



Melatonine Tiofarma 1 mg tabletten
Melatonine Tiofarma 3 mg tabletten
Melatonine Tiofarma 5 mg tabletten

CTD - Module 1.3.1.1
Summary of Product
Characteristics

MODULE 1.3.1

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Melatonine Tiofarma 1 mg, tabletten
Melatonine Tiofarma 3 mg, tabletten
Melatonine Tiofarma 5 mg, tabletten



1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Melatonine Tiofarma 1 mg tabletten
Melatonine Tiofarma 3 mg tabletten
Melatonine Tiofarma 5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 mg tabletten: elke tablet bevat 1 mg melatonine.
3 mg tabletten: elke tablet bevat 3 mg melatonine.
5 mg tabletten: elke tablet bevat 5 mg melatonine.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Melatonine Tiofarma bevat lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

- 1 mg tablet: Wit tot gebroken wit, zeshoekige tabletten (lengte 7.4 mm, breedte 6.8 mm, dikte ongeveer 1.9 mm) met inscriptie "MELA 1" aan de ene zijde en breukstreep in het midden van de andere zijde.
- 3 mg tablet: Wit tot gebroken wit, langwerpige tabletten (lengte 8.8 mm, breedte 4.8 mm, dikte ongeveer 2.6 mm) met inscriptie "MELA 3" aan de ene zijde en breukstreep in het midden van de andere zijde.
- 5 mg tablet: Wit tot gebroken wit, ronde tabletten (diameter 6.5 mm, dikte ongeveer 2.6 mm) met inscriptie "MELA 5" aan de ene zijde en breukstreep in het midden van de andere zijde.

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

Melatonine Tiofarma 1 mg, 3 mg en 5 mg tabletten zijn geïndiceerd voor de kortdurende behandeling van jet-lag bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

1 tot 5 mg per dag, in te nemen vlak voor de gewenste slaaptijd gedurende 3 tot 6 dagen te beginnen op de eerste dag dat het ritme verstoord wordt.

Gebruik Melatonine Tiofarma tabletten zo kort mogelijk in de dosering die de beste verlichting geeft van de symptomen.



Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Melatonine Tiofarma is bij kinderen niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Melatonine Tiofarma tabletten worden oraal toegediend en kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. De tabletten kunnen met water ingenomen worden.

Voedsel kan de plasmaconcentraties van melatonine bij mensen verhogen (zie rubriek 5.2). De inname van melatonine met koolhydraatrijke maaltijden kan de bloedglucoseregulatie gedurende enkele uren beïnvloeden. Het wordt aanbevolen om geen voedsel te consumeren in de periode van 2 uur vóór tot 2 uur na inname van Melatonine Tiofarma; idealiter, ten minste 3 uur na een maaltijd door personen met een significant verstoorde glucosetolerantie of diabetes.

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 Tiofarma tabletten kan slaperigheid veroorzaken. Daarom moet het product met de benodigde voorzichtigheid worden gebruikt in situaties waarin slaperigheid een veiligheidsrisico kan vormen.

Leverfunctiestoornissen:

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar betreffende het gebruik van Melatonine Tiofarma tabletten bij patiënten met leverstoornissen. Uit de literatuur is echter gebleken dat in patiënten met een levercirrose de endogene melatonine concentratie in het bloedplasma verhoogd kan zijn. Daarom wordt het gebruik van Melatonine Tiofarma tabletten door patiënten met een leverfunctiestoornis afgeraden.

Tijdens het gebruik van melatonine wordt incidenteel een toename van epileptische aanvallen gerapporteerd. Patiënten met epilepsie moeten daarom voorzichtig zijn met het gebruik van melatonine.

Endogeen melatonine kan het immuun systeem stimuleren. In incidentele casusrapporten wordt verergering van een auto-immuunziekte beschreven bij patiënten die melatonine gebruiken. Het gebruik van Melatonine Tiofarma wordt niet aanbevolen bij patiënten met een auto-immuunziekte.

Beperkte gegevens suggereren dat wanneer melatonine wordt ingenomen vlak vóór of na een koolhydraatrijke maaltijd dit de bloedglucoseregulatie gedurende enkele uren kan verstoren. Melatonine Tiofarma moet ten minste 2 uur vóór of ten minste 2 uur na een maaltijd worden ingenomen; idealiter, ten minste 3 uur na een maaltijd door personen met een significant verstoorde glucosetolerantie of diabetes.

Hulpstoffen

Melatonine Tiofarma tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.



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

In het algemeen moet men voorzichtig zijn met middelen die het CYP1A-systeem beïnvloeden. Het melatonine metabolisme wordt voornamelijk door het CYP1A-systeem gemedieerd.

Van de volgende stoffen is aangetoond dat zij de melatoninewaarden (AUC en/of Cmax) in het bloed kunnen verhogen:

- Fluvoxamine en desipramine
- Cimetidine en oxaprotiline
- 5- of 8-methoxypsoralen
- Oestrogenen
- Quinolonen
- Caffeïne

Van de volgende stoffen is aangetoond dat zij kunnen leiden tot lagere melatoninewaarden in het bloed:

- Het roken van sigaretten
- Carbamazepine en rifampicine

Farmacodynamische interacties

- Melatonine kan mogelijk het effect van warfarine versterken door verlaging van de protrombine tijd. Een onverwachte verandering in de coagulatie kan voorkomen in patiënten die melatonine supplementen gebruiken.
- Het gebruik van alcohol samen met melatonine wordt afgeraden, omdat hierdoor de effectiviteit van melatonine op de slaap afneemt.
- Melatonine kan de sedatieve effecten van benzodiazepinen en van andere hypnotica versterken.
- Gelijktijdig gebruik van melatonine met nifedipine kan het antihypertensieve effect van nifedipine reduceren.
- Chloorpromazine kan de melatoninewaarden in het bloed verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen humane gegevens over het gebruik van melatonine tijdens de zwangerschap. Uit dierexperimentele gegevens is gebleken dat melatonine de placenta passeert. Verder wijzen gegevens uit dierstudies niet op directe of indirecte schadelijke effecten op de zwangerschap of ontwikkeling van het embryo of de foetus. Gezien de afwezigheid van klinische gegevens wordt het gebruik van melatonine tijdens de zwangerschap afgeraden.

Borstvoeding

Melatonine wordt uitgescheiden in de moedermelk. De behandeling met melatonine van vrouwen die borstvoeding geven wordt afgeraden.



Vruchtbaarheid

De beperkte klinische gegevens geven geen aanwijzingen dat melatonine de vruchtbaarheid vermindert. In dierenstudies is een effect gezien op spermatogenese bij dosering die langduriger en hoger zijn dan humane doseringen (zie rubriek 5.3).

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

Melatonine Tiofarma kan slaperigheid veroorzaken, en kan daarom invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het product moet daarom in die situaties met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Er zijn geen klinische studies gedaan met Melatonine Tiofarma. Uit studies die zijn uitgevoerd met de actieve stof melatonine en beschreven in de wetenschappelijke literatuur kan worden afgeleid dat de meest frequent gerapporteerde bijwerkingen hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid en slaperigheid zijn. De proefpersonen die in de beschreven studies werden behandeld met melatonine rapporteerden deze bijwerkingen echter niet vaker dan controlepersonen die niet met melatonine behandeld werden.

Tabel met bijwerkingen

In wetenschappelijke studies in het publieke domein zijn de vermoedelijke bijwerkingen gerapporteerd zoals aangegeven in de tabel. De frequenties van de bijwerkingen kunnen niet worden bepaald op basis van de beschikbare data.

De meeste bijwerkingen zijn gerapporteerd in studies met kinderen. Dit betekent echter niet dat ze alleen in kinderen voorkomen.

Systeem/orgaan-klasse	Vermoedelijke bijwerking
Immuunsysteem-aandoeningen	overgevoeligheid, astma, fixed-drug eruption
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	verminderde eetlust
Psychische stoornissen	nachtmerrie, stemmingswisselingen, agitatie, abnormaal gedrag, zwaarmoedige stemming, depressie, apathie, luiheid, hallucinatie, slaap van slechte kwaliteit
Zenuwstelsel-aandoeningen	migraine, hoofdpijn, hoofd ongemak, somnolentie, abnormale dromen, psychomotorische hyperactiviteit, insomnia, desoriëntatie, verwarde toestand, rusteloosheid, epilepsie, sedatie, idiopatische gegeneraliseerde epilepsie, tremor, somnabulisme
Oogaandoeningen	congenitale gezichtsscherpte verminderd, oogaandoening
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	vertigo
Bloedvat-aandoeningen	hypotensie, duizeligheid, duizeligheid houdingsafhankelijk, bloedneus
Hartaandoeningen	hartkloppingen, tachycardie, borstkaspijn
Maagdarmstelsel-aandoeningen	abdominale pijn, nausea, braken, abdominaal ongemak, dysfagie, diarree, constipatie, oprisping
Huid- en onderhuid-aandoeningen	pigmentatieaandoening, prurigo, rash, pruritus, huidirritatie



Nier- en urineweg-aandoeningen	bedplassen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	het koud hebben, gevoel abnormaal, prikkelbaarheid, huilen, vermoeidheid, hypothermie, hyperhidrose, bleekheid
Onderzoeken	bloed alkaline fosfatase verhoogd, gewicht verhoogd, gewicht verlaagd, ontlastingsanalyse abnormaal, keel-, neus-, ooronderzoek abnormaal
Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinumaandoeningen	geeuwen, hoesten, dyspneu

Termen zijn "Preferred Terms", gecodeerd met MedDRA versie 19.0.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Als een overdosis optreedt, kan duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid en slaperigheid worden verwacht. Er is geen speciale behandeling noodzakelijk.

Toediening van doseringen tot 1 g melatonine per dag gedurende 25-30 dagen zijn gebruikt en beschreven in de literatuur zonder andere klinisch significante bijwerkingen te veroorzaken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Melatonine is een van nature voorkomend hormoon dat door de pijnappelklier wordt geproduceerd en dat qua structuur verwant is aan serotonine. De fysiologische melatonineproductie wordt beïnvloed door licht en het endogene melatoninegehalte in het bloed volgt een dag-nacht ritme. De gehalten zijn overdag laag, stijgen 's avonds en dalen vervolgens weer aan het eind van de nacht. Melatonine wordt in verband gebracht met o.a. de regulering van het dag-/nachtritme en het synchroniseren van de dag-/nachtcyclus. Het wordt ook in verband gebracht met een hypnotisch effect en een verhoogde slaapneiging.

Werkingsmechanisme

Melatonine bindt aan de receptoren MT1, MT2 en de bindingsplaats MT3. De receptoren/bindingsplaatsen zijn verdeeld over het hele lichaam, maar de MT1 en MT2 receptoren zijn vooral in de hersenen gelocaliseerd. Het wordt aangenomen dat voornamelijk MT1 en MT2 receptoren een rol spelen bij en regulatie van slaap en het dag-/nachtritme. De regulatie van melatonineproductie, metabolisme en de expressie van melatoninreceptoren variëren met het dag/nacht ritme en kan verstoord zijn bij mensen met slaapproblemen.

Farmacodynamische effecten

Melatonine is werkzaam in veel fysiologische en biochemische functies. Het heeft o.a. effect op het dag-nacht ritme en de bevordering van slaap. Het specifieke mechanisme van melatonine op de bevordering van slaap is nog niet bekend, maar wordt verondersteld te werken via de remming van het

waakzaamheidsmechanisme, de verlaging van de lichaamstemperatuur en het mechanisme betrokken bij de fase-verschuiving van de endogene pace-maker.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In gezonde vrijwilligers kan melatonine het tijdstip waarop de endogene melatonineproductie op gang komt, de zogenoemde Dim Light Melatonin Onset (DLMO), naar voren verschuiven.

In de literatuur wordt beschreven dat toediening van melatonine een verkorting van de periode tot aan het in slaap vallen, een verbetering van de subjectieve slaapkwaliteit en een verlichting van symptomen van jet-lag (gemeten door subjectieve scoringen) kan bewerkstelligen bij mensen met verstoord slaap waak ritme door externe factoren (zoals vliegen door meerdere tijdzones).

Uit deze data blijkt tevens dat het effect van melatonine op slaap vooral wordt bepaald door het tijdstip van inname ten opzichte van het tijdstip van de DLMO en in mindere mate door de gebruikte dosering.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid varieert tussen de 1 en 56%. Maximale plasmaspiegels worden na orale inname ongeveer na 30 tot 60 minuten (T_{max}) bereikt. De C_{max} varieert van 450 tot 3700 pg/mL/mg. De interindividuele variatie is groot. De PK van melatonine is dosis-proportioneel over een dosis van 0.1 tot 10 mg. Inname met voedsel leidt tot een toename in AUC en C_{max} .

Hoewel de plasmaspiegels van melatonine dosisgerelateerd toenemen is de individuele variabiliteit groot.

Distributie

Ongeveer 60 tot 70% van melatonine in plasma is gebonden aan albumine. Het distributievolume (V_d) van melatonine is ongeveer 35 L.

Verdeling van de melatonine volgt de distributie van de melatonine receptoren en bindingsplaatsen. Melatonine komt ook in speeksel terecht en de speekselwaarden vertonen een significante correlatie met de in plasma circulerende vrije melatonine spiegels. Circulerende melatonine wordt snel opgenomen in de hersenen.

Biotransformatie

Melatonine wordt gemetaboliseerd in de lever via het cytochroom-P450-systeem (CYP 1A). De voornaamste metaboliet is 6-hydroxymelatonine die wordt geconjugeerd tot het sulfaat conjugaat 6-sulfatoxymelatonine(50-80%) en de glucuronide (5-30%). In de urine zijn voornamelijk deze metabolieten terug te vinden.

Eliminatie

De eliminatie vindt plaats in de nieren via uitscheiding met de urine. Melatonine verdwijnt uit het bloed volgens een bifasisch patroon met eerste orde kinetiek. De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) ligt tussen de 35 en 70 minuten en de klaring tussen de 40 en 90 L/h.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Een fysiologische dosering van exogeen toegediend melatonine verschuift het circadiane ritme volgens een fase-response curve. Het circadiane ritme vertraagt bij toediening in de ochtend en wordt vervroegd bij toediening in de avond. Bij hogere doseringen wordt het hypnotisch effect van melatonine belangrijker.



Bijzondere populaties

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis zoals cirrhose zijn hogere plasmamelatoninewaarden en langere halfwaardetijden waargenomen, mogelijk als gevolg van een veranderde biotransformatie.

Nierfunctiestoornis

Klinische gegevens duiden niet op een extra risico voor patiënten met nierfunctiestoornis. Bij patiënten met nierfunctiestoornissen zijn geen veranderingen in plasmamelatoninewaarden waargenomen.

Pediatrische populatie

De variatie in individuele melatoninewaarden na inname van melatonine in kinderen is net als bij volwassenen groot. Gedurende de ontwikkeling van pre-pubertal tot pubertal tot volwassen is er een trend van toenemende afname van de terminale eliminatie constante en daarmee gepaard gaande toename in $t_{1/2}$ en AUC.

Ook in kinderen nemen de plasmaspiegels toe met hogere dosering, waarbij tot 3 mg nog geen verzadiging wordt gezien. Maximale plasma spiegels werden net als bij volwassenen binnen het uur bereikt. De $t_{1/2}$ varieerde van 0.7 tot 1.3 uur (ca. 45 tot 80 minuten). De klaring was 2-14 ml/h/kg en het distributievolume varieerde van 2.3 to 28 l/kg (leeftijd: 3 tot ongeveer 12 jaar).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierenstudies is een effect gezien op spermatogenese bij doseringen die langduriger en hoger zijn dan humane doseringen. De klinische relevantie hiervan is niet bekend. Verder werden effecten bij niet-klinische onderzoeken 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gesilificeerde microkristallijn cellulose
Lactose monohydraat
Natriumzetmeel glycolaat type A
Talk (E553b)
Magnesiumstearaat (E470b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Melatonine Tiofarma 1 mg tabletten: 24 maanden.
Melatonine Tiofarma 3 mg tabletten: 36 maanden.
Melatonine Tiofarma 5 mg tabletten: 36 maanden.

Na openen van container: 1 maand.



6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Melatonine Tiofarma 1 mg, 3 mg en 5 mg tabletten zijn verkrijgbaar in witte ondoorzichtige PVC/PVdC-aluminium blisterverpakkingen en in witte ondoorzichtige Polypropyleen tablettencontainers met een witte ondoorzichtige polypropyleen deksel.

Verpakkingsgroottes:

Blisterverpakking: 30 tabletten

Tablettencontainer: 30 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel 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

Tiofarma BV
Benjamin Franklinstraat 5-10
3261 LW Oud-Beijerland

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

Melatonine Tiofarma 1 mg tabletten, RVG 120771

Melatonine Tiofarma 3 mg tabletten, RVG 120772

Melatonine Tiofarma 5 mg tabletten, RVG 120773

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 december 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 2 en 4.4: 22 april 2021