

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Melatonin Vitabalans 3 mg tabletit

Melatonin Vitabalans 5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 3 mg melatoniinia.

Yksi tabletti sisältää 5 mg melatoniinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

3 mg: Valkoinen, pyöreä, kupera tabletti, jossa merkintä ”7”. Halkaisija 7 mm.

5 mg: Valkoinen, kapselinmuotoinen, jakourteellinen tabletti. Tabletin leveys 5 mm ja pituus 10 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Melatonin Vitabalans on tarkoitettu käytettäväksi lyhytaikaisesti aikaerorasitukseen aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vakioannos on yksi 3 mg tabletti paikallista aikaa nukkumaan mennessä, alkaen matkakohteeseen saapumisen jälkeen enintään 4 vuorokauden ajan. Yksi 5 mg tabletti voidaan ottaa 3 mg tabletin sijaan paikallista aikaa nukkumaan mennessä, jos 3 mg vakioannos ei lievitä oireita riittävästi.

Pediatriset potilaat

Melatonin Vitabalans -valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat

Koska eksogeenisen melatoniinin (välittömästi vapautuva) farmakokinetiikka on vastaava nuorilla aikuisilla kuin iäkkäillä potilailla yleisesti, niin erityisiä annosohjeita iäkkäille potilaille ei ole (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Melatoniinin käytöstä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, on vain niukasti kokemusta.

Varovaisuutta pitää noudattaa, kun melatoniinia annetaan potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa.

Melatonin Vitabalansia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Melatoniinin käytöstä maksan vajaatoimintapotilailla ei ole kokemusta. Niukat tiedot osoittavat, että melatoniinin puhdistuma on merkittävästi alentunut potilailla, joilla on maksakirroosi. Melatonin Vitabalansia ei suositella potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Suun kautta. Tabletit niellään vesilasillisen kanssa. Ruokailun ei odoteta vaikuttavan Melatonin Vitabalansin turvallisuuteen tai tehoon, mutta suositus on, että melatoniini otetaan 2 tuntia ennen ruokailua tai 2 tuntia ruokailun jälkeen (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Melatoniiniannoksen ottoaika on tärkeä. Melatonin Vitabalans pitää ottaa annettujen ohjeiden mukaisesti.

Uneliaisuus

Melatoniini voi aiheuttaa uneliaisuutta. Tästä syystä valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos uneliaisuus saattaa aiheuttaa turvallisuusriskejä.

Autoimmuunisairaudet

Melatoniinin käytöstä autoimmuunisairauksia sairastavilla potilailla ei ole kliinistä tietoa. Tästä syystä Melatonin Vitabalansin käyttöä ei suositella, jos potilaalla on jokin autoimmuunisairaus.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Saatavilla on vain vähän tietoja melatoniinin käytön turvallisuudesta ja tehokkuudesta potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Melatoniinivalmistetta ei suositella maksan vajaatoimintaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

- Melatoniinin on havaittu indusoivan CYP3A:n toimintaa terapeuttisia pitoisuuksia suuremmilla pitoisuuksilla *in vitro*. Löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Mahdollinen induktio saattaa pienentää muiden samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa.
- Melatoniini ei indusoi CYP1A:n toimintaa terapeuttisia pitoisuuksia suuremmilla pitoisuuksilla *in vitro*. Tästä syystä melatoniinin vaikutus CYP1A-entsyymitoimintaan ei todennäköisesti aiheuta merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden vaikuttavien aineiden kanssa.
- Melatoniinin metabolia on pääasiassa CYP1A-välitteistä. Tästä syystä CYP1A-entsyymitoimintaan vaikuttavilla aineilla saattaa olla yhteisvaikutuksia melatoniinin kanssa.
- Fluvoksamiinia käyttävien potilaiden hoidossa pitää noudattaa varovaisuutta, sillä fluvoksamiini estää melatoniinin metaboloitumista maksan sytokromi P450 (CYP) -entsyymien CYP1A2 ja CYP2C19 vaikutuksesta ja suurentaa näin melatoniinipitoisuuksia (AUC-arvot suurenevat 17-kertaisiksi ja seerumin C_{max} -arvot 12-kertaisiksi). Yhdistelmän käyttöä pitää välttää.
- Varovaisuutta pitää noudattaa, jos potilas käyttää 5- tai 8-metoksiporsoraleenia (5- ja 8-MOP), sillä nämä aineet estävät melatoniinin metaboliaa ja suurentavat sen pitoisuuksia.
- Tupakointi indusoi CYP1A2-entsyymin toimintaa ja saattaa näin pienentää melatoniinipitoisuuksia.
- Varovaisuutta pitää noudattaa, jos potilas käyttää estrogeeneja (esim. ehkäisyvalmisteet tai hormonikorvaushoito), sillä estrogeenit estävät melatoniinin CYP1A1- ja CYP1A2- välitteistä metaboliaa ja suurentavat näin melatoniinipitoisuuksia.
- CYP1A2:n estäjät kuten kinolonit voivat suurentaa melatoniinialtistusta.
- CYP1A2:n indusorit kuten karbamatsepiini ja rifampisiini saattavat pienentää melatoniinin pitoisuuksia plasmassa.
- Adrenergiagonistien/-antagonistien, opiaattiagonistien/-antagonistien, masennuslääkkeiden, prostaglandiinin estäjien, bentsodiatsepiinien, tryptofaanin ja alkoholin

vaikutuksista endogeeniseen melatoniinieritykseen on runsaasti julkaistua tietoa. Näiden aineiden mahdollista vaikutusta Melatonin Vitabalansin farmakodynamiikkaan tai farmakokinetiikkaan tai päinvastoin ei kuitenkaan ole tutkittu.

- Ruokailu voi vaikuttaa melatoniinin pitoisuuksiin plasmassa (etenkin C_{max}) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

- Alkoholilla ei tule käyttää yhdessä melatoniinin kanssa, sillä se heikentää melatoniinin vaikutusta nukkumiseen.
- Melatoniini saattaa voimistaa bentsodiatsepiinien ja muiden unilääkkeiden (kuten tsaleplonin, tsolpideemin ja tsopiklonin) sedatiivisia vaikutuksia. Eräissä kliinisissä tutkimuksissa saatiin selvää näyttöä melatoniinin ja tsolpideemin tilapäisestä farmakodynaamisesta yhteisvaikutuksesta tunnin kuluttua molempien lääkeaineiden annosta. Valmisteiden samanaikainen anto heikensi tarkkaavuutta, muistia ja koordinaatiokykyä voimakkaammin kuin pelkkä tsolpideemi.
- Tutkimuksissa melatoniinia on annettu samanaikaisesti keskushermostoon vaikuttavien lääkeaineiden tioridatsiinin ja imipramiinin kanssa. Kummassakaan tapauksessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Melatoniinin samanaikainen anto lisäsi kuitenkin rauhallisuuden tunnetta ja vaikeutti tehtävien suorittamista verrattuna pelkkään imipramiiniin. Se lisäsi myös tokkuraisuuden tunnetta verrattuna pelkkään tioridatsiiniin.
- Melatoniinin ja varfariinin samanaikainen käyttö voi johtaa tehostettuun antikoagulaatioon – INR-arvoa pitää seurata samanaikaisessa käytössä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Melatoniinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Kliinisten tietojen puutteen vuoksi valmisteen käyttö ei ole suositeltavaa raskauden aikana tai raskautta suunniteltaessa.

Imetys

Endogeenista melatoniinia on todettu ihmisen rintamaidossa, joten eksogeeninen melatoniini erittyy todennäköisesti maitoon ihmisellä. Eläinmalleista (mm. jyräjät, lampaat, nautaeläimet, kädelliset) saadut tiedot viittaavat siihen, että melatoniini kulkeutuu emosta sikiöön istukan kautta tai maidossa. Tästä syystä imettäminen ei ole suositeltavaa melatoniinihoidon aikana.

Hedelmällisyys

Melatoniinin lyhytaikaisen käytön mahdollisesta haitallisesta vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Melatonin Vitabalans -valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Melatonin Vitabalans saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja heikentää tarkkaavaisuutta tunneiksi, joten valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos uneliaisuus aiheuttaa todennäköisesti turvallisuusriskejä.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa, jotka arvioivat melatoniinin vaikutusta aikaerorasitukseen, on raportoitu hyvin vähän haittavaikutuksia. Kaiken kaikkiaan tietoa ei ole riittävästi arvioimaan haittavaikutusten esiintyvyyttä ja yleisyyttä melatoniinin lyhytaikaisessa käytössä.

Mahdollisia haittavaikutuksia aikaerorasituksen lyhytaikaisessa hoidossa ovat päänsärky, pahoinvointi, ruokahaluttomuus, huimaus, päiväväsymys ja desorientaatio.

Melatoniniin on raportoitu aiheuttavan monenlaisia haittavaikutuksia, kun sitä käytetään muihin häiriötiloihin. Kaikki haittavaikutukset ovat melko harvinaisia tai harvinaisia tai esiintyvyys on tuntematon.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$); Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); Hyvin harvinaiset ($< 1/10000$); Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot

Harvinaiset: Herpes zoster

Veri ja imukudos

Harvinaiset: Leukopenia, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä

Tuntematon: Yliherkkyysoireet

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Harvinaiset: hypertriglyseridemia, hypokalsemia, hyponatremia

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset: Ärtisyys, hermostuneisuus, levottomuus, unettomuus, poikkeavat unet, painajaiset, ahdistuneisuus

Harvinaiset: Mielialan muutokset, aggressiivisuus, agitaatio, itku, stressioireet, desorientaatio, varhain aamulla herääminen, sukupuolivietin voimistuminen, alakuloisuus, masennus

Hermosto

Melko harvinaiset: Migreeni, päänsärky, letargia, psykomotorinen yliaktiivisuus, huimaus, uneliaisuus

Harvinaiset: Pyörtyminen, muistihäiriöt, tarkkaavuushäiriöt, unenomainen tila, levottomien jalkojen oireyhtymä, unen laadun heikkeneminen, parestesia

Silmät

Harvinaiset: Näöntarkkuuden heikentyminen, näön hämärtyminen, lisääntynyt kyynelnesteen erityminen

Kuulo ja tasapainoelin

Harvinaiset: Asentohuimaus, heitehuimaus

Sydän

Harvinaiset: Rasitusrintakipu, palpitaatio

Verisuonisto

Melko harvinaiset: Kohonnut verenpaine

Harvinaiset: Kuumat aallot

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinaiset: Vatsakipu, ylävatsakipu, dyspepsia, suun haavaumat, suun kuivuminen, pahoinvointi

Harvinaiset: Ruokatorven refluktiauti, ruoansulatuskanavan häiriöt, suun limakalvon rakkulat, kielen haavaumat, ruoansulatuskanavan vaivat, oksentelu, poikkeavat suoliläänet, ilmavaivat, poikkeavan voimakas syljeneritys, pahanhajuinen hengitys, vatsavaivat, mahatauti, mahatulehdus

Maksa ja sappi

Melko harvinaiset: Hyperbilirubinemia

Iho ja ihonalainen kudos

Melko harvinaiset: Dermatiitti, yöhikoilu, kutina, ihottuma, yleistynyt kutina, ihon kuivuus

Harvinaiset: Ekseema, punoitus, käsien dermatiitti, psoriaasi, yleistynyt ihottuma, kutiava ihottuma, kynsien häiriöt

Tuntematon: Angioedeema, suun turvotus, kielen turvotus

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinaiset: Raajakipu

Harvinaiset: Nivel tulehdus, lihasspasmit, niskakipu, yölliset lihaskouristukset

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinaiset: Glukosuria, proteinuria

Harvinaiset: Polyuria, hematuria, nykturia

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinaiset: Vaihdevuosisoireet

Harvinaiset: Priapismi, eturauhastulehdus

Tuntematon: Galaktorrea

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinaiset: Voimattomuus, rintakipu

Harvinaiset: Väsymys, kipu, jano

Tutkimukset

Melko harvinaiset: Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet, painon nousu

Harvinaiset: Suurentuneet maksaentsyymiarvot, veren elektrolyyttien poikkeavuudet, laboratoriokokeiden poikkeavuudet

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Julkaistuissa raporteissa on kerrottu tapauksista, joissa potilaille on annettu jopa 300 mg vuorokausiannoksia melatoniinia ilman kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia.

Mahdollisen yliannostuksen yhteydessä ilmenee oletettavasti uneliaisuutta. Vaikuttava aine puhdistuu todennäköisesti elimistöstä 12 tunnin kuluessa sen ottamisesta suun kautta. Erityistä hoitoa ei tarvita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, melatoniinireseptoriagonistit, ATC-koodi: N05CH01

Melatoniini on käpylisäkkeen tuottama, elimistössä luontaisesti esiintyvä hormoni, joka muistuttaa rakenteeltaan serotoniinia. Fysiologisesti melatoniinin erityös lisääntyy pian pimeyden tulon jälkeen, on huipussaan kello 02–04 välillä aamulla ja vähenee yön loppupuolella. Melatoniini on yhteydessä vuorokausirytmien säätelyyn ja valo-pimeärytmiin. Se vaikuttaa myös unettavasti ja lisää nukahtamisalttiutta.

Vaikutusmekanismi

Melatoniini vaikuttaa MT1-, MT2- ja MT3-reseptoreihin. Tällä on arveltu olevan yhteys aineen unta edistävään vaikutukseen, sillä kyseiset reseptorit (lähinnä MT1 ja MT2) osallistuvat vuorokausirytmien ja unen säätelyyn.

Käyttöperusteet

Melatoniini helpottaa aikaerorasituksen oireita, kun sitä käytetään ohjeiden mukaisesti.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu melatoniini imeytyy aikuisilla täydellisesti.

Biologinen hyötyosuus on noin 15 %. Ensikierron metabolian vaikutus on huomattava, ja ensikierron metabolian arvellaan olevan noin 80–90 %. T_{max} saavutetaan yleensä suunnilleen 50 minuuttia (normaali vaihteluväli 15–90 minuuttia) lääkkeen ottamisen jälkeen.

Tiedot samanaikaisen ruokailun vaikutuksesta suun kautta otettuun melatoniiniin ovat rajoitetut. Ruokailu vaikuttaa ilmeisesti merkityksettömästi välittömästi vapautuvan melatoniinin T_{max} -arvoon, mutta ruokailu vaikuttaa suuresti C_{max} arvon vaihtelevuuteen. Vaihtelun ei odoteta vaikuttavan Melatonin Vitabalansin turvallisuuteen tai tehokkuuteen, mutta suositus on, että melatoniini otetaan 2 tuntia ennen ruokailua tai 2 tuntia ruokailun jälkeen.

Jakautuminen

Melatoniinista noin 60 % sitoutuu plasman proteiineihin *in vitro*.

Biotransformaatio

Biotransformaatio tapahtuu maksassa. Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että melatoniinin metaboliaan osallistuvat sytokromi P450-järjestelmän isoentsyymit CYP1A1 ja CYP1A2 sekä mahdollisesti CYP2C19. Pääasiallinen metaboliitti on 6-sulfatoksimelatoniini, joka ei ole aktiivinen.

Eliminaatio

Metaboliitit erittyvät munuaisten kautta, 80 % erittyy 6-sulfatoksimelatoniinina.

Eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 45 minuuttia.

Melatoniinin farmakokinetiikassa on suuria eroja yksilöiden välillä.

Lineaarisuus

Suun kautta otetun melatoniinin kinetiikka on lineaarinen 0.1–8 mg annosvälillä.

Sukupuoli

Niukat tiedot osoittavat, että C_{max} ja AUC suun kautta otetun välittömästi vapautuvan melatoniinin jälkeen voivat olla korkeammat (mahdollisesti noin kaksinkertaiset) naisilla miehiin verrattuna. Erot sukupuolten välillä ovat vähäisemmät kuin vaihtelu samaa sukupuolta olevien kanssa; etenkin naisilla C_{max} -arvon vaihtelu voi olla moninkertaista. Puoliintumisaika plasmassa ei vaihtelee merkittävästi miesten ja naisten välillä.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Melatoniinin metabolia heikentyy iän myötä. Yön aikaiset endogeenisen melatoniinin plasmapitoisuudet ovat matalammat iäkkäillä potilailla verrattuna nuoriin aikuisiin. Niukat tiedot plasman/seerumin T_{max} , C_{max} , eliminaation puoliintumisaajan $T_{1/2}$ ja AUC -arvoista suun kautta otetun välittömästi vapautuvan melatoniinin jälkeen eivät osoita merkittävää eroa nuorempien aikuisten ja iäkkäiden potilaiden välillä yleisesti, vaikka arvojen vaihteluväli (vaihteluväli yksilöiden välillä) jokaisesta parametristä (erityisesti T_{max} ja AUC) on suurempaa iäkkäillä potilailla.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Julkaistut tiedot viittaavat siihen, ettei toistuvasti annettu melatoniini kerry säännöllisesti hemodialyysihoitoa saavien potilaiden elimistöön. Koska melatoniini erittyy pääasiassa metaboliitteina virtsaan, niin melatoniinin metaboliittien seerumi/plasma pitoisuuksien voidaan olettaa nousevan potilailla, joilla on pitkälle edennyt munuaisten vajaatoiminta.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Niukat tiedot viittaavat siihen, että päiväaikaisten endogeenisen melatoniinin seerumin/plasma pitoisuudet ovat selvästi kohonneet potilailla, joilla on maksakirroosi, ilmeisesti johtuen melatoniinin alentuneesta puhdistumasta; seerumin $T_{1/2}$ potilailla, joilla oli maksakirroosi, oli kaksinkertainen kontrolliryhmään verrattuna eräässä tutkimuksessa. Koska melatoniinin metabolia tapahtuu pääasiallisesti maksassa, niin maksan vajaatoiminnan voidaan olettaa johtavan eksogeenisen melatoniinin lisääntyneeseen altistukseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Haittoja on koe-eläimissä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa ei todettu ihmisen kannalta merkityksellisiä vaikutuksia.

Lisääntymistoksisuutta tutkittaessa melatoniinin anto suun kautta tiineille hiirille, rotille ja kaniineille ei vaikuttanut haitallisesti jälkeläisten sikiöaikaiseen elossaoloon, luusto- ja sisäelinpoikkeavuuksien määrään, sukupuolten suhteellisiin määriin, syntymäpainoon eikä myöhempään fyysiseen, toiminnalliseen ja sukupuoliseen kehitykseen. Rotilla havaittiin vähäistä vaikutusta synnytyksen jälkeiseen kasvuun ja elossaoloon vasta hyvin suurilla annoksilla, jotka vastasivat noin 2000 mg vuorokausiannoksia ihmisellä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Esigelatinoitu tärkkelys

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaus: 3 mg tabletti: 3 vuotta, 5 mg tabletti: 4 vuotta
Tablettipurkki: 4 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

10, 30, 50 läpipainopakkauksessa (A/PVC) tai tablettipurkissa (purkki HD-PE muovia ja suljin LD-PE muovia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vitabalans Oy
Varastokatu 7-9
13500 Hämeenlinna
Finland

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32913, 32914

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.9.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.03.2022

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Melatonin Vitabalans 3 mg tabletter

Melatonin Vitabalans 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

3 mg tablett: En tablett innehåller 3 mg melatonin.

5 mg tablett: En tablett innehåller 5 mg melatonin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

3 mg: vit, rund, konvex tablett med märkning "7", diameter 7 mm.

5 mg: vit, kapselformad tablett med brytskåra på ena sidan, dimensioner 10 mm x 5 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Melatonin Vitabalans är avsett för korttidsbehandling av jetlag hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen är en tablett på 3 mg per dag vid läggdags lokal tid. Behandling inleds vid ankomst till destinationen och används i högst 4 dagar. Om den rekommenderade dosen på 3 mg inte ger tillräcklig lindring av symtom kan en tablett på 5 mg tas i stället för en tablett på 3 mg.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Melatonin Vitabalans för barn har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Eftersom farmakokinetiken hos exogent melatonin (med omedelbar frisättning) i allmänhet är jämförbar hos unga vuxna och äldre, ges inga särskilda doseringsrekommendationer för äldre personer (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Det finns endast begränsad erfarenhet av användning av melatonin hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Försiktighet bör iaktas när melatonin administreras till patienter med nedsatt njurfunktion. Melatonin Vitabalans rekommenderas inte till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det finns ingen erfarenhet av användning av melatonin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Begränsade data tyder på att plasmaclearance av melatonin är märkbart nedsatt hos patienter med levercirros. Melatonin Vitabalans rekommenderas inte till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringsätt

Oral användning. Tabletterna ska sväljas med ett glas vatten. Säkerheten eller effekten av Melatonin Vitabalans förväntas inte påverkas av mat, men det rekommenderas att man inte ska äta 2 timmar före eller 2 timmar efter intag av melatonin (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Tidpunkten för intagandet av melatonin är viktig. Melatonin Vitabalans bör användas enligt anvisningarna.

Dåsighet

Melatonin kan orsaka dåsighet. Läkemedlet ska därför användas med försiktighet om det är sannolikt att effekterna av dåsighet medför säkerhetsrisker.

Autoimmuna sjukdomar

Kliniska data för användning av melatonin hos personer med autoimmuna sjukdomar saknas. Därför rekommenderas Melatonin Vitabalans inte till patienter med autoimmuna sjukdomar.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Det finns endast begränsad erfarenhet angående säkerhet och effektivitet av användning av melatonin hos patienter med nedsatt lever eller njurfunktion. Melatonin Vitabalans rekommenderas inte till patienter med nedsatt leverfunktion eller kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner har endast studerats hos vuxna.

Farmakokinetiska interaktioner

- Melatonin har observerats inducera CYP3A *in vitro* i supratherapeutiska koncentrationer. Den kliniska relevansen av detta fynd är inte känd. Om induktion uppträder kan det orsaka sänkta plasmakoncentrationer av samtidigt administrerade läkemedel.
- Melatonin inducerar inte CYP1A-enzym *in vitro* i supratherapeutiska koncentrationer. Det är därför inte sannolikt att eventuella interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser till följd av melatonins effekt på CYP1A-enzym skulle vara betydelsefulla.
- Metabolismen av melatonin medieras främst av CYP1A-enzym. Interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser till följd av deras effekt på CYP1A-enzym är därför möjliga.
- Försiktighet ska iaktas för patienter som behandlas med fluvoxamin, vilket ökar melatoninhalten (17-faldigt högre AUC och 12-faldigt högre C_{max} i serum) genom att hämma metabolismen av melatonin via levercytokrom P450 (CYP)-isoenzymerna CYP1A2 och CYP2C19. Kombinationen bör undvikas.
- Försiktighet ska iaktas för patienter som behandlas med 5- eller 8-metoxipsoralen (5- och 8-MOP), vilket ökar melatoninhalten genom att hämma metabolismen av melatonin.
- Cigarrettrökning kan sänka melatoninhalten genom en induktion av CYP1A2.
- Försiktighet ska iaktas för patienter som behandlas med östrogener (t.ex. preventivmedel eller hormonell substitutionsbehandling), vilka ökar melatoninhalten genom att hämma metabolismen av melatonin med CYP1A1 och CYP1A2.
- CYP1A2-hämmare, såsom kinoloner, kan orsaka en ökad melatoninexponering.
- CYP1A2-inducerare, såsom karbamazepin och rifampicin, kan ge upphov till reducerade plasmakoncentrationer av melatonin.
- Det finns omfattande data i litteraturen avseende effekten på den endogena melatoninutsöndringen från adrenerga agonister/antagonister, opiatagonister/antagonister, antidepressiva läkemedel, prostaglandinhämmare, bensodiazepiner, tryptofan och alkohol. Huruvida dessa aktiva substanser påverkar Melatonin Vitabalans dynamiska eller kinetiska effekter eller omvänt har inte studerats.

- Intag av mat kan påverka melatoninkoncentrationen i plasma (i synnerhet C_{max}) (se avsnitt 4.2 and 5.2).

Farmakodynamiska interaktioner

- Alkohol bör inte intas tillsammans med melatonin, eftersom det försämrar melatonins effekt på sömnen.
- Melatonin kan förstärka de sederande egenskaperna hos hypnotika av bensodiazepin- och icke-bensodiazepintyp, såsom zaleplon, zolpidem och zopiklon. I en klinisk studie förelåg klara bevis för en transitorisk farmakodynamisk interaktion mellan melatonin och zolpidem en timme efter den samtidiga doseringen. Samtidig administrering ledde till en ökad nedsättning av uppmärksamhet, minne och koordination jämfört med enbart zolpidem.
- Melatonin har i studier administrerats samtidigt med tioridazin och imipramin, som är aktiva substanser som påverkar centrala nervsystemet. Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner iaktogs i någotdera fallet. Samtidig administrering av melatonin ledde dock till en ökad känsla av lugn och ökade svårigheter att utföra uppgifter jämfört med enbart imipramin, och till en ökad känsla av ”dimmighet” jämfört med enbart tioridazin.
- Samtidig användning av melatonin och warfarin kan leda till ökad antikoagulation - INR bör mätas om de används samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns liten eller ingen information om användningen av melatonin hos gravida kvinnor. Djurstudier är otillräckliga med avseende på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). På grund av brist på kliniska data rekommenderas inte användning till gravida kvinnor och av kvinnor som planerar att bli gravida.

Amning

Endogent melatonin har påvisats i human bröstmjolk, så exogent melatonin utsöndras troligen i bröstmjolk. Data från djurmodeller (t.ex. gnagare, får, nötkreatur, primater) tyder på att melatonin transporteras från modern till fostret via moderkakan eller i mjölk. Därför rekommenderas inte amning under melatoninbehandling.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om de potentiella negativa effekterna av korttidsanvändning av melatonin på mänsklig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Melatonin Vitabalans har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Melatonin Vitabalans kan ge upphov till dåsighet och vakenhet kan försämrats i flera timmar; därför ska produkten användas med försiktighet om det är sannolikt att effekterna av dåsighet medför säkerhetsrisker.

4.8 Biverkningar

I kliniska studier som utvärderar melatonin vid jetlag har väldigt få biverkningar rapporterats. Överlag saknas tillräckliga data för att beräkna förekomsten och frekvensen av biverkningar vid korttidsanvändning av melatonin.

Eventuella biverkningar vid korttidsanvändning för jetlag är huvudvärk, illamående, aptitlöshet, yrsel, sömnhet under dagen och desorientering.

När det används för andra störningar har melatonin rapporterats orsaka olika biverkningar. Alla biverkningar är mindre vanliga eller sällsynta, eller frekvensen är inte känd.

Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna med minskande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$ till $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10000$), inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer

Sällsynta: Herpes zoster

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: Leukopeni, trombocytopeni

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Överkänslighetsreaktion

Metabolism och nutrition

Sällsynta: Hypertriglyceridemi, hypokalcemi, hyponatremi

Psykiska störningar

Mindre vanliga: Irritabilitet, nervositet, rastlöshet, insomni, onormala drömmar, mardrömmar, ångest

Sällsynta: Förändrad sinnesstämning, aggressivitet, agitation, gråtmildhet, stressymtom, desorientering, tidigt uppvaknande på morgonen, ökad libido, nedstämdhet, depression

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga: Migrän, huvudvärk, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, yrsel, somnolens

Sällsynta: Synkopé, minnesnedsättning, uppmärksamhetsstörning, drömmande tillstånd, rastlösa ben-syndrom, dålig sömnkvalitet, parestesi

Ögon

Sällsynta: Försämrad synskärpa, dimsyn, ökat tårflöde

Öron och balansorgan

Sällsynta: Lägesyrrel, yrsel

Hjärtat

Sällsynta: Angina pectoris, hjärtklappning

Blodkärl

Mindre vanliga: Högt blodtryck

Sällsynta: Värmevallningar

Magtarmkanalen

Mindre vanliga: Buksmärta, smärta i övre delen av buken, dyspepsi, sår i munnen, muntorrhet, illamående

Sällsynta: Gastroesofageal reflux-sjukdom, mag-tarmsbesvär, blåsor i munnens slemhinna, sår i tungan, magtarmsjukdom, kräkning, onormala tarmljud, väderspänning, ökad salivutsöndring, dålig andedräkt, obehag i bukområdet, magbesvär, inflammation i magslemhinnan

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: Hyperbilirubinemi

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Dermatitis, nattliga svettningar, klåda, hudutslag, allmän klåda, torr hud

Sällsynta: Eksem, hudrodnad, dermatit på händerna, psoriasis, generaliserat utslag, kliande utslag, nagelrubbning

Ingen känd frekvens: Angioödem, svullnad i mun, svullnad i tunga

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Smärta i armar och ben

Sällsynta: Ledinflammation, muskelkramper, nacksmärta, nattliga kramper

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: Glykosuri, proteinuri

Sällsynta: Polyuri, hematuri, nokturi

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: Menopausala symtom

Sällsynta: Priapism, prostatit

Ingen känd frekvens: Galaktorré

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: Asteni, bröstsmärta

Sällsynta: Trötthet, smärta, törst

Undersökningar

Mindre vanliga: Avvikande resultat vid undersökning som mäter leverfunktion, viktökning

Sällsynta: Förhöjda leverenzymvärden, avvikande blodelektrolyter, avvikande resultat vid laboratorieundersökningar

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Administrering av dygnsdoser på upp till 300 mg melatonin utan några kliniskt signifikanta biverkningar har rapporterats i litteraturen.

Vid eventuell överdosering kan dåsigthet förväntas. Clearance av den aktiva substansen kan förväntas inom 12 timmar efter intag. Ingen speciell behandling krävs.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Sömnmedel och lugnande medel, melatoninreceptoragonister, ATC-kod: N05CH01

Melatonin är ett naturligt förekommande hormon som produceras av epifysen och som är strukturellt besläktat med serotonin. Fysiologiskt stiger melatoninsekretionen strax efter mörkrets inbrott, når sin topp mellan klockan 02 och 04 på morgonen och avtar under den senare halvan av natten. Melatonin är förknippat med kontroll av dygnsrytmen och anpassningen till ljus-mörkercykeln. Det är också förenat med en sövande effekt och en ökad benägenhet till sömn.

Verkningsmekanism

Melatoninets aktivitet på MT1-, MT2- och MT3-receptorer tros bidra till dess sömnbefrämjande egenskaper, eftersom dessa receptorer (speciellt MT1 och MT2) är inblandade i regleringen av cirkadiana rytmer och sömn.

Rational för användning

Melatonin lindrar symtom på jetlag när det används enligt instruktioner.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av peroralt intaget melatonin är fullständig hos vuxna. Biotillgängligheten är i storleksordningen 15 %. Det finns en avsevärd förstapassageeffekt, med en uppskattad förstapassagemetabolism på 80–90 %. T_{max} infaller vanligen ca 50 minuter (normal variation: 15 till 90 minuter) efter administrering.

Data gällande effekt av intag av mat vid eller nära tidpunkten för intag av melatonin är begränsade. När det gäller melatonin med omedelbar frisättning tycks intag av föda ha försumbar effekt för T_{max} men öka märkbart variationen i C_{max} . Det senare förväntas inte påverka effektiviteten eller säkerheten av Melatonin Vitabalans, med det rekommenderas att man inte ska äta ca 2 timmar före eller 2 timmar efter intag av melatonin.

Distribution

Plasmaproteinbindningen av melatonin *in vitro* är cirka 60 %.

Metabolism

Eliminering sker främst via metabolism i levern. Experimentella data tyder på att isoenzymerna CYP1A1, CYP1A2 och möjligen CYP2C19 i cytokrom P450-systemet är huvudkatalysatorerna i metabolismen av melatonin. Den huvudsakliga metaboliten är inaktivt 6-sulfatoxymelatonin.

Eliminering

Metaboliterna utsöndras via njurarna, 80 % som 6-sulfatoxy-melatonin.

Halveringstiden för eliminering ($t_{1/2}$) är ca 45 minuter.

Det finns stora skillnader mellan individer vad gäller farmakokinetik av melatonin.

Linjäritet

Kinetiken för oralt melatonin är linjär inom området 0,1–8 mg.

Kön

Begränsade data tyder på att C_{max} och AUC efter intag av melatonin med omedelbar frisättning kan vara högre (potentiellt ca dubbelt högre) hos kvinnor jämfört med män, men också att skillnaden mellan könen är mindre än variationen mellan individer av samma kön, i synnerhet kvinnor, hos vilka C_{max} tycks vara flerfaldigt högre. Plasmahalveringstiden tycks inte skilja sig märkbart mellan män och kvinnor.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Melatoninmetabolismen sjunker med åldern. Plasmakoncentrationen av endogent melatonin nattetid är lägre hos äldre jämfört med unga vuxna. Begränsade data gällande plasma/serum T_{max} , C_{max} , halveringstid för eliminering ($T_{1/2}$) och AUC efter intag av melatonin med omedelbar frisättning visar i allmänhet inga märkbara skillnader mellan yngre vuxna och äldre personer, även om variationen i värden (interindividuell variabilitet) för varje parameter (i synnerhet T_{max} och AUC) tenderar att vara större hos äldre.

Nedsatt njurfunktion

Publicerade data tyder på att det inte sker någon ackumulering av melatonin efter upprepad dosering hos patienter med stabil hemodialysbehandling. Eftersom melatonin främst utsöndras som metaboliter via urinen kan serum/plasmahalter av melatoninmetaboliter förväntas öka hos patienter med mer avancerad njursjukdom.

Nedsatt leverfunktion

Begränsade data tyder på att endogen koncentration av melatonin i serum/plasma under dagtid är märkbart förhöjd hos patienter med levercirros, antagligen p.g.a. ett minskat clearance av melatonin; i en studie var

serum T½ hos patienter med levercirros två gånger högre än hos kontroller. Eftersom melatonin främst metaboliseras i levern kan nedsatt leverfunktion förväntas leda till ökad exponering för exogent melatonin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Resultaten av konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet, cancerframkallande potential, reproduktions- och utvecklingstoxicitet indikerar inga särskilda risker för människor.

Biverkningar har endast rapporterats hos försöksdjur endast efter exponering som anses märkbart högre än de maximala nivåerna som människor utsätts för, vilket indikerar liten relevans för klinisk användning.

En karcinogenicitetsstudie på råttor visade inte några relevanta effekter på människor.

I en reproduktionstoxicitetsstudie påverkade inte oral administrering av melatonin till gravida möss, råttor och kaniner fosteröverlevnaden för avkomman, antalet skelett- och visceral avvikelse, det relativa antalet kön, födelsevikt eller efterföljande fysiska, funktionella och sexuell utveckling. Hos råttor observerades en liten effekt på tillväxt och överlevnad efter förlossningen endast vid mycket höga doser, motsvarande cirka 2000 mg/dag hos människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalciumvätefosfatdihydrat
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Pregelatiniserad stärkelse

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blisterförpackning: 3 mg: 3 år, 5 mg: 4 år
Tablettburk: 4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10, 30 och 50 tabletter i blisterförpackningar (PVC/Al) eller i tablettburk (burk HD-PE plast, lock LD-PE plast).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vitalans Oy

Varastokatu 7-9
13500 Hämeenlinna
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32913, 32914

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.9.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09.03.2022