

## 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 desynchronózy (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 zapíť 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 vyššiu  $C_{max}$  v sére) tým, že potláča jeho metabolizmus inhibovaním 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 dobytku 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 štúdiách hodnotiacich melatonín pri desynchronóze 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 ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Neznáme*</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>		Herpes zoster	
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>		Leukopénia, trombocytopénia	
<b>Poruchy imunitného systému</b>			Reakcia precitlivenosti
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		Hypertriglyceridémia, hypokalcémia, hyponatriémia	
<b>Psychické poruchy</b>	Podráždenosť, nervozita, nepokoj, insomnie, abnormálne sny, nočné mory, strach	Zmeny nálady, agresivita, agitácia, plač, symptómy stresu, dezorientácia, časté ranné budenie, zvýšené libido, depresívna nálada, depresia	
<b>Poruchy nervového systému</b>	Migréna, bolesť hlavy, letargia, psychomotorická hyperaktivita, závrat, somnolencia	Synkopa, zhoršenie pamäti, poruchy pozornosti, stav zasnenia, syndróm nepokojných nôh, nízka kvalita spánku, parestézia	
<b>Poruchy oka</b>		Znížená zraková ostrosť, rozmazané videnie, zvýšená lakrimácia	
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		Pozičné vertigo, vertigo	
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		Angina pectoris, palpitácie	
<b>Poruchy ciev</b>	Hypertenzia	Návaly horúčavy	
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	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	
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	Hyperbilirubinémia		
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	Dermatitída, nočné potenie, pruritus, vyrážky, generalizovaný pruritus, suchá koža	Ekzém, erytém, dermatitída na rukách, psoriáza, vyrážky na celom tele, svrbivé vyrážky, poruchy nechťov	Angioedém, opuch úst, opuch jazyka
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	Boleť končatín	Artritída, svalové kŕče, bolesti šije, nočné kŕče	
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	Glykozúria, proteinúria	Polyúria, hematúria, noktúria	
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	Symptómy menopauzy	Priapizmus, prostatitída	Galaktorea
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	Asténia, bolesť na hrudníku	Únava, bolesť, smäd	
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	Odchýlky testu funkcie pečene, zvýšená telesná hmotnosť	Zvýšené hodnoty pečeneových enzýmov, neobvyklé odchýlky elektrolytov v krvi, neobvyklé výsledky laboratórných 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 receptora 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 prispôbovaním 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 izoenzymovom 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 ( $t_{1/2}$ ) 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 ( $t_{1/2}$ ) 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  $T_{1/2}$  u pacientov s cirhózou bolo dvojnásobné v porovnaní s kontrolami v štúdií. 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**

Melatonin Vitabalans 3 mg tablety: 4 roky  
Melatonin Vitabalans 5 mg tablety: 3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú 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**

Vitalans Oy  
Varastokatu 8  
13500 Hämeenlinna  
Fínsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22.11.2019

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2022