

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Melabioritm B6 MAX, 6 mg + 20 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 6 mg melatoniny (*Melatoninum*) i 20 mg pirydoksyny chlorowodoru (*Pyridoxini hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera 30,0 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Produkt leczniczy ma postać tabletkę okrągłej obustronnie wypukłej, o średnicy 6,0 mm, barwy białej do żółtawobiałej. Tabletkę posiada jednostronną linię podziału. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy jest wskazany jako środek pomocniczy w zaburzeniach snu związanych ze zmianą stref czasowych lub w związku z pracą zmianową.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Należy stosować najniższą skuteczną dawkę melatoniny, a w razie konieczności należy zastosować inny produkt leczniczy z melatoniną, zapewniający możliwość przyjęcia innej (np. niższej) dawki.

Dorośli:

W zaburzeniach snu związanych ze zmianą stref czasowych: pół tabletkę lub 1 tabletkę raz na dobę, po zapadnięciu zmroku, rozpoczynając od pierwszego dnia podróży. Kontynuować leczenie przez 2 do 3 kolejnych dni po zakończeniu podróży.

W zaburzeniach rytmu dobowego snu i czuwania związanych np. z pracą zmianową: pół tabletkę lub 1 tabletkę na godzinę przed snem.

Działanie produktu leczniczego obserwuje się stopniowo, czasami dopiero po upływie dwóch tygodni stosowania melatoniny.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Nie należy stosować produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy popić wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Dzieci i młodzież w wieku do 18 lat.
- Pacjenci z zaburzeniami wątroby lub nerek.
- Ciąża, okres karmienia piersią.
- Depresja.

Ze względu na wysoką zawartość pirydoksyny chlorowodoru, produktu leczniczego nie należy stosować w chorobie Parkinsona leczonej L-dopą bez stosowania inhibitora obwodowej dekarboksylazy lewodopy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrożnie stosować u osób z zaburzeniami czynności układu immunologicznego, z zaburzeniami hormonalnymi lub padaczką oraz u pacjentów leczonych lekami przeciwzakrzepowymi.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Sorbitol

Produkt leczniczy zawiera 30,0 mg sorbitolu w każdej tabletkce.

Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol).

Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej tabletkce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych fluwoksaminą, która zwiększa stężenie melatoniny, hamując jej metabolizm przez izoenzymy CYP1A2 i CYP2C19 cytochromu wątrobowego P450 (CYP). Należy unikać łączenia tych leków.

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych 5- lub 8-metoksypsoralenem, cymetydyną, estrogenami (np. środki antykoncepcyjne lub hormonalna terapia zastępcza), które zwiększają stężenie melatoniny poprzez hamowanie jej metabolizmu.

Produkty lecznicze metabolizowane przez izoenzym CYP2C19 (cytalopram, omeprazol, lanzoprazol) spowalniają metabolizm egzogennie podawanej melatoniny i zwiększają jej biodostępność, prawdopodobnie poprzez hamowanie przemian hormonu do N-acetyloserotoniny.

Inhibitory CYP1A2, takie jak chinolony, mogą prowadzić do zwiększenia ekspozycji na melatoninę.

Produkty lecznicze indukujące aktywność CYP1A2 (karbamazepina, ryfampicyna) mogą powodować zmniejszenie stężenia melatoniny w osoczu.

Melatonina może nasilać właściwości uspokajające pochodnych benzodiazepiny i innych produktów leczniczych, takich jak zaleplon, zolpidem i zopiklon.

Stosowanie melatoniny z tiorydazyną prowadzi do nasilonego „zamroczenia” w porównaniu ze stosowaniem samej tiorydazyny.

Stosowanie melatoniny z imipraminą – do nasilonego uczucia rozluźnienia oraz trudności z wykonywaniem zadań.

W piśmiennictwie znajduje się duża liczba danych dotyczących wpływu agonistów/antagonistów receptorów adrenergicznych, agonistów/antagonistów receptorów opioidowych, produktów leczniczych przeciwdepresyjnych, inhibitorów prostaglandyn, pochodnych benzodiazepiny, tryptofanu i alkoholu na wydzielanie endogennej melatoniny.

Palenie papierosów może zmniejszać stężenie melatoniny w wyniku indukowania CYP1A2.

Nie zaleca się równoczesnego stosowania produktu leczniczego z lewodopą, gdyż działanie przeciwparkinsonowe lewodopy jest usuwane już przez dawkę 5 mg pirydoksyny podawanej doustnie. Nie dotyczy to przypadku połączenia karbidopa-lewodopa.

Witamina B₆ może zmniejszać stężenie fenytoiny w surowicy krwi.

Nie należy spożywać alkoholu, podczas przyjmowania produktu leczniczego, gdyż zmniejsza on skuteczność działania nasennego produktu leczniczego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania melatoniny w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży czy rozwój zarodka/płodu. W świetle braku danych klinicznych produkt leczniczy jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania melatoniny do mleka ludzkiego. Produkt leczniczy jest przeciwwskazany do stosowania podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Dane z badań na zwierzętach są niewystarczające do stwierdzenia wpływu melatoniny na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po zastosowaniu produktu leczniczego nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn. Produkt leczniczy może wywoływać senność, nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn, ponieważ senność pacjenta może wiązać się z zagrożeniem dla bezpieczeństwa.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych oraz w spontanicznych raportach po wprowadzeniu do obrotu melatoniny zgłoszono niżej wymienione działania niepożądane. Wyszczególniono tylko działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych, które występowały u pacjentów z częstością równą lub większą niż w grupie placebo.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$);

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$); bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Półpasiec	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Leukopenia, małopłytkowość	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipertriglicerydemia, hipokalcemia, hiponatremia	
Zaburzenia psychiczne	Drażliwość, nerwowość, niepokój, bezsenność, nietypowe sny, koszmary senne, lęk	Zmiany nastroju, agresja, pobudzenie, płacz, objawy napięcia, dezorientacja, budzenie się wcześniej rano, zwiększone libido, nastrój depresyjny, depresja	
Zaburzenia układu nerwowego	Migrena, ból głowy, letarg, pobudzenie psychoruchowe, zawroty głowy, senność	Omdlenia, zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, stan marzeniowy, zespół niespokojnych nóg, niska jakość snu, parestezje, zwiększenie liczby napadów padaczkowych u dzieci z uszkodzeniami ośrodkowego układu nerwowego i padaczką	
Zaburzenia oka		Zmniejszona ostrość widzenia, niewyraźne widzenie, nasilone łzawienie	
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy przy zmianie pozycji, zawroty głowy układowe	
Zaburzenia serca		Dławica piersiowa, kołatanie serca, tachykardia	
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Uderzenia krwi do głowy („uderzenia gorąca”)	

Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, dyspepsja, owrzodzenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej, nudności	Choroba refluksowa przełyku, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, pęcherze na błonie śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie języka, rozstrój żołądka, wymioty, odbiegające od normy odgłosy perystaltyki jelit, wzdęcia, nadmierne wydzielanie śliny, cuchnący oddech, dolegliwości brzuszne, zaburzenia żołądkowe, zapalenie żołądka	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Hiperbilirubinemia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zapalenie skóry, pocenie się w nocy, świąd, wysypka, uogólniony świąd, suchość skóry	Wyprysk, rumień, zapalenie skóry rąk, łuszczyca, ogólna wysypka, wysypka ze świądem, pokrzywka, zmiany chorobowe płytki paznokciowej	Obrzęk naczynioruchowy twarzy, obrzęk języka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle kończyn	Zapalenie stawów, skurcze mięśni, ból karku, skurcze w nocy	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Cukromocz, białkomocz	Wielomocz, hematuria, moczenie nocne	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Objawy menopauzalne	Priapizm, zapalenie gruczołu krokowego, ginekomastia	Mlekoktok
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, ból w klatce piersiowej, obniżenie temperatury ciała	Uczucie znużenia, bóle, pragnienie	
Badania diagnostyczne	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie masy ciała	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, nieprawidłowe stężenie elektrolitów we krwi, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych	

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W piśmiennictwie znajdują się doniesienia o podawaniu dawek dobowych do 300 mg melatoniny bez wywołania klinicznie istotnych działań niepożądanych. Pojedyncze przypadki przedawkowania melatoniny opisane w literaturze powodowały wystąpienie psychozy, senności lub dezorientacji.

Brak jest swoistego antidotum, w związku z czym należy postępować zgodnie z przyjętymi standardami. Nie stwierdzono działań toksycznych.

Stosowanie dużych dawek witaminy B₆ może być przyczyną zaburzeń przewodu pokarmowego, niedoboru kwasu foliowego i reakcji skórnych.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki nasenne i uspokajające

Kod ATC: brak kodu ATC wg WHO

Produkt leczniczy zawiera dwie substancje czynne – hormon melatoninę i pirydoksynę chlorowoderek, czyli witaminę B₆.

Melatonina jest hormonem występującym naturalnie w organizmie człowieka. Wytwarzana jest przez gruczoł – szyszynkę, zlokalizowany w ośrodkowym układzie nerwowym. Hormon ten odgrywa ważną rolę w regulacji biologicznego rytmu okołodobowego. Reguluje godziny snu i czuwania w ciągu doby.

Mechanizm działania

Melatonina wykazuje dwa główne kierunki działania w leczeniu zaburzeń snu. Po pierwsze, powoduje bezpośredni efekt nasenny, który jest prawdopodobnie wynikiem interakcji z ośrodkowym układem GABA-ergicznym. Po drugie, wykazuje działanie chronobiologiczne, dostosowując zmiany w zakresie rytmu snu i czuwania do zmian oświetlenia i długości trwania dnia i nocy. Działanie to odbywa się przede wszystkim poprzez specyficzne ośrodkowe receptory melatoninowe MT₁ i MT₂. Oprócz pozytywnego wpływu na proces zasypiania, regulację faz snu i jego długości, melatonina wykazuje także aktywność przeciwzapalną i antyoksydacyjną, działanie immunostymulujące, przeciwnowotworowe, hipotensyjne i termoregulacyjne oraz posiada właściwości cytoprotekcyjne. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że ww. działania farmakodynamiczne są wywoływane również poprzez egzogenne podanie melatoniny.

Pirydoksyna ulega przemianie w erytrocytach do fosforanu pirydoksalu i w mniejszym stopniu do fosforanu pirydoksaminy, które działają jako koenzymy enzymów biorących udział w przemianach metabolicznych białek, węglowodanów i lipidów. Pirydoksyna bierze udział m.in. w powstawaniu serotoniny, w syntezie kwasu gamma aminomasłowego i hemu.

20 mg pirydoksyny jest większą dawką niż dobowe zapotrzebowanie na witaminę B₆.

W badaniach stwierdzono, że niedobór witaminy B₆ jest związany z wyraźnym zmniejszeniem wytwarzania melatoniny w organizmie, zaś podawanie witaminy B₆ pobudza wydzielanie melatoniny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Biodostępność melatoniny jest bardzo różna i waha się w granicach od 3% do 76%. Melatonina ulega efektowi pierwszego przejścia (30-85%). Posiłek zwiększa wchłanianie produktu leczniczego.

Z danych eksperymentalnych wynika, że w metabolizmie melatoniny biorą udział izoenzymy CYP1A1, CYP1A2 i CYP2C19 układu cytochromu P450. Melatonina jest metabolizowana do 6-hydroksymelatoniny i N-acetyloserotoniny, a następnie powstałe metabolity w postaci glukuronianów lub siarczanów są wydalane z moczem. Melatonina szybko przenika do tkanek oraz płynów

ustrojowych takich jak ślina, płyn mózgowo-rdzeniowy, płyn omocniowy. Po doustnym podaniu maksymalne stężenie we krwi osiągnięte jest w ciągu 0,5 do 2 godzin.

Melatonina może powodować uczucie senności, które pojawia się około 30 minut po zażyciu i utrzymuje się przez co najmniej jedną godzinę.

Po przyjęciu melatoniny w godzinach wczesno wieczornych maximum jej nocnego stężenia występuje szybciej o około 3 godziny.

Okres półtrwania melatoniny po podaniu doustnym wynosi 30 do 50 minut.

Pojedyncza dawka wieczorna jest wydalana z organizmu do godzin porannych następnego dnia.

Pirydoksyna dobrze wchłania się w jelicie cienkim nawet w bardzo dużych dawkach. Metabolizowana jest w wątrobie, a jej okres półtrwania wynosi 15 do 20 dni. Wydalana jest przez nerki prawie całkowicie w postaci metabolitów. Jedynie po przyjęciu bardzo dużej dawki większość pirydoksyny wydalana jest z moczem w postaci niezmienionej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Melatonina

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania toksyczności ostrej na zwierzętach wykazały, że ciężkie objawy toksyczne występują jedynie w przypadku podania bardzo dużych dawek leku. LD₅₀ melatoniny u myszy po podaniu doustnym wynosi 1250 mg/kg masy ciała.

W badaniach na szczurach nie stwierdzono teratogenicznego wpływu melatoniny. Podawanie leku wiązało się jednak ze zmniejszeniem masy jąder u samców chomików i szczurów.

Pirydoksyny chlorowodorek

Brak istotnych danych przedklinicznych o znaczeniu klinicznym, nieopisanych w pozostałych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna

Sorbitol

Makrogol

Sodu stearylofumarat

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium lub PVC/PVDC/Aluminium lub OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 30 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.
ul. Partyzancka 133/151
95-200 Pabianice
Tel.+ 48 (42) 22-53-100
Email: aflofarm@aflofarm.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28407

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO