# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spoklin, 3 mg, tabletki
Spoklin, 5 mg, tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 3 mg melatoniny.
Każda tabletka zawiera 5 mg melatoniny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

3 mg: Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki (o wymiarach ok. 6,0 x 2,5 mm) barwy białej lub białawej.

5 mg: Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki (o wymiarach ok. 7,0 x 3,2 mm) barwy białej lub białawej z linią podziału po obu stronach.

Linia podziału na tabletce ułatwia tylko jej przełamanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Spoklin jest wskazany w:
- krótkotrwałym leczeniu zaburzeń snu związanych z nagłą zmianą strefy czasowej u osób dorosłych
- bezsenności z zaburzeniami zasypiania u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 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

*Dorośli z zaburzeniami snu związanymi z nagłą zmianą strefy czasowej*
Standardowa dawka to jedna tabletka o mocy 3 mg, przyjmowana przed snem czasu miejscowego, począwszy od przybycia do miejsca docelowego podróży, przez maksymalnie 4 dni. Jeśli standardowa dawka 3 mg nie łagodzi odpowiednio objawów, zamiast 3 mg można przyjąć jedną tabletkę o mocy 5 mg przed snem miejscowego czasu. Nie należy przyjmować tabletki o mocy 5 mg dodatkowo do tabletki o mocy 3 mg, ale w kolejnych dniach można zastosować większą dawkę. Maksymalna dawka dobowa wynosi 5 mg raz na dobę, a całkowity czas leczenia wynosi 4 dni.

W przypadku podróży obejmujących 5 lub więcej stref czasowych, zwłaszcza podczas podróży w kierunku wschodnim, dawkę należy przyjmować w porze snu obowiązującej w miejscu docelowym podróży.

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 melatoniny przed godziną 20:00 wieczorem ani po godzinie 4:00 rano.

*Dzieci i młodzież*
Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania melatoniny w leczeniu zaburzeń snu związanych ze zmianą stref czasowych u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

*Bezsenność z zaburzeniami zasypiania u dzieci i młodzieży z ADHD*
Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w leczeniu ADHD i (lub) zaburzeń snu u dzieci i młodzieży.

Dawkę melatoniny należy dostosować do najmniejszej skutecznej dawki. W celu ustalenia najmniejszej skutecznej dawki należy stosować inne produkty lecznicze o mniejszej mocy, wynoszącej 1-2 mg. Produkt leczniczy Spoklin można przyjmować, gdy lekarz ustalił, że najmniejsza skuteczna dawka wynosi 3 lub 5 mg, przyjmowana 30-60 minut przed snem. W przypadku innych dawek bardziej odpowiednie mogą być inne produkty lecznicze.

Maksymalna dawka dobowa wynosi 5 mg. Dawkę można dostosowywać indywidualnie do maksymalnej dawki 5 mg na dobę, niezależnie od wieku dziecka.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy czas.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące okresu leczenia trwającego do 3 miesięcy. Lekarz powinien oceniać efekt leczenia w regularnych odstępach czasu i rozważyć jego przerwanie w przypadku braku istotnego klinicznie efektu.

W trakcie trwającego leczenia, należy podejmować regularnie próby odstawienia produktu leczniczego, szczególnie gdy efekt leczenia jest niepewny.

Jeśli zaburzenia snu pojawiły się podczas leczenia produktami leczniczymi stosowanymi w ADHD, należy rozważyć dostosowanie dawki lub zmianę na inny produkt leczniczy.

*Dzieci w wieku poniżej 6 lat*
Nie zaleca się stosowania melatoniny u dzieci w wieku poniżej 6 lat z ADHD. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności melatoniny u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

*Szczególne grupy pacjentów*

*Osoby w podeszłym wieku*
Ponieważ farmakokinetyka egzogennej melatoniny (o natychmiastowym uwalnianiu) jest porównywalna u młodych dorosłych i osób w podeszłym wieku, nie podano szczegółowych zaleceń dotyczących dawkowania u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

*Zaburzenia czynności nerek*
Doświadczenie dotyczące stosowania melatoniny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas stosowania melatoniny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania melatoniny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

*Zaburzenia czynności wątroby*
Brak doświadczenia dotyczącego stosowania melatoniny 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 melatoniny u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania
Podanie doustne.
Tabletkę można rozkruszyć i wymieszać z zimną wodą bezpośrednio przed przyjęciem.

Pokarm może zwiększać stężenie melatoniny w osoczu (patrz punkt 5.2). Przyjmowanie melatoniny z posiłkami bogatymi w węglowodany może zaburzać kontrolę glikemii przez kilka godzin (patrz punkt 4.4). Zaleca się, aby nie spożywać pokarmu 2 godziny przed i 2 godziny po przyjęciu tabletek produktu leczniczego Spoklin.

## 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

Senność
Melatonina może powodować senność. Tabletki z melatoniną należy stosować ostrożnie, jeśli skutki senności mogą być związane z ryzykiem dla bezpieczeństwa pacjenta.

Choroby autoimmunologiczne
Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania melatoniny u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi. W pojedynczych zgłoszeniach opisywano zaostrzenie choroby autoimmunologicznej u pacjentów przyjmujących melatoninę. Dlatego nie zaleca się stosowania melatoniny u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi.

Padaczka
Zgłaszano, że melatonina zwiększa, zmniejsza lub nie ma wpływu na częstość napadów drgawkowych. Ze względu na brak pewności co do wpływu melatoniny na napady padaczkowe, należy zachować ostrożność podczas jej stosowaniu u osób z padaczką, z wieloma deficytami neurologicznymi lub przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą zwiększać częstość napadów.

Stężenie glukozy we krwi
Ograniczone dane wskazują, że melatonina przyjmowana w czasie zbliżonym do pory spożywania posiłków bogatych w węglowodany może zaburzać kontrolę glikemii na kilka godzin. Osoby ze znacznymi zaburzeniami tolerancji glukozy lub cukrzycą powinny przyjmować melatoninę co najmniej 2 godziny przed i co najmniej 2 godziny po posiłku.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek
Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności melatoniny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek jest ograniczone. Nie zaleca się stosowania melatoniny u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Choroby układu krążenia
Istnieją ograniczone dane wskazujące, że melatonina może wpływać na ciśnienie tętnicze krwi i częstość akcji serca w populacjach pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, przyjmujących jednocześnie leki przeciwnadciśnieniowe. Chociaż znaczenie kliniczne tego

spostrzeżenia pozostaje niepewne, zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów leczonych blokerami kanału wapniowego, zwłaszcza nifedypiną. Można rozważyć monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi.

Jednoczesne stosowanie leków przeciwzakrzepowych
Zaleca się ostrożność podczas stosowania melatoniny razem z lekami przeciwzakrzepowymi, zwłaszcza warfaryną, ponieważ melatonina może nasilać działanie tego leku, co prowadzi do zwiększonego ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.5). Zaleca się regularne monitorowanie pacjenta.

Długotrwałe stosowanie u dzieci i młodzieży
Dostępne są ograniczone dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania melatoniny u dzieci i młodzieży. Wpływ długotrwałego stosowania na homeostazę glukozy, proces dojrzewania i dojrzewanie płciowe jest obecnie nieznany.

W leczeniu bezsenności z zaburzeniami zasypiania u dzieci i młodzieży, melatoninę można podawać dopiero po wykluczeniu przez odpowiednie badania specjalistyczne innych, możliwych do leczenia przyczyn bezsenności z zaburzeniami zasypiania oraz gdy środki niefarmakologiczne okazały się niewystarczające.

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

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

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

Interakcje farmakokinetyczne

Melatonina jest metabolizowana głównie przez enzymy CYP1A. W związku z tym, możliwe są interakcje melatoniny z innymi substancjami czynnymi, które wpływają na enzymy CYP1A.

*Inhibitory CYP1A2*
Inhibitory CYP1A2 mogą znacznie zwiększać stężenie melatoniny w osoczu. Należy unikać jednoczesnego leczenia melatoniną i inhibitorem CYP1A2, fluwoksaminą (która jest również inhibitorem CYP2C19). Należy zachować ostrożność podczas stosowania melatoniny jednocześnie z inhibitorami CYP1A2, takimi jak cyprofloksacyna.

Należy zachować ostrożność u pacjentek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą, ponieważ stężenie melatoniny może zwiększać się w wyniku hamowania jej metabolizmu przez enzymy CYP1A1 i CYP1A2.

Należy spodziewać się zwiększenia stężenia melatoniny w osoczu w wyniku interakcji z umiarkowanie silnymi inhibitorami CYP1A2. Dlatego, zaleca się ostrożność u pacjentów przyjmujących 5- lub 8-metoksypsoralen (5- lub 8-MOP), cymetydynę lub kofeinę.

*Induktory CYP1A2*
Induktory CYP1A2 mogą zmniejszać stężenie melatoniny w osoczu.

Może być konieczne dostosowanie dawki melatoniny, jeśli jest ona podawana jednocześnie z następującymi induktorami CYP1A2: karbamazepiną, fenytoiną, ryfampicyną, omeprazolem lub u osób palących papierosy (o połowę mniejsza ekspozycja niż po 7 dniach powstrzymania się od palenia).

Interakcje farmakodynamiczne
Agoniści/antagoniści receptorów adrenergicznych, agoniści/antagoniści receptorów opioidowych, leki przeciwdepresyjne, inhibitory prostaglandyn, tryptofan i alkohol wpływają na endogenne wydzielanie melatoniny w szyszynce, ale nie wpływają na metabolizm melatoniny. Nie wiadomo, czy te interakcje mają znaczenie kliniczne.

*Alkohol*
Nie należy spożywać alkoholu jednocześnie z melatoniną, ponieważ może on zmniejszać działanie nasenne melatoniny. Alkohol może zaburzać sen i potencjalnie nasilać niektóre objawy zaburzeń snu związanych ze zmianą stref czasowych (np. ból głowy, poranne zmęczenie, zaburzenia koncentracji).

*Nifedypina*
Melatonina może zmniejszać hipotensyjne działanie nifedypiny. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania melatoniny. Może być konieczne dostosowanie dawki nifedypiny. Ponieważ nie wiadomo, czy jest to efekt klasy leków, należy zachować ostrożność podczas stosowania melatoniny w połączeniu z innymi antagonistami wapnia.

*Leki przeciwzakrzepowe*
W doniesieniach kazuistycznych zgłaszano, że jednoczesne stosowanie melatoniny i antagonistów witaminy K, takich jak warfaryna, może prowadzić do nasilenia działania przeciwzakrzepowego. Połączenie warfaryny z melatoniną może wymagać dostosowania dawki leku przeciwzakrzepowego i należy go unikać.

*Leki nasenne z grupy benzodiazepin*
Melatonina może nasilać właściwości uspokajające leków nasennych z grupy benzodiazepin, np. zolpidemu. Należy unikać jednoczesnego leczenia melatoniną.

*Tiorydazyna i imipramina*
W badaniach, melatoninę podawano jednocześnie z tiorydazyną i imipraminą, substancjami czynnymi wpływającymi na ośrodkowy układ nerwowy. W żadnym przypadku nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych. Jednakże, jednoczesne podawanie melatoniny powodowało zwiększone uczucia rozluźnienia i trudności z wykonywaniem zadań, w porównaniu z leczeniem samą imipraminą oraz zwiększone uczucie „zamroczenia” w porównaniu ze stosowaniem samej tiorydazyny.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak danych dotyczących stosowania melatoniny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na występowanie bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodkowy/płodu, poród i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Egzogenna melatonina łatwo przenika przez barierę ludzkiego łożyska. Mając na uwadze brak danych klinicznych, nie zaleca się leczenia melatoniną w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Karmienie piersią
Dane z badań na zwierzętach wskazują na przenikanie melatoniny z organizmu matki do płodu przez łożysko lub przenikanie do mleka. W mleku kobiet karmiących piersią również stwierdzono mierzalne stężenie endogennej melatoniny, a zatem egzogenna melatonina najprawdopodobniej również przenika do mleka ludzkiego. Dlatego, nie zaleca się stosowania melatoniny u kobiet karmiących piersią.

Płodność
Brak odpowiednich danych dotyczących wpływu melatoniny na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach są niewystarczające w odniesieniu do wpływu na płodność.

## 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 wiele godzin; dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania melatoniny, jeśli senność u pacjenta może stanowić zagrożenie dla bezpieczeństwa.

## 4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Melatonina, stosowana przez krótki czas, do trzech miesięcy, powoduje niewiele działań niepożądanych.

Wpływ długoterminowy nie został dostatecznie zbadany. Zgłaszane działania niepożądane melatoniny to głównie ból głowy, nudności i zmęczenie, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci.

Działania niepożądane u dorosłych wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i w obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania przedstawione zgodnie z następującą konwencją: 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); Bardzo rzadko (< 1/10 000); Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| **Klasyfikacja układów i narządów** | **Bardzo często** | **Często** | **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* | | | | Hipertriglicerydemia, hipokalcemia, hiponatremia | Hiperglikemia |
| *Zaburzenia psychiczne* | | | Drażliwość, nerwowość, niepokój, bezsenność, nietypowe sny, koszmary senne, lęk | Zmiany nastroju, agresja, pobudzenie, płaczliwość, objawy napięcia, dezorientacja, budzenie się wcześnie rano, zwiększone libido, nastrój depresyjny, depresja | |
| *Zaburzenia układu nerwowego* | | Ból głowy, senność | Migrena, letarg, nadpobudliwość psychoruchowa, zawroty głowy | Omdlenia, zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, stan marzeniowy, zespół niespokojnych nóg, niska jakość snu, parestezje | |

| **Klasyfikacja układów i narządów** | **Bardzo często** | **Często** | **Niezbyt często** | **Rzadko** | **Częstość nieznana** |
|---|---|---|---|---|---|
| *Zaburzenia oka* | | | | Zmniejszona ostrość widzenia, Niewyraźne widzenie, nasilone łzawienie | |
| *Zaburzenia ucha i błędnika* | | | | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego przy zmianie pozycji, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego | |
| *Zaburzenia serca* | | | | Dławica piersiowa, kołatanie serca | |
| *Zaburzenia naczyniowe* | | | Nadciśnienie tętnicze | Uderzenia gorąca | |
| *Zaburzenia żołądka i jelit* | | | Ból brzucha, ból w nadbrzuszu, niestrawność, 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, nietypowe odgłosy perystaltyki jelit, wzdęcia, nadmierne wydzielanie śliny, cuchnący oddech, Dolegliwości brzuszne, zaburzenia żołądkowe, zapalenie żołądka | |
| *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych* | | | Hiperbilirubi-nemia | | |
| *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* | | | Zapalenie skóry, nocne poty, świąd, wysypka, ogólny świąd, suchość skóry | Wyprysk, rumień, zapalenie skóry rąk, łuszczyca, uogólniona wysypka, wysypka ze świądem, zmiany chorobowe płytki paznokciowej | Obrzęk naczynioruchowy, obrzęk jamy ustnej, obrzęk języka |
| *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej* | | | Bóle kończyn | Zapalenie stawów, skurcze mięśni, bóle szyi, nocne skurcze | |
| *Zaburzenia nerek i dróg moczowych* | | | Cukromocz, białkomocz | Wielomocz, krwiomocz, oddawanie moczu w nocy | |
| *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi* | | | Objawy menopauzalne | Priapizm, zapalenie gruczołu krokowego | Mlekotok |
| *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania* | | | Astenia, ból w klatce piersiowej | Uczucie zmęczenia, bóle, pragnienie | |

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Częstość nieznana |
|---|---|---|---|---|---|
| *Badania diagnostyczne* | | | Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie masy ciała | Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, nieprawidłowe stężenie elektrolitów we krwi, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych | |

Dzieci i młodzież
U dzieci i młodzieży odnotowano niewielką częstość występowania ogólnie łagodnych działań niepożądanych. Liczba działań niepożądanych nie różniła się znacząco między grupą dzieci, które otrzymywały placebo, a grupą otrzymującą melatoninę. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były ból głowy, nadpobudliwość, zawroty głowy i ból brzucha. Nie obserwowano żadnych 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

Najczęściej zgłaszane objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania melatoniny podawanej doustnie to senność, ból głowy, zawroty głowy i nudności.

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

Należy spodziewać się, że klirens substancji czynnej wystąpi w ciągu 12 godzin od spożycia. Lekarz powinien ocenić, czy należy podjąć konwencjonalne środki postępowania w przypadku przedawkowania.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Melatonina jest hormonem produkowanym przez szyszynkę. Jest strukturalnie pokrewna serotoninie. Wydzielanie melatoniny zwiększa się wkrótce po zapadnięciu zmroku, a jej maksymalne stężenie występuję pomiędzy 2.00 a 4.00 rano i zmniejsza się w drugiej połowie nocy. Melatonina bierze

udział w regulacji rytmu dobowego i dostosowywaniu się organizmu do cyklu światła i ciemności. Melatonina ma również działanie uspokajające i zwiększa skłonność do snu.

Mechanizm działania
Uważa się, że działanie melatoniny na receptory MT1, MT2 i MT3 przyczynia się do jej właściwości nasennych, ponieważ te receptory (głównie MT1 i MT2) biorą udział w regulacji rytmu dobowego 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 zaburzeń snu związanych ze zmianą stref czasowych są zaburzenia snu oraz zmęczenie i znużenie w ciągu dnia, chociaż mogą również wystąpić łagodne zaburzenia poznawcze, drażliwość i zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Zaburzenia snu związane ze zmianą stref czasowych są cięższe, im więcej stref czasowych się przekracza oraz w przypadku lotów na wschód. Melatonina przyjmowana przed snem (od godziny 22:00 do północy) w miejscu docelowym po podróży, zmniejszała objawy zaburzeń snu związanych ze zmianą stref czasowych po locie samolotem przez pięć lub więcej stref czasowych. Korzyść jest prawdopodobnie większa, im więcej stref czasowych się przekracza, i mniejsza w przypadku lotów na zachód. Dawki dobowe melatoniny od 0,5 mg do 5 mg wykazują podobną skuteczność, z wyjątkiem tego, że po przyjęciu dawki 5 mg pacjenci zasypiają szybciej i śpią lepiej niż po dawce 0,5 mg.

Badania kliniczne wykazały, że w ocenie pacjentów melatonina zmniejsza ogólne objawy zaburzeń snu związanych ze zmianą stref czasowych oraz skraca czas trwania zaburzeń snu związanych ze zmianą stref czasowych. 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 melatoniny przed godziną 20:00 wieczorem ani po godzinie 04:00 rano.

Działania niepożądane, zgłaszane w badaniach dotyczących zaburzeń snu związanych ze zmianą stref czasowych z zastosowaniem dawek melatoniny od 0,5 do 8 mg, były zazwyczaj łagodne i często trudne do odróżnienia od objawów zaburzeń snu związanych ze zmianą stref czasowych.

Dzieci młodzież
Leczenie melatoniną oceniano w 4-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, przeprowadzonym na grupie 105 dzieci w wieku od 6 do 12 lat z ADHD i przewlekłą bezsennością z zaburzeniami zasypiania, które nie stosowały żadnych leków (van der Heijden KB i wsp. 2007). Uczestnicy badania otrzymywali melatoninę w postaci tabletek o szybkim uwalnianiu (3 mg u dzieci o masie ciała < 40 kg [n = 44]; lub 6 mg u dzieci masie ciała > 40 kg [n = 9]) lub placebo.

Średni czas zasypiania, obliczony za pomocą aktygrafii uległ skróceniu o 26,9 ± 47,8 minuty po podaniu melatoniny, podczas gdy w grupie placebo nastąpiło jego wydłużenie o 10,5 ± 37,4 minuty ($p < 0,0001$). U 48,8% dzieci, które otrzymywały melatoninę, zaobserwowano skróceniu czasu zasypiania o > 30 minut w porównaniu z 12,8% w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,001$). W grupie otrzymującej melatoninę odnotowano wydłużenie średniego, całkowitego czasu snu

o 19,8 ± 61,9 minuty, a w grupie z placebo skrócenie o 13,6 ± 50,6 minut (p = 0,01). W grupie otrzymującej melatoninę zaobserwowano skrócenie latencji snu (p = 0,001) i zwiększenie wydajności snu (p = 0,01) w porównaniu z placebo.

Nie stwierdzono istotnego wpływu na zachowanie, funkcje poznawcze i jakość życia.
Nie odnotowano przypadków przerwania leczenia ani wycofania się z badania z powodu działań niepożądanych.

Otwarte badanie (Checa-Ros A i wsp. 2023) przeprowadzone na grupie 27 dzieci w wieku od 7 do 15 lat wskazuje, że małe dawki (1 mg) mogą wydłużać czas snu u dzieci z ADHD leczonych lekami psychostymulującymi. Wydłużenie czasu trwania snu po miesiącu leczenia wynosiło ok. 20 minut (z 463 (49) minut do 485 (41) minut, p < 0,040). Stwierdzono nieistotną statystycznie poprawę w zakresie skrócenia czasu zasypiania, przebudzeń nocnych i wydajności snu. Bardzo często zgłaszano łagodne i przemijające uczucie dyskomfortu w żołądku oraz jadłowstręt psychiczny. Nie zgłoszono żadnych ciężkich działań niepożądanych.

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu (Weiss MD i wsp. 2006) u dzieci z ADHD przyjmujących metylofenidat lub dekstroamfetaminę, u których środki zapewniające higienę snu okazały się nieskuteczne, średnie skrócenie latencji snu na podstawie dzienniczka snu Somnolog (dokumentacja od rodziców, dotycząca czasu od położenia dziecka do łóżka do momentu zaśnięcia) w przypadku melatoniny (5 mg) wynosiło 46,4 minuty (SD 26,4), a w przypadku placebo 62,1 minut (SD 26,6). Testy t dla dwóch prób, porównujące średnią różnicę okresów pomiędzy latencjami oraz różnicę w wynikach naprzemiennego leczenia melatoniną i placebo, wykazały istotną statystycznie różnicę pomiędzy latencjami snu (p < 0,01) oraz istotny statystycznie efekt okresu (zdefiniowany jako różnica między okresami w dwóch sekwencjach leczenia naprzemiennego) (p < 0,05). W przypadku całkowitego snu nocnego, w trakcie leczenia melatoniną odnotowano więcej czasu snu (15 minut) (p < 0,01) w monitorowaniu Somnolog, podczas gdy analiza aktygraficzna nie wykazała istotnej różnicy między grupami leczenia. Obserwacja w badaniu otwartym nie wykazała istotnej poprawy w latencji snu; jednakże poprawa w całkowitym czasie snu o 23 minuty utrzymywała się (p < 0,01) w trakcie leczenia melatoniną.

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających melatoninę o natychmiastowym uwalnianiu, zwłaszcza u dzieci i młodzieży z ADHD.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu doustnym, wchłanianie melatoniny u osób dorosłych jest całkowite. Bezwzględna dostępność biologiczna melatoniny wynosi średnio 15% podanej dawki. Obserwuje się znaczny efekt pierwszego przejścia, z szacowanym metabolizmem pierwszego przejścia na poziomie 80-90%. $T_{max}$ występuje zwykle po około 50 minutach (zwykły zakres od 15 do 90 minut) po podaniu.

Maksymalne stężenie i ekspozycja na melatoninę po doustnym podaniu tabletek zwiększa się proporcjonalnie do dawki w zakresie od 0,1 mg do 5 mg.

Dane dotyczące wpływu przyjmowania pokarmu w czasie zażywania melatoniny, niedługo przed lub po, są ograniczone, jednakże sugerują one że jednoczesne spożycie pokarmu może zwiększyć wchłanianie niemal 2-krotnie. Wydaje się, że pokarm ma nieznaczny wpływ na $t_{max}$ melatoniny o natychmiastowym uwalnianiu. Nie przewiduje się, by miało to wpływ na skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Spoklin, niemniej jednak zaleca się, aby nie spożywać pokarmów na około 2 godziny przed i 2 godziny po przyjęciu melatoniny.

Dystrybucja
*In vitro*, melatonina wiąże się z białkami osocza w około 60%. Objętość dystrybucji w końcowej fazie eliminacji jest proporcjonalna do masy ciała i wynosi średnio nieco ponad 1 L/kg mc.
Melatonina wiąże się głównie z albuminami, ale także z alfa-1-kwaśną glikoproteiną; wiązanie z innymi białkami osocza jest ograniczone. Melatonina podlega szybkiej dystrybucji z osocza do większości tkanek i narządów oraz łatwo przekracza barierę krew-mózg.

Metabolizm
Melatonina jest eliminowana głównie przez hydroksylację do 6-hydroksymelatoniny w wątrobie, głównie za pośrednictwem CYP1A2 (w mniejszym stopniu przez CYP1A1). Ilościowo mniej istotna jest O-demetylacja do N-acetylo-5-hydroksytryptaminy, w której pośredniczy CYP2C19. Metabolity melatoniny są eliminowane głównie z moczem, ~ 90% jako koniugaty siarczanu i glukuronidu 6-hydroksymelatoniny. Mniej niż 1% dawki melatoniny jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem.

Eliminacja i kumulacja
Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza ($t_{1/2}$) wynosi około 45 minut (normalny zakres około 30-60 minut) u zdrowych dorosłych.
Średnio, okres półtrwania jest porównywalny lub nieznacznie krótszy u dzieci w porównaniu z osobami dorosłymi. Podawanie raz na dobę oraz krótki okres półtrwania, oznacza, że kumulacja melatoniny podczas regularnego leczenia jest minimalna.

Szczególne grupy pacjentów

*Osoby w podeszłym wieku*
Metabolizm melatoniny zmniejsza się wraz z wiekiem. Stężenie endogennej melatoniny w osoczu w nocy jest niższe u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi dorosłymi. Ograniczone dane dotyczące $t_{max}$, $C_{max}$, okresu półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$), oraz AUC w osoczu/surowicy krwi po przyjęciu melatoniny o natychmiastowym uwalnianiu, ogólnie nie wskazują na znaczące różnice między młodymi dorosłymi a osobami w podeszłym wieku, chociaż zakres wartości (zmienność międzyosobnicza) dla każdego z parametrów (szczególnie $t_{max}$ i AUC) wydaje się być większy u osób w podeszłym wieku.

*Zaburzenia czynności wątroby*
Ograniczone dane wskazują, że stężenie endogennej melatoniny we krwi w ciągu dnia jest znacznie zwiększone u pacjentów z marskością wątroby, prawdopodobnie z powodu zmniejszonego klirensu (metabolizmu) melatoniny. W małym badaniu, $t_{1/2}$ egzogennej melatoniny w surowicy krwi u pacjentów z marskością był dwukrotnie dłuższy niż u osób z grupy kontrolnej. Ponieważ wątroba jest głównym miejscem metabolizmu melatoniny, można oczekiwać, że zaburzenie czynności wątroby spowoduje zwiększoną ekspozycję na egzogenną melatoninę.

*Zaburzenie czynności nerek*
Opublikowane dane wskazują, po wielokrotnym podawaniu u pacjentów poddawanych stabilnej hemodializie melatonina nie kumulowała się. Ponieważ melatonina jest wydalana głównie w postaci metabolitów z moczem, można oczekiwać, że stężenie metabolitów melatoniny w surowicy/osoczu zwiększy się u pacjentów z bardziej nasilonymi zaburzeniami czynności nerek.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym, mutagenności, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Działania obserwowano jedynie przy ekspozycjach uznanych za wystarczająco przekraczające maksymalną ekspozycję u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie w zastosowaniu klinicznym.

Po dootrzewnowym podaniu pojedynczej, dużej dawki melatoniny ciężarnym myszom, masa i długość ciała płodu wykazywały tendencję do zmniejszania się, prawdopodobnie na skutek działania toksycznego u samic. U samców i samic potomstwa szczurów i wiewiórek ziemnych wystąpiło opóźnienie dojrzewania płciowego po ekspozycji na melatoninę w okresie ciąży i po porodzie. Dane te wskazują, że melatonina przenika przez łożysko oraz do mleka, oraz że może wpływać na ontogenezę i aktywację osi podwzgórze-przysadka-gonady. Ponieważ szczur i wiewiórka ziemna są zwierzętami rozmnażającymi się sezonowo, znaczenie tych odkryć dla ludzi jest niepewne.
Nie ma badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania u młodych zwierząt.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa

### 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.

Blister: Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Butelka z HDPE: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Spoklin 3 mg i 5 mg jest dostępny w blistrach z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium, zawierających 10, 20 (tylko tabletki 3 mg), 30, 50, 60 i 100 tabletek w pudełkach tekturowych oraz 100 tabletek w butelkach z HDPE z zakrętką.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

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

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo
Finlandia

## 8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Spoklin, 3 mg: Pozwolenie nr: 29470
Spoklin, 5 mg: Pozwolenie nr: 29471

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.06.2026

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

17.09.2026