

Sp. zn. sukls311939/2024, sukls311940/2024

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Melatonin Orion 3 mg tablety

Melatonin Orion 5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 3 mg melatoninu.

Jedna tableta obsahuje 5 mg melatoninu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

3 mg: Kulaté, bikonvexní tablety (o velikosti přibližně 6,0 x 2,5 mm) bílé nebo bělavé barvy.

5 mg: Kulaté, bikonvexní tablety (o velikosti přibližně 7,0 x 3,2 mm) bílé nebo bělavé barvy s půlicí rýhou na obou stranách. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Melatonin Orion je indikován:

- ke krátkodobé léčbě pásmové nemoci (*jet lag*) u dospělých
- k léčbě insomnie s obtížným usínáním (*sleep onset insomnia*) u dětí a dospívajících ve věku 6–17 let s poruchou pozornosti s hyperaktivitou (ADHD), kde nejsou opatření v oblasti hygieny spánku dostatečná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí s pásmovou nemocí

Standardní dávka je jedna tableta o síle 3 mg v čase obvyklém k ulehnutí v dané destinaci po dobu maximálně 4 dní, přičemž se začíná v den příjezdu do cílové destinace. Místo tablety o síle 3 mg lze v čase obvyklém k ulehnutí v dané destinaci užívat jednu tabletu o síle 5 mg, pokud standardní dávka 3 mg nezmírní příznaky dostatečně. Tableta o síle 5 mg nesmí být užita navíc k tabletě o síle 3 mg, ale vyšší dávka může být užita až následující dny. Maximální denní dávka je 5 mg jednou denně a maximální celková doba léčby je 4 dny.

Dávka má být užívána v čase obvyklém k ulehnutí v dané destinaci při cestách přes 5 časových pásem a delších, zejména při cestování východním směrem.

Vzhledem k tomu, že užití melatoninu v nesprávném čase nemusí mít žádný nebo může mít nepříznivý účinek na resynchronizaci po *jet lagu*, nemá být melatonin užíván před 20. hodinou nebo po 4. hodině místního času.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Melatonin Orion u dětí a dospívajících do 18 let nebyla při léčbě pásmové nemoci stanovena.

Insomnie s obtížným usínáním u dětí a dospívajících s ADHD

Léčba má být zahájena lékařem se zkušenostmi s ADHD a/nebo pediatrickou spánkovou medicínou.

Léčba melatoninem musí být titrována na nejnižší účinnou dávku. Pro titraci na nejnižší účinnou dávku se mají použít jiné přípravky s nižší silou o 1–2 mg. Přípravek Melatonin Orion lze použít, pokud byla stanovena nejnižší účinná dávka 3 mg nebo 5 mg, a podá se 30-60 minut před spaním. Pro jiné dávky jsou vhodnější jiné přípravky.

Maximální denní dávka je 5 mg. Dávku lze individuálně upravit až do maximální dávky 5 mg denně bez ohledu na věk dítěte.

Má být podávána co nejnižší účinná dávka po co nejkratší dobu.

K dispozici jsou omezené údaje pro léčbu trvající až 3 měsíce. Lékař má v pravidelných intervalech hodnotit účinek léčby a zvážit její ukončení, pokud není pozorován žádný klinicky relevantní účinek.

Během probíhající léčby, zejména pokud je její účinek nejistý, je třeba pravidelně provádět pokusy o její ukončení.

Pokud se porucha spánku objevila během léčby přípravky k léčbě ADHD, je třeba zvážit úpravu jejich dávky nebo přechod na jiný přípravek.

Děti do 6 let věku

Tablety melatoninu nejsou doporučeny pro děti do 6 let s ADHD. Bezpečnost a účinnost melatoninu nebyla u dětí do 6 let stanovena.

Zvláštní populace

Starší osoby

Vzhledem k tomu, že farmakokinetika exogenního melatoninu (s okamžitým uvolňováním) je u mladých dospělých a starších osob obecně srovnatelná, nejsou stanovena žádná specifická doporučení pro dávkování u starších osob (viz oddíl 5.2).

Porucha funkce ledvin

Zkušenosti s používáním melatoninu u pacientů s poruchou funkce ledvin jsou omezené. U pacientů s poruchou funkce ledvin je při podávání melatoninu nutná opatrnost. Melatonin se nedoporučuje podávat pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Nejsou žádné zkušenosti s používáním melatoninu u pacientů s poruchou funkce jater.

Omezené údaje ukazují, že plazmatická clearance melatoninu je významně snížena u pacientů s cirhózou jater. Melatonin se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Perorální podání.

Tableta může být těsně před podáním rozdrcena a smíchána se studenou vodou.

Jídlo může zvýšit plazmatickou koncentraci melatoninu (viz bod 5.2). Užití melatoninu s jídlem bohatým na sacharidy může na několik hodin narušit kontrolu hladiny glukózy v krvi (viz bod 4.4). Doporučuje se nejíst 2 hodiny před a 2 hodiny po užití tablet přípravku Melatonin Orion.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ospalost

Melatonin může způsobit ospalost. Tablety melatoninu se mají používat s opatrností, pokud je pravděpodobné, že ospalost může představovat riziko pro bezpečnost pacienta.

Autoimunitní onemocnění

O podávání melatoninu u pacientů s autoimunitními onemocněními existují omezené údaje. Ojedinelé kazuistiky popisovaly případy exacerbace autoimunitního onemocnění u pacientů užívajících melatonin. Proto se melatonin nedoporučuje používat u pacientů s autoimunitními onemocněními.

Epilepsie

Bylo hlášeno, že melatonin zvyšuje, snižuje a nemá žádný vliv na frekvenci epileptických záchvatů. Vzhledem k nejistotě účinku melatoninu na epileptické záchvaty je nutná určitá opatrnost při použití u pacientů s epilepsií nebo s více neurologickými poruchami nebo při souběžném podávání s přípravky, které mohou zvýšit frekvenci záchvatů.

Hladina glukózy v krvi

Omezené údaje naznačují, že melatonin užitý v těsné časové souvislosti s potravinami bohatými na sacharidy může narušit kontrolu glukózy v krvi na několik hodin. Tablety melatoninu se mají užívat nejméně 2 hodiny před a nejméně 2 hodiny po jídle.

Porucha funkce jater a ledvin

Zkušenosti s bezpečností a účinností podávání melatoninu pacientům s poruchou funkce jater nebo ledvin jsou omezené. Melatonin se nedoporučuje podávat pacientům se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nebo s těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2).

Kardiovaskulární onemocnění

Existují omezené údaje o tom, že melatonin může ovlivňovat krevní tlak a srdeční frekvenci u populací s kardiovaskulárním onemocněním a souběžnou antihypertenzní léčbou. Ačkoli klinický význam tohoto zjištění zůstává nejistý, u pacientů léčených blokátory kalciových kanálů, zejména nifedipinem, se doporučuje opatrnost. Lze zvážit sledování krevního tlaku.

Souběžné použití antikoagulancií

Opatrnost je doporučena při používání melatoninu spolu s antikoagulačními léky, zejména warfarinem, protože melatonin může zesílit účinek tohoto léčiva, a zvýšit tak riziko krvácení (viz bod 4.5). Je doporučeno pravidelné sledování.

Dlouhodobé používání u dětí a dospívajících

Existují omezené údaje o dlouhodobé bezpečnosti melatoninu u pediatrické populace. Účinky dlouhodobého užívání přípravku na homeostázu glukózy, pubertální vývoj a pohlavní zrání nejsou v současnosti známy.

Při léčbě nespavosti s obtížným usínáním u dětí a dospívajících má být melatonin podáván pouze poté, co byly odborným vyšetřením vyloučeny jiné léčitelné příčiny nespavosti s obtížným usínáním, a nefarmakologická opatření nebyla dostatečná.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Farmakokinetické interakce

Metabolismus melatoninu je zprostředkován hlavně enzymy CYP1A. Interakce melatoninu a jiných léčivých látek v důsledku jejich účinku na CYP1A jsou tedy možné.

Inhibitory CYP1A2

Inhibitory CYP1A2 mohou výrazně zvýšit plazmatické koncentrace melatoninu. Je třeba se vyhnout souběžné léčbě melatoninem a inhibitory CYP1A2 fluvoxaminem (také inhibitor CYP2C19).

Při souběžném užívání melatoninu s inhibitory CYP1A2, jako je ciprofloxacin, je třeba opatrnosti.

Opatrnosti je třeba u pacientek užívajících kombinovanou perorální antikoncepci nebo hormonální substituční terapii, protože hladina melatoninu se může zvyšovat inhibicí jeho metabolismu CYP1A1 a CYP1A2.

Při interakci se středně silnými inhibitory CYP1A2 se očekává zvýšení plazmatické koncentrace melatoninu. U pacientů užívajících 5- nebo 8-methoxypsoralen (5- nebo 8-MOP), cimetidin nebo kofein je proto třeba opatrnosti.

Induktory CYP1A2

Induktory CYP1A2 mohou snížit plazmatické koncentrace melatoninu.

Úprava dávky melatoninu může být nutná při souběžném užívání s následujícími induktory CYP1A2: karbamazepinem, fenytoinem, rifampicinem, omeprazolem a při kouření cigaret (v porovnání s expozicí při 7denní abstinenci je při kouření cigaret expozice melatoninu poloviční).

Farmakodynamické interakce

Adrenergní agonisté/antagonisté, opioidní agonisté/antagonisté, antidepresiva, inhibitory prostaglandinů,

tryptofan a alkohol ovlivňují endogenní sekreci melatoninu v epifyze, ale neovlivňují metabolismus melatoninu. Není známo, zda jsou tyto interakce klinicky významné.

Alkohol

Alkohol se nemá užívat současně s melatoninem, protože může snižovat účinek melatoninu na spánek. Alkohol může narušit spánek a potenciálně zhoršit některé příznaky *jet lagu* (např. bolest hlavy, ranní únava, zhoršená koncentrace).

Nifedipin

Melatonin může snižovat hypotenzní účinek nifedipinu. Při současném užívání melatoninu je nutná opatrnost a může být nutná úprava dávky nifedipinu. Protože není známo, zda se jedná o skupinový účinek, je třeba opatrnosti při kombinaci melatoninu i s jinými antagonisty vápníku.

Antikoagulancia

V kazuistikách bylo hlášeno, že současné užívání melatoninu a antagonistů vitamínu K, jako je warfarin, může vést ke zvýšené antikoagulaci. Kombinace warfarinu s melatoninem může vyžadovat úpravu dávky antikoagulancia a je třeba se jí vyhnout.

Benzodiazepinům podobná (nebenzodiazepinová) hypnotika

Melatonin může zesilovat sedativní vlastnosti benzodiazepinových hypnotik, např. zolpidemu. Současné léčbě s melatoninem je třeba se vyhnout.

Thioridazin a imipramin

Melatonin byl ve studiích podáván současně s thioridazinem a imipraminem, léčivými látkami, které ovlivňují centrální nervový systém. Ani v jednom případě nebyly zjištěny žádné klinicky významné farmakokinetické interakce. Souběžné podávání melatoninu však vedlo k výraznějšímu pocitu zklidnění a obtížím při plnění úkolů ve srovnání se samostatně podávaným imipraminem a ke zvýšenému pocitu otupělosti ve srovnání se samostatně podávaným thioridazinem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o používání melatoninu u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na graviditu, embryonální / fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Exogenní melatonin snadno prostupuje lidskou placentou. S ohledem na nedostatek klinických údajů se léčba melatoninem nedoporučuje během těhotenství a u žen ve fertilním věku nepoužívajících antikoncepci.

Kojení

Údaje ze studií na zvířatech naznačují přestup melatoninu přes placentu z matky na plod a do mléka. Endogenní melatonin byl také prokázán v mateřském mléce kojících žen, a proto je velmi pravděpodobné, že exogenní melatonin se do mateřského mléka také vylučuje. Melatonin se proto nedoporučuje kojícím ženám.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné adekvátní údaje o vlivu melatoninu na fertilitu u člověka. Studie na zvířatech jsou neúplné z hlediska účinků na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje

Melatonin má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Melatonin může způsobit ospalost a snížit

bdělost na několik hodin . Proto se melatonin má používat s opatrností, pokud je pravděpodobné, že by ospalost mohla představovat bezpečnostní riziko.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Melatonin způsobuje při krátkodobém používání až do tří měsíců jen málo nežádoucích účinků.

Dlouhodobé účinky jsou málo prozkoumány. Mezi hlášené nežádoucí účinky melatoninu patří zejména bolest hlavy, pocit na zvracení a únava u dospělých i dětí.

Nežádoucí účinky u dospělých jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence podle databáze MedDRA. Jednotlivé kategorie podle frekvence výskytu jsou definovány následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
<i>Infekce a infestace</i>				Herpes zoster	
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>				Leukopenie, trombocytopenie	
<i>Poruchy imunitního systému</i>					Hypersenzitivita
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>				Hypertriglyceridemie, hypokalcemie, hyponatremie	Hyperglykemie
<i>Psychiatrické poruchy</i>			Podrážděnost, nervozita, neklid, insomnie, abnormální sny, noční můry, úzkost	Změny nálady, agrese, agitovanost, pláč, příznaky stresu, dezorientace, časně ranní probouzení, zvýšení libida, depresivní nálada, deprese	
<i>Poruchy nervového systému</i>		Bolest hlavy, somnolence	Migréna, letargie, psychomotorická hyperaktivita, závrať	Synkopa, poruchy paměti, poruchy pozornosti, snový stav, syndrom neklidných nohou, nekvalitní spánek, parestezie	
<i>Poruchy oka</i>				Snížená zraková ostrost, rozmazané vidění, zvýšená tvorba slz	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				Polohové vertigo, vertigo	
<i>Srdeční poruchy</i>				Angina pectoris, palpitate	
<i>Cévní poruchy</i>			Hypertenze	Návaly horka	
<i>Gastrointestinální</i>			Bolest břicha,	Refluxní choroba jícnu,	

<i>poruchy</i>			bolesti v epigastriu, dyspepsie, vřed v ústech, sucho v ústech, nauzea	gastrointestinální porucha, tvorba puchýřů na ústní sliznici, vřed jazyka, břišní diskomfort, zvracení, abnormální střevní zvuky, flatulence, hypersalivace, halitóza, břišní diskomfort, gastrická porucha, gastritida	
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>			Hyperbilirubinémie		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>			Dermatitida, noční pocení, pruritus, vyrážka, generalizovaný pruritus, suchá kůže	Ekzém, erytém, dermatitida rukou, psoriáza, generalizovaná vyrážka, svědivá vyrážka, porucha nehtů	Angioedém, otok úst, otok jazyka
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>			Bolest v končetině	Artritida, svalové spasmy, bolest krku, noční křeče	
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>			Glykosurie, proteinurie	Polyurie, hematurie, nykturie	
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>			Příznaky menopauzy	Priapismus, prostatitida	Galaktorea
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>			Astenie, bolest na hrudi	Únava, bolest, žízeň	
<i>Vyšetření</i>			Abnormální hodnoty testů funkce jater, zvýšení tělesné hmotnosti	Zvýšené hodnoty jaterních enzymů, abnormální hladiny krevních elektrolytů, abnormální výsledky laboratorních testů	

Pediatrická populace

U pediatrické populace byla hlášena nízká frekvence obecně mírných nežádoucích účinků. Počet nežádoucích účinků se významně nelišil mezi dětmi, které dostávaly placebo, a dětmi na melatoninu. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolest hlavy, hyperaktivita, závrať a bolest břicha. Nebyly pozorovány žádné závažné nežádoucí účinky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Ospalost, bolest hlavy, závrať a nauzea jsou nejčastěji hlášenými příznaky předávkování perorálním melatoninem.

V literatuře byly hlášeny denní dávky až 300 mg melatoninu bez klinicky významných nežádoucích účinků.

Clearance léčivé látky lze očekávat během 12 hodin po požití. Lékař má posoudit, zda je třeba přijmout konvenční opatření při předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptika, agonisté melatoninových receptorů, ATC kód: N05CH01

Melatonin je hormon produkovaný epifýzou. Strukturálně je podobný serotoninu. Sekrece melatoninu se zvyšuje krátce po setmění, vrcholí mezi 2. až 4. hodinou a klesá během druhé poloviny noci. Melatonin se podílí na řízení cirkadiánního rytmu a adaptaci na cyklus světla a tmy. Melatonin je rovněž spojován se sedativním účinkem a zvýšenou náchylností ke spánku.

Mechanismus účinku

Aktivita melatoninu na receptorech MT1, MT2 a MT3 je považována za faktor přispívající k jeho vlastnostem podporujícím spánek, protože tyto receptory (hlavně MT1 a MT2) se podílejí na regulaci cirkadiánního rytmu a spánku.

Farmakodynamické účinky

Melatonin má hypnotický/sedativní účinek a zvyšuje náchylnost ke spánku. Melatonin podávaný dříve nebo později než v době nočního vrcholu sekrece melatoninu může urychlit nebo zpozdit cirkadiánní rytmicitu sekrece melatoninu. Podávání melatoninu před spaním (mezi 22:00 a 24:00) v cílové destinaci po rychlém transmeridiální (pásmovém) přesunu (let letadlem) urychluje resynchronizaci cirkadiánní rytmicity z „času odletu“ na „čas v cílové destinaci“ a zmírňuje soubor příznaků známých jako *jet lag*, které jsou důsledkem takové desynchronizace.

Klinická účinnost a bezpečnost

Typickými příznaky *jet lagu* jsou poruchy spánku a únava a vyčerpání během dne, i když se mohou vyskytnout i mírné kognitivní poruchy, podrážděnost a gastrointestinální potíže.

Jet lag je horší, čím více časových pásem je překročeno, a obvykle se zhoršuje po cestě na východ. Melatonin užívaný těsně před cílovým časem spánku v cílové destinaci (mezi 22:00 a půlnocí) snížil *jet lag* z letů překračujících pět nebo více časových pásem. Přínos bude pravděpodobně větší, čím více časových pásem se překročí, a menší u letů na západ. Denní dávky melatoninu mezi 0,5 a 5 mg jsou

podobně účinné, až na to, že lidé po 5 mg usínají rychleji a spí lépe než po 0,5 mg.

Klinické studie prokázaly, že melatonin snižuje celkové příznaky *jet lagu* hodnocené pacientem a zkracuje dobu jeho trvání. Vzhledem k tomu, že nesprávně načasované podání melatoninu nemusí mít žádný nebo může mít nepříznivý vliv na resynchronizaci cirkadiánního rytmu/*jet lagu*, nemá se melatonin užívat před 20:00 nebo po 4:00 v cílové destinaci.

Nežádoucí účinky hlášené ve studiích *jet lagu* zahrnujících dávky melatoninu 0,5 až 8 mg byly obvykle mírné a často obtížně odlišitelné od příznaků *jet lagu*.

Pediatrická populace

Léčba melatoninem byla hodnocena ve čtyřtýdenní randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii provedené u 105 dětí ve věku 6–12 let s ADHD a chronickou insomnií s obtížným usínáním, které neužívaly žádné léky (van der Heijden KB et al. 2007). Účastníci dostávali melatonin (3 mg při tělesné hmotnosti < 40 kg [n = 44]; nebo 6 mg při tělesné hmotnosti > 40 kg [n = 9]) ve formě tablet s rychlým uvolňováním nebo placebo.

Průměrný aktigrafický odhad nástupu spánku se s melatoninem předsunul o $26,9 \pm 47,8$ minuty, zatímco s placebem došlo ke zpoždění o $10,5 \pm 37,4$ minuty ($p < 0,0001$). U 48,8 % dětí, které dostávaly melatonin, došlo k předsunutí nástupu spánku o > 30 minut ve srovnání s 12,8 % s placebem ($p = 0,001$). S melatoninem došlo ke zvýšení průměrné celkové doby spánku o $19,8 \pm 61,9$ minuty a s placebem došlo k jejímu snížení o $13,6 \pm 50,6$ minuty ($p = 0,01$). Ve srovnání s placebem vykazovala skupina s melatoninem zkrácení latence usnutí ($p = 0,001$) a zvýšení spánkové efektivity ($p = 0,01$).

Nebyl zjištěn žádný významný vliv na chování, kognitivní funkce a kvalitu života. Nedošlo k žádným případům přerušení ani vysazení léčby z důvodu nežádoucích účinků.

Otevřená studie (Checa-Ros A et al. 2023) u 27 dětí ve věku 7–15 let naznačuje, že nízké dávky (1 mg) mohou prodloužit délku spánku u dětí s ADHD léčených psychostimulancií. Po jednom měsíci léčby došlo k prodloužení doby spánku přibližně o 20 minut (463 (49) min až 485 (41) min, $p < 0,040$). Nebylo pozorováno významné zlepšení latence usnutí, nočních probouzení nebo spánkové efektivity. Velmi často byl hlášen mírný a přechodný žaludeční diskomfort a anorexie. Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky.

V randomizované kontrolované studii (Weiss MD et al. 2006) u dětí s ADHD užívajících methylfenidát nebo dexamfetamin byla u pacientů nereagujících na opatření spánkové hygieny průměrná latence usnutí podle somnologického protokolu (dokumentace od rodičů o době mezi uložením dítěte ke spánku a jeho usnutím) pro melatonin (5 mg) 46,4 min (SD 26,4) a pro placebo 62,1 min (SD 26,6). Dvouvýběrové t-testy porovnávající průměrný rozdíl periody mezi latencí usnutí a rozdíly mezi léčbami v rámci crossover uspořádání pro melatonin vs. placebo ukázaly významný rozdíl mezi těmito latencemi usnutí ($p < 0,01$) a významný vliv periody (rozdíl periody ve 2 crossover sekvencích) ($p < 0,05$). U celkové doby nočního spánku bylo během léčby melatoninem zaznamenáno prodloužení spánku (15 min) ($p < 0,01$) při monitorování pomocí somnologického protokolu, zatímco aktigrafická analýza neprokázala významný rozdíl mezi léčbami. V otevřeném pokračování studie nebylo zjištěno významné zlepšení latence usnutí; nicméně prodloužení celkové doby spánku o 23 minut přetrvávalo ($p < 0,01$) při léčbě melatoninem.

Existuje jen velmi málo údajů o dlouhodobé bezpečnosti přípravků s okamžitým uvolňováním melatoninu, konkrétně u dětí a dospívajících s ADHD.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce perorálně podaného melatoninu je u dospělých úplná. Absolutní biologická dostupnost melatoninu se odhaduje na průměrně 15 % podané dávky. Dochází k významnému *first-pass* efektu s odhadovaným *first-pass* metabolismem 80–90 %. T_{max} se obvykle objevuje přibližně 50 minut po podání (normální rozmezí 15 až 90 minut).

Maximální koncentrace a expozice melatoninu po perorálním podání tablet se zvyšuje úměrně s dávkou od 0,1 do 5 mg.

Údaje o vlivu příjmu potravy v době užívání melatoninu na jeho farmakokinetiku jsou omezené, ačkoli naznačují, že souběžný příjem potravy může zvýšit absorpci téměř 2násobně. Zdá se, že jídlo má omezený vliv na t_{max} melatoninu s okamžitým uvolňováním. Neočekává se, že by to ovlivnilo účinnost nebo bezpečnost přípravku Melatonin Orion, nicméně se doporučuje, aby se jídlo nekonzumovalo přibližně 2 hodiny před a 2 hodiny po užití melatoninu.

Distribuce

Vazba melatoninu na plazmatické bílkoviny *in vitro* je přibližně 60 %. Distribuční objem během terminální eliminační fáze je úměrný tělesné hmotnosti, v průměru dosahuje něco málo přes 1 l/kg.

Melatonin se primárně váže na albumin, ačkoli se váže i na alfa1-kyselý glykoprotein; vazba na jiné plazmatické bílkoviny je omezená. Melatonin se rychle distribuuje z plazmy do většiny tkání a orgánů i zpět a snadno prochází hematoencefalickou bariérou.

Biotransformace

Melatonin se eliminuje převážně hydroxylací na 6-hydroxymelatonin v játrech, primárně zprostředkovanou CYP1A2 (v menší míře CYP1A1). Kvantitativně méně významná je O-demethylace na N-acetyl-5-hydroxytryptamin zprostředkovaná CYP2C19. Metabolity melatoninu se vylučují převážně močí, přibližně 90 % ve formě sulfátových a glukuronidových konjugátů 6-hydroxymelatoninu. Méně než přibližně 1 % dávky melatoninu se vylučuje v nezměněné formě močí.

Eliminace a akumulace

Plazmatický eliminační poločas ($t_{1/2}$) je u zdravých dospělých přibližně 45 minut (normální rozmezí asi 30–60 minut). Poločas je u dětí v průměru srovnatelný nebo mírně kratší ve srovnání s dospělými. Podávání jednou denně v kombinaci s krátkým poločasem znamená minimální akumulaci melatoninu během pravidelné léčby.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Metabolismus melatoninu se s věkem snižuje. Noční endogenní plazmatická koncentrace melatoninu je u starších osob nižší ve srovnání s mladými dospělými. Omezené údaje o plazmatických/sérových hodnotách t_{max} , C_{max} , eliminačním poločase ($t_{1/2}$) a AUC po požití melatoninu s okamžitým uvolňováním nenaznačují významné rozdíly mezi mladšími dospělými a staršími osobami obecně, ačkoli rozpětí hodnot (interindividuální variabilita) pro každý parametr (zejména t_{max} a AUC) bývá u starších osob větší.

Porucha funkce jater

Omezené údaje naznačují, že denní endogenní koncentrace melatoninu v krvi je u pacientů s jaterní cirhózou výrazně zvýšená, pravděpodobně v důsledku snížené clearance (metabolismu) melatoninu. Sérový $t_{1/2}$ pro exogenní melatonin byl u pacientů s cirhózou v malé studii dvojnásobný oproti kontrolní

skupině. Vzhledem k tomu, že játra jsou primárním místem metabolismu melatoninu, lze očekávat, že porucha funkce jater povede ke zvýšené expozici exogennímu melatoninu.

Porucha funkce ledvin

Publikované údaje naznačují, že po opakovaném podávání u pacientů na stabilní hemodialýze nedochází k akumulaci melatoninu. Vzhledem k tomu, že se melatonin vylučuje primárně ve formě metabolitů močí, lze u pacientů se těžší poruchou funkce ledvin očekávat zvýšení sérových/plazmatických hladin metabolitů melatoninu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání, mutagenity, genotoxicity a hodnocení karcinogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Účinky byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

Po intraperitoneálním podání jednorázové vysoké dávky melatoninu březím myším byla pozorována nižší tělesná hmotnost a délka plodu, pravděpodobně v důsledku mateřské toxicity. Po expozici melatoninu během březosti a po porodu došlo k opoždění pohlavního dozrávání u samčích a samičích potomků potkana a sysla. Tyto údaje naznačují, že melatonin prochází placentou a je vylučován do mléka a že může ovlivnit ontogenezi a aktivaci osy hypothalamus-hypofýza-gonády. Vzhledem k tomu, že potkan a sysel se rozmnožují sezónně, je význam těchto zjištění pro člověka nejistý.

Neexistují žádné studie bezpečnosti u juvenilních zvířat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Magnesium-stearát (E 470b)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Mikrokrystallická celulóza (E 460)
Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Blistr: Uchovávejte blistry v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

HDPE kelímek: Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Melatonin Orion 3 mg a 5 mg tablety jsou dostupné v krabičkách obsahujících PVC/PE/PVDC/Al blistry po 10, 20 (pouze 3mg tablety), 30, 50, 60 a 100 tabletách a HDPE kelímky obsahující 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

3 mg: 57/632/24-C
5 mg: 57/633/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 5. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 5. 2026