

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Melatonin Apofri 1 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 1 mg melatonin.

Hjälpämne(n) med känd effekt

1 ml lösning innehåller 1 mg metylparahydroxibensoat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning

Klar, färglös till gulaktig lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Melatonin Apofri är indicerat för:

- Korttidsbehandling av jetlag hos vuxna.
- Insomni hos barn och ungdomar 6-17 år med ADHD där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna med jetlag

Den rekommenderade dosen är 1-5 mg (1-5 ml) och tas vid den vanliga tiden för sänggåendet på destinationen.

Maximal rekommenderad daglig dos: 5 ml (motsvarande 5 mg) i högst 5 dagar.

Eftersom intag av melatonin vid fel tidpunkt kan resultera i utebliven effekt eller orsaka biverkning vid återställning av jetlag, ska Melatonin Apofri inte tas före kl. 20.00 eller efter kl. 04.00 vid 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 Apofri (se avsnitt 4.5).

Sömnlöshet hos barn och ungdomar med ADHD

Behandlingen ska initieras av läkare med erfarenhet av ADHD och/eller behandling av sömnstörningar hos barn.

Rekommenderad startdos: 1-2 ml (motsvarande 1-2 mg) 30 till 60 minuter före sänggåendet.

Dosen ska anpassas individuellt till högst 5 ml (motsvarande 5 mg) dagligen, oberoende av ålder.

Lägsta effektiva dos bör eftersträvas.

Maximal rekommenderad daglig dos: 5 ml (motsvarande 5 mg)

Begränsade data är tillgängliga i upp till 3 månader av behandling och det finns väldigt begränsade data utöver det. Oavsett bör läkaren bedöma behandlingseffekten med jämna mellanrum och överväga att avbryta behandlingen om en kliniskt signifikant behandlingseffekt inte har uppnåtts. Patienten ska övervakas regelbundet med jämna mellanrum för att kontrollera att Melatonin Apofri fortfarande är den lämpligaste behandlingen. Under pågående behandling, särskilt om behandlingseffekten är osäker, ska utsättningsförsök göras regelbundet.

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

Särskilda populationer

Äldre

Eftersom farmakokinetiken för melatonin (omedelbar frisättning) i allmänhet är jämförbar hos unga vuxna och äldre personer ges inga specifika 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 rekommenderas om melatonin administreras till patienter med nedsatt njurfunktion. Melatonin rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga studier på användningen av melatonin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Publicerade data visar markant ökade nivåer av endogent melatonin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Melatonin Apofri rekommenderas därför inte till patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Barn under 6 år

Säkerhet och effekt för melatonin för användning för jetlag för barn under 18 år har inte fastställts. Melatonin Apofri rekommenderas inte till barn under 6 år med ADHD.

Administreringssätt

Oral användning.

Doseringshjälpmedel bestående av en doseringsspruta medföljer förpackningen av oral lösning.

Sprutans storlek är 5 ml med en 0,1 ml graderingsskala.

Användarinstruktioner

1. Ta bort flaskans lock genom att trycka ned och vrida locket.
2. I flaskans öppning finns en integrerad adapter. Sätt sprutan i den integrerade adapterns öppning och vänd flaskan upp och ner. Mät upp dosen genom att långsamt dra ut kolven till korrekt volym. Läs av dosen mot kolvens översta kant. Vänd flaskan rätt och ta bort sprutan.
3. Sitt upprätt. Rikta sprutan mot insidan av kinden. Tryck långsamt in kolven och låt dig själv eller barnet svälja naturligt. En för snabb tillförsel av läkemedlet kan orsaka obehag.
4. Sätt tillbaka flaskans lock.
5. Rengör insidan av sprutan efter varje användning.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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. Melatonin 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.

Dåsighet

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

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.

Melatonin Apofri innehåller metylparahydroxibensoat och natrium

Detta läkemedel innehåller metylparahydroxibensoat, som kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dvs väsentligen "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna. Melatonin metaboliseras huvudsakligen via CYP1A2-enzym. Interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser som påverkar CYP1A-enzym är därför möjliga.

Farmakokinetiska interaktioner

Substanter som kan öka plasmakoncentrationerna av melatonin

CYP1A-hämmare

Samtidig administrering av melatonin och CYP1A2-hämmare såsom fluvoxamin, kinoloner, cimetidin, och 5- och 8-metoxypsoralen (5- och 8-MOP) kan leda till ökad melatoninexponering genom hämning av melatoninmetabolismen.

Fluvoxamin

Fluvoxamin är en stark CYP1A2-hämmare och mindre hämmare av CYP2C. Fluvoxamin har visats öka serumkoncentrationer av oralt administrerat melatonin (17 gånger högre AUC och 12 gånger högre C_{max}). Kombinationen ska undvikas.

Cimetidin

Cimetidin är en svag CYP1A2-hämmare. Cimetidin har rapporterats öka plasmakoncentrationerna av melatonin. Försiktighet ska iakttas hos patienter behandlade med cimetidin.

Östrogener

Östrogener har visats öka melatoninkoncentrationer genom att hämma CYP1A1 och CYP1A2 (en ökning av melatoninkoncentrationen 4-5 gånger vid samtidigt användning med kombinerade hormonella preventivmedel) Försiktighet ska iaktas hos patienter behandlande med östrogener (t.ex. kombinerade hormonella preventivmedel eller hormonell substitutionsterapi).

Koffein

Koffein är ett CYP1A2-substrat. Koffein har visats öka serumkoncentrationer av oralt administrerat melatonin (2,2 gånger högre AUC och 2,4 gånger högre C_{max} .)

Substanter som kan minska plasmakoncentrationen av melatonin

CYP1A2-inducerare

Samtidigt administrering av melatonin och CYP1A2-inducerare, såsom karbamazepin, rifampicin och fenytoin, kan leda till minskad melatoninexponering genom ökning av melatoninmetabolismen. Dosjustering kan bli nödvändig.

Rökning

Metabolismen av melatonin kan öka genom rökning, vilket kan leda till minskade melatoninkoncentrationer. Melatonins AUC var signifikant lägre under rökning jämfört med efter upphörande av rökning (2,9 gånger lägre AUC).

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).

Bensodiazepinbesläktade hypnotika

Melatonin kan förstärka de sederande egenskaperna hos bensodiazepinbesläktade hypnotika, såsom zaleplon. Samtidig behandling med melatonin bör undvikas.

Nifedipin

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

Warfarin

Fallrapporter har rapporterats att patienter behandlade med melatonin och warfarin fick samtidigt förändringar i INR och protrombintid. Kombinationen warfarin och andra vitamin K-antagonister med melatonin kan kräva dosanpassning av de antikoagulativa läkemedlen och bör undvikas.

NSAID

Prostaglandinsynteshämmare (NSAID) såsom acetylsalicylsyra och ibuprofen på kvällen kan hämma endogena melatoninnivåer under den tidiga delen av natten med upp till 75 procent. Om möjligt bör administrering av NSAID undvikas på kvällen.

Betablockerare

Betablockerare kan hämma nattlig frisättning av endogent melatonin, och bör därför administreras på morgonen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data saknas eller begränsade data finns för behandling av gravida kvinnor med melatonin. Djurstudier är ofullständiga avseende reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Exogent melatonin passerar lätt genom human placenta. Melatonin Apofri rekommenderas ej som behandling under graviditet eller till kvinnor och ungdomar i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Amning

Det finns inte tillräckligt med information om melatonin/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Endogent melatonin utsöndras i bröstmjolk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Melatonin Apofri ska därför inte användas av kvinnor som ammar.

Fertilitet

Det finns begränsad kliniska data om effekten av melatonin på human fertilitet. Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på fertilitet.

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

Melatonin orsakar få och inga allvarliga biverkningar på kort sikt, upp till tre månader. Det finns begränsad dokumentation om långtidsbehandling av melatonin. Rapporterade biverkningar är främst trötthet, yrsel och huvudvärk. Dessa biverkningar är dock även vanliga för placebobehandlade patienter.

De rapporterade biverkningsfrekvenserna baseras på följande kategorier:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Sällsynta	Herpes Zoster
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Leukopeni, trombocytopeni
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Överkänslighetsreaktion
Metabolism och nutrition	Sällsynta	Hypertriglyceridemi, hypokalcemi, hyponatremi
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Irritabilitet, nervositet, rastlöshet, insomni, onormala drömmar, mardrömmar, ångest
	Sällsynta	Förändrad sinnesstämning, aggressivitet, agitation, gråtmildhet, stressymptom, desorientering, tidigt uppvaknande på morgonen, ökad libido, nedstämdhet, depression
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, somnolens
	Mindre vanliga	Migrän, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, yrsel
	Sällsynta	Synkope, minnesnedsättning, uppmärksamhetsstörning, drömmande tillstånd, rastlösa bensyndrom, dålig sömnkvalitet, parestesi

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Ögon	Sällsynta	Försämrad synskärpa, dimsyn, ökat tårflöde
Öron och balansorgan	Sällsynta	Lägesyrsel, yrsel
Hjärtat	Sällsynta	Angina pectoris, palpitationer
Blodkärl	Mindre vanliga	Hypertoni
	Sällsynta	Blodvallningar
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Buksmärtor, smärtor i övre delen av buken, dyspepsi, sår i munnen, muntorrhet, illamående
	Sällsynta	Gastroesofagal refluxsjukdom, magtarmsjukdom, blåsor i munslemhinnan, sår på tungan, orolig magtarmkanal, kräkningar, onormala tarmljud, flatulens, hypersalivation, halitos, bukobehag, magbesvär, gastrit
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Dermatit, nattliga svettningar, klåda, utslag, generell klåda, torr hud
	Sällsynta	Eksem, erytem, handdermatit, psoriasis, generella utslag, kliande utslag, nagelrubbingar
	Ingen känd frekvens	Angioödem, svullnad av munnen, svullnad av tungan
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Smärtor i extremiteterna
	Sällsynta	Artrit, muskelkramper, nacksmärtor, nattliga kramper
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Glykosuri, proteinuri
	Sällsynta	Polyuri, hematuri, nokturi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Menopausala symptom
	Sällsynta	Priapism, prostatit
	Ingen känd frekvens	Galaktorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga	Asteni, bröstsmärtor
	Sällsynta	Trötthet, smärtor, törst
Undersökningar	Mindre vanliga	Onormalt leverfunktionsprov, viktökning
	Sällsynta	Förhöjt leverenzym, onormala blodelektrolyter, onormala laboratorievärden

Pediatrisk population

Hos den pediatrika populationen har en låg frekvens av generellt milda biverkningar rapporterats. Biverkningarna 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

Administration av upprepade dagliga doser på upp till 300 mg melatonin utan några kliniskt signifikanta biverkningar har rapporterats i litteraturen.

Dåsighet kan förväntas vid överdosering. På grund av den korta halveringstiden för melatonin, förväntas fullständig eliminering av melatonin i kroppen ske inom 12 timmar efter intag. Läkare bör bedöma om gängse åtgärder vid överdosering bör sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Melatonin (N-acetyl-5-metoxitryptamin) är ett endogent hormon som produceras av epifysen och är strukturellt besläktat med serotonin. Melatonin är involverat i kontroll av dygnsrytmen och anpassningen till ljus-mörkercykeln.

Serumkoncentrationer av endogent melatonin varierar under dagen. Melatoninnivåerna ökar strax efter mörkrets inbrott och når sin topp mellan klockan 02 och 04 på morgonen. Därefter avtar melatoninnivåerna stegvist.

Verkningsmekanism

Melatoninets aktivitet på MT1, MT2 och MT3-receptorer anses bidra till dess effekt på sömn eftersom dessa receptorer (särskilt MT1 och MT2) 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

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 provningar fann att melatonin, taget i anslutning till tiden för planerat sänggående på destinationen (kl. 22.00 till midnatt), minskade jetlag efter flygningar som korsade fem 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 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 provningar 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 melatonindoser 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.

Pediatrik 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 sömnskattningsskalan 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. Ingen pausade eller avbröt sin behandling på grund av biverkningar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska parametrarna beskrivna nedan är baserade på dokumentation på vuxna.

Absorption

Oralt melatonin absorberas nästan helt hos vuxna. Biotillgängligheten är 10–35% på grund av omfattande förstapassage metabolism av melatonin. Maximal koncentration av oralt administrerat melatonin infaller efter 15–90 minuter (median $T_{max} = 52$ min). Baserat på begränsade data, med hög variation mellan försökspersonerna, kan matintag öka exponeringen och maximal plasmakoncentration av melatonin, dock sannolikt inte i kliniskt relevant utsträckning.

Distribution

Plasmaproteinbindningen av melatonin in vitro är cirka 60%. Medeldistributionsvolymen är 1,2 respektive 1,8 l/kg (84 respektive 126 l för en försöksperson som väger 70 kg) hos försökspersoner som får 10 mg respektive 0,5 µg/kg intravenösa doser av melatonin.

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-hydroxytryptamin medierad av CYP2C19 förekommer.

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

Eliminering

Melatonin har en kort halveringstid ($T_{1/2}$) på mellan 30-60 minuter. Halveringstiden är i genomsnitt jämförbar eller något kortare hos barn jämfört med vuxna.

Kön

Högre exponering och maximala plasmakoncentrationer har rapporterats hos kvinnor jämfört med män som fått melatonin oralt, dock har en stor variabilitet i farmakokinetik observerats. Plasmamelatoninens halveringstid verkar inte skilja sig signifikant mellan män och kvinnor. Det behövs ingen dosjustering för kvinnor.

Linjäritet

Maximal koncentration och exponering av melatonin efter oral dosering ökar proportionerligt i förhållande till dos från 0,25 upp till 10 mg.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Inga studier har gjorts på effekten av nedsatt njurfunktion på melatonins farmakokinetik. Publicerade data visar dock ökade nivåer av endogent melatonin hos patienter med kronisk njursvikt (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga studier på effekten av nedsatt leverfunktion på melatonins farmakokinetik. Publicerade data visar markant ökade nivåer av endogent melatonin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom melatonin primärt metaboliseras i levern kan nedsatt leverfunktion förväntas leda till ökad exponering för exogent melatonin (se avsnitt 4.2).

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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Begränsade studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet, visade inte några särskilda risker för människa.

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Reproduktionstoxikologiska studier, oral administrering av melatonin till dräktiga råttor, visade inte på skadliga effekter på avkomman med avseende på fosteröverlevnad, skelett- och invärtesmissbildningar eller födelsevikt. Administration av melatonin till möss tidigt i dräktigheten, genererade inte reproduktionstoxicitet.

Data från djurstudier tyder på överföring av melatonin till fostret via placentan och till bröstmjolk.

Säkerhetsstudier på juvenila djur saknas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycerol (E422)

Sorbinsyra

Metylparahydroxibensoat (E218)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter första öppnandet: 3 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brunfärgad glasflaska 30 ml, 60 ml, 100 ml, 150 ml eller 200 ml, med barnskyddande plastlock (PP/PE) med en integrerad flaskadapter. En doseringsspruta medföljer förpackningen av flaskan. Sprutans storlek är 5 ml med en 0,1 ml graderingsskala.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Evolan Pharma AB
Box 120
182 12 Danderyd

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

69176

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2026-05-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-04