 90 % van de metabolieten van melatonine die in de urine worden teruggevonden, bestaat uit deze vorm). N-acetylserotonine blijkt de primaire 'kleine' metaboliet te zijn (~ 10 % van de metabolieten van melatonine die in de urine worden teruggevonden, bestaat uit deze vorm). De metabolisering van melatonine verloopt zeer snel, waarbij de concentratie 6-hydroxymelatonine in plasma toeneemt binnen enkele minuten nadat exogeen melatonine de systemische circulatie binnenkomt. 6-hydroxymelatonine ondergaat sulfaatconjugatie (~ 70 %) en glucuronideconjugatie (~ 30 %) voordat het wordt uitgescheiden.

Eliminatie
De plasma-eliminatiehalfwaardetijd ($T_{½}$) bedraagt ~ 45 minuten (normaalbereik ~ 30-60 minuten) bij gezonde volwassenen. 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
De C_{max} en AUC van melatonine in plasma stijgen direct evenredig en lineair voor orale doses melatonine met direct afgifte in het bereik van 3 mg tot 6 mg, terwijl de t_{max} en $t_{½}$ in plasma constant blijven.

Geslacht
Beperkte gegevens wijzen erop dat de C_{max} en AUC na inname van melatonine met directe afgifte bij vrouwen hoger kan zijn dan (mogelijk ongeveer tweemaal zo hoog) bij mannen, maar er is een grote variabiliteit in de farmacokinetiek waargenomen. De halfwaardetijd van melatonine in plasma blijkt bij mannen en vrouwen niet significant te verschillen.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen
De endogene plasmaconcentratie van melatonine is 's nachts bij ouderen lager dan bij jonge volwassenen. Beperkte data voor de t_{max}, C_{max}, eliminatiehalfwaardetijd ($t_{½}$) en AUC in plasma na inname van melatonine met directe afgifte, wijzen niet op significante verschillen tussen jongere volwassenen en ouderen in het algemeen, hoewel de spreiding van waarden (interindividuele variabiliteit) voor elke parameter bij ouderen vaak groter is.

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 $t_{½}$ 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 waar de metabolisering van melatonine plaatsvindt, zal leverinsufficiëntie naar verwachting leiden tot verhoogde blootstelling aan exogeen melatonine.

Nierinsufficiëntie
Literatuurgegevens wijzen erop dat er geen accumulatie van melatonine plaatsvindt na herhaalde dosering (3 mg gedurende 5 tot 11 weken) bij patiënten met stabiele hemodialyse. 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, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden 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.
Na intraperitoneale toediening van een enkelvoudige, hoge dosis melatonine aan drachtige muizen waren het lichaamsgewicht en de lengte van de foetus vaak lager, mogelijk vanwege maternale toxiciteit.

Vertraagde seksuele rijping kwam voor bij mannelijke en vrouwelijke nakomelingen van de rat en de palmeekhoorn 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 palmeekhoorns seizoensbroeders zijn, zijn de implicaties van deze bevindingen voor mensen onzeker.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Maltodextrine
Microkristallijne cellulose
Croscarmellose natrium

Filmomhulling
Hypromellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10, 20 of 30 filmomhulde tabletten in een blisterverpakking van transparant PVC/PVdC/alu en karton.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Pharma Nord ApS
Tinglykke 4–6
6500 Vojens
Denemarken

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

België
BE546053

Luxemburg
0964203, 0964217

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10.2019
Datum van laatste verlenging: 07.2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2026
Goedkeuringsdatum FAGG : 05/2026