

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Melatonin Orion 3 mg tabletten  
Melatonin Orion 5 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 3 mg melatonine.  
Elke tablet bevat 5 mg melatonine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

3 mg: Ronde, dubbelbolle tabletten (ongeveer 6,0 x 2,5 mm in afmeting) met een witte of witachtige kleur.  
5 mg: Ronde, dubbelbolle tabletten (ongeveer 7,0 x 3,2 mm in afmeting) met een witte of witachtige kleur en een breukstreep aan beide kanten. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen .

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Melatonin Orion is geïndiceerd voor:

- kortdurende behandeling van jetlag bij volwassenen.
- insomnie bij het inslapen bij kinderen en jongeren van 6-17 jaar met aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD), bij wie maatregelen voor een gezond slaapritme niet voldoende hebben geholpen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### *Jetlag bij volwassenen*

De standaarddosering is één tablet van 3 mg, in te nemen op de lokale bedtijd vanaf de dag van aankomst op de plaats van bestemming, gedurende maximaal 4 dagen. Als de standaarddosering van 3 mg onvoldoende symptoomverlichting oplevert, kan in plaats van 3 mg één tablet van 5 mg worden ingenomen op de lokale bedtijd. De tablet van 5 mg mag niet worden ingenomen additioneel aan de tablet van 3 mg, maar een hogere dosis mag worden ingenomen op de dagen erna. De maximale dagelijkse dosis is 5 mg eenmaal daags en de volledige duur van de behandeling is 4 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 melatonine niet worden ingenomen vóór 20:00 uur of na 04:00 uur, aangezien de kans bestaat dat een incorrect getimed innamen van melatonine geen of een nadelig effect heeft op de resynchronisatie na jetlag.

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Melatonin Orion bij kinderen en jongeren in de leeftijd van minder dan 18 jaar met een jetlag zijn niet vastgesteld.

### *Insomnia bij het inslapen bij kinderen en jongeren met ADHD*

De behandeling mag alleen worden gestart door artsen die ervaren zijn in de behandeling van ADHD en/of de toediening van slaapmedicatie aan kinderen.

De behandeling met melatonine moet verhoogd worden tot de laagst effectieve dosis. Voor verhoging tot de laagst effectieve dosis moeten andere producten met een lagere dosering van 1-2 mg gebruikt worden. Melatonin Orion mag gebruikt worden wanneer de laagst effectieve dosis vastgesteld is op 3 of 5 mg, 30-60 minuten voor bedtijd. Voor andere doses zijn andere producten mogelijk gepaster.

De maximale dagelijkse dosis is 5 mg. De dosis kan individueel aangepast worden tot een maximum van 5 mg per dag, ongeacht de leeftijd van het kind.

De laagst effectieve dosis moet gedurende de kortst mogelijke periode gebruikt worden.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor een behandelduur tot 3 maanden. De arts moet het effect van de behandeling regelmatig beoordelen en stopzetting van de behandeling overwegen als geen klinisch relevant behandelingseffect gezien wordt.

Tijdens het verloop van de behandeling, met name als het behandelingseffect onduidelijk is, dienen regelmatig stoppogingen te worden gedaan.

Als de slaapstoornis is begonnen tijdens de behandeling met ADHD-medicatie, dient dosisaanpassing of overstappen op een ander product te worden overwogen.

### *Kinderen onder 6 jaar*

Melatoninetabletten worden niet aanbevolen voor kinderen onder 6 jaar met ADHD. De veiligheid en werkzaamheid van melatonine bij kinderen in de leeftijd van minder dan 6 jaar zijn niet vastgesteld.

### Bijzondere populaties

#### *Ouderen*

Aangezien de farmacokinetiek van exogene melatonine (met onmiddellijke afgifte) bij jongvolwassenen en ouderen over het algemeen vergelijkbaar is, zijn er geen specifieke dosisaanbevelingen voor ouderen (zie rubriek 5.2).

#### *Nierinsufficiëntie*

Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van melatonine bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van melatonine door patiënten met een verminderde nierfunctie. Melatonine wordt niet aanbevolen voor patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### *Leverinsufficiëntie*

Er is geen ervaring met het gebruik van melatonine bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Een beperkte hoeveelheid gegevens wijst erop dat bij patiënten met levercirrose sprake is van een significant verminderde plasmaklaring van melatonine. Melatonine wordt niet aanbevolen voor patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tablet kan direct vóór het innemen worden fijngemaakt en in koud 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 Orion 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**

##### Slaperigheid

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

##### Auto-immuunziekten

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van melatonine bij patiënten met een auto-immuunziekte. Er zijn incidentele gevallen beschreven van exacerbatie van een auto-immuunziekte bij patiënten die melatonine gebruikten. Melatonine wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik 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 of met verschillende neurologische aandoeningen of die gelijktijdig medicatie nemen die de frequentie van de aanvallen kan verhogen.

##### Bloedglucosespiegel

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.

##### Verminderde lever- en nierfunctie

Er is slechts beperkte kennis opgedaan over de veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van melatonine bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie. Melatonine wordt niet aanbevolen voor patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie of een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2 en 5.2).

##### Cardiovasculaire aandoeningen

Er zijn beperkte gegevens dat melatonine de bloeddruk en hartfrequentie kan aantasten bij mensen met cardiovasculaire aandoeningen en gelijktijdige bloeddrukverlagende geneesmiddelen. Hoewel de klinische relevantie van deze bevinding onzeker blijft, is voorzichtigheid geboden bij patiënten die met calciumkanaalblockers behandeld worden, in het bijzonder nifedipine. Controle van de bloeddruk kan overwogen worden.

##### Gelijktijdig gebruik van antistollingsmiddelen

Vorzichtigheid is geboden wanneer melatonine wordt gebruikt in combinatie met antistollingsmiddelen, in het bijzonder warfarine, omdat melatonine het effect van dit geneesmiddel kan versterken, wat resulteert in een verhoogd bloedingsrisico (zie rubriek 4.5). Regelmatige controle is aanbevolen.

##### Langdurig gebruik bij kinderen en jongeren

Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid op lange termijn van melatonine bij pediatrische patiënten. Effecten van langdurig gebruik op de glucosehemostase, de puberale ontwikkeling en de seksuele ontwikkeling zijn momenteel onbekend.

Bij de behandeling van insomnia bij het inslapen bij kinderen en jongeren mag melatonine pas worden toegediend nadat andere behandelbare oorzaken van insomnia bij het inslapen uitgesloten zijn door adequaat onderzoek door een specialist en nadat niet-farmacologische maatregelen onvoldoende hebben geholpen.

##### Hulpstoffen

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

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### 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. Gelijktijdige behandeling met melatonine en de CYP1A2-remmer fluvoxamine (ook een CYP2C19-remmer) moet vermeden worden. Voorzichtigheid is geboden als melatonine gelijktijdig met CYP1A2-remmers wordt gebruikt, zoals ciprofloxacine.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die worden behandeld met gecombineerde orale anticonceptiva of hormoonsubstitutie therapie, omdat het gehalte van melatonine kan stijgen door de remming van het metabolisme door CYP1A1 en CYP1A2.

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-methoxypsoralen (5- of 8-MOP), cimetidine of cafeïne gebruiken.

#### *CYP1A2-inductoren*

CYP1A2-inductoren kunnen de plasmaconcentratie van melatonine 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. Alcohol kan de slaap verstoren en mogelijk de symptomen van jetlag verergeren (zoals hoofdpijn, vermoeidheid in de ochtend, verminderde concentratie).

#### *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.

#### *Antistollingsmiddelen*

In casereports is gemeld dat gelijktijdig gebruik van melatonine en vitamine K-antagonisten als warfarine kan leiden tot een versterkte antistolling. De combinatie van warfarine met melatonine kan dosisaanpassing van de anticoagulantia noodzakelijk maken en dient te worden vermeden.

#### *Benzodiazepine gerelateerde hypnotica*

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

#### *Thioridazine en imipramine*

Melatonine is bij onderzoeken gelijktijdig toegediend met thioridazine en imipramine, werkzame stoffen die het centraal zenuwstelsel beïnvloeden. In geen van de gevallen werden er klinisch significante farmacokinetische interacties gevonden. Wel resulteerde gelijktijdige toediening van melatonine in een toename van gevoelens van rust en een toename van moeite met het uitvoeren van taken in vergelijking met

toediening van alleen imipramine, en in een toename van een ‘warrig gevoel in het hoofd’ in vergelijking met toediening van alleen thioridazine.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van melatonine bij zwangere vrouwen. Dieronderzoeken duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Exogeen melatonine passeert bij mensen snel de placenta. Door het ontbreken van klinische gegevens, wordt behandeling met melatonine niet aanbevolen tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptiva gebruiken.

##### 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 moedermelk van vrouwen die borstvoeding geven en dus wordt exogeen melatonine hoogstwaarschijnlijk ook in de moedermelk uitgescheiden. Melatonine wordt daarom niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het effect van melatonine op de vruchtbaarheid bij mensen. Dieronderzoek is onvolledig wat betreft de effecten op de vruchtbaarheid.

#### 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 kan gedurende meerdere uren de alertheid verminderen; daarom moet melatonine met voorzichtigheid worden gebruikt in situaties waarin slaperigheid een veiligheidsrisico kan vormen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Melatonine veroorzaakt weinig 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.

Bijwerkingen bij volwassenen, verzameld volgens de MedDRA-indeling van orgaansystemen, zijn vermeld binnen elk van de volgende frequentieconventies: 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	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>				Herpes zoster	
<i>Bloed- en lymfestelselaand oeningen</i>				Leukopenie, trombocytopenie	
<i>Immuunsysteem aandoeningen</i>					Overgevoelighei dsreactie
<i>Voedings- en stofwisselingssto ornissen</i>				Hypertriglyceridemie, hypocalciëmie, hyponatriëmie	Hyperglykemie

<b>Systeem- orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<i>Psychische stoornissen</i>			Prikkelbaarheid, nervositeit, rusteloosheid, insomnia, abnormale dromen, nachtmerries, angst	Veranderde stemming, agressie, agitatie, huilen, stresssymptomen, desoriëntatie, vroeg in de morgen wakker worden, verhoogd libido, zwaarmoedige stemming, depressie	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>		Hoofdpijn, somnolentie	Migraine, lethargie, psychomotorische hyperactiviteit, duizeligheid	Syncope, geheugenvermindering, aandachtstoornis, dromerige toestand, restless legs-syndroom, slaap van slechte kwaliteit, paresthesie	
<i>Oogaandoeningen</i>				Verminderde gezichtsscherpte, wazig zien, verhoogde traanproductie	
<i>Evenwichtsorgan- en ooraandoeningen</i>				Positionele draaiduizeligheid, duizeligheid	
<i>Hartaandoeningen</i>				Angina pectoris, hartkloppingen	
<i>Bloedvataandoeningen</i>			Hypertensie	Opvliegers	
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>			Buikpijn, bovenbuikpijn, dyspepsie, mondulcera, droge mond, nausea	Gastro-oesofageale refluxziekte, maagdarmstelselaandoeningen, blaren in mondslijmvlies, tongulcera, maagdarmstelselongesteldheid, braken, abnormale darmgeluiden, flatulentie, hypersalivatie, halitose, abdominaal ongemak, maagaandoeningen, gastritis	
<i>Lever- en galaandoeningen</i>			Hyperbilirubinemie		
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>			Dermatitis, nachtzweet, pruritus, rash, gegeneraliseerde pruritus, droge huid	Eczeem, erytheem, dermatitis van de hand, psoriasis, gegeneraliseerde rash, jeukende rash, nagelafwijkingen	Angio-oedeem, gezwollen mond, gezwollen tong

<b>Systeem-orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>			Pijn in extremiteiten	Artritis, spierspasmen, nekpijn, nachtelijke krampen	
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>			Glycosurie, proteïnurie	Polyurie, hematurie, nachtelijke mictie	
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>			Overgangssymptomen	Priapisme, prostatitis	Galactorroe
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>			Asthenie, pijn op de borst	Vermoeidheid, pijn, dorst	
<i>Onderzoeken</i>			Abnormale leverfunctietests, gewichtsstijging	Gestegen leverenzymspiegel, abnormale bloedelektrolyten, abnormale laboratoriumwaarden	

#### Pediatrie patiënten

Een klein aantal in het algemeen lichte bijwerkingen is gemeld bij pediatrie 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9 Overdosering**

Slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid en misselijkheid zijn de meest gemelde tekenen en symptomen van een overdosis oraal ingenomen melatonine.

In de literatuur zijn dagelijkse doses gemeld tot 300 mg melatonine, zonder klinisch significante bijwerkingen.

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: psycholeptica, 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

Aangenomen wordt dat de activiteit van melatonine ter hoogte van de receptoren MT1, MT2 en MT3 bijdraagt aan melatonines slaapbevorderende eigenschappen, aangezien deze receptoren (voornamelijk MT1 en MT2) betrokken zijn bij de regulatie van circadiaanse ritmes en de slaapregulatie.

#### 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

Kenmerkende symptomen van een jetlag zijn slaapproblemen en vermoeidheid overdag, al kunnen lichte cognitieve beperking, prikkelbaarheid en maag-darmklachten ook optreden.

Een jetlag is erger naarmate er meer tijdzones gepasseerd zijn en is meestal erger wanneer naar het oosten gereisd wordt. Melatonine, ingenomen rondom de gewenste bedtijd op de bestemming (22:00 uur tot 00:00 uur), verminderde een jetlag van het doorkruisen van vijf of meer tijdzones. 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 vermindert en dat het de duur van een jetlag verkort. 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.

#### 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 die geen medicatie namen, met ADHD en chronische insomnia bij het inslapen (van der Heijden KB et al. 2007). 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  $26,9 \pm 47,8$  minuten bij melatonine, terwijl er bij placebo een vertraging optrad van  $10,5 \pm 37,4$  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  $19,8 \pm 61,9$  minuten bij melatonine en nam af met  $13,6 \pm 50,6$  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 ( $p = 0,01$ ).

Er was geen significant effect op gedrag, cognitie en kwaliteit van leven.

Er waren geen door bijwerkingen veroorzaakte stopzettingen of terugtrekkingen.

Een open-labelonderzoek (Checa-Ros A et al. 2023) bij 27 kinderen van 7 tot 15 jaar suggereert dat lage doses (1 mg) de slaapduur kunnen verlengen bij kinderen met ADHD die worden behandeld met psychostimulantia. De toename in slaapduur na een maand van behandeling was ongeveer 20 minuten (463 (49) min tot 485 (41) min,  $p < 0,040$ ). Er was een niet-significante verbetering in de slaaplatentie, nachtelijk ontwaken of slaapefficiëntie. Milde en transiënte maagklachten en anorexia werden zeer vaak gemeld. Er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld.

In een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek (Weiss MD et al. 2006) bij kinderen met ADHD die methylfenidaat of dextro-amfetamine namen, voor niet-responders op maatregelen voor een gezond slaapritme, was de gemiddelde Somnolog-slaaplatentie (documentatie van ouders voor de tijd tussen wanneer het kind naar bed gebracht werd en wanneer hij/zij in slaap viel) voor melatonine (5 mg) 46,4 minuten (SD 26,4) en voor placebo 62,1 minuten (SD 26,6). Two-sample t-testen die het gemiddelde tijdsverschil tussen slaaplatenties en de verschillen tussen crossover-behandelingen met melatonine vs. placebo vergeleken, toonden een significant verschil tussen deze slaaplatenties ( $p < 0,01$ ) en een significant effect in tijd (tijdsverschil in 2 crossover-behandelingssequenties) ( $p < 0,05$ ). Wat de totale slaaptijd 's nachts betreft, werd meer tijd geslapen (15 minuten) tijdens behandeling met melatonine, ( $p < 0,01$ ) op de Somnolog-monitor, terwijl actigrafische analyse geen significant verschil in behandeling aantoonde. Open-label follow-up toonde geen significante verbetering in slaaplatentie; de verbetering in de totale slaaptijd met 23 minuten zette zich echter verder ( $p < 0,01$ ) tijdens behandeling met melatonine.

Er zijn zeer weinig gegevens beschikbaar over de veiligheid op lange termijn van medicijnen met melatonine met directe afgifte, in het bijzonder bij kinderen en jongeren met ADHD.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

De absorptie van oraal ingenomen melatonine is bij volwassenen volledig. De absolute biologische beschikbaarheid van melatonine wordt op circa 15% van de toegediende dosis geschat. Er is een significant first-passeffect, met een geschatte firstpassmetabolisatie van 80-90%. De  $t_{max}$  treedt doorgaans circa 50 minuten (normale bereik: 15 tot 90 minuten) na toediening op.

De maximale concentratie van en blootstelling aan melatonine na orale dosering van tabletten stijgt evenredig aan de dosis van 0,1 tot 5 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 Orion, 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

*In vitro* is de plasma-eiwitbinding van melatonine circa 60%. Het distributievolume tijdens de terminale eliminatiefase is evenredig aan het lichaamsgewicht, gemiddeld iets meer dan 1 l/kg.

Melatonine bindt primair aan albumine, hoewel het ook aan alpha-1-zuurglycoproteïne bindt; de binding aan andere plasma-eiwitten is beperkt. Melatonine wordt snel gedistribueerd vanuit het plasma in en uit de meeste weefsels en organen, en passeert gemakkelijk de bloed-hersenbarrière.

### 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-demetylering 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 en accumulatie

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) is ~ 45 minuten (normaalbereik ~ 30-60 minuten) bij gezonde volwassenen. De halfwaardetijd is, gemiddeld gesproken, 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.

### Bijzondere populaties

#### *Ouderen*

De metabolisatie van melatonine neemt af met het ouder worden. De nachtelijke plasmaconcentratie van endogene melatonine is bij ouderen lager dan bij jongvolwassenen. Beperkte gegevens over de plasma-/serum- $t_{max}$ ,  $C_{max}$ , eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) en AUC na inname van melatonine met onmiddellijke afgifte wijzen niet op significante verschillen tussen jongere volwassenen en ouderen in het algemeen, hoewel het bereik van de gevonden waarden (de interindividuele variabiliteit) voor de afzonderlijke parameters (in het bijzonder de  $t_{max}$  en AUC) doorgaans groter is voor ouderen.

#### *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 serum  $t_{1/2}$  van exogeen melatonine 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*

Gepubliceerde gegevens wijzen erop dat bij patiënten die stabiele hemodialysebehandeling ondergaan, geen accumulatie van melatonine optreedt na herhaalde melatoninetoediening. Aangezien melatonine hoofdzakelijk wordt uitgescheiden als metabolieten in de urine, is bij patiënten met verder gevorderde nierinsufficiëntie een verhoging van de serum-/plasmaspiegels van melatoninemetabolieten te verwachten.

## **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 carcinogeen potentieel. Effecten 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 zwangere muizen, waren het foetale lichaamsgewicht en de lengte vaak lager, mogelijk als gevolg van maternale toxiciteit. Uitstel van seksuele rijping van mannelijke en vrouwelijke nakomelingen van de rat en grondeekhoorn trad op na blootstelling aan melatonine tijdens de dracht en postpartum. Deze gegevens duiden erop dat melatonine de placenta passeert en wordt uitgescheiden in melk, en dat het van invloed kan zijn op de ontogenie en activatie van de hypothalamus-hypofyse-gonade-as. Aangezien de rat en grondeekhoorn een voortplantingsseizoen kennen, zijn de implicaties van deze bevindingen voor mensen onduidelijk.

Er is geen veiligheidsonderzoek gedaan bij jonge dieren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Magnesiumstearaat (E470b)  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Croscarmellose-natrium (E468)

### **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.

Blisterverpakking: De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

HDPE-pot: Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Melatonin Orion 3 mg en 5 mg tabletten is beschikbaar in een doos met PVC/PE/PVDC/AL blisterverpakkingen met 10, 20 (enkel 3 mg tabletten), 30, 50, 60 en 100 tabletten en in een HDPE-pot met 100 tabletten.

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 in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finland

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

Melatonin Orion 3 mg tabletten, blisterverpakking: BE665634

Melatonin Orion 3 mg tabletten, HDPE-pot: BE665635

Melatonin Orion 5 mg tabletten, blisterverpakking: BE665636

Melatonin Orion 5 mg tabletten, HDPE-pot: BE665637

## **9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22/01/2026

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring: 01/2026