

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Melanoc PR, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 2 mg melatoniny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 76 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Okrągłe, dwuwypukłe tabletki o średnicy $8,0 \pm 0,3$ mm i barwie białej lub białawej bez plam i uszkodzeń.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Melanoc PR jest wskazany jako monoterapia w krótkotrwałym leczeniu pierwotnej bezsenności, charakteryzującej się niską jakością snu, u pacjentów w wieku 55 lat lub starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 2 mg raz na dobę, 1 – 2 godziny przed snem, po posiłku. Dawkę tę można stosować przez okres do trzynastu tygodni.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Melanoc PR u dzieci w wieku od 0 do 18 lat.

Do stosowania w tej grupie pacjentów bardziej odpowiednie mogą być inne postacie farmaceutyczne i (lub) moce. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.1.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zbadano wpływu żadnego ze stadiów zaburzenia czynności nerek na farmakokinetykę melatoniny. Podczas podawania melatoniny w tej grupie pacjentów należy zachować ostrożność.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania produktu Melanoc PR 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 Melanoc PR u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy połykać w całości, aby zachować ich właściwości przedłużonego uwalniania. Nie należy kruszyć ani ssać tabletek w celu łatwiejszego połknięcia.

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

Melanoc PR może powodować senność, dlatego produkt leczniczy należy stosować ostrożnie, jeśli senność pacjenta może się wiązać z zagrożeniem dla bezpieczeństwa.

Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Melanoc PR u osób z chorobami autoimmunologicznymi. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Melanoc PR u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi.

Informacje o substancjach pomocniczych:

Produkt leczniczy Melanoc PR zawiera laktozę jednowodną. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

Interakcje farmakokinetyczne

- Zaobserwowano, że melatonina indukuje izoenzym CYP3A *in vitro* w stężeniach przekraczających stężenia terapeutyczne. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane. W przypadku wystąpienia indukcji, może to prowadzić do zmniejszenia 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 pacjentów leczonych 5- lub 8-metoksypsoralenem (5 i 8-MOP), który zwiększa stężenia melatoniny poprzez hamowanie jej metabolizmu.
- Należy zachować ostrożność u pacjentów 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. leki 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 zmniejszenie stężenia melatoniny w osoczu.
- W piśmiennictwie znajduje się duża ilość 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 Melanoc PR, jak również nie badano odwrotnego zjawiska.

Interakcje farmakodynamiczne

- Przyjmując produkt leczniczy Melanoc PR nie należy spożywać alkoholu, gdyż zmniejsza on skuteczność działania nasennego produktu leczniczego.
- Melanoc PR może nasilać właściwości uspokajające benzodiazepin i innych leków nasennych niebędących pochodnymi benzodiazepiny, takich jak zaleplon, zolpidem i zopiklon. W badaniu klinicznym istniały wyraźne dowody na przejściową interakcję farmakodynamiczną pomiędzy melatoniną i zolpidemem, godzinę po jednoczesnym podaniu tych leków. 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 płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania melatoniny w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płod, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). W świetle braku danych klinicznych nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży i kobiet zamierzających zajść w ciążę.

Karmienie piersią

W mleku ludzkim stwierdzano obecność endogennej melatoniny, można więc przypuszczać, że również melatonina egzogenna jest wydzielana w mleku ludzkim. Dostępne są dane pochodzące z modeli zwierzęcych, w tym gryzoni, owiec, bydła i naczelników, wskazujące na przenikanie melatoniny z organizmu matki do płodu przez łożysko lub w mleku. Z tego względu nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety leczone melatoniną.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Melanoc PR wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Melanoc PR może wywoływać senność, dlatego produkt należy stosować ostrożnie, jeśli senność pacjenta może wiązać się z zagrożeniem dla bezpieczeństwa.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych (z udziałem ogółem 1 931 pacjentów stosujących produkt leczniczy zawierający 2 mg melatoniny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i 1 642 pacjentów otrzymujących placebo) działanie niepożądane zgłoszono u 48,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym zawierającym melatoninę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z

37,8% otrzymujących placebo. Przy porównaniu wskaźnika pacjentów z działaniami niepożądanymi na 100 pacjento-tygodni, wyższy wskaźnik odnotowano po placebo niż po produkcie leczniczym zawierającym melatoninę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (5,743 dla placebo w porównaniu z 3,013 dla produktu leczniczego zawierającego melatoninę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu). Do najczęstszych działań niepożądanych należały: ból głowy, zapalenie nosogardzieli, ból pleców i stawów, które – według klasyfikacji MedDRA, występowały często, zarówno w grupie leczonej produktem zawierającym melatoninę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, jak placebo.

Lista działań niepożądanych w postaci tabeli

W badaniach klinicznych oraz w spontanicznych raportach po wprowadzeniu do obrotu zgłoszono poniżej wymienione działania niepożądane.

W badaniach klinicznych działanie niepożądane wystąpiło ogółem u 9,5% pacjentów leczonych produktem leczniczym zawierającym melatoninę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z 7,4% pacjentów otrzymujących placebo. Poniżej 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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasa układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				Półpasiec	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Leukopenia, małopłytkowość	
Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcja nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Hipertriglicerydemia, 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 uwagi, 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	
Zaburzenia serca				Dławica piersiowa, palpitacje	
Zaburzenia naczyniowe			Nadciśnienie tętnicze	Uderzenia gorąca	
Zaburzenia żołądka i jelit			Bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, dyspepsja, owrzodzenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej, 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, nieprzyjemny zapach z ust,	

				dolegliwości brzuszne, zaburzenia żołądkowe, zapalenie żołądka	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Hiperbilirubine mia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Zapalenie skóry, pocenie się w nocy, świąd, wysypka, ogólny świąd, suchość skóry	Wyprysk, rumień, zapalenie skóry rąk, łuszczyca, ogólna wysypka, wysypka ze świądem, zmiany chorobowe płytki paznokciowej	Obrzęk naczynioruch owy 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 rozdroczego i piersi			Objawy menopauzalne	Priapizm, zapalenie gruczołu krokowego	Mleketok
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Astenia, ból w klatce piersiowej	Uczucie znużenia, bóle, pragnienie	
Badania diagnostyczne			Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie masy ciała	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, nieprawidłowe stężenie 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

Zgłoszono kilka przypadków przedawkowania w okresie po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego zawierającego 2 mg melatoniny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była senność. Większość przypadków miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Produkt leczniczy zawierający 2 mg melatoniny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu był podawany w badaniach klinicznych w dawce 5 mg na dobę przez okres 12 miesięcy bez istotnej zmiany charakteru zgłaszanych działań niepożądanych.

W piśmiennictwie znajdują się doniesienia o podawaniu dawek dobowych do 300 mg melatoniny bez wywołania klinicznie istotnych działań niepożądanych.

W przypadku przedawkowania należy oczekiwać senności. Należy spodziewać się klirensu substancji czynnej w ciągu 12 godzin od spożycia. Nie jest wymagane żadne specjalne leczenie.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Melatonina jest naturalnie występującym hormonem wytwarzanym przez szyszynkę i strukturalnie pokrewnym serotoninie. Fizjologicznie wydzielanie melatoniny zwiększa się wkrótce po zapadnięciu zmroku, a jej maksymalne stężenie przypada na 2:00 – 4:00 godzinę rano i zmniejsza się w drugiej połowie nocy. Melatonina bierze udział w sterowaniu rytmem okołodobowym i dostosowywaniu się organizmu do cyklu światła i ciemności. Ma również związek z działaniem nasennym i zwiększoną skłonnością do snu.

Mechanizm działania

Uważa się, że działanie melatoniny na receptory MT1, MT2 i MT3 przyczynia się do jej właściwości wywoływania snu, gdyż receptory te (głównie MT1 i MT2) biorą udział w regulacji rytmów okołodobowych i regulacji snu.

Uzasadnienie stosowania

Ze względu na rolę melatoniny w regulacji snu i rytmu okołodobowego oraz związane z wiekiem zmniejszone wytwarzanie melatoniny endogennej, melatonina może skutecznie podnosić jakość snu, szczególnie u pacjentów w wieku powyżej 55 lat z pierwotną bezsennością.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych, w których pacjenci z pierwotną bezsennością otrzymywali produkt leczniczy zawierający 2 mg melatoniny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu codziennie wieczorem przez 3 tygodnie, stwierdzono korzyści u leczonych pacjentów w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo, w zakresie latencji snu (mierzonej za pomocą wskaźników obiektywnych i

subiektywnych) oraz subiektywnej jakości snu i funkcjonowania w trakcie dnia (sen regenerujący) bez obniżenia poziomu czujności w ciągu dnia.

W badaniu polisomnograficznym (PSG) z 2-tygodniowym okresem wprowadzającym (prowadzonym metodą pojedynczej ślepej próby z leczeniem placebo), po którym następował 3-tygodniowy okres leczenia (metodą podwójnie ślepej próby, z kontrolą placebo w grupach równoległych) i 3-tygodniowym okresem odstawienia, latencja snu (*ang. sleep latency, SL*) ulegała skróceniu o 9 minut w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono modyfikacji architektury snu ani wpływu na czas fazy REM snu w wyniku stosowania produktu leczniczego zawierającego 2 mg melatoniny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Podczas leczenia tym produktem nie następowały zmiany funkcjonowania w trakcie dnia.

W badaniu pacjentów ambulatoryjnych z dwutygodniowym początkowym okresem wprowadzającym z placebo, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, w grupach równoległych, z 3-tygodniowym okresem leczenia i 2-tygodniowym okresem odstawienia z placebo, odsetek pacjentów, u których następowała klinicznie istotna poprawa zarówno jakości snu, jak i czujności rano, wynosił 47% w grupie leczonej produktem leczniczym zawierającym 2 mg melatoniny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z 27% w grupie placebo. Ponadto jakość snu i czujność rano uległy znacznej poprawie podczas leczenia produktem leczniczym zawierającym 2 mg melatoniny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo. Parametry snu stopniowo powracały do wartości wyjściowych bez efektu odbicia, zwiększenia częstości działań niepożądanych lub nasilenia objawów odstawienia.

W drugim badaniu pacjentów ambulatoryjnych z dwutygodniowym początkowym okresem wprowadzającym z placebo, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, w grupach równoległych, z 3-tygodniowym okresem leczenia, odsetek pacjentów, u których następowała klinicznie istotna poprawa zarówno jakości snu, jak i czujności rano, wynosił 26% w grupie leczonej produktem zawierającym 2 mg melatoniny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z 15% w grupie placebo. Produkt leczniczy zawierający melatoninę o przedłużonym uwalnianiu skracał latencję snu zgłaszaną przez pacjentów o 24,3 minuty w porównaniu z 12,9 minuty dla placebo. Ponadto zgłaszana przez samych pacjentów jakość snu, liczba wybudzeń i czujność rano uległy znacznej poprawie podczas leczenia produktem leczniczym zawierającym 2 mg melatoniny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo. W porównaniu z placebo produkt leczniczy zawierający 2 mg melatoniny, tabletki o przedłużonym uwalnianiu znacznie poprawiał jakość życia.

W kolejnym, randomizowanym badaniu klinicznym (n=600) porównywano działanie produktu leczniczego zawierającego 2 mg melatoniny, tabletki o przedłużonym uwalnianiu oraz placebo przez okres do 6 miesięcy. Pacjentów poddano ponownej randomizacji w tygodniu 3. Badanie wykazało poprawę latencji snu, jakości snu i czujności rano; nie odnotowano objawów odstawienia ani nawrotu bezsenności. Według danych z badania korzyści obserwowane po upływie 3 tygodni utrzymywały się przez okres do 3 miesięcy, co jednak stanowiło odchylenie od analizy podstawowej wyznaczonej na 6 miesięcy. W 3. miesiącu dodatkowe 10% pacjentów znalazło się w grupie otrzymującej produkt leczniczy zawierający 2 mg melatoniny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Dzieci i młodzież

W badaniu obejmującym pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (n = 125) z zastosowaniem dawek 2, 5 lub 10 mg melatoniny w odpowiedniej liczbie minitabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 1 mg (postać farmaceutyczna odpowiednia do wieku), z początkowym dwutygodniowym okresem wstępnym z zastosowaniem placebo i 13-tygodniowym okresem leczenia prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i kontrolą placebo w grupach równoległych, wykazano poprawę w zakresie łącznego czasu snu (*ang. total sleep time, TST*) po 13 tygodniach leczenia metodą podwójnie ślepej próby; uczestnicy z grupy leczenia czynnego spali dłużej (508 minut) w porównaniu z grupą placebo (488 minut).

Zaobserwowano także skrócenie latencji snu w grupie leczenia czynnego (61 minut) w porównaniu z grupą placebo (77 minut) po 13 tygodniach leczenia metodą podwójnie ślepej próby, co nie powodowało wcześniejszego budzenia się.

Ponadto w grupie czynnego leczenia było mniej przypadków przerwania leczenia (9 pacjentów, 15,0%) w porównaniu z grupą placebo (21 pacjentów, 32,3%). Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia zgłoszono u 85% pacjentów w grupie leczenia czynnego oraz u 77% pacjentów w grupie placebo. Zaburzenia układu nerwowego występowały częściej w grupie leczenia czynnego (42% pacjentów) w porównaniu do 23% pacjentów w grupie placebo, co wynikało głównie z większej częstości występowania senności i bólu głowy w grupie leczenia czynnego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie melatoniny podanej doustnie jest całkowite u osób dorosłych, ale może zmniejszać się nawet o 50% u osób w podeszłym wieku. Właściwości farmakokinetyczne melatoniny są liniowe w zakresie dawek 2 - 8 mg.

Dostępność biologiczna produktu leczniczego jest rzędu 15%. Obserwuje się znaczny efekt pierwszego przejścia, z szacowanym metabolizmem przy pierwszym przejściu przez wątrobę na poziomie 85%. T_{max} występuje po 3 godzinach w stanie po posiłku. Na szybkość wchłaniania i C_{max} melatoniny po doustnym podaniu produktu leczniczego zawierającego 2 mg melatoniny, tabletki o przedłużonym uwalnianiu ma wpływ spożycie posiłku. Spożycie posiłku opóźniało wchłanianie melatoniny, prowadząc do późniejszego ($T_{max} = 3,0$ h w porównaniu z $T_{max} = 0,75$ h) i niższego maksymalnego stężenia substancji czynnej w osoczu po posiłku ($C_{max} = 1020$ pg/mL w porównaniu z $C_{max} = 1176$ pg/mL).

Dystrybucja

In vitro melatonina wiąże się z białkami osocza w około 60%. Melatonina wiąże się głównie z albuminami, alfa-1-kwaśną glikoproteiną i lipoproteinami o dużej gęstości.

Metabolizm

Z danych eksperymentalnych wynika, że w metabolizmie melatoniny biorą udział izoenzymy CYP1A1, CYP1A2 i być może CYP2C19 układu cytochromu P450. Głównym metabolitem jest 6-sulfatoksymelatonina (6-S-MT), która jest nieaktywna. Metabolizm leku zachodzi w wątrobie. Metabolit jest całkowicie wydalany w ciągu 12 godzin od przyjęcia produktu.

Eliminacja

Końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosi 3,5 - 4 godziny. Eliminacja następuje poprzez wydalenie metabolitów z moczem – 89% w postaci koniugatów 6-hydroksymelatoniny z kwasem siarkowym lub glukuronowym, a 2% jest wydalone w postaci melatoniny (substancja czynna w postaci niezmienionej).

Płeć

U kobiet stwierdza się 3 - 4-krotnie większe stężenie C_{max} niż u mężczyzn. Obserwowano również zmienność C_{max} do 5-krotności stężenia w obrębie tej samej płci.

Pomimo różnych stężeń substancji czynnej we krwi nie stwierdzono żadnych różnic farmakodynamicznych między mężczyznami i kobietami.

Szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Stwierdzono, że metabolizm melatoniny zmniejsza się wraz z wiekiem. W obrębie dawek zgłaszano wyższe wartości AUC i C_{max} u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami,

co odzwierciedla słabszy metabolizm melatoniny u osób starszych. Stężenia C_{max} wynoszą około 500 pg/mL u osób dorosłych (18 – 45 lat) w porównaniu z 1200 pg/mL u osób w podeszłym wieku (55 – 69 lat); wartości AUC kształtują się na poziomie 3000 pg*h/mL u osób dorosłych w porównaniu z 5000 pg*h/mL u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne dane wskazują, że po podaniu wielu dawek nie następuje kumulacja melatoniny. Wniosek ten jest zbieżny z krótkim okresem półtrwania melatoniny u ludzi.

Stężenia leku oznaczane we krwi pacjentów o godzinie 23:00 (2 godziny po podaniu) po 1 i 3 tygodniach codziennego podawania wynosiły odpowiednio $411,4 \pm 56,5$ pg/mL i $432,00 \pm 83,2$ pg/mL i były podobne do stężeń stwierdzanych u zdrowych ochotników po podaniu pojedynczej dawki produktu zawierającego 2 mg melatoniny, tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Zaburzenia czynności wątroby

Metabolizm melatoniny następuje głównie w wątrobie, dlatego niewydolność wątroby prowadzi do wyższych stężeń melatoniny endogennej.

Stężenia melatoniny w osoczu u pacjentów z marskością wątroby były znacznie podwyższone w godzinach światła dziennego. U pacjentów stwierdzano znacznie obniżone całkowite wydalanie 6-sulfatoksymelatoniny w porównaniu z grupą kontrolną.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W badaniach nieklinicznych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Badanie rakotwórczości u szczurów nie ujawniło żadnego działania, które mogłoby odnosić się do ludzi.

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję podanie doustne melatoniny ciężarnym samicom myszy, szczurów lub królików nie wywoływało działań niepożądanych u ich potomstwa w oparciu o zdolność do przeżycia płodu, wad budowy szkieletu i narządów wewnętrznych, odsetek płci, masę urodzeniową oraz dalszy rozwój fizyczny, czynnościowy i płciowy. Stwierdzono niewielki wpływ na rozwój pourodzeniowy i zdolność przeżycia u szczurów tylko przy użyciu bardzo dużych dawek, stanowiących równoważnik około 2 000 mg na dobę u ludzi.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Amonioowego metakrylanu kopolimer (typ B)
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Laktoza jednowodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z nieprzeźroczystej folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 7, 20, 21 lub 30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.
ul. Ostrzykowitzna 14A
05-170 Zakroczym

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO