



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel.: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu, Web: www.ogyei.gov.hu

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Bio-Melatonin
3 mg filmtabletta

(melatonin)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Pharma Nord Aps

Kelt: 2015. november 12.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	8
I. Bevezetés	9
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	10
II.2 Hatóanyag	10
II.3 Gyógyszerkészítmény	11
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	12
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	13
III.2 Farmakológia	13
III.3 Farmakokinetika	13
III.4 Toxikológia	13
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	14
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	14
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	15
IV.2 Farmakokinetika	15
IV.3 Farmakodinámia	15
IV.4 Klinikai hatásosság	16
IV.5 Klinikai biztonságosság	16
IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése	16
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	17
V.2 Osztályozás	17
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	17
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYIL- VÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti Intézet (a nyilvános értékelő jelentés elkészítésekor: az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet Főigazgatósága) értékelte a Bio-Melatonin 3 mg filmtabletta gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Pharma Nord Aps.

A készítmény hatóanyaga 3 melatonin mg filmtablettánként.

Egyéb összetevők:

- tablettamag: magnézium-sztearát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, maltodextrin és mikrokristályos cellulóz;
- filmbevonat: hipromellóz.

Fehér, kerek, mindkét oldalán domború, filmbevonatú tabletták buboréksomagolásban és dobozban.

A Bio-Melatonin hatóanyaga a melatonin, amit az agyban található úgynevezett tobozmirigy termel az alvás ideje alatt. Embereknél a melatonin az alvás kiváltásáért felelős és meghatározza az alvás-ébrenlét ritmusát. A 18 éves vagy annál idősebbek esetén a Bio-Melatonin alkalmazásával segíteni lehet olyan alvászavarok kezelését, amelyek az alvás-ébrenlét ciklus megzavarásával vannak összefüggésben, például hosszú repülőutat követően az időeltolódás okozta alvászavar ("dzset-leg"), illetve a több műszakban dolgozók megváltozott alvás-ébrenlét ritmusából eredő alvászavar.

Tudnivalók a Bio-Melatonin alkalmazása előtt

Ne szedje a Bio-Melatonin-t, aki allergiás a melatoninra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Bio-Melatonin szedése előtt beszéljen kezelőorvosával

- akinek máj-, vagy vesebetegségben szenved, mivel a gyógyszer alkalmazása nem ajánlott súlyos vesekárosodásban vagy májkárosodásban szenvedők számára;
- akit arról tájékoztattak, hogy úgynevezett autoimmun betegségben szenved, mivel a melatonin súlyosbíthatja az állapotát;
- aki dohányzik, ugyanis a dohányzás csökkentheti a Bio-Melatonin hatékonyságát, mert a dohányfüst összetevői növelhetik a melatonin májban való lebontását.

A Bio-Melatonin aluszékonyságot idézhet elő, és ronthatja pl. a gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Bio-Melatonint szedő álmosnak érezheti magát, ezért legyen óvatos, ha az álmoság valamilyen módon veszélyeztetheti a biztonságát.

Gyermekek és serdülők

A Bio-Melatonin 3 mg alkalmazása gyermekeknél és 18 évnél fiatalabb serdülőknél nem javasolt, mivel a biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban nem igazolták.

Egyéb gyógyszerek és a Bio-Melatonin

Aki Bio-Melatonint szed, feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ezek közé tartoznak többek között az alábbi gyógyszerek:

- fluvoxamin (depresszió és kényszerbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- metoxipszoralén (pikkelysömör kezelésére szolgál),
- cimetidin (gyomorsavképződés csökkentésére szolgáló gyógyszer),
- klozapin (skizofrénia, Huntington-kór és Parkinson-kórral együtt járó pszichiátriai betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- olanzapin (skizofrénia kezelésére és bipoláris zavarban a mániás vagy depressziós epizódok megelőzésére alkalmazott gyógyszer),
- imipramin, karbamazepin és dezpramin (depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszerek),
- ciprofloxacin, moxifloxacin és rifampicin (antibiotikumok),
- warfarin és fenpropakumon (véralkotószerek),
- monoaminoxidáz (MAO) gátlók (depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszerek),
- kalciumcsatorna-blokkolók (magas vérnyomás és hirtelen jelentkező, szorító mellkasi fájdalom [angina pectoris] kezelésére alkalmazott gyógyszer, mint amilyen a nifedipin),
- benzodiazepinek (altatók, pl. zolpidem és zolpidon),
- ösztrogének (fogamzásgátló vagy hormonpótló készítmények).

A Bio-Melatonin egyidejű alkalmazása étellel, itallal és alkohollal

A Bio-Melatonin szedése mellett nem ajánlatos alkoholt fogyasztani.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ne szedje a Bio-Melatonin-t, aki terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne. A gyógyszer alkalmazása előtt beszélni kell a kezelőorvossal.

A melatonin valószínűleg bejut az emberi anyatejbe, ezért a Bio-Melatonin-kezelés alatt álló nők számára nem javasolt a szoptatás.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Bio-Melatonin közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A melatonin a bevételt követően több órán keresztül csökkentheti az éberséget, ezért a Bio-Melatonin szedése vezetés, illetve gépek kezelése előtt nem ajánlott.

Hogyan kell alkalmazni a Bio-Melatonin-t ?

Felnőttek számára az ajánlott adag naponta 1-2 filmtabletta, amit szájon át, bőséges folyadékkal kell bevenni 1 órával lefekvés előtt, általában 4-7 napon keresztül. Hosszú repülőutat követően az időeltolódás okozta alvászavar ("dzset-leg") kezelésekor az új időzónában az első 3 napon 2 tablettát, majd azt követően 1 tablettát kell bevenni lefekvés előtt 1 órával.

Vesekárosodás: a Bio-Melatonin alkalmazása súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek számára nem ajánlott.

Májkárosodás: a Bio-Melatonin alkalmazása májkárosodásban szenvedő betegek számára nem ajánlott.

Gyermekek és serdülők: a Bio-Melatonin biztonságosságát és hatásosságát 0-18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Az alkalmazás módja

A Bio-Melatonin tablettát egészben kell lenyelni, összetörés nélkül.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Bio-Melatonin-t vett be?

Nagyon nagy melatonin-adag bevétele esetén mellékhatások jelentkezhetnek, mint pl. a bőr kipirulása, hasi görcsök, hasmenés, fénypontok megjelenése a szem előtt és fejfájás. A túladagolás leírt mellékhatásai általában nem olyan súlyosak, hogy orvoshoz kelljen fordulni. Azonban aki bizonytalan a tünetekben, ajánlatos orvoshoz fordulnia.

Gyermekeknél véletlenül előforduló, nagy dózisú gyógyszerbevitel esetén elővigyázatosságból orvoshoz kell fordulni.

Mit tegyen az, aki elfelejtette bevenni a Bio-Melatonin-t?

A Bio-Melatonin-t lefekvés előtt 1 órával kell bevenni. Aki ezt mégis elfelejti, akkor lefekvés-kor is beveheti a gyógyszert. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Abbahagyható-e idő előtt a Bio-Melatonin szedése?

A kezelés megszakítása vagy idő előtti befejezése nem jár ártalmas mellékhatásokkal.

A Bio-Melatonin-kezelés befejezése az eddigi ismeretek szerint nem okoz semmilyen megvonási tünet.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Bio-Melatonin is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A melatonin általában jól tolerálható az ajánlott adagolás mellett.

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- ingerlékenység, idegesség, nyugtalanság, álmatlanság, szokatlan álmok, rémálmok, szorongás;
- migrén, fejfájás, levertség, pszichomotoros hiperaktivitás, szédülés, aluszékonyság;
- magas vérnyomás,
- hasi fájdalom, gyomortáji fájdalom, emésztési zavarok, szájfekély, szájszárazság, hányinger;
- a bilirubin szintjének emelkedése a vérben;
- bőrgyulladás, éjszakai veritékezés, viszketés, bőrkiütés, egész testre kiterjedő viszketés, száraz bőr;
- végtagfájdalom;
- cukor megjelenése a vizeletben, fehérjevizelés;
- menopauza tünetei;
- gyengeség, mellkasi fájdalom;
- kóros májfunkciós értékek, testtömeg-gyarapodás.

Ritka mellékhatások (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- övsömör;
- a fehérvérsejtek csökkent száma, a vérlemezék csökkent száma;
- a trigliceridek emelkedett szintje a vérben, a vér alacsony kalcium- és nátriumszintje;
- kedélyváltozás, erőszakos viselkedés, izgatottság, sírás, stressz tünetek, tájékozódási zavar, kora hajnali ébredés, fokozott nemi vágy, rosszkedv, depresszió;
- ájulás, memóriazavar, figyelemzavar, álomszerű állapot, nyugtalan láb szindróma, rossz alvás, zsibbadás/érzékiesés;
- csökkent látásélesség, homályos látás, fokozott könnyezés;
- forgó jellegű szédülés;
- mellkasi fájdalom (angina pectorisz), heves szívverés;
- hóhullámok;
- a gyomortartalom visszafolyása a nyelőcsőbe (reflux), emésztőrendszeri betegségek, szájnyálkahártya-hólyagosodás, nyelvfekély, emésztőrendszeri irritáció, émelygés, hányás, bélhangok, szelek/puffadás, fokozott nyáleválasztás, bűzös lehelet, kellemetlen hasi érzés, gyomorpanaszok, gyomorgyulladás;

- ekcéma, vörös bőrkíütés (eritéma), bőrgyulladás a kézen, pikkelysömör, egész testre kiterjedő bőrkíütés, viszkető bőrkíütés, körömbetegségek;
- ízületi gyulladás, izomgörcsök, nyaki fájdalom, éjszakai görcsök;
- kórosan nagymennyiségű vizelet ürítése, vérvizelés, éjszakai vizelés;
- tartós merevedés, prosztatagyulladás;
- kimerültség, fájdalom, szomjúság;
- emelkedett májenzimek, a vérben lévő elektrolitok kóros szintje, kóros laboratóriumi eredmények.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- túlérzékenységi reakció;
- súlyos, a bőr alatti szövetek duzzanatával járó allergiás reakció (angioödéma), a nyelv vizenyős duzzanata, a szájnyálkahártya vizenyős duzzanata;
- tejtermelés megindulása (akár férfiaknál is).

Hogyan kell a Bio-Melatonin-t tárolni?

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást, de gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Bio-Melatonin 3 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2003. július 22-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti Intézet (az eljárás idején önálló, a mai Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet egyik jogelőd-intézménye) engedélyezte a Bio-Melatonin 3 mg filmtabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Pharma Nord Aps.

A kérelem alapja a közösségi gyógyszerkódex (*Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use*) 10a cikkelye (jól megalapozott gyógyászati felhasználáson alapuló beadvány) volt.

A Bio-Melatonin 3 mg filmtabletta hatékonyságát és biztonságosságát szakirodalmi adatokkal támasztotta alá a kérelmező.

A készítmény hatóanyaga a melatonin.

A forgalomba hozatali engedély *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (10) bekezdése alapján (jól megalapozott gyógyászati felhasználásra, elismert hatásra és elfogadható biztonságosságra való hivatkozás, azaz úgynevezett bibliográfiai beadvány, nemzeti eljárás) került kiadásra.

A Bio-Melatonin 3 mg filmtabletta javallata: a biológiai alvás-ébrenlét ritmus felborulásából eredő alvászavarok, például az egyszerre több időzónát átrepülők („jet-lag”) és a több műszakban dolgozók alvászavarának enyhítésére javallott, 18 éves vagy idősebb korúak számára.

A javallat és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban (SmPC) található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Bio-Melatonin 3 mg filmtabletta gyógyszerkészítmény melatonint tartalmaz hatóanyagként.

A készítmény forgalomba hozatali engedély iránti kérelme „jól megalapozott gyógyászati felhasználáson alapuló” beadvány.

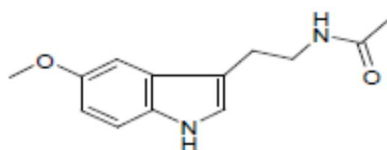
II.2 Hatóanyag

A melatonin hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező hatóanyagra vonatkozó alapadatok (Active Substance Master File) formájában nyújtotta be, mellékelve a hatóanyaggyártó hozzájárulását tanúsító nyilatkozatot.

Nemzetközi szabadnév (INN): melatonin

Kémiai név: N-acetil-5-metoxi-triptamin

Szerkezet:



A melatonin fehér, krémszínű vagy sárgás színű kristályos por. Bőségesen oldódik acetonban és etanolban, mérsékelten oldódik etil-acetátban, kevésbé oldódik vízben. A molekula kiralitáscentrumot nem tartalmaz, polimorfiaira nem hajlamos.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópai módszerekkel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan.

A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) Embergyógyászati bizottsága (CHMP) érvényes útmutatóinak.

A hatóanyag nem hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur.), ezért a hatóanyaggyártó saját minőségi követelményeket dolgozott ki, melyek a következőket tartalmazza: leírás, azonosság, olvadáspont, hatóanyag-tartalom, szerves szennyezések, szulfáthamu, nehézfémek, szárítási veszteség, víztartalom.

A szennyezésprofil – összhangban a Ph. Eur. általános cikkelyével és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q3 útmutatóval – részletesen ismertette.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia-anyagok jellemzése megfelelő.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

Stabilitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újra-vizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való (GMP) megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztása megfelelően alátámasztott.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a tablettamagban a következő segédanyagokat tartalmazza: magnézium-sztearát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, maltodextrin, mikrokristályos cellulóz. A filmbevonat hipromellózt tartalmaz.

A készítmény külleme: fehér, kerek, mindkét oldalán domború, filmbevonatú tabletták, átmérője 8,5 mm.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A termék mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától - összhangban az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó általános cikkelyével - garantált.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelősége bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma cikkelyének és az ICH Q6A iránymutatásának. A készítmény analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a követelményeknek.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referencia-anyagok analitikai bizonylatait benyújtották.

A tabletták csomagolása: átlátszó PVC/PVDC//Al buboréksomagolás, dobozban.

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 éves lejáratit időt. A készítmény nem igényel különleges tárolási körülményeket.

Az termék alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A készítmény minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratit idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatékonyságát.

Kémiai-gyógyszerészeti szempontból nincs akadálya a készítmény forgalomba hozatali engedélye kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A nem-klinikai összefoglalót megfelelő végzettségű szakértő készítette. A nem-klinikai hivatkozott közlemények száma (117) és azok megjelenési ideje (1970-től 2000-ig) elfogadható.

A melatonin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat/haszon arányának megítéléséhez további nem-klinikai vizsgálatok elvégzésére nem volt szükség.

A beadvány szakirodalmon alapuló értékelésben összegzi a hatóanyag farmakodinámiás, kinetikai és toxikológiai jellemzőivel kapcsolatos jelenlegi ismereteket. A szakirodalmon alapuló nem-klinikai összegzés megfelel a közösségi gyógyszerkódex és a vonatkozó harmonizált magyar jogszabály által előírt követelményeknek.

III.2 Farmakológia

A melatonin a gerinces állatok tobozmirigyében termelődik. A hormon szintje az alvás-ébrenlét ritmusnak megfelelően változik. Mind a nappal, mind az éjszaka aktív állatokban a melatonin szintje magas késő éjjel, nappal alacsony.

Patkányban a melatonin stabil diurnális ritmust vált ki. A hormon alvást indukáló és az alvást megnyújtó hatása azonban nem egyértelmű. Ez arra vezethető vissza, hogy a szervezetben termelődő magas hormonkoncentráció eltérő aktivitással kapcsolatos a nappali és éjszakai állatokban. Úgy tűnik, hogy a nagy dózisban alkalmazott melatonin segíti az alvást rágcsálókban.

III.3 Farmakokinetika

A melatonin rövid idő alatt felszívódik a tápcsatornából, megoszlása is gyors. A hormon kimutatható a tobozmirigyben, a hipofízisben, az ivarszervekben, a májban, a vesében és a szemben. A melatonin könnyen átjut a sejtmembránon, áthatol a vér-agyagáton. Különböző szövetekben más a sejten belüli elhelyezkedése, a májban főleg a sejtmembránban és a mikroszómákban található. Szájon át történő adagolásnál a melatonin 6-hidroxi-melatoninná alakul, bőrön keresztül adva egy másik metabolit is keletkezik, az N-acetil-serotonin. A hormon metabolitok formájában a vizelettel ürül.

III.4 Toxikológia

A hatóanyaggal a kérelmező új toxikológiai vizsgálatokat nem végzett, ennek elvégzése nem is indokolt, mivel a készítmény hatóanyaga ismert toxikológiai tulajdonságokkal rendelkező vegyület.

A melatonin az akut és krónikus toxikológiai vizsgálatok szerint nem toxikus. A melatonin a reprodukciós toxicitási vizsgálatokban nem okozott utódkárosító hatást (a magzati életképesség, csontváz- és zsigeri rendellenességek, a nemek aránya, a születési súly, ill. a későbbi testi, funkcionális és nemi fejlődés mutatói alapján) egereknek, patkányoknak vagy nyulaknak szájon át adva. Csupán rendkívül magas (humán alkalmazás esetén kb. 2000 mg-os napi adagnak megfelelő) dózisok mellett észleltek patkányokban csekély mértékű, a postnatális fejlődésre és életképességre kifejtett hatást. A melatonin nem genotoxikus és nem karcinogén.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz környezetterhelési kockázatbecslést, amely a készítmény forgalomba hozatal iránti engedélykérelmének benyújtásakor nem volt hatósági követelmény.

III.6 A nem-klinikai szempontok összefoglalása, megvitatása

A beadvány a hatóanyag jól megalapozott gyógyászati felhasználásán alapszik. A hatóanyag farmakológiai, kinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek, újabb nem-klinikai vizsgálatok elvégzésére nem volt szükség.

A Bio-Melatonin 3 mg filmtabletta készítmény forgalomba hozatal iránti engedélykérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A klinikai összefoglalót megfelelő végzettségű szakértő (pszichiáter) készítette, a hivatkozott közlemények száma (229) és azok megjelenési ideje (1987-től 2002-ig) elfogadható.

Az engedélyezendő készítmény esetében újabb klinikai vizsgálati adatok benyújtásától el lehetett tekinteni, mivel a hatóanyag humán farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági jellemzői jól ismertek.

A szakirodalmon alapuló klinikai összefoglaló megfelel a közösségi gyógyszerkódex és a vonatkozó harmonizált magyar jogszabály által előírt követelményeknek.

IV.2 Farmakokinetika

A szájon át beadott melatonin gyakorlatilag teljes mértékben felszívódik. A hatóanyag biohasznosulása alacsony (becsült aránya ~ 15%), mivel nagy része lebomlik a májban (~ 85%-os first-pass metabolizmus). A maximális szérumszint általában 60 perc alatt jön létre, étel jelenléte késlelteti a melatonin abszorpcióját. 3-6 mg melatonin bevétele után a csúcskoncentráció jellemzően legalább 10-szer nagyobb, mint a fiziológiai, éjszakai csúcskoncentráció. A melatonin ~ 60%-ban kötődik plazmaproteinekhez. A hatóanyag gyorsan eloszlik a szervezetben, bekerül a szérumból a nyálba, a vér-agy gáton történő átjutása is gyors. A cerebrospinalis folyadékban a koncentráció 2,5-szer alacsonyabb, mint a plazmában. Az eliminációs $T_{1/2}$ a plazmában jellemzően ~ 45 perc.

A melatonint túlnyomórészt a máj metabolizálja, elsődlegesen a citokróm P450, CYP1A1, CYP1A2, és CYP2C19 izoenzimek részvételével. A melatonin 6-hidroximelatoninná és N-acetil-serotoninre metabolizálódik, amely vegyületek a kiválasztódás előtt szulfatáláson vagy glukuronidizáción mennek keresztül. A melatonin májban képződő elsődleges metabolitja, a 6-sulfatoxi-melatonin inaktív.

A melatonin-metabolitok főként a vizelettel ürülnek, körülbelül 90%-ban a 6-hidroximelatonin szulfát- és glukuronid-konjugátokként. Az exogén melatonin mintegy 2%-a ürül változatlan formában.

IV.3 Farmakodinámia

A melatonin a természetben előforduló, a tobozmirigyben termelődő hormon, szabályozza az alvás-ébrenlét ciklust. Élettani körülmények között a melatonin kiválasztása röviddel a sötétség beállta után fokozódik, majd hajnali 2-4 óra között tetőzik, és az éjszaka második felében csökken. A melatonin a világosság-sötétség ciklushoz való alkalmazkodásban játszik szerepet. Ezen túlmenően altató és az alvásra való hajlandóságot fokozó hatása is van.

Emberben két melatonin-receptort (Mel_{1a} és Mel_{1b}) azonosítottak, mindkettő G-fehérjéhez kötődik. A Mel_{1a} receptorok a hypothalamuszban (a látóidegek kereszteződése feletti magban) találhatók és az alvás-ébrenlét ciklust befolyásoló hormon hatást közvetítenek. Az ún. Mel_{1b} receptorok a retinában és az agyban lelhetők fel, és a retina fiziológias működését szabályozó hormonhatást közvetítenek.

IV.4 Klinikai hatásosság

A szakirodalmi publikációk szerint a több időzónát átrepülő alvászavarának („jet-lag”) enyhítésére számos randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált klinikai vizsgálatot végeztek. Az eredmények szerint a melatonin hatékony a „jet-lag” tüneteinek kezelésében, javítja az alvás minőségét, lerövidíti az elalvás idejét, csökkenti a nappal jelentkező álmoságot, összességében javítja az időeltolódáshoz történő alkalmazkodást.

A több műszakban dolgozók alvászavarának vizsgálatára is több, főként keresztezett elrendezésű klinikai vizsgálat eredménye áll rendelkezésre. Éjszakai műszak után adott melatonin javítja az alvás minőségét, meghosszabbítja az alvás idejét, ugyanakkor nem befolyásolja az alvás latenciáját és az alvás hatásosságát.

Az említett vizsgálatokban a melatonint szájon át adagolták, a kezelés időtartama a vizsgálatok többségében egy-két nap, néhány vizsgálatban egy hónap vagy annál rövidebb volt. A melatonin 3-6 mg dózisban bizonyult hatékonynak a biológiai alvás-ébrenlét ritmus felborulásából eredő alvászavarok kezelésében.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A készítmény biztonságos alkalmazását igazolják a szakirodalomban megjelent klinikai vizsgálatok. Kis gyakorisággal enyhe mellékhatások fordultak elő, mint fejfájás, a szájban furcsa íz, rémálmok, álmoság. Nagyobb dózisok (több gramm melatonin) alkalmazásakor sem jelentkezett súlyos mellékhatás (pl. az öntudat akaratlan elvesztése).

IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése

A beadvány a hatóanyag jól megalapozott gyógyászati felhasználásán alapszik. A hatóanyag farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek, így újabb klinikai vizsgálatok elvégzésére nem volt szükség.

A szakirodalmon alapuló szakértői vélemény igazolja a készítmény hatékonyságát a kérelmezett indikációban.

A Bio-Melatonin filmtabletta készítmény forgalomba hozatali engedély iránti kérelme klinikai szempontból nem kifogásolható.

V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT

V.1 Összefoglalás

A beadvány a melatonin hatóanyag jól megalapozott gyógyászati felhasználására utaló készítménye.

A kért javallat: a biológiai alvás-ébrenlét ritmus felborulásából eredő alvászavarok, például az egyszerre több időzónát átrepülők („jet-lag”) és a több műszakban dolgozók alvászavarának enyhítésére javallott, 18 éves vagy idősebb korúak számára.

A benyújtott dokumentáció formailag elfogadható és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A melatoninra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer.

Gyógyszertáron kívül – gyógyszerforgalmazásra engedélyt kapott boltokban – is forgalmazható.

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint.

VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

Tárgy	Iktatószám OGYI/	A termékinformációt érinti?	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva?
Change in the name and/or address of a manufacturer (including, where relevant, quality control sites) or supplier of the active substance, starting material, reagent or intermediate used in the manufacture of the active substance (where specified in the product dossier) where no Ph. Eur. Certificate of Suitability is part of the approved dossier. Changes to quality control testing arrangements for the active substance-replacement or addition of a site where batch control/testing takes place. Extension or introduction of a re-test period/storage period supported by real time data. Type IA A4; IA/B.I.a.1, f; IB/B.I.d.1.a	21581/2013	nem	2013.05.30	2014.11.19	igen	nem
Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet due to new	37044/2013	igen	2013.09.23	2015.03.12	igen	igen

quality, preclinical, clinical or pharmacovigilance data. Type II/C.I.4						

A 37044/2013 módosítás értékelő jelentése

2013-ban benyújtott Type II C.I.4 módosítási kérelemben a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott klinikai szakértői vélemény és időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés alapján kérték az alkalmazási előírás és betegtájékoztató módosítását. A módosítás értékelése és engedélyezése során fontos szempont volt a már centrálisan törzskönyvezett, melatonin-tartalmú készítmény (Circadin retard tabletta) alkalmazási előírásával történő harmonizáció. A kísérőiratok – a kérelmezővel történő – véglegesítése után a módosítási eljárás 2014. január 31-én fejeződött be.