

 25. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Melatonin "Vitabalans", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33785

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Melatonin "Vitabalans"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 mg tabletter: Hver tablet indeholder 1 mg melatonin.

2 mg tabletter: Hver tablet indeholder 2 mg melatonin.

4 mg tabletter: Hver tablet indeholder 4 mg melatonin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

1 mg tablet: hvid til beige, kapselformet tablet. Tablettens dimensioner er 5 mm×10 mm.

2 mg tablet: hvid til beige, rund, konveks tablet. Tablettens diameter er 6 mm.

4 mg tablet: hvid til beige, rund, konveks tablet. Tablettens diameter er 7 mm.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Melatonin "Vitabalans" er indiceret til kortvarig behandling af jetlag hos voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Biotilgængeligheden er individuelt forskellig, hvorfor doseringen bør individualiseres. Der bør tilstræbes den laveste effektive dosis.

Den anbefalede dosis er 1-5 mg dagligt. Dosis tages på destinationen ved sengetid, når man rejser over mindst 5 tidszoner, især ved rejse i østlig retning. Produktet kan også efter behov anvendes ved rejser over 2-4 tidszoner.

Til jetlag bør melatonin anvendes i højst 5 dage.

*Pædiatrisk population*

Melatonin "Vitabalans" anbefales ikke børn eller unge under 18 år for indikationen jetlag.

Særlige populationer

*Ældre*

Da farmakokinetikken af eksogent melatonin (immediate-release) generelt er sammenlignelig hos unge voksne og ældre, gives ingen specifikke doseringsanbefalinger for ældre personer (jf. pkt. 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Effekten af enhver grad af nedsat nyrefunktion på melatonins farmakokinetik er ikke blevet undersøgt. Forsigtighed bør udvises ved anvendelse af melatonin hos patienter med nedsat nyrefunktion. Melatonin "Vitabalans" anbefales ikke hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (jf. pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Der er ikke erfaringer med anvendelse af melatonin hos patienter med nedsat leverfunktion. Publicerede data viser markant forhøjede melatonin niveauer i patienter med nedsat leverfunktion. Melatonin "Vitabalans" anbefales ikke hos patienter med nedsat leverfunktion (jf. pkt. 4.4 og 5.2).

Administration

Oral anvendelse. Tabletterne synkes med et glas vand.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Timingen af doseringen af melatonin er vigtig. Melatonin "Vitabalans" bør bruges som anvist.

Epilepsi

Forsigtighed bør udvises til brug i personer med epilepsi, da melatonin er rapporteret til at øge såvel som reducere anfaldsfrekvensen.

Døsighed

Melatonin kan forårsage døsighed. Lægemidlet bør derfor anvendes med forsigtighed, hvis døsighed forventes at kunne medføre en sikkerhedsrisiko.

Autoimmune sygdomme

Der findes ingen kliniske data om anvendelse af melatonin hos personer med autoimmune sygdomme. Derfor anbefales Melatonin "Vitabalans" ikke hos patienter med autoimmune sygdomme.

Nedsat lever- og nyrefunktion

Der er kun begrænsede erfaringer med sikkerhed og virkning ved brug af melatonin hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Melatonin "Vitabalans" anbefales ikke hos patienter med nedsat leverfunktion eller svært nedsat nyrefunktion (jf. pkt. 4.4 og 5.2).

Diabetes

Begrænsede data tyder på, at melatonin indtaget tæt på kulhydratrige måltider kan forringe blodsukkerkontrollen i flere timer. Melatonin bør tages mindst 2 timer før eller mindst 2 timer efter et måltid, ved betydeligt nedsat glukosetolerance eller diabetes ideelt mindst 3 timer efter et måltid.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Farmakokinetiske interaktioner

*CYP1A2-hæmmere*

CYP1A2-hæmmere kan øge plasmakoncentrationen af melatonin væsentligt. CYP1A2-hæmmeren fluvoxamin øgede melatonin-plasmakoncentrationen væsentligt (17 gange større AUC og 12 gange højere Cmax). Samtidig behandling med melatonin og CYP1A2-hæmmeren fluvoxamin (hæmmer også CYP2C19) bør undgås.

Forsigtighed bør udvises ved samtidig behandling med melatonin og følgende CYP1A2-hæmmere: ciprofloxacin, norfloxacin og verapamil.

Kombinerede hormonelle antikonceptionsmidler indeholdende ethinylestradiol og gestagener kan hæmme CYP1A2 og øge plasmakoncentrationen af melatonin med en faktor 4 til 5. Det kan være nødvendigt at reducere melatonindosis.

Hormonal substitutionsterapi hos postmenopausale kvinder er rapporteret at forsinke Tmax af melatonin uden andre virkninger på plasmakoncentrationen eller rytmen af melatonin.

Interaktion med moderat kraftige hæmmere af CYP1A2 forventes at medføre en stigning i plasmakoncentrationen af melatonin. Derfor bør forsigtighed udvises hos patienter, der tager 5- eller 8-methoxypsoralen (5- eller 8-MOP), cimetidin eller koffein.

*CYP1A2-induktorer*

CYP1A2-induktorer kan reducere plasmakoncentrationen af melatonin. Dosisjustering af melatonin kan være nødvendig under samtidig behandling med følgende CYP1A2-inducere: carbamazepin, phenytoin, rifampicin og omeprazol, samt ved cigaretrygning (eksponering halveret i forhold til efter 7 dages rygeophør).

Farmakodynamiske interaktioner

Adrenerge agonister/antagonister, opiatagonister/-antagonister, antidepressiva, prostaglandinhæmmere, tryptofan og alkohol påvirker den endogene sekretion af melatonin fra pinealkirtlen, men påvirker ikke metaboliseringen af melatonin. Det vides ikke, om disse interaktioner har klinisk betydning.

*Alkohol*

Alkohol bør ikke tages samtidig med melatonin, da det kan reducere melatonins virkning på søvnen (se pkt. 4.2).

*Nifedipin*

Melatonin kan reducere den hypotensive effekt af nifedipin, hvorfor forsigtighed bør udvises ved denne kombination, og dosisjustering af nifedipin kan være nødvendig. Da det ikke vides, om dette er en klasseeffekt, bør forsigtighed udvises ved kombination af melatonin med andre calciumantagonister.

*Warfarin*

Det er i case-rapporter blevet rapporteret, at samtidig brug af melatonin og vitamin K-antagonister såsom warfarin kan medføre enten øget eller nedsat protrombinniveau, og i et studie er der påvist nedsat niveau af faktor VIII:C og fibrinogen. Kombination af warfarin og andre vitamin K-antagonister med melatonin kan kræve dosisjustering af antikoagulanset og bør undgås.

*Benzodiazepinbeslægtede hypnotika*

Melatonin kan forstærke de sedative egenskaber af benzodiazepin- og non-benzodiazepin­hypnotika såsom zaleplon, zolpidem og zopiclon. I et klinisk studie var der klare tegn på forbigående farmakodynamisk interaktion mellem melatonin depottablet og zolpidem en time efter samtidig dosering. Samtidig administration forstærkede svækkelsen af opmærksomhed, hukommelse og koordination i forhold til zolpidem alene.

*Thioridazin/Imipramin*

Melatonin kan forstærke følelsen af døsighed og manglende evne til at udføre opgaver, når det administreres sammen med thioridazin eller imipramin.

*NSAIDs*

Hæmmere af prostaglandinsyntesen (NSAIDs) såsom acetylsalicylsyre og ibuprofen, der tages om aftenen, kan undertrykke de endogene melatoninniveauer. Om muligt bør administration af NSAID's undgås om aftenen.

*Betablokkere*

Betablokkere kan undertrykke frigivelsen af endogent melatonin og bør derfor administreres om morgenen.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller kun begrænsede data om brug af melatonin til gravide kvinder. Eksogent melatonin passerer let placenta hos mennesker. For reproduktionstoksicitet foreligger der ikke tilstrækkelige dyreforsøg. Melatonin "Vitabalans" anbefales ikke under graviditet eller til kvinder i den fertile alder, som ikke bruger antikonception (se pkt. 5.3).

Amning

Der udskilles endogent melatonin i modermælk.

Der er utilstrækkelig viden om udskillelse af melatonin i modermælk. Risiko for det diende barn kan ikke udelukkes. Melatonin "Vitabalans" bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der foreligger meget begrænsede kliniske data om effekterne af melatonin på fertiliteten. Dyreforsøg har vist effekt på spermatogenesen ved doser, der er højere og længerevarende end humane doser (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Melatonin "Vitabalans" påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Melatonin kan forårsage døsighed og nedsat årvågenhed i flere timer. Det bør derfor anvendes med forsigtighed, hvis døsighed kan være forbundet med en sikkerhedsrisiko.

**4.8 Bivirkninger**

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

I kliniske forsøg, til evaluering af melatonin er der beskrevet meget få bivirkninger. Overordnet er der ikke tilstrækkelige data til at vurdere forekomsten og hyppigheden af bivirkninger ved kortvarig brug af melatonin. Potentielle bivirkninger er hovedpine, kvalme, appetitløshed, svimmelhed, søvnighed om dagen og desorientering, både hos børn og voksne.

Når melatonin anvendes modforskellige søvnforstyrrelser, er det beskrevet at medføre et spektrum af bivirkninger. Alle bivirkninger er ikke almindelige eller sjældne, eller forekomsten er ukendt.

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter aftagende alvorlighed.

Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), meget sjælden (< 1/10 000), ikke kendt (kan ikke beregnes af de foreliggende data).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | Herpes zoster |  |
| **Blod og lymfesystem** |  | Leukopeni, trombocytopeni |  |
| **Immunsystemet** |  |  | OverfølsomhedsreaktionHypersensitivitets­reaktion |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Hypertriglyceridæmi, hypocalcæmi, hyponatriæmi |  |
| **Psykiske lidelser** | Irritabilitet, nervøsitet, uro, søvnløshed, unormale drømme, mareridt, angst | Humørsvingninger, aggression, agitation, gråd, stresssymptomer, desorientering, tidlig opvågning om morgenen, øget libido, nedtrykthed, depression |  |
| **Nervesystemet** | Migræne, hovedpine, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, svimmelhed, somnolens | Synkope, hukommelsesbesvær, opmærksomhedsforstyrrelse, drømmende tilstand, restless legs syndrome, dårlig søvnkvalitet, paræstesi |  |
| **Øjne** |  | Nedsat synsstyrke, sløret syn, øget tåredannelse  |  |
| **Øre og labyrint** |  | Positionsvertigo, vertigo |  |
| **Hjerte** |  | Angina pectoris, palpitationer |  |
| **Vaskulære sygdomme** | Hypertension | Hedeture |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Abdominalsmerter, dyspepsi, mundsår, mundtørhed, kvalme | Gastroøsofagealt reflukssygdom, gastrointestinal lidelse, blærer i mundslimhinden, ulceration af tungen, maveonde, opkastning, abnorme tarmlyde, flatulens, hypersalivation, halitosis, maveubehag, mavelidelser, gastritis |  |
| **Lever og galdeveje** | Hyperbilirubinæmi |  |  |
| **Hud og subkutane væv** | Dermatitis, nattesved, pruritus, udslæt, generaliseret pruritus, tør hud | Eksem, erytem, hånddermatitis, psoriasis, generaliseret udslæt, pruritisk udslæt, neglelidelse | Angioødem, mundødem, tungeødem |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Ekstremitetssmerter | Artritis, muskelspasmer, nakkesmerter, natlige kramper |  |
| **Nyrer og urinveje** | Glukosuri, proteinuri | Polyuri, hæmaturi, nykturi |  |
| **Det reproduktive system og mammae** | Menopausesymptomer | Priapisme, prostatitis | Galaktorré |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Asteni, brystsmerter | Træthed, smerter, tørst |  |
| **Undersøgelser** | Leverfunktionsprøve unormal, vægtforøgelse | Stigning i leverenzymer, elektrolytforstyrrelser, unormale laboratorietests |  |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Indgivelse af daglige doser på op til 300 mg melatonin uden nævneværdige kliniske bivirkninger er beskrevet i litteraturen.

Ved overdosering må forventes døsighed. Clearance af det aktive stof forventes afsluttet inden for 12 timer efter indtagelse. Der behøves ingen specialbehandling.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoleptika, melatoninreceptoragonister, ATC-kode: N05CH01.

Melatonin er et naturligt forekommende hormon, der produceres af corpus pineale og er strukturelt beslægtet med serotonin. Fysiologisk øges sekretionen af melatonin kort efter mørkets indsætten, topper 2-4 om natten og falder i sidste halvdel af natten. Melatonin er forbundet med styringen af den cirkadianske rytme og er årsag til lys-/mørkecyklussen. Det er desuden forbundet med hypnotisk effekt og øget tilbøjelighed til søvn.

Virkningsmekanisme

Aktiviteten af melatonin på melatonin-receptorerne MT1, MT2 og MT3 antages at bidrage til dets søvnfremmende egenskaber, da disse receptorer (hovedsagelig MT1 og MT2) er involveret i reguleringen af den cirkadianske rytme og søvnen.

Rationale for anvendelse

Når melatonin anvendes i henhold til instruktionerne, mindsker det symptomerne på jetlag.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Absorptionen af oralt indtaget melatonin er fuldstændig hos voksne.

Biotilgængeligheden er i størrelsesordenen 15 % (interval 9 til 33 %) som følge af omfattende first-pass metabolisering af melatonin. Tmax indtræder sædvanligvis ca. 50 minutter (normalområde 15 til 90 minutter) efter administration.

Begrænsede data med høj interindividuel variabilitet viser, at fødeindtagelse kan øge eksponeringen for og den maksimale plasmakoncentration af melatonin, dog næppe i klinisk relevant omfang.

Fordeling

*In vitro*-plasmaproteinbindingen af melatonin er ca. 60 %

Biotransformation

Melatonin elimineres hovedsagelig ved hydroxylering til 6-hydroxymelatonin i leveren, primært medieret af CYP1A2 (i mindre grad af CYP1A1). Kvantitativt mindre vigtig er O-demethylering til N-acetyl-5-hydroxytryptamin medieret af CYP2C19. Melatoninmetabolitter elimineres hovedsagelig gennem urinen, ~ 90 % som sulfat- og glucuronidkonjugater af 6-hydroxymelatonin. Mindre end 1 % af melatonindosis udskilles uændret i urinen.

Elimination

Metabolitterne udskilles renalt, 80 % som 6-sulfatoxy melatonin.

Eliminationshalveringstiden (t½) er ca. 45 minutter (interval 30-60 minutter).

Linearitet

Kinetikken af oralt melatonin er lineær i området 0.25-10 mg.

Køn

Hos kvinder er iagttaget højere eksponering og maksimal plasmakoncentration end hos mænd, der har fået melatonin oralt, men der er fundet stor variation i farmakokinetikken.

Plasmahalveringstiden synes ikke at være nævneværdigt forskellig hos mænd og kvinder. Dosisjustering for kvinder er ikke nødvendig.

Særlige populationer

*Ældre*

I en sammenlignende undersøgelse af serummelatonin med og uden eksogent tilskud fandtes lavere koncentrationer hos moderat ældre voksne uden behandling, mens der blev iagttaget tendens til højere koncentrationer end hos raske yngre voksne efter behandling. Forskellen var ikke statistisk signifikant; Den samme dosering kan anbefales til moderat ældre mennesker som til yngre voksne.

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke udført undersøgelser af melatonins farmakokinetik ved nogen form for nyreinsufficiens, se pkt. 4.2 Særlige populationer.

Da melatonin primært udskilles som metabolitter i urinen, kan serum/plasma-niveauer af melatoninmetabolitter forventes at være øget hos patienter med mere fremskreden nyreinsufficiens.

*Nedsat leverfunktion*

Virkningen af nedsat leverfunktion på farmakokinetikken af administreret melatonin er ikke undersøgt. Publicerede data viser forhøjede endogene melatoninniveauer hos patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren er det primære sted for metabolisering af melatonin, kan nedsat leverfunktion forventes at medføre øget eksponering for eksogent melatonin.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter enkeltdosis, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Der er iagttaget effekt på spermatogenesen i dyreforsøg ved højere og længerevarende doser end de humane doser. Den kliniske relevans af dette kendes ikke. Endvidere blev der i ikke-kliniske studier kun iagttaget virkninger efter eksponering for doser, der anses for at være væsentligt større end de maksimale niveauer, som mennesker udsættes for.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Calciumhydrogenphosphatdihydrat

Cellulose, mikrokrystallinsk

Magnesiumstearat

Silica, kolloid vandfri

Stivelse, pregelatineret

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

1 mg: 2 år i blisterpakning, 3 år i tabletbeholder

2 mg: 3 år

4 mg: 3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

1 mg tabletter i blisterpakning:

Opbevares under 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

1 mg tabletter i tabletbeholder og 2 mg og 4 mg tabletter i blisterpakning og i tabletbeholder:

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

10, 30 og 50 tabletter i blisterpakning (PVC/Aluminium) i karton.

10, 30 og 50 tabletter i tabletbeholder (beholder af HD-PE-plast og låg af LD-PE-plast) i karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Vitabalans Oy

Varastokatu 8

13500 Hameenlinna

Finland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

1 mg: 70976

2 mg: 70977

4 mg: 70978

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

25. februar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-