

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Melatonina Pharma Nord, 3 mg, tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletka powlekana zawiera 3 mg melatoniny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka powlekana (tabletki).

Okrągła, obustronnie wypukła, powlekana, biała lub biaława tabletka o średnicy 7,5 mm.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Krótkotrwałe leczenie zaburzeń snu związanych ze zmianą stref czasowych.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Standardowa dawka wynosi 3 mg (1 tabletka) raz na dobę, maksymalnie przez 5 dni. Dawka może zostać zwiększona do 6 mg (2 tabletki przyjmowane razem), jeśli standardowa dawka nie łagodzi odpowiednio objawów. Dawkę, która odpowiednio łagodzi objawy, należy przyjmować przez jak najkrótszy okres.

Pierwszą dawkę należy przyjąć po przybyciu do miejsca docelowego o zwykłej porze udania się na spoczynek.

Ze względu na możliwość, że melatonina przyjęta o nieprawidłowej porze nie będzie działać lub wywoła działania niepożądane, podczas ponownej synchronizacji po zmianie strefy czasowej po przybyciu do miejsca docelowego nie należy przyjmować produktu leczniczego Melatonina Pharma Nord przed godziną 20:00 wieczorem ani po godzinie 04:00 rano.

Pokarm może zwiększyć stężenie melatoniny w osoczu (patrz punkt 5.2). Przyjmowanie melatoniny z posiłkami bogatymi w węglowodany może na kilka godzin upośledzać kontrolę stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4). Zaleca się, aby nie spożywać pokarmu na 2 godziny przed i 2 godziny po przyjęciu produktu leczniczego Melatonina Pharma Nord.

Ponieważ alkohol może zaburzać sen i potencjalnie pogarszać niektóre objawy zmiany strefy czasowej (np. ból głowy, poranne zmęczenie, brak koncentracji), zaleca się, aby nie spożywać alkoholu podczas przyjmowania produktu leczniczego Melatonina Pharma Nord.

Melatonina Pharma Nord można przyjmować maksymalnie przez 16 okresów leczenia w danym roku.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka melatoniny (w postaci o natychmiastowym uwalnianiu) jest porównywalna u młodych dorosłych i osób w podeszłym wieku, dlatego nie przedstawiono szczegółowych zaleceń dotyczących dawki u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

#### Zaburzenia czynności nerek

Doświadczenie dotyczące stosowania produktu leczniczego Melatonina Pharma Nord u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone. Należy zachować ostrożność, jeśli melatonina jest stosowana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Produkt leczniczy Melatonina Pharma Nord nie jest zalecany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma doświadczenia w zakresie stosowania produktu leczniczego Melatonina Pharma Nord u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ograniczone dane wskazują, że klirens osoczowy melatoniny jest znacznie zmniejszony u pacjentów z marskością wątroby. Produkt leczniczy Melatonina nie jest zalecany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

#### Upośledzenie tolerancji glukozy

Ponieważ przyjmowanie melatoniny z posiłkami bogatymi w węglowodany może przez kilka godzin upośledzać kontrolę stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4), zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Melatonina Pharma Nord co najmniej 3 godziny po spożyciu posiłku przez osoby o znacznie obniżonej tolerancji stężenia glukozy lub osoby z cukrzycą.

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Melatonina Pharma Nord w krótkotrwałym leczeniu objawów wywołanych zmianą strefy czasowej u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Produktu leczniczego Melatonina Pharma Nord nie należy stosować w leczeniu objawów wywołanych zmianą strefy czasowej u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat ze względu na kwestie dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.4 i 5.1).

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości i popijać płynem.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Melatonina może powodować senność. Melatoninę należy stosować ostrożnie, jeśli senność może się wiązać z zagrożeniem bezpieczeństwa pacjenta.

Melatonina może zwiększać częstość napadów u pacjentów, u których występują napady (np. u pacjentów z padaczką). Pacjenci ci muszą zostać poinformowani o tej możliwości przed zastosowaniem melatoniny. Melatonina może sprzyjać występowaniu lub zwiększać częstość napadów u dzieci i młodzieży z wieloma deficytami neurologicznymi.

W sporadycznych zgłoszeniach opisywano zaostrzenie choroby autoimmunologicznej u pacjentów przyjmujących melatoninę. Melatonina nie jest zalecana u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi.

Ograniczone dane wskazują, że melatonina przyjmowana w czasie zbliżonym do pory spożywania posiłków bogatych w węglowodany może na kilka godzin upośledzać kontrolę stężenia glukozy we krwi. Osoby ze znacznie upośledzoną tolerancją glukozy lub cukrzycą powinny przyjmować produkt leczniczy Melatonina Pharma Nord co najmniej na 2 godziny przed posiłkiem lub co najmniej 2 godziny po posiłku; najlepiej przynajmniej 3 godziny po posiłku.

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności melatoniny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Melatonina nie jest zalecana do

stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ani z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### Choroby sercowo-naczyniowe

Istnieją ograniczone dane wskazujące, że melatonina może powodować działania niepożądane dotyczące ciśnienia krwi i tętna w populacjach pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, którzy jednocześnie przyjmują leki przeciwnadciśnieniowe. Nie jest jasne, czy te działania niepożądane można przypisać samej melatoninie, czy też interakcjom melatoniny z lekami. Nie zaleca się stosowania melatoniny u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową, którzy jednocześnie przyjmują lek przeciwnadciśnieniowy (patrz punkt 4.5).

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności melatoniny w krótkotrwałym leczeniu objawów wywołanych zmianą strefy czasowej u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Z tego względu melatonina nie jest zalecana do leczenia objawów wywołanych zmianą strefy czasowej u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1).

#### Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Interakcje farmakokinetyczne

- Melatonina jest metabolizowana głównie przez wątrobowe izoenzymy cytochromu P450 CYP1A, głównie przez CYP1A2 (patrz punkt 5.2). Z tego powodu możliwe są interakcje między melatoniną a innymi substancjami czynnymi w wyniku ich wpływu na izoenzymy CYP1A.
- Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych fluwoksaminą, która zwiększa stężenia melatoniny (17-krotnie większa wartość AUC i 12-krotnie większa wartość  $C_{max}$  w surowicy), hamując jej metabolizm przez izoenzymy CYP1A2 i CYP2C19. Należy unikać łączenia tych leków.
- Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących 5- lub 8-metoksypsoralen (5 lub 8 MOP), który zwiększa stężenie melatoniny, hamując jej metabolizm.
- Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących cymetydynę, która zwiększa stężenie melatoniny w osoczu, hamując jej metabolizm przez izoenzym CYP2D.
- Należy zachować ostrożność u pacjentek stosujących estrogen (np. jako metodę antykoncepcji lub hormonalną terapię zastępczą), który zwiększa stężenie melatoniny, hamując jej metabolizm, głównie przez izoenzym CYP1A2.
- Leki będące inhibitorami CYP1A2 (takie jak chinolony) mogą zwiększać ogólnoustrojowe stężenie melatoniny.
- Leki indukujące aktywność CYP 1A2 (karbamazepina, ryfampicyna) mogą powodować zmniejszenie stężenia melatoniny w osoczu.
- Palenie papierosów może zmniejszać stężenie melatoniny w wyniku indukowania aktywności CYP1A2.

#### Interakcje farmakodynamiczne

- Melatonina może nasilać właściwości uspokajające pochodnych benzodiazepiny (np. midazolam, temazepam) i nasennych leków niebenzodiazepinowych (np. zaleplon, zolpidem i zopiklon). W badaniu leczenia objawów zmiany strefy czasowej połączenie melatoniny i zolpidemu powodowało zwiększoną częstość występowania porannej senności, nudności i stanu splątania oraz ograniczoną aktywność w ciągu pierwszej godziny po przebudzeniu, w porównaniu do stosowania zolpidemu w monoterapii.
- Melatonina może odwrócić korzystne działanie leków przeciwnadciśnieniowych i zwiększać ciśnienie krwi oraz tętno u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych takimi lekami, ze szczególnym uwzględnieniem antagonistów kanałów wapniowych (takich jak nifedypina).
- Melatonina może wpływać na działanie przeciwzakrzepowe warfaryny.

- Alkohol jest substancją o działaniu uspokajającym z możliwością wpływu na funkcje fizyczne i psychiczne. Możliwe jest wystąpienie zwiększonej senności u pacjentów, gdy alkohol jest spożywany jednocześnie z melatoniną (patrz punkt 4.2).

#### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji prowadzono jedynie u pacjentów dorosłych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania melatoniny u kobiet w okresie ciąży.

Egzogenna melatonina łatwo przenika barierę ludzkiego łożyska.

Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

W związku z tym produkt leczniczy Melatonina Pharma Nord nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

#### Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania melatoniny i jej metabolitów do mleka ludzkiego. Endogenna melatonina przenika do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych i toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie melatoniny i jej metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) niemowląt.

Produkt leczniczy Melatonina Pharma Nord nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

#### Płodność

Stosowanie dużych dawek melatoniny oraz stosowanie jej przez dłuższy czas może niekorzystnie wpływać na płodność u ludzi.

Badania na zwierzętach są niewystarczające w odniesieniu do wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Melatonina Pharma Nord u kobiet i mężczyzn planujących posiadanie potomstwa.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Melatonina wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Melatonina może powodować senność i obniżać czujność na kilka godzin, dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Melatonina Pharma Nord przed prowadzeniem pojazdów i obsługiwaniem maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W przypadku stosowania melatoniny przez krótki czas w leczeniu zaburzeń snu związanych ze zmianą strefy czasowej najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmowały senność, ból głowy i zawroty głowy/dezorientację. W przypadku przyjmowania przez zdrowych ochotników i pacjentów melatoniny w typowych dawkach klinicznych przez okres od kilku dni do kilku tygodni najczęściej zgłaszane działania niepożądane również obejmowały senność, ból głowy, zawroty głowy i nudności.

### Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane związane ogólnie ze stosowaniem melatoniny zgłaszano podczas badań klinicznych lub odnotowano jako spontaniczne zgłoszenia przypadków.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często (≥ 1/10)</b>	<b>Często (≥ 1/100 do &lt; 1/10)</b>	<b>Niezbyt często (≥ 1/1 000 do &lt; 1/100)</b>	<b>Rzadko (≥ 1/10 000 do &lt; 1/1 000)</b>	<b>Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				leukopenia, trombocytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego					reakcja nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				hipertriglicerydemia	hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne			rozdrażnienie, nerwowość, niepokój, nietypowe sny, lęk	zmiany nastroju, agresywne zachowanie, dezorientacja, zwiększenie libido	
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy, senność	zawroty głowy	omdlenia, zaburzenia pamięci, zespół „niespokojnych nóg”, parestezje	
Zaburzenia oka				zmniejszenie ostrości widzenia, niewyraźne widzenie, zwiększone łzawienie	
Zaburzenia serca				kołatanie serca	
Zaburzenia naczyniowe			nadciśnienie	nagłe zaczerwienienie twarzy	
Zaburzenia żołądka i jelit			ból brzucha, ból w nadbrzuszu, niestrawność, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, suchość w jamie ustnej, nudności	wymioty, wzdęcie z oddawaniem gazów, nadmierne wydzielanie śliny, cuchnący oddech, zapalenie żołądka	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			świąd, wysypka, suchość skóry	zaburzenia paznokci	obrzęk języka, obrzęk błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				zapalenie stawów, skurcze mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			cukromocz, białkomocz	wielomocz, krwimocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				priapizm (długotrwały bolesny wzwód), zapalenie gruczołu krokowego	mlekoktok
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie	wzmoczone pragnienie	
Badania diagnostyczne			zwiększenie masy ciała	nieprawidłowe stężenie elektrolitów we krwi	

#### 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

PL-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**

Senność, ból głowy, zawroty głowy i nudności są najczęściej zgłaszanymi oznakami i objawami przedawkowania doustnej melatoniny.

Przyjęcie dawek dziennych do 300 mg melatoniny nie powodowało klinicznie istotnych działań niepożądanych.

Po przyjmowaniu bardzo dużych dawek melatoniny (od 3 000 do 6 600 mg) przez kilka tygodni zgłaszano nagle zaczerwienienia twarzy, skurcze żołądka, biegunkę, bóle głowy i mroczenia.

Należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące.



Przewiduje się klirens substancji czynnej w ciągu 12 godzin po przyjęciu produktu leczniczego.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: *Leki psycholeptyczne, agoniści receptora melatoninowego*, kod ATC: N05CH01

Melatonina jest hormonem i przeciwutleniaczem. Melatonina wydzielana przez szyszynkę bierze udział w synchronizacji rytmu dobowego z dobowym cyklem światło-ciemność. Wydzielanie melatoniny/stężenie melatoniny w osoczu wzrasta wkrótce po zachodzie słońca i osiąga wartość szczytową w godzinach 02:00 - 04:00, a jeszcze przed świtem spada do niskiego poziomu dziennego. Czas maksymalnego wydzielania melatoniny zbiega się z czasem najmniejszego natężenia światła dziennego, przy czym światło dzienne jest głównym bodźcem stymulującym utrzymanie dobowego rytmu wydzielania melatoniny

#### Mechanizm działania

Uważa się, że farmakologicznym mechanizmem działania melatoniny jest jej interakcja z receptorami MT1, MT2 i MT3, ponieważ receptory te (szczególnie MT1 i MT2) uczestniczą w regulacji rytmów okołodobowych i regulacji snu.

#### Działanie farmakodynamiczne

Melatonina ma działanie nasenne/uspokajające i zwiększa skłonność do snu. Melatonina podawana wcześniej lub później niż nocny szczyt wydzielania melatoniny może odpowiednio przyspieszyć lub opóźnić rytm dobowego wydzielania melatoniny. Podawanie melatoniny przed snem (między godziną 22:00 a 24:00) w miejscu docelowym po podróży związanej z szybką zmianą stref czasowych (lot samolotem) przyspiesza ponowną synchronizację rytmu dobowego z „czasu odlotu” do „czasu przybycia do celu” i łagodzi zespół objawów związanych ze zmianą strefy czasowej, które są konsekwencją utraty takiej synchronizacji.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Typowymi objawami zmiany strefy czasowej są zaburzenia snu oraz zmęczenie i męczliwość w ciągu dnia, ale mogą również wystąpić wówczas łagodne zaburzenia funkcji poznawczych, rozdrażnienie i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Objawy zmiany strefy czasowej są tym silniejsze, im więcej stref czasowych zostało przekroczonych, i zwykle są bardziej nasilone w przypadku podróży na wschód, gdyż zwykle trudniej jest przyspieszyć swój rytm dobowy (zegar biologiczny) niż go opóźnić, co jest wymagane w przypadku podróży na zachód. Badania kliniczne wykazały, że w ocenie pacjentów melatonina zmniejsza ogólne objawy wywołane zmianą strefy czasowej o około 44% i skraca czas trwania objawów. W 2 badaniach dotyczących lotów przez 12 stref czasowych melatonina skutecznie skracała czas występowania objawów o około 33% (Petrie *et al.* 1989, *BMJ*. 298: 705-707.; i Petrie *et al.* 1993, *Biol. Psychiatry* 33: 526-530.).

Ze względu na możliwość, że melatonina przyjęta o nieprawidłowej porze nie będzie działać lub wywoła działania niepożądane, podczas ponownej synchronizacji po zmianie strefy czasowej po przybyciu do miejsca docelowego nie należy przyjmować produktu leczniczego Melatonina Pharma Nord przed godziną 20:00 wieczorem ani po godzinie 04:00 rano.

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach leczenia melatoniną w dawkach od 0,5 do 8 mg objawów zmian stref czasowych były zwykle łagodne i często trudne do odróżnienia od objawów zmian stref czasowych. Zgłaszano przemijającą senność/uspokojenie polekowe, ból głowy oraz zawroty głowy/dezorientację; te same działania niepożądane plus nudności są zwykle związane z krótkotrwałym stosowaniem melatoniny w przeglądach bezpieczeństwa stosowania melatoniny u ludzi.

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności melatoniny w leczeniu objawów wywołanych zmianą strefy czasowej u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Z tego względu



stosowanie melatoniny nie jest zalecane w leczeniu objawów wywołanych zmianą strefy czasowej u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. W szczególności wynika to z faktu, że nie można wykluczyć zakłócenia udziału endogennej melatoniny w rozwoju osi podwzgórze-przysadka-gruczoły płciowe.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Melatonina jest małą, amfifilową cząsteczką (o masie cząsteczkowej 232 g/mol) czynną w postaci macierzystej. Melatonina jest syntetyzowana w ludzkim organizmie z tryptofanu za pośrednictwem serotoniny. Niewielkie ilości są uzyskiwane z diety. Dane podsumowane poniżej pochodzą z badań, w których uczestniczyli głównie zdrowi mężczyźni i kobiety, młodzi i dorośli w średnim wieku.

### Wchłanianie

Melatonina podawana doustnie jest niemal całkowicie wchłaniana. Biodostępność po podaniu doustnym wynosi ~15%, ze względu na efekt pierwszego przejścia wynoszący ~85%. Wartość  $t_{max}$  w osoczu występuje po ~50 minutach. Podanie dawki 3 mg melatoniny o natychmiastowym uwalnianiu zwiększa wartość  $C_{max}$  melatoniny w osoczu do ~3 400 pg/ml, co odpowiada ~60-krotnej wartości  $C_{max}$  melatoniny (endogennej) w osoczu w nocy, choć wartość  $C_{max}$  zarówno endogennej, jak i egzogennej melatoniny wykazuje znaczną zmienność międzyosobniczą.

Dane na temat wpływu pokarmu przyjmowanego razem z melatoniną lub w krótkim czasie przed lub po jej przyjęciu na farmakokinetykę melatoniny są ograniczone, niemniej sugerują, że w takiej sytuacji wchłanianie melatoniny może się zwiększyć niemal 2-krotnie. Wydaje się, że pokarm ma ograniczony wpływ na  $t_{max}$  melatoniny o natychmiastowym uwalnianiu. Nie przewiduje się, aby miało to wpływ na skuteczność lub bezpieczeństwo produktu leczniczego Melatonina Pharma Nord, jednak zaleca się, aby nie spożywać pokarmów na około 2 godziny przed i przez 2 godziny po przyjęciu melatoniny.

### Dystrybucja

Melatonina wiąże się z białkami osocza w około od 50% do 60%. Melatonina głównie wiąże się z albuminami, chociaż wiąże się także z kwaśną alfa-1-glikoproteiną. Wiązanie z innymi białkami osocza jest ograniczone. Melatonina ulega szybkiej dystrybucji z osocza do i z większości tkanek i narządów i łatwo przenika przez barierę krew-mózg. Melatonina łatwo przenika barierę ludzkiego łożyska. Stężenie we krwi pępowinowej u niemowląt urodzonych o czasie ściśle koreluje i jest tylko nieznacznie niższe (około od 15% do 35%) niż stężenie we krwi matki po przyjęciu dawki 3 mg.

### Metabolizm

Melatonina jest głównie metabolizowana w wątrobie. Dane eksperymentalne sugerują, że za metabolizm melatoniny odpowiadają głównie izoenzymy CYP1A1 i CYP1A2 cytochromu P450, natomiast izoenzym CYP2C19 ma niewielkie znaczenie. Melatonina jest metabolizowana głównie do 6-hydroksymelatoniny (stanowi około od 80% do 90% metabolitów melatoniny odzyskanych w moczu). N-acetylserotonina wydaje się głównym mniej istotnym metabolitem (stanowi około 10% metabolitów melatoniny odzyskanych w moczu). Melatonina ulega bardzo szybkiemu metabolizmowi, a stężenie 6-hydroksymelatoniny w osoczu wzrasta w ciągu kilku minut od wprowadzenia egzogennej melatoniny do krążenia ogólnego. Przed wydaleniem 6-hydroksymelatonina podlega koniugacji siarczanowej (około 70%) i glukuronidowej (około 30%).

### Eliminacja

Okres półtrwania w osoczu ( $t_{1/2}$ ) wynosi ~45 minut (prawidłowy zakres ~ 30-60 minut) u zdrowych ochotników dorosłych. Metabolity melatoniny są głównie wydalone z moczem, ~90% w postaci koniugatów siarczanu i glukuronianu 6-hydroksymelatoniny. Mniej niż 1% dawki melatoniny jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem.

### Liniowość/nieliniowość

Wartości  $C_{max}$  i AUC melatoniny w osoczu zwiększają się w sposób wprost proporcjonalny i liniowy w przypadku doustnych dawek melatoniny o natychmiastowym uwalnianiu w zakresie od 3 mg do 6 mg, natomiast wartości  $t_{max}$  i  $t_{1/2}$  w osoczu pozostają niezmienione.

### Płeć

Ograniczone dane wskazują, że wartości  $C_{\max}$  i AUC po przyjęciu melatoniny o natychmiastowym uwalnianiu mogą być większe (potencjalnie w przybliżeniu dwukrotnie) u kobiet niż u mężczyzn, jednak obserwuje się dużą zmienność farmakokinetyki. Okres półtrwania melatoniny w osoczu nie wydaje się istotnie różnić u mężczyzn i kobiet.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nocne stężenie endogennej melatoniny w osoczu jest niższe u osób starszych niż u młodych osób dorosłych. Ograniczone dane dotyczące wartości  $t_{\max}$  w osoczu,  $C_{\max}$ , okresu półtrwania w fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) i AUC po przyjęciu melatoniny o natychmiastowym uwalnianiu na ogół nie wskazują na znaczące różnice między młodszymi dorosłymi i osobami w podeszłym wieku, chociaż zakres wartości (zmienność międzyosobnicza) dla każdego parametru jest zwykle większy u osób w podeszłym wieku.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Ograniczone dane wskazują, że stężenie endogennej melatoniny we krwi w ciągu dnia jest znacząco podwyższone u pacjentów z marskością wątroby, prawdopodobnie z powodu zmniejszonego klirensu (metabolizmu) melatoniny. W małym badaniu wartość  $t_{1/2}$  w surowicy dla egzogennej melatoniny u pacjentów z marskością wątroby była dwukrotnie większa niż w grupie kontrolnej. Ponieważ wątroba jest głównym miejscem metabolizmu melatoniny, można oczekiwać, że zaburzenia czynności wątroby spowodują zwiększenie narażenia na egzogenną melatoninę.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Dane dostępne w piśmiennictwie wskazują, że u pacjentów poddawanych stabilnej hemodializie nie dochodzi do kumulacji melatoniny po wielokrotnym podaniu dawki (3 mg przez okres od 5 do 11 tygodni). Niemniej ponieważ melatonina jest wydalana głównie w postaci metabolitów z moczem, u pacjentów z bardziej zaawansowanymi zaburzeniami czynności nerek można oczekiwać zwiększenia stężenia metabolitów melatoniny w osoczu.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie po narażeniu przekraczającym maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Po dootrzewnowym podaniu pojedynczej dużej dawki melatoniny ciężarnym myszom masa ciała i długość płodów były zwykle mniejsze, prawdopodobnie z powodu toksyczności u matki.

Po narażeniu na melatoninę podczas ciąży i po porodzie występowało opóźnienie dojrzewania płciowego u samców i samic szczura i pasiecznika palmowego. Dane te wskazują, że egzogenna melatonina przenika przez łożysko i do mleka oraz, że może wpływać na ontogenezę i aktywację osi podwzgórze-przysadka-gruczoły płciowe. Ponieważ szczury i pasieczniki palmowe rozmnażają się sezonowo, konsekwencje tych ustaleń dla ludzi nie są znane.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki*

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 101)

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)

Maltodekstryna

Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian  
Kroskarmeloza sodowa

*Otoczka*

Hypromeloza (typ 2910)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

10 lub 30 tabletek powlekanych w przezroczystym blistrze z PVC/PVDC/Aluminium i w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pharma Nord ApS  
Tinglykke 4-6  
6500 Vejens  
Dania

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

25668

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 grudnia 2019  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 czerwca 2023

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

08.2023