

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Melatonina Polfarmex, 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 5 mg melatoniny (*Melatoninum*).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki koloru białego do jasnokremowego, okrągłe o średnicy nominalnej 6 mm, obustronnie płaskie, bez plam i uszkodzeń.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Melatonina Polfarmex jest wskazana jako środek pomocniczy w zaburzeniach rytmu snu i czuwania związanych ze zmianą stref czasowych lub wynikających z pracy zmianowej oraz ułatwiający regulację rytmu dobowego snu i czuwania u pacjentów niewidomych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Melatonina Polfarmex można podawać tylko w sytuacji, gdy melatoninę należy stosować w dawce 5 mg i nie wykazano skuteczności innych, mniejszych dawek melatoniny dostępnych na rynku.

Dawkowanie

Dorośli

W zaburzeniach snu związanych ze zmianą stref czasowych:

5 mg melatoniny raz na dobę, po zapadnięciu zmroku, rozpoczynając od pierwszego dnia podróży. Kontynuować leczenie przez maksymalnie 2 do 3 dni po zakończeniu podróży.

W zaburzeniach rytmu dobowego snu i czuwania związanych np. z pracą zmianową:

5 mg na dobę na godzinę przed snem.

W zaburzeniach rytmu dobowego snu i czuwania u osób niewidomych:

5 mg raz na dobę, około godziny 21:00-22:00. Dawkowanie to dotyczy też długotrwałego przyjmowania leku.

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

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Melatonina Polfarmex u dzieci. Dane nie są dostępne.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania produktu Melatonina Polfarmex u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Opublikowane dane wskazują na znacznie podwyższone stężenia endogennej melatoniny w ciągu dnia z powodu zmniejszonego klirensu, u pacjentów z zaburzeniami

czynności wątroby. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Melatonina Polfarmex u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie zbadano wpływu żadnego ze stadiów niewydolności nerek na farmakokinetykę melatoniny. Podczas podawania melatoniny w tej grupie pacjentów należy zachować ostrożność. Produkt leczniczy Melatonina Polfarmex nie jest zalecany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u osób w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę połykać, popijając wodą.

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

Należy zachować ostrożność podczas stosowania melatoniny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby z powodu braku danych dotyczących stosowania melatoniny w tej grupie oraz ze względu na metabolizm melatoniny w wątrobie.

Produkt leczniczy Melatonina Polfarmex nie powinien być stosowany u pacjentów z chorobami nerek, oraz u pacjentów z depresją.

Ostrożnie stosować u osób z zaburzeniami czynności układu immunologicznego, z zaburzeniami hormonalnymi lub padaczką oraz u pacjentów leczonych lekami przeciwwzakrzepowymi.

Nie zaleca się stosowania u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Interakcje farmakokinetyczne

- Zaobserwowano, że melatonina indukuje izoenzym CYP3A *in vitro* w stężeniach przekraczających stężenia terapeutyczne. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane. W przypadku indukcji, może nastąpić zwiększenie redukcji stężeń w osoczu innych jednocześnie stosowanych produktów leczniczych.
- Melatonina nie indukuje enzymów CYP1A *in vitro* w stężeniach przekraczających stężenia terapeutyczne. W związku z tym, interakcje między melatoniną i innymi substancjami czynnymi w efekcie oddziaływania melatoniny na enzymy CYP1A najprawdopodobniej nie będą istotne.
- Metabolizm melatoniny następuje głównie przez enzymy CYP1A. W związku z tym, możliwe są interakcje między melatoniną i innymi substancjami czynnymi w efekcie ich oddziaływania na enzymy CYP1A.
- Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych fluwoksaminą, która zwiększa stężenia melatoniny (17-krotnie wartość AUC i 12-krotnie stężenie C_{max} w surowicy), hamując jej metabolizm przez izoenzymy CYP1A2 i CYP2C19 cytochromu wątrobowego P450 (CYP). Należy unikać łączenia tych leków.
- Należy zachować ostrożność u chorych leczonych 5- lub 8-metoksypsoralenem (5 i 8-MOP), który zwiększa stężenia melatoniny poprzez hamowanie jej metabolizmu.
- Należy zachować ostrożność u chorych leczonych cymetydyną (inhibitor CYP2D), która zwiększa stężenia melatoniny w osoczu poprzez hamowanie jej metabolizmu.
- Palenie papierosów może zmniejszać stężenia melatoniny w wyniku indukowania CYP1A2.

- Należy zachować ostrożność u pacjentek stosujących estrogeny (np. środki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą), ponieważ produkty te zwiększają stężenia melatoniny poprzez hamowanie jej metabolizmu przez enzymy CYP1A1 i CYP1A2.
- Inhibitory CYP1A2, takie jak chinolony, mogą prowadzić do wzrostu ekspozycji na melatoninę.
- Induktory CYP1A2, takie jak karbamazepina i ryfampicyna, mogą powodować zwiększenie redukcji stężeń melatoniny w osoczu.
- W piśmiennictwie znajduje się duża liczba danych dotyczących wpływu agonistów/antagonistów receptorów adrenergicznych, agonistów/antagonistów opioidowych, leków przeciwdepresyjnych, inhibitorów prostaglandyn, pochodnych benzodiazepiny, tryptofanu i alkoholu na wydzielanie endogennej melatoniny. Nie prowadzono badań, dotyczących zaburzenia przez te substancje czynne właściwości farmakodynamicznych lub farmakokinetycznych produktu leczniczego Melatonina Polfarmex, jak również nie badano odwrotnego zjawiska.

Interakcje farmakodynamiczne

- Przyjmując produkt leczniczy Melatonina Polfarmex nie należy spożywać alkoholu, gdyż zmniejsza on skuteczność działania nasennego produktu leczniczego.
- Melatonina Polfarmex może nasilać właściwości uspokajające pochodnych benzodwiazepiny i innych leków, takich jak zaleplon, zolpidem i zopiklon. W badaniu klinicznym wyraźnie stwierdzono dowody przemijającej interakcji farmakodynamicznej między melatoniną i zolpidemem, godzinę po jednoczesnym podaniu dawek. Jednoczesne podawanie prowadziło do nasilonych zaburzeń uwagi, pamięci i koordynacji, w porównaniu ze stosowaniem samego zolpidemu.
- Melatonina była stosowana w badaniach równocześnie z tiorydazyną i imipraminą — substancjami czynnymi wpływającymi na ośrodkowy układ nerwowy. W żadnym przypadku nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych. Jednoczesne stosowanie melatoniny prowadziło jednak do nasilonego uczucia rozluźnienia oraz trudności z wykonywaniem zadań, w porównaniu z leczeniem samą imipraminą oraz nasilonego „zamroczenia” w porównaniu ze stosowaniem samej tiorydazyny.

4.6. Wpływ na ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania melatoniny w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży czy rozwój zarodka/płod. Nie zaleca się stosowania u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania melatoniny do mleka ludzkiego. Produkt leczniczy Melatonina Polfarmex nie jest zalecany do stosowania w okresie karmienia piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Melatonina Polfarmex może wywoływać senność, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, ponieważ senność pacjenta może wiązać się z zagrożeniem dla bezpieczeństwa.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych (z udziałem ogółem 1931 pacjentów stosujących melatoninę i 1642 pacjentów otrzymujących placebo) działania niepożądane zgłoszono u 48,8% pacjentów leczonych melatoniną w porównaniu z 37,8% otrzymujących placebo. Porównując wskaźniki pacjentów z działaniami niepożądanymi na 100 pacjento-tygodni, wyższy wskaźnik odnotowano po placebo niż po melatoninie (5,743 dla placebo w porównaniu z 3,013 dla melatoniny).

Do najczęstszych działań niepożądanych należały: ból głowy, zapalenie nosogardzieli, ból pleców i stawów, które – według klasyfikacji MedDRA, występowały często, zarówno w grupie leczonej melatoniną, jak placebo.

W badaniach klinicznych oraz w spontanicznych raportach po wprowadzeniu do obrotu melatoniny zgłoszono niżej wymienione działania niepożądane. W badaniach klinicznych działania niepożądane wystąpiły ogółem u 9,5% pacjentów leczonych melatoniną w porównaniu z 7,4% pacjentów otrzymujących placebo. Wyszczególniono tylko działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych, które występowały u pacjentów z częstością równą lub większą niż w grupie placebo.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasa układów i narządów	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Półpasiec	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Leukopenia, małopłytkowość	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipertriglicydemia, Hipokalcemia, Hiponatremia	
Zaburzenia psychiczne	Drażliwość, nerwowość, niepokój, bezsenność, nietypowe sny, koszmary senne, lęk	Zmiany nastroju, agresja, pobudzenie, płacz, objawy napięcia, dezorientacja, budzenie się wcześnie rano, zwiększone libido, nastrój depresyjny, depresja	
Zaburzenia układu nerwowego	Migrena, ból głowy, letarg, pobudzenie psychoruchowe, zawroty głowy, senność	Omdlenia, zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, stan marzeniowy, zespół niespokojnych nóg, niska jakość snu, parestezje	
Zaburzenia oka		Zmniejszona ostrość widzenia, niewyraźne widzenie, nasilone	

		łzawienie	
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy przy zmianie pozycji, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia serca		Dusznicza bolesna, kołatanie serca, tachykardia	
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	Uderzenia krwi do głowy („uderzenia gorąca”)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, dyspepsja, owrzodzenie jamy ustnej, suchość w ustach, nudności	Choroba refluksowa przełyku, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, pęcherze na błonie śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie języka, rozstrój żołądka, wymioty, odbiegające od normy odgłosy perystaltyki jelit, wzdęcia, nadmierne wydzielanie śliny, cuchnący oddech, dolegliwości brzuszne, zaburzenia żołądkowe, zapalenie żołądka	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Hiperbilirubinemia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zapalenie skóry, pocenie się w nocy, świąd, wysypka, uogólniony świąd, suchość skóry	Wyprysk, rumień, zapalenie skóry rąk, łuszczyca, ogólna wysypka, wysypka ze świądem, zmiany chorobowe płytki paznokciowej	Obrzęk naczynioruchowy twarzy, obrzęk języka

Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle kończyn	Zapalenie stawów, skurcze mięśni, ból karku, skurcze w nocy	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Cukromocz, białkomocz	Wielomocz, hematuria, moczenie nocne	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Objawy menopauzalne	Priapizm, zapalenie gruczołu krokowego	Mleketok
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, ból w klatce piersiowej, obniżenie temperatury ciała	Uczucie znużenia, bóle, pragnienie	
Badania diagnostyczne	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie masy ciała	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, nieprawidłowy poziom elektrolitów we krwi, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych	

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa,

tel.: + 48 22 49 21 301,

faks: + 48 22 49 21 309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

W piśmiennictwie znajdują się doniesienia o podawaniu dawek dobowych do 300 mg melatoniny bez wywołania klinicznie istotnych działań niepożądanych. Pojedyncze przypadki przedawkowania melatoniny opisane w literaturze powodowały wystąpienie psychozy, senności lub dezorientacji.

Swoiste antidotum dla melatoniny nie jest znane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

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

Melatonina jest hormonem występującym naturalnie w organizmie człowieka. Wytwarzana jest przez gruczoł – szyszynkę, zlokalizowany w ośrodkowym układzie nerwowym.

Hormon ten odgrywa ważną rolę w regulacji biologicznego rytmu okołodobowego. Reguluje godziny snu i czuwania w ciągu doby.

Mechanizm działania

Melatonina wykazuje dwa główne kierunki działania w leczeniu zaburzeń snu. Po pierwsze, powoduje bezpośredni efekt nasenny, który jest prawdopodobnie wynikiem interakcji z ośrodkowym układem GABA-ergicznym. Po drugie, wykazuje działanie chronobiologiczne, dostosowując zmiany w zakresie rytmu snu i czuwania do zmian oświetlenia i długości trwania dnia i nocy.

Działanie to odbywa się przede wszystkim poprzez specyficzne ośrodkowe receptory melatoninowe MT1 i MT2.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Do 60% wchłoniętej dawki leku podlega efektowi pierwszego przejścia. Posiłek zwiększa wchłanianie melatoniny.

Biodostępność melatoniny waha się w granicach od 3% do 76%. Melatonina szybko przenika do płynów ustrojowych, takich jak ślina, płyn mózgowo-rdzeniowy, płyn omoczeniowy.

Po podaniu doustnym maksymalne stężenie we krwi lek osiąga po czasie od 0,5 do 2 godzin

Dystrybucja

Melatonina wiąże się z białkami osocza w około 60 %. Melatonina wiąże się głównie z albuminami, alfa – 1 kwasną glikoproteiną i lipoproteinami o dużej gęstości.

Metabolizm

Substancja czynna preparatu jest metabolizowana do 6-hydroksymelatoniny i N-acetyloserotoniny, a następnie powstałe metabolity w postaci glukuronidów lub siarczanów są wydalone wraz z moczem.

Eliminacja

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

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań toksyczności po podaniu jednej dawki, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania toksyczności ostrej na zwierzętach wykazały, że ciężkie objawy toksyczne występują jedynie w przypadku podania bardzo dużych dawek leku. LD₅₀ melatoniny u myszy po podaniu doustnym wynosi 1250 mg/kg.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

30 miesięcy

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Chronić przed światłem i wilgocią.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie bezpośrednie: pojemnik HDPE z zakrętką PP i środkiem pochłaniającym wilgoć (żel krzemionkowy w obudowie z LDPE) umieszczonym w zakrętce PP lub blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Opakowanie zewnętrzne: pudełko tekturowe, zawierające opakowanie bezpośrednie i ulotkę informacyjną.

Opakowanie zawiera 30 lub 60 tabletek.

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

Polfarmex S.A.
ul. Józefów 9
99-300 Kutno

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26040

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.09.2020 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.05.2025 r.

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