

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Melatonin Vitabalans 3 mg tablete

Melatonin Vitabalans 5 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

3 mg: Ena tableta vsebuje 3 mg melatonina.

5 mg: Ena tableta vsebuje 5 mg melatonina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

3 mg: bele, okrogle, konveksne tablete z oznako 7, premera 7 mm.

5 mg: bele tablete v obliki kapsule z zarezo na eni strani, velikosti 10 mm x 5 mm. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Melatonin se uporablja za kratkotrajno zdravljenje časovne bolezni (»jet-lag-a«) pri odraslih.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Običajni odmerek je ena 3 mg tableta dnevno po lokalnem času malo pred spanjem ob prihodu v namembni kraj za največ 4 dni. V primeru, da običajni odmerek 3 mg ustrezno ne ublaži simptomov, se lahko vzame eno 5 mg tableto po lokalnem času malo pred spanjem.

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost melatonina pri otrocih še nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo.

##### *Starejši*

Farmakokinetika eksogenega melatonina (s takojšnjim sproščanjem) je na splošno primerljiva pri mladih odraslih in starejših osebah, vendar je izpostavljenost melatoninu pri starejših morda večja. Zato je priporočljiv manjši začetni odmerek 2,5 mg (polovica 5 mg tablete) (glejte poglavje 5.2).

##### *Okvara ledvic*

Izkušenj z uporabo melatonina pri bolnikih z okvaro ledvic je le malo. Če melatonin uporabljajo bolniki z okvaro ledvic, je potrebna previdnost. Melatonina ne priporočamo bolnikom s hudo okvaro ledvic. (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Okvara jeter*

Izkušenj z uporabo melatonina pri bolnikih z okvaro jeter ni. Omejeni podatki kažejo, da se plazemski očistek melatonina znatno zmanjša pri bolnikih z jetrno cirozo. Melatonina ne priporočamo bolnikom z okvaro jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### Način uporabe

Peroralna uporaba. Tablete je treba pogoltniti s kozarcem vode. Pričakovati je, da zaužitje hrane v času zaužitja melatonina nima vpliva na učinkovitost ali varnost melatonina, vendar je priporočljivo, da hrane ne zaužijete približno 2 uri pred ali 2 uri po zaužitju melatonina (glejte poglavje 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pomemben je čas odmerjanja melatonina. Melatonin je treba jemati po navodilih.

#### Zaspanost

Melatonin lahko povzroči zaspanost. Zato je treba zdravilo jemati previdno, če obstaja verjetnost, da so učinki zaspanosti lahko povezani s tveganjem za varnost.

#### Avtoimunske bolezni

Kliničnih podatkov o uporabi melatonina pri posameznikih z avtoimunskimi boleznimi ni. Zato se uporaba melatonina pri bolnikih z avtoimunskimi boleznimi ne priporoča.

#### Okvara jeter in ledvic

Obstajajo le omejene izkušnje glede varnosti in učinkovitosti uporabe melatonina pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic. Melatonina ne priporočamo bolnikom z okvaro jeter ali hudo okvaro ledvic (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

#### Farmakokinetične interakcije

- Opazili so, da melatonin inducira CYP3A *in vitro* pri koncentracijah višjih kot so terapevtske. Klinični pomen te ugotovitve ni znan. Če se indukcija pojavi, lahko to privede do znižane plazemske koncentracije zdravil, ki se dajejo sočasno.
- Melatonin v glavnem presnavljajo encimi CYP1A. Zato so možne interakcije med melatoninom in drugimi zdravilnimi učinkovinami, kot posledica njihovega vpliva na encime CYP1A.
- Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki se zdravijo s fluvoksaminom, ki povišuje ravni melatonina (za 17-krat višji AUC in 12-krat višji serumski  $C_{max}$ ) z zaviranjem njegove presnove preko izoencimov jetrnega citokroma P450 (CYP) CYP1A2 in CYP2C19. Tej kombinaciji se je potrebno izogibati.
- Pri bolnikih, ki se zdravijo s 5- ali 8-metoksipsoralenom (5 in 8-MOP) je potrebna previdnost, saj dvigne ravni melatonina z zaviranjem njegove presnove.
- Kajenje cigaret lahko zniža ravni melatonina zaradi indukcije CYP1A2.
- Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki jemljejo estrogen (npr. kontracepcijska sredstva ali nadomestno hormonsko terapijo), saj ta zvišuje raven melatonina z zaviranjem njegove presnove s CYP1A1 in CYP1A2.
- Zaviralci CYP1A2, kot so kinoloni, lahko povzročijo povečano izpostavljenost melatoninu.
- Snovi, ki inducirajo CYP1A2, kot sta karbamazepin in rifampicin, lahko povzročijo znižane koncentracije melatonina v plazmi.
- Hrana lahko vpliva na koncentracijo melatonina v plazmi (zlasti  $C_{max}$ ) (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

### Farmakodinamične interakcije

- Z melatoninom naj nebi uživali alkohola, saj slednji zmanjša učinkovitost melatonina na spanje.
- Melatonin lahko poveča pomirjevalne lastnosti benzodiazepinskih in ne-benzodiazepinskih hipnotikov kot so zaleplon, zolpidem in zopiklon. V kliničnem preskušanju so se pokazali jasni znaki prehodnih farmakodinamičnih interakcij med melatoninom in zolpidemom eno uro po hkratnem dajanju. Hkratno dajanje je vplivalo na poslabšanje pozornosti, spominskih funkcij in koordinacije v primerjavi z dajanjem samega zolpidema.
- V študijah so melatonin dajali hkrati s tioridazinom in imipraminom, zdravilnima učinkovinama, ki vplivata na centralni živčni sistem. V nobenem primeru niso ugotovili klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij. Vendar pa je povzročilo hkratno dajanje melatonina povečan občutek mirnosti in težave pri izvajanju nalog v primerjavi z dajanjem samega imipramina, ter povečan občutek "topoglavosti" v primerjavi s samim tioridazinom.
- Sočasna uporaba melatonina in varfarina lahko povzroči povečano antikoagulacijo - če se uporabljata skupaj je treba preveriti INR.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Kliničnih podatkov o nosečnicah, ki bi bile izpostavljene zdravilu melatonin ni na voljo. Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Uporaba zdravila pri nosečnicah in ženskah, ki načrtujejo nosečnost ni priporočljiva zaradi pomanjkanja kliničnih podatkov.

### Dojenje

V materinem mleku je bil izmerjen endogeni melatonin, iz česar se sklepa, da se eksogeni melatonin verjetno izloča v materino mleko. Obstajajo podatki iz živalskih modelov, vključno z glodavci, ovci, govedom in primati, ki nakazujejo prenos melatonina na zarodek preko placente ali v mleko. Zato se dojenje ženskam, ki se zdravijo z melatoninom, ne priporoča.

### Plodnost

V študijah na odraslih in mladih živalih, melatonin ni vplival na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Melatonin Vitabalans ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Melatonin lahko za več ur povzroči zaspanost in oslabi budnost, zato je treba zdravilo jemati previdno, če so učinki zaspanosti povezani s tveganjem za varnost.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preskušanjih, kjer so ocenjevali učinek melatonina, so poročali o zelo malo neželenih učinkih. Na splošno ni dovolj podatkov za oceno pojavnosti in pogostnosti neželenih učinkov pri kratkotrajni uporabi melatonina. Možni neželeni učinki pri kratkotrajni uporabi so glavobol, slabost, izguba apetita, omotica, dnevna zaspanost in dezorientacija.

Poročali so, da melatonin pri uporabi za druge motnje povzroča različne neželene učinke. Vsi neželeni učinki so občasni ali redki, ali pogostnost ni znana.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki ravnarščeni po padajoči resnosti.

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); Redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); Zelo redki ( $< 1/10.000$ ); Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem	Občasni	Redki	Neznana
Infekcijske in parazitske bolezni		herpes zoster	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		levkopenija, trombocitopenija	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije
Presnovne in prehranske motnje		hipertrigliceridemija, hipokalcemija, hiponatriemija	
Psihiatrične motnje	razdražljivost, nervoja, nemirnost, nespečnost, nenavadne sanje, nočne more, anksioznost	nihanje v razpoloženju, nasilnost, razburjenost, jokanje, simptomi stresa, dezorientiranost, zgodnje jutranje zburjanje, povečan libido, depresivno razpoloženje, depresija	
Bolezni živčevja	migrena, glavobol, letargija, psihomotorična hiperaktivnost, vrtoglavica, zaspanost	sinkopa, težave s spominom, motnje pozornosti, zaspanost, sindrom nemirnih nog, šibek spanec, parestezija	
Očesne bolezni		zmanjšana ostrina vida, zamegljen vid, povečano izločanje solz	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		pozicijski vertigo, vertigo	
Srčne bolezni		angina pektoris, palpitanje	
Žilne bolezni	hipertenzija	vročinski valovi	
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, dispepsija, razjede v ustih, suha usta, navzea	gastro-ezofagealna refluksna bolezen, gastrointestinalne težave, mehurji ustne sluznice, razjede jezika, gastrointestinalne motnje, bruhanje, nenormalni črevesni zvoki, napenjanje, povečano izločanje sline, ustni zadah, nelagodje v trebuhu, želodčne motnje, gastritis	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hiperbilirubinemija		
Bolezni kože in podkožja	dermatitis, nočno potenje, pruritus,	ekcemi, eritem, dermatitis rok, psoriaza, generalizirani osip,	angioedem, edem v ustih, edem jezika

	izpuščaj, generalizirani pruritus, suha koža	pruritični osip, bolezni nohtov	
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	bolečina v okončinah	artritis, mišični spazmi, bolečine v vratu, nočni krči	
<b>Bolezni sečil</b>	glikozurija, proteinurija	poliurija, hematurija, nokturija	
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	menopavzni simptomi	priapizem, prostatitis	galaktoreja
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	astenija, bolečina v prsih	utrujenost, bolečina, žeja	
<b>Preiskave</b>	abnormalni testi delovanja jeter, povečanje telesne mase	povečanje jetrnega encima, nenormalni elektroliti v krvi, nenormalni laboratorijski testi	

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
 Sektor za farmakovigilanco  
 Nacionalni center za farmakovigilanco  
 Slovenčeva ulica 22  
 SI-1000 Ljubljana  
 Tel: +386 (0)8 2000 500  
 Faks: +386 (0)8 2000 510  
 e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
 spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V literaturi poročajo o uporabi dnevnih odmerkov do 300 mg melatonina brez klinično pomembnih neželenih učinkov.

Pri prevelikem odmerku je treba pričakovati zaspanost. Očistek učinkovine se pričakuje v 12 urah po zaužitju. Posebno zdravljenje ni potrebno.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Hipnotiki in sedativi, agonisti melatoninskih receptorjev, oznaka ATC: N05CH01.

Melatonin je naraven hormon, ki ga proizvaja česarika in je po strukturi soroden serotoninu. Fiziološko se pojavi izločanje melatonina takoj, ko se začne temniti, in doseže vrhunec med 2-4 uro zjutraj, v drugi polovici noči pa se količina manjša. Melatonin povezujejo z nadzorom cirkadianega

ritma in uvajanjem v cikel svetlobe in teme. Povezuje se tudi s hipnotičnimi učinki in povečano nagnjenostjo k spanju.

#### Mehanizem delovanja

Predvideva se, da aktivnost melatonina pri receptorjih MT1, MT2 in MT3 prispeva k lastnostim, ki spodbujajo spanje, saj ti receptorji (pretežno MT1 in MT2) sodelujejo pri uravnavanju cirkadianega ritma in uravnavanju spanja.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija

Absorpcija peroralno zaužitega melatonina pri odraslih je popolna.

Biološka uporabnost je približno 15%. Učinek prvega prehoda je pomemben, z oceno presnove prvega prehoda 80-90%.  $T_{max}$  se običajno pojavi približno 50 minut (normalno območje 15 do 90 minut) po uporabi.

Podatki o učinku zaužite hrane pred, ob ali po zaužitju melatonina so omejeni. Zdi se, da ima hrana zanemarljiv vpliv na  $T_{max}$  za melatonin s takojšnjim sproščanjem, vendar močno poveča variabilnost  $C_{max}$ . Pričakuje se, da slednji ne bo vplival na učinkovitost ali varnost melatonina, vendar je priporočljivo, da se hrane ne zaužije približno 2 uri pred ali 2 uri po zaužitju melatonina.

#### Porazdelitev

*In vitro* vezava melatonina na proteine plazme je približno 60%.

#### Biotransformacija

Glavna pot izločanja je presnova v jetrih. Eksperimentalni podatki nakazujejo, da pri presnovi melatonina sodelujejo izoenzimi CYP1A1, CYP1A2 in morebiti CYP2C19 sistema citokroma P450. Glavni presnovek je 6-sulfatoksi-melatonin, ki ni aktiven.

#### Izločanje

Presnovki se izločajo skozi ledvici, 80% kot 6-sulfatoksi-melatonin.

Razpolovni čas izločanja ( $T_{1/2}$ ) je približno 45 minut.

Med posamezniki obstajajo velike razlike v farmakokinetiki melatonina.

#### Linearnost

Kinetika peroralno zaužitega melatonina je linearna v območju od 0,1 do 8 mg.

#### Spol

Omejeni podatki kažejo, da sta  $C_{max}$  in AUC po zaužitju melatonina s takojšnjim sproščanjem pri ženskah lahko višja (potencialno približno dvakrat) v primerjavi z moškimi, pa tudi, da je razlika med spoloma manjša od variacije med pripadniki istega spola, zlasti žensk, pri katerih se zdi, da se  $C_{max}$  večkratno razlikuje. Razpolovni čas v plazmi pri moških in ženskah se bistveno ne razlikuje.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Starejši*

Presnova melatonina z leti upada. Nočna koncentracija endogenega melatonina v plazmi je pri starejših nižja v primerjavi z mlajšimi odraslimi. Omejeni podatki o  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ , razpolovnem času izločanja ( $T_{1/2}$ ) in AUC v plazmi/serumu po zaužitju melatonina s takojšnjim sproščanjem ne kažejo pomembnih razlik med mlajšimi odraslimi in starejšimi osebami na splošno, čeprav je razpon vrednosti (spremenljivost med posamezniki) za vsak parameter (zlasti  $T_{max}$  in AUC) pri starejših običajno večji.

##### *Okvara ledvic*

Objavljeni podatki kažejo, da po večkratnem odmerjanju pri bolnikih na stabilni hemodializi ni kopičenja melatonina. Ker se melatonin v glavnem izloča v obliki presnovkov z urinom, lahko pri bolnikih z napredovalo ledvično okvaro pričakujemo povečanje ravni presnovkov melatonina v serumu/plazmi.

#### *Okvara jeter*

Omejeni podatki kažejo, da je koncentracija endogenega melatonina v serumu/plazmi v svetlih urah dneva, pri bolnikih s cirozo jeter, znatno povečana, verjetno zaradi zmanjšane očistke melatonina; serumski  $T_{1/2}$  pri bolnikih s cirozo je bil dvakrat večji v primerjavi s kontrolnimi skupinami v študiji. Ker so jetra glavno mesto presnove melatonina, lahko pričakujemo, da bo okvara jeter povzročila povečano izpostavljenost eksogenemu melatoninu.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na malo pomembnost za klinično uporabo.

Rahel učinek na rast in sposobnost preživetja po rojstvu se je pokazal pri podganah samo pri zelo visokih odmerkih, ki ustrezajo približno 2000 mg/dan pri ljudeh.

Tveganja za vpliv melatonina na okolje ni mogoče izključiti, saj ni na voljo zadostnih podatkov o ekotoksičnosti.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat  
mikrokristalna celuloza  
magnezijev stearat  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
predgelirani koruzni škrob

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 mg: 4 leta  
5 mg: 3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujete v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

10, 30 in 50 tablet v pretisnem omotu (PVC/Al).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Vitalans Oy  
Varastokatu 8  
13500 Hämeenlinna  
Finska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/19/02671/001-006

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19. 12. 2019

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

29. 4. 2022