CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VOQUILY, 1 mg/mL, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL roztworu zawiera 1 mg melatoniny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Sorbitol: 140 mg w dawce 1 mL.
Glikol propylenowy: 150 mg w dawce 1 mL.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.
Przejrzysty, bezbarwny do żółtawego roztwór o charakterystycznym, truskawkowym aromacie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy VOQUILY jest wskazany w bezsenności wynikającej z niemożności zaśnięcia u dzieci i młodzieży w wieku 6–17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *attention deficit hyperactivity disorder* ADHD), gdy środki zapewniające higienę snu okazały się niewystarczające.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Bezsenność wynikająca z niemożności zaśnięcia u dzieci i młodzieży w wieku 6–17 lat z ADHD

Zalecana dawka początkowa to 1–2 mg (1–2 mL) na 30–60 minut przed porą udania się na spoczynek. Dawka może być dostosowana indywidualnie w zakresie maksymalnie do 5 mg na dobę, niezależnie od wieku dziecka. Należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres.

Dane dotyczące leczenia trwającego do 3 lat są ograniczone. Po co najmniej 3 miesiącach leczenia lekarz powinien ocenić skuteczność leczenia i rozważyć jego przerwanie w przypadku braku efektu istotnego klinicznie. Pacjenta należy regularnie kontrolować (co najmniej co 6 miesięcy) w celu określenia, czy podawanie produktu leczniczego VOQUILY pozostaje najbardziej odpowiednim sposobem leczenia. W czasie leczenia, zwłaszcza gdy wynik leczenia jest niejednoznaczny, należy regularnie (co najmniej raz na rok) podejmować próby przerwania leczenia.

Jeśli bezsenność pojawiła się w trakcie stosowania leków na ADHD, należy rozważyć dostosowanie dawki lub zmianę leku na ADHD.

Dzieci poniżej 6 roku życia z ADHD
Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego VOQUILY nie zostały określone u dzieci

w wieku 0–6 lat.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego VOQUILY u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania melatoniny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego VOQUILY u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Brak doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego VOQUILY u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ograniczone dane wskazują, że klirens osoczowy melatoniny jest znacznie zmniejszony u pacjentów z marskością wątroby. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego VOQUILY u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia tolerancji glukozy
Przyjmowanie melatoniny z posiłkiem wysokowęglowodanowym może na kilka godzin zaburzyć kontrolę poziomu glukozy w krwi (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku
Ekspozycja na melatoninę po podaniu doustnym u młodszych i umiarkowanie starszych dorosłych jest porównywalna. Nie jest jasne, czy osoby znacznie starsze są szczególnie wrażliwe na egzogenną melatoninę. Należy zachować ostrożność podczas leczenia w tej grupie wiekowej i zaleca się stosowanie indywidualnego dawkowania (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy VOQUILY jest przeznaczony wyłącznie do podawania doustnego.

Produkt leczniczy VOQUILY należy przyjmować popijając szklanką wody.

Jedzenie może sprzyjać zwiększeniu stężenia melatoniny w osoczu. Zaleca się podawanie produktu leczniczego VOQUILY na pusty żołądek i powstrzymanie się od spożywania pokarmu w ciągu 1 godziny przed przyjęciem oraz 1 godzinę po przyjęciu produktu leczniczego VOQUILY (patrz punkt 5.2).

Do produktu dołączona jest strzykawka doustna o pojemności 10 mL z podziałką co 0,5 mL, a także „wciskany” adapter do butelki (ang. *“Press- In” Bottle Adapter* PIBA).

1. Otworzyć butelkę i przy pierwszym użyciu włożyć adapter PIBA.
2. Wprowadzić strzykawkę do adaptera PIBA i zaczerpnąć odpowiednią objętość z odwróconej butelki.
3. Wyjąć napełnioną strzykawkę z butelki w pozycji pionowej.
4. Opróżnić zawartość strzykawki do ust.
5. Opłukać strzykawkę i zamknąć butelkę (pozostawiając adapter PIBA na miejscu).

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

W przypadku leczenia bezsenności u dzieci i młodzieży melatonina powinna być podawana wyłącznie po wykluczeniu w drodze odpowiedniego badania specjalistycznego innych możliwych do leczenia przyczyn i gdy stosowanie środków innych niż farmakologiczne okazało się niewystarczające.

Melatonina może powodować senność. Roztwór doustny VOQUILY 1 mg/mL należy stosować ostrożnie, jeśli efekty senności mogłyby wiązać się z ryzykiem dla pacjenta (patrz punkt 4.7).

Padaczka
Raportowano, że melatonina może zarówno zwiększać, jak i zmniejszać częstość napadów padaczkowych u pacjentów doświadczających napadów (np. pacjentów z padaczką). Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania jej pacjentom z padaczką i/lub z wieloma wadami neurologicznymi i/lub pacjentom przyjmującym leki, które mogą zwiększać częstość napadów padaczkowych.

Choroby immunologiczne
Sporadycznie zgłaszano zaostrzenie choroby autoimmunologicznej u pacjentów przyjmujących melatoninę. Brak danych na temat stosowania produktu leczniczego VOQUILY u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego VOQUILY u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi.

Zaburzenia tolerancji glukozy
Ograniczone dane wskazują, że melatonina przyjmowana w czasie zbliżonym do spożywania posiłków wysokowęglowodanowych może na kilka godzin zaburzać kontrolę glukozy we krwi. Produkt leczniczy VOQUILY należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed posiłkiem i co najmniej 2 godziny po posiłku; najlepiej co najmniej 3 godziny po posiłku u osób ze znacznym zaburzeniem kontroli glukozy w krwi lub z cukrzycą.

Zaburzenia czynności nerek/wątroby
Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat bezpieczeństwa i skuteczności melatoniny w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego VOQUILY u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Produkt leczniczy VOQUILY zawiera sorbitol i glikol propylenowy:
Ten produkt leczniczy zawiera 140 mg sorbitolu w 1 mL. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz pokarmu zawierającego sorbitol (lub fruktozę).

Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

Ten produkt leczniczy zawiera 150 mg glikolu propylenowego w każdym mililitrze.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Melatonina jest metabolizowana głównie przez enzymy cytochromu wątrobowego P450 CYP1A, przede wszystkim CYP1A2. Z tego względu możliwe są interakcje między melatoniną a innymi substancjami czynnymi w konsekwencji ich oddziaływania na enzymy CYP1A.
Inhibitory CYP1A2

- Wskazana jest ostrożność w przypadku pacjentów leczonych fluwoksaminą, ponieważ ten lek zwiększa poziom melatoniny (17-krotnie wyższe AUC i 12-krotnie wyższa wartość C_{maks} w surowicy) poprzez hamowanie jej metabolizmu za pośrednictwem CYP1A2 i CYP2C19. Należy unikać takiej kombinacji.
- Wskazana jest ostrożność w przypadku pacjentów przyjmujących 5- lub 8-metoksypsoralen (5 lub 8-MOP), ponieważ ten lek zwiększa poziom melatoniny poprzez hamowanie jej metabolizmu.

- Wskazana jest ostrożność w przypadku pacjentów przyjmujących cymetydynę, ponieważ ten lek zwiększa poziom melatoniny w osoczu poprzez hamowanie jej metabolizmu za pośrednictwem CYP1A2.
- Wskazana jest ostrożność w przypadku pacjentów poddawanych terapii estrogenowej (np. w postaci leków antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii zastępczej), ponieważ estrogeny zwiększają poziom melatoniny poprzez hamowanie jej metabolizmu, w szczególności za pośrednictwem inhibicji CYP1A2.
- Inhibitory CYP1A2 (takie jak chinolony) mogą zwiększać ogólnoustrojowe poziomy melatoniny.
- Kofeina, podobnie jak melatonina, jest metabolizowana przez CYP1A2. Wykazano, że kofeina zwiększa stężenie doustnie podawanej melatoniny w osoczu.

Induktory CYP1A2
- Induktory CYP1A2 (takie jak karbamazepina i ryfampicyna) mogą obniżać stężenie melatoniny w osoczu.
- Palenie papierosów może obniżać poziomy melatoniny ze względu na indukcję CYP1A2.

Interakcje farmakodynamiczne

Benzodiazepiny i niebenzodiazepinowe nasenne produkty lecznicze
Melatonina może nasilać uspokajające działanie benzodiazepin (np. midazolamu, temazepamu) oraz niebenzodiazepinowych nasennych produktów leczniczych (np. zaleplonu, zolpidemu, zopiklonu). W badaniu dotyczącym leczenia zespołu nagłej zmiany strefy czasowej skojarzenie melatoniny i zolpidemu zwiększała prawdopodobieństwo wystąpienia porannej senności, nudności i splątania, zwiększała zaburzenia koncentracji, pamięci i koordynacji, jak również powodowała obniżenie aktywności w ciągu pierwszych kilku godzin po przebudzeniu w porównaniu do samego zolpidemu. Stosowanie melatoniny w połączeniu z tymi lekami nie jest zalecane.

Nifedypina
Melatonina może osłabiać hipotensyjne działanie nifedypiny, zatem należy zachować ostrożność w przypadku takiej kombinacji i konieczne może być dostosowanie dawki nifedypiny.

Warfaryna
Melatonina może nasilać przeciwzakrzepowe działanie warfaryny. Kombinacja warfaryny lub innych antagonistów witaminy K z melatoniną może wymagać dostosowania dawki leków przeciwzakrzepowych i należy jej unikać.

Tiorydazyna/imipramina
Melatonina podawana z tiorydazyną lub imipraminą może nasilać uczucie senności i niezdolności do wykonywania działań.

Alkohol
Alkohol ma działanie uspokajające i może zaburzać funkcje fizyczne oraz umysłowe. W przypadku jednoczesnego podawania melatoniny i alkoholu może wystąpić nadmierna senność.

Beta-adrenolityki
Beta-adrenolityki mogą hamować endogenną melatoninę, ale znaczenie kliniczne tego faktu nie jest znane w przypadku podawania egzogennej melatoniny.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)
Niektóre niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), takie kwas acetylosalicylowy czy ibuprofen, mogą hamować endogenne wydzielanie melatoniny, ale znaczenie kliniczne tego faktu nie jest znane w przypadku podawania egzogennej melatoniny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania melatoniny u kobiet w ciąży. Egzogenna melatonina z łatwością przenika przez ludzkie łożysko.

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

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego VOQUILY w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, niestosujących antykoncepcji.

Karmienie piersią
Endogenna melatonina przenika do mleka ludzkiego.

Dostępne dane farmakodynamiczne/toksykologiczne dotyczące zwierząt wskazują na wydalanie egzogennej melatoniny/metabolitów w mleku (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

Nie należy stosować produktu leczniczego VOQUILY podczas karmienia piersią.

Płodność
Duże dawki melatoniny zaburzały płodność u samców i samic zwierząt. Znaczenie tych danych dla płodności ludzkiej nie jest znane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Melatonina wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Melatonina może powodować senność i zmniejszać czujność na kilka godzin, w związku z tym nie zaleca się stosowania produktu leczniczego VOQUILY przed prowadzeniem pojazdów i obsługiwaniem maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Senność, ból głowy, zawroty głowy/dezorientacja i nudności stanowią najczęściej zgłaszane działania niepożądane w przypadku typowych klinicznych dawek melatoniny przyjmowanej przez okres od kilku dni do kilku tygodni przez osoby zdrowe oraz pacjentów.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych
Poniższe działania niepożądane dotyczące melatoniny były zgłaszane w badaniach klinicznych oraz jako zgłoszenia spontanicznie. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie z malejącym nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często (≥ 1/10)**	**Często (≥ 1/100 do < 1/10)**	**Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)**	**Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)**	**Nieznana** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				półpasiec	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				leukopenia, trombocytopenia	
Zaburzenia układu immunologiczne					reakcja nadwrażliwości

go					
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				hipertrójglicerydemia, hipokalcemia, hiponatremia	
Zaburzenia psychiczne			drażliwość, nerwowość, pobudzenie, bezsenność, nietypowe sny, koszmary senne, lęk	zmiany nastroju, agresja, pobudzenie, płacz, objawy napięcia, dezorientacja, przedwczesne budzenie się, zwiększenie libido, obniżenie nastroju, depresja	
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy, senność	migrena, letarg, nadaktywność psychoruchowa, zawroty głowy	omdlenia, zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, senność, zespół niespokojnych nóg, niska jakość snu, parestezje	senność sedacja
Zaburzenia oka				zmniejszenie ostrości widzenia, niewyraźne widzenie, wzmożone łzawienie	
Zaburzenia ucha i błędnika				zawroty głowy związane ze zmianą pozycji, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia serca				dławica piersiowa, kołatanie serca	
Zaburzenia naczyniowe			nadciśnienie tętnicze	uderzenia gorąca	
Zaburzenia żołądka i jelit			ból brzucha, ból górnej części brzucha, dyspepsja, owrzodzenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej, nudności	refluks żołądkowo-przełykowy, zaburzenia żołądka i jelit, owrzodzenie jamy ustnej, owrzodzenie języka, rozstrój żołądka, wymioty, nietypowe odgłosy pracy jelit, wzmożone wydzielanie śliny, nieświeży oddech, wzdęcia, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zapalenie błony śluzowej żołądka	

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			hiperbilirubinemia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			zapalenie skóry, nocne pocenie, świąd, wysypka, świąd uogólniony, suchość skóry	wyprysk, rumień, zapalenie skóry dłoni, łuszczyca, uogólniona wysypka, swędząca wysypka, zaburzenia paznokci	obrzęk naczynioruchowy, obrzęk języka, obrzęk jamy ustnej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			ból w obrębie kończyn	zapalenie stawów, skurcze mięśni, ból szyi, kurcze nocne	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			glikozuria, białkomocz	wielomocz, krwiomocz, nykturia	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			objawy menopauzalne	priapizm, zapalenie gruczołu krokowego	mlekotok
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			astenia, ból w klatce piersiowej	zmęczenie, ból, pragnienie	
Badania diagnostyczne			nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, wzrost masy ciała	zwiększenie poziomu enzymów wątrobowych, nieprawidłowe stężenie elektrolitów w krwi, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych	

Dzieci i młodzież
Zgłaszane działania niepożądane u dzieci i młodzieży, na ogół łagodne, charakteryzowała niska częstość występowania. Liczba działań niepożądanych nie różniła się znacząco między grupą dzieci otrzymujących placebo oraz dzieci otrzymujących melatoninę. Do najczęstszych działań niepożądanych należały ból głowy, nadpobudliwość, zawroty głowy i ból brzucha. Nie zaobserwowano ciężkich działań niepożądanych.

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

Senność, ból głowy, zawroty głowy i nudności należą do najczęściej zgłaszanych objawów przedmiotowych i podmiotowych przedawkowania melatoniny stosowanej doustnie.

Połknięcie do 300 mg melatoniny w dawce dobowej nie powodowało istotnych klinicznie działań niepożądanych.

Uderzenia gorąca, kurcze brzucha, biegunka, ból głowy i mroczki były zgłaszane w przypadku spożywania ekstremalnie wysokich dawek melatoniny (3000–6600 mg) przez kilka tygodni

Należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące. Można rozważyć płukanie żołądka i podanie węgla aktywnego.

Oczekuje się, że substancja czynna zostanie wydalona w ciągu 12 godzin od spożycia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Melatonina, **kod ATC:** N05CH01

Melatonina jest hormonem i przeciwutleniaczem. Melatonina wydzielana przez szyszynkę bierze udział w synchronizacji rytmu dobowego z dziennym cyklem światła i ciemności. Wydzielanie melatoniny / stężenie melatoniny w osoczu zwiększa się wkrótce po nastaniu ciemności; najwyższe stężenie występuje około godziny 02:00 – 04:00, i spada do świtu do najniższego stężenia. Szczytowe wydzielanie melatoniny jest niemal biegunowo przeciwstawne do intensywności światła dziennego, a światło dzienne stanowi główny bodziec umożliwiający utrzymanie dobowego rytmu wydzielania melatoniny.

Mechanizm działania
Uznaje się, że farmakologiczny mechanizm działania melatoniny polega na jej interakcji z receptorami MT1-, MT2- i MT3, ponieważ te receptory (w szczególności MT1 i MT2) biorą udział w regulacji snu i ogólnie rytmu dobowego.

Działanie farmakodynamiczne
Melatonina wykazuje działanie nasenne/uspokajające i zwiększa skłonność do zaśnięcia. Melatonina podawana wcześniej lub później względem nocnego szczytu wydzielania melatoniny może odpowiednio przyspieszyć lub opóźnić dobowy rytm wydzielania melatoniny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dzieci i młodzież z ADHD i zaburzeniami snu
Leczenie z wykorzystaniem melatoniny było przedmiotem 4-tygodniowego, randomizowanego badania z podwójnie ślepą próbą i kontrolowanego placebo, przeprowadzonego z udziałem 105 dzieci nieprzyjmujących środków pobudzających, w wieku od 6 do 12 lat, z ADHD i przewlekłą bezsennością wynikającą z niemożności zaśnięcia (Van der Heijden KB et al., 2007 r). Uczestnicy badania otrzymywali melatoninę (3 mg przy masie ciała < 40 kg [n = 44] oraz 6 mg przy masie ciała > 40 kg [n = 9]), w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, lub placebo.

Aktygraficznie oszacowane zaśnięcie następowało średnio szybciej o 26,9 ±47,8 minuty po podaniu melatoniny, przy czym w przypadku placebo zaobserwowano opóźnienie na poziomie 10,5 ± 37,4 minuty (p < 0,0001). U 48,8% dzieci, które otrzymywały melatoninę, nastąpiło przyspieszenie zasypiania wynoszące > 30 minut, w porównaniu do 12,8% w przypadku placebo (p = 0,001). W przypadku podawania melatoniny zaobserwowano wydłużenie średniego całkowitego czasu snu wynoszące 19,8 ± 61,9 minuty, a w przypadku placebo skrócenie wynoszące 13,6 ± 50,6 minuty (p = 0,01). W porównaniu do grupy przyjmującej placebo, grupa z melatoniną wykazywała skrócenie okresu zasypiania (p = 0,001) i zwiększenie efektywności snu (p = 0,01). Średnia ocena trudności w zasypianiu zmniejszyła się o 1,2 ± 1,3 punktu (35,3% względem wartości

wyjściowej) w przypadku stosowania melatoniny oraz o 0,1 ± 0,8 punktu (4,3% względem wartości wyjściowej) w przypadku placebo ($p < 0,0001$).

Nie zaobserwowano istotnego wpływu na zachowanie, funkcje poznawcze i jakość życia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Melatonina jest niewielką, amfifilową cząsteczką (masa cząsteczkowa 232 g/mol) aktywną w postaci macierzystej. Melatonina jest syntetyzowana w ludzkim organizmie z tryptofanu, z serotoniną jako etapem pośrednim. Niewielkie ilości pobiera się z dietą. Dane zebrane poniżej pochodzą z badań dotyczących ogólnie zdrowych dorosłych mężczyzn i kobiet, głównie młodych i w średnim wieku.

Wchłanianie
Doustnie podawana melatonina jest niemal całkowicie wchłaniana. Biodostępność w przypadku stosowania doustnego wynosi 10–35%, co ma związek z efektem pierwszego przejścia w przypadku metabolizmu melatoniny. T_{maks} w osoczu wynosi ok. 20 minut. 3 mg dawka melatoniny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu podnosi C_{maks} melatoniny w osoczu do ok. 8700 pg/mL, co stanowi ok. 60-krotnie większą wartość niż C_{maks} nocnej (endogennej) melatoniny w osoczu u młodych dorosłych oraz ok. 170-krotnie większą niż u starszych pacjentów, chociaż zarówno wartości C_{maks} postaci endogennej, jak i egzogennej charakteryzowały się znaczną zmiennością międzyosobniczą.

Dane dotyczące wpływu spożycia posiłku w czasie przyjmowania melatoniny lub w niewielkim odstępie czasowym na jej farmakokinetykę są ograniczone, jednak wskazują, że jednoczesne spożywanie posiłku może zwiększyć biodostępność niemal 2-krotnie. Wydaje się, że spożycie posiłku ma ograniczony wpływ na T_{maks} w przypadku melatoniny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu. Nie powinno to wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo melatoniny, jednak zalecane jest powstrzymanie się od spożywania posiłków przez ok. 1 godzinę przed przyjęciem i po przyjęciu melatoniny.

Dystrybucja
Wiązanie melatoniny z białkami wynosi ok. 50–60%. Melatonina wiąże się głównie z albuminą, choć również alfa-1-kwaśną glikoproteiną; wiązanie z innymi białkami osocza jest ograniczone. Melatonina podlega szybkiej dystrybucji z osocza do i z większości tkanek oraz narządów i łatwo przekracza barierę krew-mózg. Melatonina z łatwością przenika przez łożysko. Stężenie w krwi pępowinowej u dzieci urodzonych w terminie ściśle koreluje z wartością u matek po przyjęciu dawki 3 mg.

Metabolizm
Melatonina jest metabolizowana przede wszystkim przez wątrobę. Dane doświadczalne wskazują, że za metabolizm melatoniny odpowiedzialne są głównie enzymy cytochromu P450 CYP1A1 i CYP1A2, przy czym CYP2C19 ma mniejsze znaczenie. Melatonina jest metabolizowana przede wszystkim do 6-hydroksymelatoniny (stanowiącej ok. 80–90% metabolitów melatoniny w moczu). N-acetyloserotonina wydaje się być głównym metabolitem o mniejszym znaczeniu (stanowiącym ok. 10% metabolitów melatoniny w moczu). Metabolizm melatoniny jest bardzo szybki, przy czym stężenie 6-hydroksymelatoniny w osoczu wzrasta w ciągu kilku minut od pojawienia się egzogennej melatoniny w krążeniu ogólnym. Przed wydaleniem 6-hydroksmelatonina podlega sprzęganiu z siarczanami (ok. 70%) i glukuronidacji (ok. 30%).

Eliminacja
Okres półtrwania w osoczu ($T_{½}$) wynosi ok. 45 minut (zakres prawidłowy: ok. 30–60 minut) u zdrowych dorosłych. Okres półtrwania ogólnie jest porównywalny lub nieznacznie krótszy u dzieci niż u dorosłych. Metabolity melatoniny są eliminowane przede wszystkim z moczem, ok. 90% jako koniugaty siarczanowe i glukuronidowe 6-hydroksymelatoniny. Mniej niż ok. 1% dawki melatoniny jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem.

Liniowość

C_{maks} melatoniny w osoczu i AUC rosną wprost proporcjonalnie i liniowo w przypadku doustnych dawek melatoniny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w zakresie 1–10 mg, podczas gdy T_{maks} i T½ w osoczu pozostają stałe.

Płeć
Ograniczone dane wskazują, że istnieje możliwość wystąpienia wyższego $C_{maks.}$ w przypadku kobiet w podeszłym wieku w porównaniu do mężczyzn. Zaobserwowano również dużą zmienność C_{maks} wśród różnych osób tej samej płci. Jednak mimo różnic w stężeniu we krwi nie zaobserwowano różnic farmakodynamicznych między mężczyznami a kobietami. Nie ma konieczności dostosowywania dawek dla kobiet.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Stężenie nocne endogennej melatoniny w osoczu jest niższe u osób w podeszłym wieku niż u młodszych dorosłych. Ograniczone dane dotyczące wartości T_{maks}, C_{maks}, okresu półtrwania (T½) oraz AUC w osoczu po spożyciu melatoniny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu nie wskazują na znaczne różnice ogólnie między młodszymi dorosłymi, a osobami w podeszłym wieku, choć zakres wartości (zmienność na poziomie międzyosobniczym) w przypadku poszczególnych parametrów jest raczej wyższy u osób starszych.

Zaburzenia czynności wątroby
Ograniczone dane wskazują, że stężenie dzienne endogennej melatoniny we krwi jest znacząco podwyższone u pacjentów z marskością wątroby, prawdopodobnie z powodu zmniejszonego klirensu (metabolizmu) melatoniny. W przypadku egzogennej melatoniny w surowicy u pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania T½ miał wartość dwukrotnie wyższą niż wartość w grupie kontrolnej w badaniu na niewielkiej próbie. Ze względu na ważną rolę wątroby w metabolizmie melatoniny można oczekiwać, że zaburzenie czynności tego narządu spowoduje zwiększoną ekspozycję na egzogenną melatoninę.

Zaburzenia czynności nerek
Melatonina jest wydalana głównie z moczem, można zatem spodziewać się zwiększonego stężenia metabolitów melatoniny w osoczu pacjentów o bardziej zaawansowanym zaburzeniu czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, pochodzące z badań dotyczących toksyczności po podaniu jednokrotnym oraz wielokrotnym, genotoksyczności oraz rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Dane dotyczące toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa są ograniczone.

Badania nad rozwojem zarodkowo-płodowym u szczurów i królików nie wykazały pośredniego ani bezpośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, przeżywalność płodu, masę ciała płodu ani powstawanie wad czy odchyleń rozwojowych.

Wyniki badań nad rozwojem prenatalnym i pourodzeniowym u szczurów wskazują, że podawanie melatoniny wpływa na poziom hormonów i dojrzewanie płciowe potomstwa.

Dane z badań na zwierzętach wskazują, że melatonina przenika do płodu przez łożysko.

Brak badań dotyczących bezpieczeństwa u młodych osobników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy
Sorbitol ciekły 70%, niekrystalizujący
Sukraloza
Aromat truskawkowy zawierający:
Glikol propylenowy
Kwas solny stężony (do ustalenia pH)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.
Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z oranżowego szkła typu III zawierająca 60 mL lub 150 mL roztworu doustnego, z zamknięciem z HDPE zabezpieczającym przed dostępem dzieci oraz strzykawką o pojemności 10 mL oraz adapter strzykawki wykonany z LDPE, całość w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Clinigen Healthcare B.V.
Schiphol Boulevard 359
WTC Schiphol Airport
D Tower 11 th Floor
1118BJ Schiphol
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

27866

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05-06-2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02-02-2024