

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Melabioritm, 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 5 mg melatoniny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletki Melabioritm 5 mg są to okrągłe, białe, obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Melabioritm jest wskazany jako środek pomocniczy w zaburzeniach snu związanych ze zmianą stref czasowych lub w związku z pracą zmianową oraz ułatwiający regulację rytmu dobowego snu i czuwania u pacjentów niewidomych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli:

W zaburzeniach snu związanych ze zmianą stref czasowych: 2 mg do 3 mg melatoniny 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: 1 mg do 5 mg na dobę na godzinę przed snem.

W zaburzeniach rytmu dobowego snu i czuwania u osób niewidomych należy przyjmować od 0,5 mg do 5 mg raz na dobę, około godziny 21:00-22:00. Dawkowanie to dotyczy też długotrwałego przyjmowania leku.

Działanie leku w leczeniu długotrwałym zaburzeń rytmu dobowego snu i czuwania obserwuje się czasami dopiero po upływie 2 tygodni przyjmowania leku.

Ugruntowane zastosowanie medyczne melatoniny obejmuje dawki od 0,5 mg, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę melatoniny.

Produkt leczniczy Melabioritm należy stosować tylko w sytuacji, gdy nie wykazano skuteczności innych, mniejszych dawek melatoniny dostępnych na rynku.

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u osób w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę należy połknąć, popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Melatoniny nie należy stosować:

- u dzieci i młodzieży,
- w okresie ciąży i karmienia piersią,
- po spożyciu alkoholu,
- w zaburzeniach czynności wątroby lub nerek,
- u pacjentów z depresją.

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.

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.

Leki 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.

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

Melatonina może nasilać właściwości uspokajające pochodnych benzodiazepiny i innych leków, 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, leków przeciwdepresyjnych, inhibitorów prostaglandyn, pochodnych benzodiazepiny, tryptofanu i alkoholu na wydzielanie endogennej melatoniny.

Palenie papierosów może zmniejszać stężenie melatoniny w wyniku indukowania CYP1A2.

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/płod. W świetle braku danych klinicznych produkt leczniczy Melabioritm jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Melabioritm wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Melabioritm 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		Hipertriglicydemia, 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 pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia serca		Dusznica bolesna, kołatanie serca, tachykardia	
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	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	Mlekotok
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, ból w klatce piersiowej, obniżenie temperatury ciała	Uczucie zmęczenia, 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.

Swoiste antidotum dla melatoniny nie jest znane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne, agoniści receptora melatoninowego, kod ATC: N05CH01

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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Biodostępność melatoniny wynosi od 3% do 76%. Melatonina podlega efektowi pierwszego przejścia (30-85%). Posiłek zwiększa wchłanianie leku. 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 wydalone z moczem. Melatonina szybko przenika do płynów ustrojowych, takich jak ślina, płyn mózgowo-rdzeniowy, płyn omoczeniowy. Po doustnym podaniu maksymalne stężenie we krwi osiągane jest po czasie od 0,5 do 2 godzin.

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

U kobiet stwierdza się 3-krotnie większe stężenie C_{max} niż u mężczyzn. Obserwowano również zmienność C_{max} do 5-krotności stężenia w obrębie tej samej płci. Pomimo różnych stężeń substancji czynnej we krwi nie stwierdzono żadnych różnic farmakodynamicznych między mężczyznami i kobietami.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokryształiczna
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/PVC/PVDC w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania - 30 tabletek, 60 tabletek, 90 tabletek

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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. (42) 22-53-100

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23539

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 listopada 2016 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 listopada 2021 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO