

Sp. zn. sukls67142/2020, sukls67150/2020
a k sp. zn. sukls68433/2020

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Melatonin Vitabalans 3 mg tablety
Melatonin Vitabalans 5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

3 mg: jedna tableta obsahuje melatoninum 3 mg.
5 mg: jedna tableta obsahuje melatoninum 5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

3 mg: bílá, kulatá, konvexní tableta s logem 7, průměr 7 mm.
5 mg: bílá, tableta ve tvaru tobolky s půlicí rýhou na jedné straně, rozměry 10 mm x 5 mm. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Melatonin je indikován ke krátkodobé léčbě pásmové nemoci (jet lag) u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Standardní dávka je jedna 3mg tableta denně v čase obvyklém k ulehnutí v dané destinaci po dobu maximálně 4 dní, přičemž se začíná v době příjezdu do cíle. Místo 3mg tablety lze v obvyklém čase k ulehnutí v dané destinaci užívat tabletu o síle 5 mg, pokud standardní dávka 3 mg mírní příznaky nedostatečně.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost melatoninu u dětí nebyla stanovena.
K dispozici nejsou žádné údaje.

Starší osoby

Farmakokinetika exogenního melatoninu (s okamžitým uvolňováním) je u mladých dospělých a starších osob obecně srovnatelná. Expozice melatoninu může nicméně být u starších osob vyšší. Proto se doporučuje nižší počáteční dávka 2,5 mg (polovina 5mg tablety) (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

S používáním melatoninu u pacientů s poruchou funkce ledvin jsou jen omezené zkušenosti. Při podávání melatoninu pacientům s poruchou funkce ledvin je nutná opatrnost. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se melatonin nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

S používáním melatoninu u pacientů s poruchou funkce jater nejsou žádné zkušenosti. Omezené údaje naznačují, že plasmatická clearance melatoninu je u pacientů s jaterní cirhózou významně snížena. Melatonin se u pacientů s poruchou funkce jater nedoporučuje (viz body 4.4 and 5.2).

Způsob podání

Perorální podání. Tablety se polykají a je nutno je zapít sklenicí vody. Nepředpokládá se, že by požívání jídla v době nebo okolo doby užití melatoninu mělo na účinnost nebo bezpečnost melatoninu vliv, nicméně se doporučuje přibližně 2 hodiny před nebo 2 hodiny po užití melatoninu nejíst (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Načasování podání melatoninu je důležité. Melatonin je nutno užívat podle pokynů.

Ospalost

Melatonin může vyvolat ospalost. Proto se tento přípravek musí používat opatrně, pokud je pravděpodobné, že ospalost může ohrozit bezpečnost.

Autoimunitní choroby

Neexistují žádné klinické údaje týkající se používání melatoninu u jedinců s autoimunitními chorobami. Proto se melatonin u pacientů s autoimunitními chorobami nedoporučuje.

Porucha funkce jater a ledvin

S bezpečností a účinností užívání melatoninu u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin jsou jen omezené zkušenosti. Melatonin se u pacientů s poruchou funkce jater nebo těžkou poruchou funkce ledvin nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Farmakokinetické interakce

- Bylo pozorováno, že melatonin při supratherapeutických koncentracích indukuje *in vitro* CYP3A. Klinická relevance tohoto zjištění není známa. Pokud k indukci dojde, může dojít k vzestupu plasmatických koncentrací současně podávaných léčivých přípravků.
- Metabolismus melatoninu je zprostředkován hlavně enzymy CYP1A. Proto jsou možné interakce mezi melatoninem a dalšími látkami v důsledku jejich účinku na enzymy CYP 1A.
- U pacientů léčených fluvoxaminem, který zvyšuje hladiny melatoninu (17krát vyšší AUC a 12krát vyšší sérové C_{max}) inhibicí jeho metabolismu izozymy CYP1A2 a CYP2C19 jaterního cytochromu P450 (CYP), je nutná opatrnost. Této kombinaci je nutno se vyhnout.
- Opatrnosti je třeba u pacientů léčených 5- nebo 8-methoxyypsoalenem (5 a 8-MOP, methoxalen), který zvyšuje hladiny melatoninu inhibicí jeho metabolismu.
- Kouření cigaret může snižovat hladiny melatoninu v důsledku indukce CYP 1A2.
- Opatrnosti je třeba u pacientek na estrogenech (např. antikoncepce nebo hormonální substituční léčba), které zvyšují hladiny melatoninu inhibicí jeho metabolismu prostřednictvím CYP1A1 a CYP1A2.
- Inhibitory CYP1A2, jako jsou chinolony, mohou vést ke zvýšené expozici melatoninu.
- Induktory CYP1A2, jako jsou karbamazepin a rifampicin, mohou vést ke sníženým plasmatickým koncentracím melatoninu.
- Plasmatické koncentrace melatoninu (zejména C_{max}) může ovlivnit jídlo (viz body 4.2 a 5.2).

Farmakodynamické interakce

- Alkohol by se s melatoninem neměl požívat, protože snižuje účinnost melatoninu na spánek.

- Melatonin může zesílit sedativní vlastnosti benzodiazepinů a nebenzodiazepinových hypnotik, jako je zaleplon, zolpidem a zopiklon. V klinickém hodnocení byly jasné důkazy přechodné farmakodynamické interakce mezi melatoninem a zolpidemem jednu hodinu po současném podání. Současné podání vedlo ke zvýšenému narušení pozornosti, paměti a koordinace ve srovnání se zolpidemem samotným.
- Ve studiích byl melatonin podáván s thioridazinem a imipraminem, léčivými látkami s účinky na centrální nervový systém. V ani jednom z případů nebyly zjištěny žádné klinicky významné farmakokinetické interakce. Současné podávání melatoninu však vedlo k zesílenému pocitu zklidnění a k větším potížím s prováděním úkolů v porovnání se samotným imipraminem a k zesílenému pocitu otupělosti v porovnání se samotným thioridazinem.
- Současné podávání melatoninu a warfarinu může vést k zesílené antikoagulaci – pokud se používají současně, je nutno kontrolovat INR.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se melatoninu a expozice v těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují žádné přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na březost, embryonální/fetální vývoj, porod ani postnatální vývoj (viz bod 5.3). S ohledem na nedostatek klinických údajů se používání u těhotných žen a žen hodlajících otěhotnět nedoporučuje.

Kojení

V lidském mléku byl naměřen endogenní melatonin, proto se exogenní melatonin do lidského mléka pravděpodobně vylučuje. Existují údaje ze zvířecích modelů, včetně hlodavců, ovcí, tura domácího a primátů, která naznačují mateřský přenos melatoninu do plodu placentou nebo do mléka. Proto se u žen léčených melatoninem kojení nedoporučuje.

Fertilita

Ve studiích provedených jak u dospělých, tak juvenilních zvířat neměl melatonin na samčí ani samičí fertilitu žádný vliv (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Melatonin Vitabalans má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Melatonin může způsobit ospalost a zhoršit pozornost na dobu několika hodin; proto se tento přípravek musí používat opatrně, pokud by účinek spočívající v ospalosti mohl být spojen s ohrožením bezpečnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích hodnotících melatonin při pásmové nemoci bylo hlášeno velmi málo nežádoucích účinků. Obecně je k vyhodnocení výskytu a četnosti nežádoucích účinků krátkodobého používání melatoninu nedostatek údajů.

Potenciálními nežádoucími účinky při krátkodobém používání při pásmové nemoci jsou bolest hlavy, nauzea, ztráta chuti k jídlu, závrať, ospalost přes den a dezorientace.

Pokud se užívá na jiné poruchy, bylo hlášeno, že melatonin vyvolává spektrum nežádoucích účinků. Všechny nežádoucí účinky se vyskytují s četností méně časté nebo vzácné nebo jejich incidence není známa.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Méně časté	Vzácné	Není známo*
Infekce a		Herpes zoster	

infestace			
Poruchy krve a lymfatického systému		Leukopenie, trombocytopenie	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivní reakce
Poruchy metabolismu a výživy		Hypertriglyceridemie, hypokalcemie, hyponatremie	
Psychiatrické poruchy	Podrážděnost, nervozita, neklid, insomnie, abnormální sny, noční můry, úzkost	Změny nálady, agresivita, agitovanost, pláč, stresové příznaky, dezorientace, časné ranní buzení, zesílené libido, depresivní nálada, deprese	
Poruchy nervového systému	Migréna, bolest hlavy, letargie, psychomotorická hyperaktivita, závrať, somnolence	Synkopa, zhoršení paměti, porucha pozornosti, snové stavy, syndrom neklidných nohou, špatná kvalita spánku, parestezie	
Poruchy oka		Snížení ostrosti, rozmazané vidění, zvýšené slzení	
Poruchy ucha a labyrintu		Poziční vertigo, vertigo	
Srdeční poruchy		Angina pectoris, palpitace	
Cévní poruchy	Hypertenze	Návaly horka	
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, bolest v epigastriu, dyspepsie, vředy v ústech, sucho v ústech, nauzea	Gastroesofageální refluxní onemocnění, gastrointestinální porucha, puchýře na ústní sliznici, vředy na jazyku, podrážděný gastrointestinální trakt, zvracení, abnormální střevní zvuky, flatulence, hypersekrece slin, halitóza, nepříjemné pocity v břiše, porucha žaludku, gastritida	
Poruchy jater a žlučových cest	Hyperbilirubinemie		
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Dermatitida, noční pocení, svědění, vyrážka, generalizované	Ekzém, erytém, dermatitida na rukou, psoriáza, generalizovaná vyrážka, svědivá vyrážka,	Angioedém, otok úst, otok jazyka

	svědění, suchá kůže	porucha nehtů	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolesti v končetinách	Artritida, svalové spasmy, bolesti šije, noční křeče	
Poruchy ledvin a močových cest	Glykosurie, proteinurie	Polyurie, hematurie, nykturie	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Příznaky menopauzy	Priapismus, prostatitida	Galaktorea
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie, bolest na hrudi	Únava, bolest, žízeň	
Vyšetření	Abnormální testy jaterních funkcí, zvýšení tělesné hmotnosti	Zvýšení jaterních enzymů, abnormální krevní elektrolyty, abnormální laboratorní testy	

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
 Šrobárova 48
 100 41 Praha 10
 Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

V literatuře bylo popsáno podávání denních dávek až 300 mg melatoninu bez vzniku klinicky významných nežádoucích účinků.

Pokud k předávkování dojde, předpokládá se ospalost. Clearance léčivé látky se předpokládá do 12 hodin po požití. Zvláštní léčba není nutná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypnotika a sedativa, agonisté melatoninových receptorů, ATC kód: N05CH01

Melatonin je přirozeně se vyskytující hormon produkovaný epifýzou, strukturou podobný serotoninu. Sekrece melatoninu se fyziologicky zvyšuje brzy po setmění, vrcholí ve 2. až 4. hodině ranní a klesá během druhé poloviny noci. Melatonin je spojen s kontrolou cirkadiánních rytmů a synchronizuje cyklus světlo-tma. Má rovněž hypnotický účinek a zvyšuje tendenci usnout.

Mechanismus účinku

Má se za to, že aktivita melatoninu na receptorech MT1, MT2 a MT3 přispívá k jeho vlastnostem podporujícím spánek, protože tyto receptory (hlavně MT1 a MT2) se podílejí na regulaci cirkadiánního rytmu a spánku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce perorálně požitého melatoninu je u dospělých úplná.

Biologická dostupnost je asi 15 %. Existuje významný first pass efekt s odhadovaným metabolismem při prvním průchodu dosahující 80 až 90 %. T_{max} nastává obvykle přibližně 50 minut (normální rozmezí 15 až 90 minut) po podání.

Údaje vlivu příjmu potravy v době užití melatoninu nebo okolo této doby jsou omezené. Zdá se, že jídlo má na T_{max} melatoninu s okamžitým uvolňováním zanedbatelný vliv, nicméně výrazně zvyšuje variabilitu C_{max} . Nepředpokládá se, že by zvýšený vliv na variabilitu C_{max} ovlivňoval účinnost a bezpečnost melatoninu, doporučuje se však, aby se jídlo nekonzumovalo přibližně 2 hodiny před nebo 2 hodiny po užití melatoninu.

Distribuce

Vazba melatoninu na plasmatické proteiny *in vitro* je přibližně 60 %.

Biotransformace

Hlavní cestou eliminace je metabolismus v játrech. Experimentální údaje naznačují, že hlavními katalyzátory metabolismu melatoninu jsou isoenzymy cytochromu P450 CYP1A1 a CYP1A2 a případně CYP2C19. Hlavním metabolitem je inaktivní 6-sulfatoxymelatonin.

Eliminace

Metabolity se vylučují ledvinami, 80 % jako 6-sulfatoxymelatonin.

Poločas eliminace ($t_{1/2}$) je přibližně 45 minut.

Mezi jednotlivými jedinci existují velké rozdíly ve farmakokinetice melatoninu.

Linearita

Kinetika perorálního melatoninu je v rozmezí 0,1 až 8 mg lineární.

Pohlaví

Omezené údaje naznačují, že C_{max} a AUC po užití melatoninu ve formě s okamžitým uvolňováním mohou být u žen vyšší (potenciálně zhruba dvojnásobné) než u mužů, nicméně také to, že rozdíly mezi pohlavími jsou menší, než variabilita mezi příslušníky téhož pohlaví, zejména u žen, u kterých se zdá, že C_{max} je proměnlivé mnohonásobně. Nezdá se, že by plasmatický poločas u žen a mužů byl významně odlišný.

Zvláštní populace

Starší osoby

Metabolismus melatoninu se s věkem snižuje. Noční plasmatické koncentrace endogenního melatoninu u starších osob jsou v porovnání s mladými dospělými nižší. Omezené údaje o plasmatickém/sérovém t_{max} , C_{max} , eliminačním poločase ($t_{1/2}$) a AUC po užití melatoninu ve formě s okamžitým uvolňováním nenaznačují významné rozdíly mezi mladšími dospělými a staršími osobami obecně, i když rozmezí hodnot (interindividuální variabilita) u každého parametru (zejména t_{max} a AUC) má u starších osob sklon být větší.

Porucha funkce ledvin

Publikované údaje naznačují, že po opakovaném podání pacientům na stabilní hemodialýze k akumulaci melatoninu nedochází. Jelikož se melatonin primárně vylučuje jako metabolity do moči, lze předpokládat, že sérové/plasmatické hladiny metabolitů melatoninu se u pacientů s pokročilejší poruchou funkce ledvin zvýší.

Porucha funkce jater

Omezené údaje naznačují, že denní endogenní sérové/plasmatické koncentrace melatoninu jsou u pacientů s jaterní cirhózou výrazně zvýšené, pravděpodobně v důsledku snížené clearance melatoninu; sérové $t_{1/2}$ u pacientů s cirhózou bylo ve studii dvojnásobné než u kontrol. Jelikož játra jsou primárním místem metabolismu melatoninu, lze očekávat, že porucha funkce jater povede ke zvýšené expozici exogenního melatoninu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém.

U potkanů byl pozorován mírný účinek na postnatální růst a životaschopnost, a to pouze při velmi vysokých dávkách odpovídajících u člověka dávce přibližně 2000 mg/den.

Riziko dopadu melatoninu na životní prostředí nelze vyloučit, jelikož dostatečné údaje o ekotoxicitě nejsou k dispozici.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého

Mikrokrystalická celulóza

Magnesium-stearát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Předbobtnalý (kukuřičný) škrob

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10, 30 a 50 tablet v blistrových baleních (PVC/Al).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vitalans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
Finsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Melatonin Vitalans 3 mg tablety: 57/115/18-C
Melatonin Vitalans 5 mg tablety: 57/116/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 11. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 6. 2020