

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Melatonin AGB Pharma 0,5 mg tabletter
Melatonin AGB Pharma 1 mg tabletter
Melatonin AGB Pharma 2 mg tabletter
Melatonin AGB Pharma 3 mg tabletter
Melatonin AGB Pharma 4 mg tabletter
Melatonin AGB Pharma 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg eller 5 mg melatonin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Samtliga styrkor: Vita till nästan vita, runda, bikonvexa tabletter, diameter 8 mm.

Melatonin AGB Pharma 0,5 mg: märkt 0.5 på ena sidan

Melatonin AGB Pharma 1 mg: märkt 1 på ena sidan

Melatonin AGB Pharma 2 mg: märkt 2 på ena sidan

Melatonin AGB Pharma 3 mg: märkt 3 på ena sidan

Melatonin AGB Pharma 4 mg: märkt 4 på ena sidan

Melatonin AGB Pharma 5 mg: märkt 5 på ena sidan

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Melatonin AGB Pharma är indicerat för:

- Korttidsbehandling av jetlag hos vuxna (se avsnitt 5.1).
- Insomni hos barn och ungdomar 6-17 år med ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Jetlag hos vuxna

Standarddosen av Melatonin AGB Pharma är 3 mg dagligen i högst 5 dagar. Den dagliga dosen melatonin, i intervallet 0,5 mg till 5 mg, kan ökas gradvis till 5 mg under högst 5 dagar, om inte standarddosen lindrar symtomen tillräckligt. Den dos som lindrar symtomen tillräckligt bör tas under kortast möjliga tid.

Den första dosen ska tas vid tiden för sänggående på destinationen (lokal tid).

Eftersom intag av melatonin vid fel tidpunkt kan resultera i utebliven effekt eller orsaka biverkning vid återställning av jetlag, ska Melatonin AGB Pharma tabletter inte tas före kl. 20.00 eller efter kl. 04.00 destinationstid.

Eftersom alkohol kan försämra sömnen och potentiellt förvärra vissa symtom på jetlag (t.ex. huvudvärk, morgontrötthet och koncentrationssvårigheter) rekommenderas inte alkoholförtäring i samband med användning av Melatonin AGB Pharma tabletter (se avsnitt 4.5).

Melatonin AGB Pharma får tas högst 16 behandlingsperioder per år.

Sömnlöshet hos barn och ungdomar med ADHD

Behandlingen ska initieras av läkare med erfarenhet av ADHD och/eller behandling av sömnstörningar hos barn. Vid behandling av sömnlöshet hos barn och ungdomar ska melatonin endast administreras efter att andra orsaker till sömnlöshet har uteslutits genom lämpliga undersökningar utförda av specialist samt att icke-farmakologiska åtgärder varit otillräckliga.

Rekommenderad startdos av Melatonin AGB Pharma, oberoende av ålder, är 0,5-2 mg en gång dagligen 30-60 minuter före sänggåendet.

Dosen melatonin kan ökas gradvis varje vecka tills önskad effekt uppnåts. Lägsta effektiva dos bör eftersträvas. Den maximala dosen bör inte överstiga 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 övervakas regelbundet (minst var 6:e månad) för att kontrollera att Melatonin AGB Pharma fortfarande är den lämpligaste behandlingen. Under pågående behandling, särskilt om behandlingseffekten är osäker, bör utsättningsförsök göras regelbundet, till exempel en gång om året.

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

Särskilda populationer

Äldre

Eftersom farmakokinetiken för melatonin (omedelbar frisättning) i allmänhet är jämförbar hos unga vuxna och måttligt äldre vuxna ges inga specifika doseringsrekommendationer för äldre personer (se avsnitt 4.4 och 5.2). Försiktighet bör iaktas vid behandling av väsentligt äldre patienter och individuell dosering rekommenderas.

Nedsatt njurfunktion

Det finns endast begränsad erfarenhet av användning av melatonin hos patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas om melatonin administreras till patienter med nedsatt njurfunktion. Melatonin rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Begränsade data indikerar att plasmaclearance av melatonin är signifikant reducerad hos patienter med levercirros. Melatonin AGB Pharma rekommenderas inte till patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt glukostolerans

Intag av melatonin med kolhydratrika måltider kan försämra blodglukoskontrollen i flera timmar (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för melatonin för användning för jet lag för barn under 18 år har inte fastställts.
Säkerhet och effekt för melatonin för barn med ADHD i åldern 0-6 år har inte fastställts.

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletten kan krossas i direkt anslutning till administreringstillfället och tillföras uppslammad i vatten.

Matintag kan öka plasmakoncentrationen av melatonin. Rekommendationen är att mat inte ska konsumeras 2 timmar före eller 2 timmar efter intag av Melatonin AGB Pharma (se avsnitt 5.2). Intag av melatonin med kolhydratrika måltider kan försämra blodglukoskontrollen i flera timmar (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Äldre

Exponeringsnivån av melatonin efter oral administrering till unga och måttligt äldre vuxna är jämförbar. Det är oklart om väsentligt äldre personer är särskilt känsliga för exogent melatonin. Försiktighet bör därför iakttas vid behandling av denna ålderskategori och individuell dosering rekommenderas.

Immunologiska sjukdomar

I enstaka fallrapporter beskrivs försämring av autoimmun sjukdom hos patienter som tar melatonin. Data för användning av melatonin på patienter med autoimmuna sjukdomar saknas. Melatonintabletter rekommenderas inte till patienter med autoimmuna sjukdomar.

Epilepsi

Melatonin har rapporterats att både öka, minska och att inte ha någon effekt på anfallsfrekvens. På grund av osäkerheten av effekten av melatonin på epileptiska anfall bör viss försiktighet iakttas vid användning hos personer med epilepsi.

Nedsatt glukostolerans/diabetes

Begränsade data tyder på att melatonin som intas i nära anslutning till kolhydratrika måltider kan försämra blodglukoskontrollen under flera timmar. Melatonintabletter 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.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Melatonin metaboliseras huvudsakligen via CYP1A-enzym. Interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser som påverkar CYP1A-enzym är därför möjliga.

CYP1A2 hämmare

Samtidig behandling med melatonin och CYP1A2 hämmaren fluvoxamin (även hämmare av CYP2C19) ökar melatoninexponeringen 17 gånger. Kombinationen bör undvikas.

Försiktighet bör iakttas vid samtidig behandling med melatonin och följande CYP1A2 hämmare: ciprofloxacin, norfloxacin och verapamil.

Östrogen behandling: Östrogen ökar melatoninkoncentrationen genom att hämma dess metabolism, främst genom att hämma CYP1A2. Samtidig användning av antikonceptionsmedel innehållande etinylestradiol och gestagen ökar plasmakoncentrationen av melatonin 4-5 gånger. Dosen av melatonin kan behöva sänkas.

Genom interaktion med måttligt uttalade hämmare av CYP1A2 förväntas en ökning i plasmakoncentrationen av melatonin. Försiktighet bör därför iakttas hos patienter som tar 5- eller 8-metoxypsoralen (5- eller 8-MOP), cimetidin eller koffein.

CYP1A2 hämmare (t.ex. kinoloner) kan öka den systemiska melatoninkoncentrationen.

CYP1A2 inducerare

CYP1A2 inducerare kan minska plasmakoncentrationen av melatonin.

Dosanpassning av melatonin kan behövas vid samtidig behandling med följande CYP1A2 inducerare: karbamazepin, fenytoin, rifampicin, omeprazol och vid cigarettökning (halverad exponering jämfört med efter 7 dagars avhållsamhet från rökning).

Farmakodynamiska interaktioner

Adrenerga agonister/antagonister, opiatagonister/antagonister, antidepressiva läkemedel, prostaglandininhibitorer, tryptofan och alkohol påverkar den endogena sekretionen av melatonin i epifysen men påverkar ej melatoninets metabolism. Det är inte känt om dessa interaktioner har klinisk betydelse.

Alkohol

Alkohol bör ej intas tillsammans med melatonin eftersom denna kombination kan minska melatoninets effekt på sömnen (se avsnitt 4.2).

Nifedepin

Melatonin kan minska den hypotensiva effekten av nifedepin. Försiktighet måste iakttas vid samtidig behandling med melatonin och dosanpassning av nifedipin kan behövas. Eftersom det inte är känt om detta är en klasseffekt bör försiktighet också iakttas vid kombination av melatonin och andra kalciumantagonister.

Warfarin

I fallrapporter har rapporterats att samtidig användning av melatonin och vitamin K-antagonister som warfarin kan medföra antingen ökade eller minskade protrombinnivåer och en studie har visat minskade nivåer av faktor VIII:C och fibrinogen. Kombinationen av warfarin eller andra vitamin K-antagonister med melatonin kan kräva dosanpassning av de antikoagulatoriska läkemedlen och bör undvikas.

Benzodiazepinbesläktade hypnotika

Melatonin kan förstärka de sederande egenskaperna hos benzodiazepinbesläktade hypnotika, t.ex. zolpidem. Samtidig behandling med melatonin bör undvikas.

NSAIDs

Prostaglandinsynteshämmare (NSAID) såsom acetylsalicylsyra och ibuprofen som intages på kvällen kan hämma de endogena melatoninnivåerna. Om möjligt bör administrering av NSAID undvikas på kvällen.

Betablockerare

Betablockerare kan hämma frisättningen av endogent melatonin och bör därför administreras på morgonen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av melatonin av gravida kvinnor. Djurstudier avseende reproduktionstoxikologi är otillräckliga (se avsnitt 5.3). Exogent melatonin passerar lätt genom human placenta. Med hänsyn till bristen på kliniska data rekommenderas ej behandling med Melatonin AGB Pharma under graviditet eller till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Amning

Endogent melatonin utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat utsöndring av melatonin/metaboliter i mjölk (se avsnitt 5.3).

En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Melatonin AGB Pharma rekommenderas därför inte till kvinnor som ammar.

Fertilitet

Höga doser av melatonin minskar fertiliteten hos försöksdjur av han- och honkön. Betydelsen av dessa data för fertilitet hos människa är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Melatonin har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Melatonin kan ge upphov till dåsighet och ska därför användas med försiktighet om det är sannolikt att dåsigheten kan vara förenad med en säkerhetsrisk.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Dåsighet/sömnighet, huvudvärk och yrsel/desorientering är de vanligast rapporterade biverkningarna vid kortvarigt intag av melatonin för att behandla jetlag och primär insomni. Dåsighet, huvudvärk, yrsel och illamående är också de biverkningar som rapporterats mest frekvent när friska personer och patienter har intagit typiska kliniska doser av melatonin under perioder på flera dagar till flera veckor.

Tabell över biverkningar

Biverkningar hos vuxna sammanställda enligt MedDRA-klassificering av organsystem presenteras inom varje frekvensområde enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organ-systemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer				Herpes zoster	
Blodet och lymfsystemet				Leukopeni, trombocytopeni	
Immun-systemet					Överkänslighetsreaktion

Organ-systemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Metabolism och nutrition				Hypertriglyceridemi, hypokalcemi, hyponatremi	Hyperglykemi
Psykiska störningar			Irritabilitet, nervositet, rastlöshet, insomni, onormala drömmar, mardrömmar, ångest	Förändrad sinnesstämning, aggressivitet, agitation, gråtmildhet, stressymptom, desorientering, tidigt uppvaknande på morgonen, ökad libido, nedstämdhet, depression	Hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, somnolens	Migrän, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, yrsel	Synkope, minnesnedsättning, uppmärksamhetsstörning, drömmande tillstånd, rastlösa ben-syndrom, dålig sömnkvalitet, parestesi	Dåsighet, sedering
Ögon				Försämrad synskärpa, dimsyn, ökat tårflöde	
Öron och balansorgan				Lägesyrsel, yrsel	
Hjärtat				Angina pectoris, palpitationer	
Blodkärl			Hypertoni	Blodvallningar	
Magtarmkanalen			Buksmärtor, smärtor i övre delen av buken, dyspepsi, sår i munnen, muntorrhet, illamående	Gastroesofagal refluxsjukdom, magtarmsjukdom, blåsor i munslemhinnan, sår på tungan, orolig magtarmkanal, kräkningar, onormala tarmljud, flatulens, hypersalivation, halitos, bukobehag, magbesvär, gastrit	
Lever och gallvägar			Hyperbilirubinemi		

Organ-systemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hud och subkutan vävnad			Dermatit, nattliga svettningar, klåda, utslag, generell klåda, torr hud	Eksem, erytem, handdermatit, psoriasis, generella utslag, kliande utslag, nagelrubbningar	Angioödem, svullnad av munnen, svullnad av tungan
Muskulo-skeletala systemet och bindväv			Smärtor i extremiteterna	Artrit, muskelkramper, nacksmärtor, nattliga kramper	
Njurar och urinvägar			Glukosuri, proteinuri	Polyuri, hematuri, nokturi	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Menopausala symtom	Priapism, prostatit	Galaktorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället			Asteni, bröstsmärtor	Trötthet, smärtor, törst	
Undersökningar			Onormalt leverfunktionsprov, viktökning	Förhöjt leverenzym, onormala blodelektrolyter, onormala laboratorievärden	

Pediatrisk population

Hos den pediatrika populationen har en låg frekvens av generellt milda biverkningar rapporterats. Antalet biverkningar har inte signifikant skiljt sig mellan barn som fått placebo och barn som fått melatonin. De vanligaste biverkningarna var huvudvärk, hyperaktivitet, yrsel och smärta i buken. Inga allvarliga biverkningar har observerats.

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 till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Dåsighet, huvudvärk, yrsel och illamående är de vanligaste rapporterade tecknen och symtomen på överdosering av oralt melatonin.

Dagliga doser på 20-50 mg liksom 300 mg i upp till 2 år utan några kliniskt signifikanta biverkningar har rapporterats i litteraturen.

Doser på 250 mg intaget 4 gånger dagligen under 25-30 dagar har rapporterats medföra dåsighet/sömnighet. Också i flera fall av överdosering som har rapporterats var somnolens, av lindrig till måttlig allvarlighetsgrad, den oftast rapporterade biverkningen.

Efter doser på 3,0- 6,6 g i 15-36 dagar rapporterades episoder av somnolens på dagtid, magkramper, diarré, migränhuvudvärk, vallningar och scotoma lucidum.

Clearance av den aktiva substansen förväntas inom 12 timmar efter intag. Läkare bör bedöma om gänsse åtgärder vid överdosering bör sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Verkningsmekanism

Melatoninets aktivitet på MT1- och MT2-receptorer anses bidra till dess effekt på sömn eftersom dessa receptorer är involverade i regleringen av dygnsrytm och sömn.

Farmakodynamisk effekt

Melatonin har en sömn- och rogivande effekt och ökar benägenheten att somna. Om melatonin administreras tidigare eller senare än den nattliga toppsekretionen av melatonin kan melatoninsekretionens dygnsrytm tidigare- respektive senareläggas. Administrering av melatonin vid sänggåendet (mellan kl. 22.00 och kl. 00.00) på destinationen efter snabba resor över flera meridianer (flygplansresor) påskyndar omställningen av dygnsrytmen från "avgångstid" till "ankomsttid" och lindrar de symtom som kallas jetlag som följer på en sådan störning av dygnsrytmen.

Klinisk effekt och säkerhet

Jetlag hos vuxna

Typiska symtom på jetlag är sömnstörningar, dagtrötthet och trötthet, men även lindriga kognitiva symtom, irritabilitet och mag-tarmstörningar kan förekomma.

Jetlag blir värre ju fler tidszoner som passeras och blir vanligtvis sämre efter resa österut.

Åtta av tio kliniska prövningar fann att melatonin, taget i anslutning till tiden för planerat sänggående på destinationen (kl. 22.00 till midnatt), minskade jetlag efter flygningar som korsade sex eller fler tidszoner. Fördelen blir sannolikt större ju fler tidszoner som passeras, och mindre för flygningar i västlig riktning. Dagliga doser av melatonin mellan 0,5 mg och 5 mg är i lika grad effektiva, förutom att människor somnar snabbare och sover bättre efter 5 mg än 0,5 mg.

Vid kliniska prövningar har man funnit att melatonin minskar de övergripande patientbedömda symtomen på jetlag med cirka 44 % och förkortar jetlagens varaktighet. I två studier av flygningar över 12 tidszoner minskade melatonin effektivt jetlagens varaktighet med cirka 33 %. Intag av melatonin vid felaktig tidpunkt innebär en risk för att läkemedlet inte har någon effekt eller har negativ

inverkan på omställningen av dygnsrytmen efter jetlag. Därför ska inte melatonin tas före kl. 20.00 eller efter kl. 04.00 destinationstid.

De rapporterade biverkningarna vid jetlagsstudier med melatoninindoser på 0,5-8 mg har vanligtvis varit lindriga och ofta svåra att särskilja från symtomen på jetlag. Övergående dåsighet/sedering, huvudvärk och yrsel/desorientering har rapporterats. Dessa biverkningar, plus illamående, är de som vanligtvis har förknippats med kortvarig användning av melatonin i granskningar av melatonins säkerhet för människor.

Pediatrisk population

Behandling med melatonin undersöktes i en 4-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 105 barn mellan 6 och 12 år med diagnosen ADHD och kroniska insomningssvårigheter. Deltagarna fick melatonin (3 mg vid kroppsvikt < 40 kg [n = 44]; eller 6 mg vid kroppsvikt > 40 kg [n = 9]) tabletter med omedelbar frisättning eller placebo.

Genomsnittlig aktigrafisk uppskattning av tid till insomning visade en förbättring på $26,9 \pm 47,8$ minuter med melatonin till skillnad från placebo där insomningstiden försköts med $10,5 \pm 37,4$ minuter ($p < 0,0001$). 48,8 % av barnen som fick melatonin visade en förbättring av tid till insomning > 30 minuter jämfört med 12,8 % med placebo ($p = 0,001$). Genomsnittlig total sovtid förbättrades med $19,8 \pm 61,9$ minuter med melatonin och minskade med $13,6 \pm 50,6$ minuter med placebo ($p = 0,01$). I jämförelse med placebo visade melatoningruppen en minskning av sömnlattens ($p = 0,001$) och förbättrad sömneffektivitet ($p = 0,01$). Genomsnittlig poäng på sömskattningsskalan för insomningssvårigheter minskade med $1,2 \pm 1,3$ poäng (35,3 % från baseline) med melatonin och med $0,1 \pm 0,8$ poäng (4,3 % från baseline) med placebo ($p < 0,0001$).

Det sågs ingen signifikant effekt på beteende, kognition eller livskvalitet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absolut biotillgänglighet för melatonin har i två studier skattats till i genomsnitt 13 % av given dos via lösning och till 14-16 % av given dos via tablett. En relativt stor interindividuell variation av absoluta biotillgängligheten av melatonin observerades. Till följd av förstapassagemetabolismen har melatonin generellt en låg biotillgänglighet.

Maximal koncentration av oralt administrerat melatonin infaller efter 15-90 minuter (median $T_{\max} = 52$ min).

Maximal koncentration och exponering av melatonin efter oral dosering av tabletter ökar proportionellt mot dosen från 0,25 mg upp till 10 mg.

Data om effekten av intag av mat vid eller runt tiden för intag av melatonin på dess farmakokinetik är begränsade, men tyder på att samtidigt födointag kan öka absorptionen nästan 2-faldigt. Matintag verkar ha en begränsad effekt på $T_{\max}$ för melatonin med omedelbar frisättning. Detta förväntas inte påverka effekten eller säkerheten för Melatonin AGB Pharma, men rekommendationen är att mat inte ska konsumeras cirka 2 timmar före eller 2 timmar efter intag av melatonin.

Distribution

Plasmaproteinbindningen av melatonin *in vitro* är cirka 60 %. Distributionsvolym under terminal eliminationsfas är proportionell mot kroppsvikt, i genomsnitt drygt 1 L/kg.

Metabolism

Melatonin elimineras huvudsakligen genom hydroxylering till 6-hydroxymelatonin i levern, framförallt medierad av CYP1A2 (i mindre utsträckning av CYP1A1). Kvantitativt mindre viktig O-demetylering till N-acetyl-5-hydroxytryptamine medierad av CYP2C19 förekommer.

Melatoninmetaboliterna elimineras huvudsakligen via urinen, runt 90 % som sulfat- och glukuronidkonjugat av 6-hydroxymelatonin. Mindre än ungefär 1 % av en melatonin dos utsöndras oförändrad i urinen.

Eliminering

Halveringstiden i plasma ($T_{1/2}$) är ungefär 45 minuter (det normala intervallet är runt 30-60 minuter) hos friska vuxna. Halveringstiden är i genomsnitt jämförbar eller något kortare hos barn ($0,67 \pm 0,12$ h för prepubertala och $0,78 \pm 0,11$ h för pubertala) jämfört med vuxna ($0,79 \pm 0,10$ h). Dosering en gång per dag i kombination med den korta halveringstiden innebär minimal ackumulation av melatonin vid regelbunden behandling.

Linjäritet

C_{max} och AUC för melatonin i plasma ökar på ett direkt proportionellt, linjärt sätt vid orala doser av melatonin med omedelbar frisättning i intervallet 1–10 mg där T_{max} och $T_{1/2}$ i plasma förblir konstanta.

Kön

Begränsade data tyder på att C_{max} och AUC efter intag av melatonin med omedelbar frisättning kan vara högre (potentiellt ungefär dubbelt så höga) hos kvinnor jämfört med hos män. Emellertid observeras en stor variation i farmakokinetiken. Halveringstiden för melatonin i plasma verkar inte skilja sig avsevärt mellan män och kvinnor

Särskilda patientgrupper

Äldre

I en jämförande studie av serummelatonin med och utan exogent tillägg fann man lägre koncentrationer i måttligt äldre vuxna utan behandling medan en tendens till högre koncentrationer observerades jämfört med friska yngre vuxna efter behandling. Skillnaden under behandling var inte statistiskt signifikant; samma dosering kan rekommenderas till måttligt äldre som till yngre vuxna.

Nedsatt leverfunktion

Begränsade data indikerar att blodkoncentrationen av endogent melatonin dagtid är markant förhöjd hos patienter med levercirros, förmodligen på grund av minskad clearance (metabolism) av melatonin. Serums $T_{1/2}$ för exogent melatonin hos patienter med cirros var dubbelt så hög som kontrollernas i en liten studie. Eftersom melatonin primärt metaboliseras i levern kan nedsatt leverfunktion förväntas leda till ökad exponering för exogent melatonin.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion förväntas inte påverka eliminationen av melatonin eftersom mindre än 1 % av dosen utsöndras oförändrad i urinen vid orala doser.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier av toxicitet vid en engångsdos och allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Data gällande reproduktionstoxikologiska effekter är begränsade.

Studier av embryofetal utveckling hos råttor och kanin visade inga direkta eller indirekta skadliga effekter när det gäller graviditet, fetal överlevnad, fetal kroppsvikt eller incidenser av fetala missbildningar/variationer. Resultat från studier av prenatal och postnatal utveckling hos råttor indikerar att melatoninadministrering påverkar den hormonella nivån och könsmognaden hos avkomman.

Data från djurstudier indikerar att melatonin överförs till fostret via placentan och till bröstmjolk.

Säkerhetsstudier på juvenila djur saknas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa (E 460)
Mannitol (E 421)
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E 551)
Kroskarmellosnatrium (E 468)
Magnesiumstearat (E 470b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk med lock av polyeten (säkerhetsförsluten), innehållande 30 eller 100 tabletter.

HDPE-burk med lock av polypropen (säkerhetsförsluten, barnskyddande), innehållande 30 eller 100 tabletter.

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

AGB-Pharma AB
Scheeletorget 1, Medicon Village
223 81 Lund

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Melatonin AGB Pharma 0,5 mg: 63850
Melatonin AGB Pharma 1 mg: 63851
Melatonin AGB Pharma 2 mg: 63852
Melatonin AGB Pharma 3 mg: 63853
Melatonin AGB Pharma 4 mg: 63854
Melatonin AGB Pharma 5 mg: 63855

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-11-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-11-17

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se