SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Melatonin Vitabalans 3 mg tablety
Melatonin Vitabalans 5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

3 mg: každá tableta obsahuje 3 mg melatonínu.
5 mg: každá tableta obsahuje 5 mg melatonínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety.

3 mg: biele, okrúhle, vypuklé tablety s potlačou „7“ a priemerom 7 mm.
5 mg: biele, podlhovasté tablety s deliacou ryhou na jednej strane o rozmeroch 10 x 5 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Melatonín je indikovaný dospelým na krátkodobú liečbu desychronózy (pásmovej choroby, jet lag).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná denná dávka je jedna 3 mg tableta podaná pred spaním po príchode do cieľovej destinácie, dodržiavajúc miestny čas, najviac po dobu 4 dní. Ak odporúčaná denná dávka 3 mg nezmierni symptómy, môže sa namiesto nej užiť pred spaním dodržiavajúc miestny čas jedna 5 mg tableta.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť melatonínu u detí nebola stanovená.
K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Staršie osoby
Farmakokinetika exogénneho melatonínu (s okamžitým uvoľňovaním) je všeobecne porovnateľná u mladých dospelých a starších osôb. Expozícia melatonínu však môže byť vyššia u starších osôb. Preto sa odporúča nižšia začiatočná dávka 2,5 mg (polovica 5 mg tablety) (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek
K dispozícii sú len nedostatočné skúsenosti s používaním melatonínu u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Opatrnosť je potrebná, ak melatonín užívajú pacienti s poruchou funkcie obličiek. Melatonín sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

K dispozícii nie sú žiadne skúsenosti s používaním melatonínu u pacientov s poruchou pečene. Nedostatočné údaje naznačujú, že plazmatický klírens melatonínu u pacientov s cirhózou pečene je výrazne znížený. Melatonín sa neodporúča u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Perorálne použitie. Tablety sa majú zapiť pohárom vody. Nepredpokladá sa, že by užitie melatonínu počas jedla alebo približne v tom čase ovplyvnilo účinnosť a bezpečnosť melatonínu. Odporúča sa však, aby sa jedlo nekonzumovalo približne 2 hodiny pred alebo 2 hodiny po užití melatonínu (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Načasovanie dávkovania melatonínu je dôležité. Melatonín sa má používať podľa vyššie uvedených pokynov.

Ospalosť
Melatonín môže spôsobovať ospalosť. Ak je pravdepodobné, že účinky ospalosti súvisia s bezpečnostným rizikom, má sa liek užívať s opatrnosťou.

Autoimunitné ochorenia
K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o použití melatonínu u osôb s autoimunitnými ochoreniami. Preto sa melatonín neodporúča používať u pacientov s autoimunitnými ochoreniami.

Porucha funkcie pečene a obličiek
K dispozícii sú len nedostatočné skúsenosti s bezpečnosťou a účinnosťou pri používaní melatonínu u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Melatonín sa neodporúča u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 5.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Farmakokinetické interakcie
- Pozorovalo sa, že melatonín indukuje CYP3A *in vitro* pri vyšších terapeutických koncentráciách. Klinický význam tohto zistenia nie je známy. Ak dôjde k indukcii, môže to viesť k zníženým plazmatickým koncentráciám súbežne podávaných liekov.
- Melatonín je prevažne metabolizovaný prostredníctvom enzýmov CYP1A. Preto sú možné interakcie medzi melatonínom a inými liečivami v dôsledku ich účinku na enzýmy CYP1A.
- Opatrnosť je potrebná u pacientov užívajúcich fluvoxamín, ktorý zvyšuje hladiny melatonínu (17-násobne vyššiu AUC a 12- násobne vyšší C_{max} v sére) tým, že potláča jeho metabolizmus ihibovaním izoenzýmov CYP1A2 a CYP2C19 hepatického cytochrómu P-450 (CYP). Je potrebné sa tejto kombinácií vyhnúť.
- Opatrnosť je potrebná u pacientov užívajúcich 5-metoxypsoralén alebo 8-metoxypsoralén (5-MOP a 8-MOP), ktorý zvyšuje hladiny melatonínu inhibovaním jeho metabolizmu.
- Fajčenie cigariet môže znižovať hladiny melatonínu vzhľadom na indukciu CYP1A2.
- Opatrnosť je potrebná u pacientov užívajúcich estrogény (napr. antikoncepciu alebo hormonálnu substitučnú liečbu), ktoré zvyšujú hladiny melatonínu inhibovaním jeho metabolizmu prostredníctvom CYP1A1 a CYP1A2.
- Inhibítory CYP1A2, ako sú chinolóny, môžu viesť ku zvýšenej expozícii melatonínu.

- Induktory CYP1A2, ako sú karbamazepín a rifampicín, môžu viesť k zníženiu koncentrácie melatonínu v plazme.
- Jedlo môže mať vplyv na plazmatické koncentrácie melatonínu (najmä C_{max}) (pozri časti 4.2 a 5.2).

Farmakodynamické interakcie
- S melatonínom sa nesmie požívať alkohol, ktorý znižuje účinnosť melatonínu na spánok.
- Melatonín môže posilňovať sedatívne vlastnosti benzodiazepínov a nebenzodiazepínových hypnotík, ako je zaleplon, zolpidem a zopiklon. V klinickej štúdii bol jasný dôkaz dočasnej farmakodynamickej interakcie medzi melatonínom a zolpidemom jednu hodinu po súbežnom podaní. Súbežné podávanie viedlo k zvýšenému zhoršeniu pozornosti, pamäti a koordinácie v porovnaní so samotným zolpidemom.
- Melatonín bol v štúdiách súbežne podávaný s tioridazínom a imipramínom, liečivami, ktoré pôsobia na centrálny nervový systém. V žiadnom z týchto prípadov neboli zistené klinicky významné farmakokinetické interakcie. Súbežné podávanie melatonínu však viedlo k zvýšeným pocitom pokoja a ku ťažkostiam pri plnení úloh v porovnaní so samotným imipramínom, a k zvýšeným pocitom „zmätku v hlave“ v porovnaní so samotným tioridazínom.
- Súbežné podávanie melatonínu a warfarínu môže viesť ku zosilnenému antikoagulačnému účinku – pri súbežnom používaní sa má kontrolovať hodnota INR.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku melatonínu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývin, pôrod alebo postnatálny vývin (pozri časť 5.3). Vzhľadom na nedostatok klinických údajov sa neodporúča užívanie u gravidných žien a u žien, ktoré plánujú otehotnieť.

Dojčenie
Endogénny melatonín bol nameraný v ľudskom materskom mlieku, preto je pravdepodobné, že exogénny melatonín sa vylučuje do materského mlieka. K dispozícii sú údaje na živočíšnych modeloch, vrátane hlodavcov, oviec, hovädzieho dobytka a primátov, ktoré uvádzajú, že melatonín prechádza placentou do plodu alebo sa vylučuje do materského mlieka. Preto sa ženám, ktoré sa liečia melatonínom, neodporúča dojčiť.

Fertilita
V štúdiách vykonaných na dospelých a mladých zvieratách sa nepreukázali účinky melatonínu na samčiu alebo samičiu plodnosť (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Melatonin Vitabalans má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Melatonín môže spôsobovať ospalosť a poruchu pozornosti počas niekoľkých hodín, preto sa má tento liek používať opatrne, ak účinky ospalosti pravdepodobne súvisia s bezpečnostným rizikom.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu
V klinických štúdiach hodnotiacich melatonín pri desychronóze bolo hlásených veľmi málo nežiaducich účinkov. K dispozícii je celkovo nedostatočné množstvo údajov o hodnotení výskytu a frekvencie nežiaducich účinkov krátkodobého používania melatonínu. Potencionálne nežiaduce reakcie krátkodobého použitia na desynchronózu sú bolesť hlavy, nauzea, strata chuti do jedla, závraty, ospalosť počas dňa a dezorientácia.

Pri použití melatonínu pri iných poruchách sa zaznamenalo, že spôsobuje spektrum nežiaducich účinkov. Všetky nežiaduce účinky sú menej časté alebo zriedkavé, alebo ich frekvencia je neznáma.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v klesajúcom poradí závažnosti.

Veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥1/100 až < 1/10); menej časté (≥1/1000 až <1/100); zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000); veľmi zriedkavé (<1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	**Menej časté**	**Zriedkavé**	**Neznáme***
Infekcie a nákazy		Herpes zoster	
Poruchy krvi a lymfatického systému		Leukopénia, trombocytopénia	
Poruchy imunitného systému			Reakcia precitlivenosti
Poruchy metabolizmu a výživy		Hypertriglyceridémia, hypokalciémia, hyponatriémia	
Psychické poruchy	Podráždenosť, nervozita, nepokoj, insomnia abnormálne sny, nočné mory, strach	Zmeny nálady, agresivita, agitácia, plač, symptómy stresu, dezorientácia, časté ranné budenie, zvýšené libido, depresívna nálada, depresia	
Poruchy nervového systému	Migréna, bolesť hlavy, letargia, psychomotorická hyperaktivita, závrat, somnolencia	Synkopa, zhoršenie pamäti, poruchy pozornosti, stav zasnenia, syndróm nepokojných nôh, nízka kvalita spánku, parestézia	
Poruchy oka		Znížená zraková ostrosť, rozmazané videnie, zvýšená lakrimácia	
Poruchy ucha a labyrintu		Pozičné vertigo, vertigo	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Angina pectoris, palpitácie	
Poruchy ciev	Hypertenzia	Návaly horúčavy	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha, bolesť v hornej oblasti brucha, dyspepsia, ulcerácia v ústach, sucho v ústach, nauzea	Gastroezofageálny reflux, gastrointestinálne poruchy, pľuzgiere ústnej sliznice, ulcerácia jazyka, gastrointestinálne ťažkosti, vracanie, abnormálne zvuky v črevách, plynatosť, nadmerná sekrécia slín, halitóza, bolesti brucha (diskomfort), poruchy žalúdka, gastritída	

Poruchy pečene a žlčových ciest	Hyperbilirubinémia		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Dermatitída, nočné potenie, pruritus, vyrážky, generalizovaný pruritus, suchá koža	Ekzém, erytém, dermatitída na rukách, psoriáza, vyrážky na celom tele, svrbivé vyrážky, poruchy nechtov	Angioedém, opuch úst, opuch jazyka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť končatín	Artritída, svalové kŕče, bolesti šije, nočné kŕče	
Poruchy obličiek a močových ciest	Glykozúria, proteinúria	Polyúria, hematúria, noktúria	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Symptómy menopauzy	Priapizmus, prostatitída	Galaktorea
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia, bolesť na hrudníku	Únava, bolesť, smäd	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Odchýlky testu funkcie pečene, zvýšená telesná hmotnosť	Zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov, neobvyklé odchýlky elektrolytov v krvi, neobvyklé výsledky laboratórnych testov	

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V literatúre sa uvádza podávanie denných dávok až do 300 mg melatonínu bez toho, aby to spôsobilo klinicky významné nežiaduce účinky.

V prípade predávkovania sa dá očakávať ospalosť. Klírens liečiva sa predpokladá do 12 hodín po požití. Žiadna mimoriadna liečba nie je potrebná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hypnotiká a sedatíva, agonisty receptoru melatonínu, ATC kód: N05CH01

Melatonín je prirodzene sa vyskytujúci hormón, ktorý produkuje žľaza epifýza, a štrukturálne sa podobá sérotonínu. Fyziologicky sa sekrécia melatonínu zvyšuje krátko po zotmení, vrcholí medzi 2. až 4. hodinou ráno a znižuje sa v druhej polovici noci. Melatonín sa spája s kontrolou denných rytmov a prispôsobovaním cyklu svetla a tmy. Rovnako sa spája s hypnotickým účinkom a zvýšenou tendenciou k spánku.

Mechanizmus účinku
Predpokladá sa, že aktivita melatonínu na receptoroch MT1, MT2 a MT3 prispieva k jeho vlastnostiam podnecujúcim spánok, pretože tieto receptory (hlavne MT1 a MT2) sa podieľajú na

regulácii denných rytmov a spánku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia
Absorpcia perorálne užitého melatonínu je u dospelých úplná.
Biologická dostupnosť je rádovo 15 %. Uplatňuje sa tu významný efekt prvého prechodu pečeňou („first pass effect“) s odhadovaným metabolizmom prvého prechodu 80-90 %. Zvyčajne T_{max} nastane po približne 50 minútach po podaní (v rozmedzí 15 až 90 minút).

Údaje o vplyve konzumácie jedla v čase alebo približne v čase užitia melatonínu sú nedostatočné. Je zrejmé, že jedlo má zanedbateľný účinok na T_{max} pri okamžitom uvoľnení melatonínu, ale výrazne zvyšuje variabilitu C_{max}. Nepredpokladá sa, že by to ovplyvnilo účinnosť alebo bezpečnosť melatonínu, odporúča sa však, aby sa jedlo konzumovalo približne 2 hodiny pred užitím alebo 2 hodiny po užití melatonínu.

Distribúcia
Väzba melatonínu na plazmatické bielkoviny *in vitro* je približne 60 %.

Biotransformácia
Miestom biotransformácie je pečeň. Experimentálne údaje naznačujú, že CYP1A1 a CYP1A2 a pravdepodobne CYP2C19 v izoenzýmovom systéme cytochrómu P450 sú hlavnými katalyzátormi metabolizmu melatonínu. Hlavným metabolitom je neaktívny 6-sulfatoxy-melatonín (6-S-MT).

Eliminácia
Metabolity sú vylučované renálne, 80 % ako 6-sulfatoxymelatonín.

Eliminačný polčas ($t_{½}$) je približne 45 minút.

Existujú veľké rozdiely vo farmakokinetike melatonínu medzi jednotlivými osobami.

Linearita
Kinetika perorálne podaného melatonínu je lineárna s rozsahom 0,1 – 8 mg.

Pohlavie
Nedostatočné údaje naznačujú, že C_{max} a AUC po užití melatonínu s okamžitým uvoľňovaním, môžu byť vyššie (potenciálne zhruba dvojnásobné) u žien v porovnaní s mužmi, ale tiež rozdiel medzi pohlaviami je menší ako rozdiel medzi osobami rovnakého pohlavia , najmä u žien, u ktorých sa zdá, že hodnoty C_{max} sa mnohonásobne líšia. Plazmatický polčas sa u mužov a žien významne nelíši.

Osobitné populácie

Staršie osoby
Metabolizmus melatonínu s vekom klesá. Nočné plazmatické koncentrácie endogénneho melatonínu sú nižšie u starších osôb ako u mladých dospelých.

Obmedzené údaje o plazmatickom/sérovom T_{max}, C_{max}, eliminačnom polčase ($t_{½}$) a AUC po užití melatonínu s okamžitým uvoľňovaním vo všeobecnosti nenaznačujú významné rozdiely medzi mladšími dospelými a staršími osobami, hoci rozsah hodnôt (variabilita medzi jednotlivcami) pre každý parameter (najmä T_{max} a AUC) má tendenciu byť vyšší u starších osôb.

Porucha funkcie obličiek
Zverejnené údaje uvádzajú, že po opakovanom dávkovaní u pacientov na stabilnej hemodialýze nedochádza k hromadeniu melatonínu. Keďže sa melatonín sa forme metabolitov primárne vylučuje do moču, dá sa očakávať zvýšenie hladín metabolitov melatonínu v sére/plazme u pacientov s pokročilejšou poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene
Obmedzené údaje naznačujú, že denná endogénna koncentrácia melatonínu v sére/plazme je výrazne zvýšená u pacientov s cirhózou pečene, pravdepodobne v dôsledku zníženého klírensu melatonínu; sérové T½ u pacientov s cirhózou bolo dvojnásobné v porovnaní s kontrolami v štúdii. Pretože pečeň je hlavným miestom metabolizmu melatonínu, dá sa očakávať, že zhoršenie poruchy funkcie pečene bude viesť ku zvýšenej expozícii exogénnemu melatonínu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Mierny účinok na postnatálny rast a životaschopnosť sa zistil u potkanov iba pri veľmi vysokých dávkach, čo zodpovedá približne 2000 mg/deň u ľudí.

Riziko vplyvu melatonínu na životné prostredie nemožno vylúčiť, pretože nie sú k dispozícii dostatočné údaje o ekotoxicite.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydrogenfosforečnan vápenatý, dihydrát
celulóza, mikrokryštalická
stearát horečnatý
oxid kremičitý, koloidný bezvodý
kukuričný škrob, predželatinovaný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10, 30 a 50 tabliet v blistroch (PVC/Al)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
Fínsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Melatonin Vitabalans 3 mg tablety: 57/0337/19-S
Melatonin Vitabalans 5 mg tablety: 57/0338/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. novembra 2019
Dátum posledného predĺženia registrácie: 04. decembra 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2026