

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Melatan 3 mg tabletter

Melatan 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

3 mg tablett: En tablett innehåller 3 mg melatonin.

5 mg tablett: En tablett innehåller 5 mg melatonin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

3 mg tablett: vit, rund, konvex tablett med märkning "7", diameter 7 mm.

5 mg tablett: vit, kapselformad tablett med brytskåra på ena sidan, dimensioner 10 mm x 5 mm. Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Melatan är avsett för:

- Korttidsbehandling av jetlag hos vuxna. Läkemedlet rekommenderas för vuxna som flyger över minst 5 tidszoner, i synnerhet österut, och särskilt om de har upplevt symtom på jetlag under tidigare resor. Vid behov kan det också användas av resenärer som passerar 2–4 tidszoner.
- Insomni hos barn och ungdomar 6–17 år med ADHD där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Biotillgängligheten skiljer sig mellan individer varför doseringen ska individualiseras. Lägsta effektiva dos bör eftersträvas.

Jet lag:

Den rekommenderade dosen är en tablett på 3–5 mg per dag vid läggdags lokal tid vid resa över minst 5 tidszoner, i synnerhet när man reser österut. Vid behov kan det också användas av resenärer som passerar 2–4 tidszoner. Melatonin ska användas för Jet-lag i högst 4 dagar.

Pediatrisk population

Barn < 6 år: Melatan rekommenderas inte till barn under 6 år.

Insomni hos barn och ungdomar 6–17 år med ADHD:

Melatonin ska titreras upp till den lägsta effektiva dosen som tas 30–60 minuter före sänggåendet. Melatan är endast lämpligt när den lägsta effektiva dosen har fastställts till 3 mg eller 5 mg genom att använda andra produkter med lägre styrka.

Maximal dos: 5 mg.

Det finns en begränsad mängd data för upp till 3 års behandling. Efter minst 3 månaders behandling ska läkaren utvärdera behandlingseffekten och överväga att avbryta behandlingen om ingen kliniskt relevant behandlingseffekt ses. Patienten ska följas upp regelbundet (minst var sjätte månad) för att kontrollera att melatoninbehandlingen fortfarande är den mest lämpliga behandlingen. Under pågående behandling, särskilt om behandlingseffekten är osäker, bör utsättningsförsök göras regelbundet, t.ex. en gång per år.

Om sömnstörningen har tillkommit under behandling med ADHD-läkemedel, bör dosjustering eller preparatbyte av detta läkemedel övervägas.

Särskilda populationer:

Äldre

Eftersom farmakokinetiken hos exogent melatonin (med omedelbar frisättning) i allmänhet är jämförbar hos unga vuxna och äldre, ges inga särskilda doseringsrekommendationer för äldre personer (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Det finns endast begränsad erfarenhet av användning av melatonin hos patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet bör iaktas när melatonin administreras till patienter med nedsatt njurfunktion. Melatan rekommenderas inte till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det finns ingen erfarenhet av användning av melatonin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Begränsade data tyder på att plasmaclearance av melatonin är märkbart nedsatt hos patienter med levercirros. Melatan rekommenderas inte till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

Oral användning. Tabletterna ska sväljas med ett glas vatten. Intag av melatonin med kolhydratrika måltider kan försämra blodglukoskontrollen i flera timmar. Det rekommenderas att man inte ska äta 2 timmar före eller 2 timmar efter intag av melatonin (se avsnitt 4.4 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Tidpunkten för intagandet av melatonin är viktig. Melatan bör användas enligt anvisningarna.

Försiktighet bör iakttagas vid användning hos personer med epilepsi, då melatonin har rapporterats såväl kunna öka som minska anfallsfrekvensen.

Dåsighet

Melatonin kan orsaka dåsighet. Läkemedlet ska därför användas med försiktighet om det är sannolikt att effekterna av dåsighet medför säkerhetsrisker.

Autoimmuna sjukdomar

Kliniska data för användning av melatonin hos personer med autoimmuna sjukdomar saknas. Därför rekommenderas Melatan inte till patienter med autoimmuna sjukdomar.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Det finns endast begränsad erfarenhet angående säkerhet och effektivitet av användning av melatonin hos patienter med nedsatt lever eller njurfunktion. Melatan rekommenderas inte till patienter med nedsatt leverfunktion eller kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Diabetes

Begränsade data tyder på att melatonin som intas i nära anslutning till kolhydratrika måltider kan försämra blodglukoskontrollen under flera timmar. Melatonin ska tas minst 2 timmar före och minst 2 timmar efter en måltid, helst minst 3 timmar efter en måltid hos personer med signifikant nedsatt glukostolerans eller diabetes.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner har endast studerats hos vuxna.

Farmakokinetiska interaktioner

- Melatonin har observerats inducera CYP3A *in vitro* i supratherapeutiska koncentrationer. Den kliniska relevansen av detta fynd är inte känd. Om induktion uppträder kan det orsaka sänkta plasmakoncentrationer av samtidigt administrerade läkemedel.
- Melatonin inducerar inte CYP1A-enzym *in vitro* i supratherapeutiska koncentrationer. Det är därför inte sannolikt att eventuella interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser till följd av melatonins effekt på CYP1A-enzym skulle vara betydelsefulla.
- Metabolismen av melatonin medieras främst av CYP1A-enzym. Interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser till följd av deras effekt på CYP1A-enzym är därför möjliga.
- Försiktighet ska iaktas för patienter som behandlas med fluvoxamin, vilket ökar melatoninhalterna (17-faldigt högre AUC och 12-faldigt högre C_{max} i serum) genom att hämma metabolismen av melatonin via levercytokrom P450 (CYP)-isoenzymerna CYP1A2 och CYP2C19. Kombinationen bör undvikas.
- Försiktighet ska iaktas för patienter som behandlas med 5- eller 8-metoxipsoralen (5- och 8-MOP), vilket ökar melatoninhalterna genom att hämma metabolismen av melatonin.
- Cigarrettrökning kan sänka melatoninhalterna genom en induktion av CYP1A2.
- Försiktighet ska iaktas för patienter som behandlas med östrogener (t.ex. preventivmedel eller hormonell substitutionsbehandling), vilka ökar melatoninhalterna genom att hämma metabolismen av melatonin med CYP1A1 och CYP1A2.
- CYP1A2-hämmare, såsom kinoloner, kan orsaka en ökad melatoninexponering.
- CYP1A2-inducerare, såsom karbamazepin och rifampicin, kan ge upphov till reducerade plasmakoncentrationer av melatonin.
- Det finns omfattande data i litteraturen avseende effekten på den endogena melatoninutsöndringen från adrenerga agonister/antagonister, opiatagonister/antagonister, antidepressiva läkemedel, prostaglandinhämmare, bensodiazepiner, tryptofan och alkohol. Huruvida dessa aktiva substanser påverkar Melatans dynamiska eller kinetiska effekter eller omvänt har inte studerats.
- Intag av mat kan påverka melatoninkoncentrationen i plasma (i synnerhet C_{max}) (se avsnitt 4.2 and 5.2).

Farmakodynamiska interaktioner

- Alkohol bör inte intas tillsammans med melatonin, eftersom det försämrar melatonins effekt på sömnen.
- Melatonin kan förstärka de sederande egenskaperna hos hypnotika av bensodiazepin- och icke-bensodiazepintyp, såsom zaleplon, zolpidem och zopiklon. I en klinisk studie förelåg klara bevis för en transitorisk farmakodynamisk interaktion mellan melatonin och zolpidem en timme efter den samtida doseringen. Samtidig administrering ledde till en ökad nedsättning av uppmärksamhet, minne och koordination jämfört med enbart zolpidem.
- Melatonin har i studier administrerats samtidigt med tioridazin och imipramin, som är aktiva substanser som påverkar centrala nervsystemet. Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner iaktogs i någotdera fallet. Samtidig administrering av melatonin ledde dock till en ökad känsla av lugn och ökade svårigheter att utföra uppgifter jämfört med enbart imipramin, och till en ökad känsla av "dimmighet" jämfört med enbart tioridazin.
- Samtidig användning av melatonin och warfarin kan leda till ökad antikoagulation - INR bör mätas om de används samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns liten eller ingen information om användningen av melatonin hos gravida kvinnor. Exogent melatonin passerar lätt människans placenta. Djurstudier är otillräckliga med avseende på reproduktionstoxicitet. Melatan rekommenderas inte under graviditet eller hos fertila kvinnor som inte använder preventivmedel (se avsnitt 5.3).

Amning

Det finns otillräcklig information om utsöndring av melatonin i bröstmjölken hos människa. Risken för barn som ammas kan inte uteslutas. Melatan bör inte användas vid amning.

Fertilitet

Det finns mycket begränsade kliniska data vad gäller melatonins effekter på fertilitet. Djurstudier har visat en effekt på spermatogenes vid doser som är högre och varar längre än doser som används hos människa (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Melatan har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Melatan kan ge upphov till dåsighet och vakenhet kan försämrats i flera timmar; därför ska produkten användas med försiktighet om det är sannolikt att effekterna av dåsighet medför säkerhetsrisker.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier som utvärderar melatonin har väldigt få biverkningar rapporterats. Överlag saknas tillräckliga data för att beräkna förekomsten och frekvensen av biverkningar vid korttidsanvändning av melatonin.

Eventuella biverkningar är huvudvärk, illamående, aptitlöshet, yrsel, sömnighet under dagen och desorientering hos både vuxna och barn.

När det används för olika sömnstörningar har melatonin rapporterats orsaka olika biverkningar. Alla biverkningar är mindre vanliga eller sällsynta, eller frekvensen är inte känd.

Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna med minskande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$ till $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10000$), inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklass	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Herpes zoster	
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni, trombocytopeni	
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktion
Metabolism och nutrition		Hypertriglyceridemi, hypokalcemi, hyponatremi	

Psykiska störningar	Irritabilitet, nervositet, rastlöshet, insomni, onormala drömmar, mardrömmar, ångest	Förändrad sinnesstämning, aggressivitet, agitation, gråtmildhet, stressymtom, desorientering, tidigt uppvaknande på morgonen, ökad libido, nedstämdhet, depression	
Centrala och perifera nervsystemet	Migrän, huvudvärk, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, yrsel, somnolens	Synkopé, minnesnedsättning, uppmärksamhetsstörning, drömmande tillstånd, rastlösa ben-syndrom, dålig sömnkvalitet, parestesi	
Ögon		Försämrad synskärpa, dimsyn, ökat tårflöde	
Öron och balansorgan		Lägesyrsel, yrsel	
Hjärtat		Angina pectoris, hjärtklappning	
Blodkärll	Högt blodtryck	Värmevallningar	
Magtarmkanalen	Buksmärta, dyspepsi, sår i munnen, muntorrhet, illamående	Gastroesofageal reflux-sjukdom, mag-tarmbesvär, blåsor i munnens slemhinna, sår i tungan, magtarmsjukdom, kräkning, onormala tarmljud, väderspänning, ökad salivutsöndring, dålig andedräkt, obehag i bukområdet, magbesvär, inflammation i magslemhinnan	
Lever och gallvägar	Hyperbilirubinemi		
Hud och subkutan vävnad	Dermatit, nattliga svettningar, klåda, hudutslag, allmän klåda, torr hud	Eksem, hudrodnad, dermatit på händerna, psoriasis, generaliserat utslag, kliande utslag, nagelrubbning	Angioödem, svullnad i mun, svullnad i tunga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Smärta i armar och ben	Ledinflammation, muskelkramp, nacksmärta, nattliga kramp	
Njurar och urinvägar	Glykosuri, proteinuri	Polyuri, hematuri, nokturi	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Menopausala symtom	Priapism, prostatit	Galaktorré

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni, bröstsmärta	Trötthet, smärta, törst	
Undersökningar	Avvikande resultat vid undersökning som mäter leverfunktion, viktökning	Förhöjda leverenzymvärden, avvikande blodelektrolyter, avvikande resultat vid laboratorieundersökningar	

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Administrering av dygnsdoser på upp till 300 mg melatonin utan några kliniskt signifikanta biverkningar har rapporterats i litteraturen.

Vid eventuell överdosering kan dåsigheit förväntas. Clearance av den aktiva substansen kan förväntas inom 12 timmar efter intag. Ingen speciell behandling krävs.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Sömnmedel och lugnande medel, melatoninreceptoragonister, ATC-kod: N05CH01

Melatonin är ett naturligt förekommande hormon som produceras av epifysen och som är strukturellt besläktat med serotonin. Fysiologiskt stiger melatoninsekretionen strax efter mörkets inbrott, når sin topp mellan klockan 02 och 04 på morgonen och avtar under den senare halvan av natten. Melatonin är förknippat med kontroll av dygnsrytmen och anpassningen till ljus-mörkercykeln. Det är också förenat med en sövande effekt och en ökad benägenhet till sömn.

Verkningsmekanism

Melatoninets aktivitet på MT1-, MT2- och MT3-receptorer tros bidra till dess sömnbefrämjande egenskaper, eftersom dessa receptorer (speciellt MT1 och MT2) är inblandade i regleringen av cirkadiana rytmer och sömn.

Rational för användning

Melatonin lindrar symtom på jetlag när det används enligt instruktioner.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av peroralt intaget melatonin är fullständig hos vuxna.

Biotillgängligheten är i storleksordningen 15 %. Det finns en avsevärd förstapassageeffekt, med en uppskattad förstapassagemetabolism på 80–90 %. T_{max} infaller vanligen ca 50 minuter (normal variation: 15 till 90 minuter) efter administrering.

Data gällande effekt av intag av mat vid eller nära tidpunkten för intag av melatonin är begränsade. När det gäller melatonin med omedelbar frisättning tycks intag av föda ha försumbar effekt för $T_{\max}$ men öka märkbart variationen i $C_{\max}$. Det senare förväntas inte påverka effektiviteten eller säkerheten av Melatan, med det rekommenderas att man inte ska äta ca 2 timmar före eller 2 timmar efter intag av melatonin.

Distribution

Plasmaproteinbindningen av melatonin *in vitro* är cirka 60 %.

Metabolism

Eliminering sker främst via metabolism i levern. Experimentella data tyder på att isoenzymerna CYP1A1, CYP1A2 och möjligen CYP2C19 i cytokrom P450-systemet är huvudkatalysatorerna i metabolismen av melatonin. Den huvudsakliga metaboliten är inaktivt 6-sulfatoxymelatonin.

Eliminering

Metaboliterna utsöndras via njurarna, 80 % som 6-sulfatoxy-melatonin.

Halveringstiden för eliminering ($t_{1/2}$) är ca 45 minuter.

Det finns stora skillnader mellan individer vad gäller farmakokinetik av melatonin.

Linjäritet

Kinetiken för oralt melatonin är linjär inom området 0,1–8 mg.

Kön

Begränsade data tyder på att $C_{\max}$ och AUC efter intag av melatonin med omedelbar frisättning kan vara högre (potentiellt ca dubbelt högre) hos kvinnor jämfört med män, men också att skillnaden mellan könen är mindre än variationen mellan individer av samma kön, i synnerhet kvinnor, hos vilka $C_{\max}$ tycks vara flerfaldigt högre. Plasmahalveringstiden tycks inte skilja sig märkbart mellan män och kvinnor.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Melatoninmetabolismen sjunker med åldern. Plasmakoncentrationen av endogent melatonin nattetid är lägre hos äldre jämfört med unga vuxna. Begränsade data gällande plasma/serum $T_{\max}$, $C_{\max}$, halveringstid för eliminering ($T_{1/2}$) och AUC efter intag av melatonin med omedelbar frisättning visar i allmänhet inga märkbara skillnader mellan yngre vuxna och äldre personer, även om variationen i värden (interindividuell variabilitet) för varje parameter (i synnerhet $T_{\max}$ och AUC) tenderar att vara större hos äldre.

Nedsatt njurfunktion

Publicerade data tyder på att det inte sker någon ackumulering av melatonin efter upprepad dosering hos patienter med stabil hemodialysbehandling. Eftersom melatonin främst utsöndras som metaboliter via urinen kan serum/plasmahalter av melatoninmetaboliter förväntas öka hos patienter med mer avancerad njursjukdom.

Nedsatt leverfunktion

Begränsade data tyder på att endogen koncentration av melatonin i serum/plasma under dagtid är märkbart förhöjd hos patienter med levercirros, antagligen p.g.a. ett minskat clearance av melatonin; i en studie var serum $T_{1/2}$ hos patienter med levercirros två gånger högre än hos kontroller. Eftersom melatonin främst metaboliseras i levern kan nedsatt leverfunktion förväntas leda till ökad exponering för exogent melatonin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visar inga särskilda risker för människa baserat på studier som gäller toxicitet vid engångsdosering, toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet, karcinogen potential samt reproduktiv toxicitet och utvecklingstoxicitet.

Djurstudier har visat en effekt på spermatogenes vid doser som är högre och varar längre än doser som används hos människa. Den kliniska relevansen av detta är inte känd. Effekter i non-kliniska studier observerades dessutom endast efter exponering som anses märkbart högre än de maximala nivåerna som människor utsätts för.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalciumvätefosfatdihydrat
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Pregelatiniserad stärkelse

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 mg: 3 år
5 mg: 4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10, 30, 50 och 100 tabletter i blisterförpackningar (PVC/Al).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Evolan Pharma AB
PO Box 120
182 12 Danderyd

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

3 mg: 57564
5 mg: 57565

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2019-07-19
Datum för förnyat godkännande: 2024-05-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-05-20