

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Melatonin Aspire 1 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 1 ml lösning innehåller 1 mg melatonin.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje ml lösning innehåller 1 mg metylparahydroxibensoat (E218), se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning.

Klar färglös till något gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Melatonin Aspire är avsett för:

- Kortsiktig behandling av jetlag hos vuxna.
- Insomni hos barn och ungdomar i åldern 6–17 år med ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder), där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Kortsiktig behandling av jetlag hos vuxna

Standarddosen är 1–5 mg (1–5 ml) dagligen i maximalt 5 dagar. Den dos som lindrar symtomen på ett adekvat sätt ska tas under kortast möjliga period.

Den första dosen ska tas vid ankomst till destinationen vid den vanliga tiden för sänggåendet.

På grund av risken för att felaktigt tidsmässigt intag av melatonin inte har någon effekt, eller en negativ effekt, på omsynkronisering efter jetlag, ska detta läkemedel inte tas före kl. 20.00 eller efter kl. 04.00 på destinationen.

Sömnlöshet hos barn och ungdomar i åldern 6–17 år med ADHD

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

Den rekommenderade startdosen är 1–2 mg (1–2 ml), 30–60 minuter före sänggåendet.

Dosen melatonin ska justeras individuellt genom en ökning med 1 mg (1 ml) varje vecka tills den har effekt, upp till maximalt 5 mg per dag, oberoende av ålder. Den lägsta effektiva dosen ska eftersträvas och tas under kortast möjliga period.

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 kontrolleras med jämna mellanrum för att kontrollera att Melatonin Aspire fortfarande är den mest lämpliga behandlingen. Under pågående behandling, särskilt om behandlingen är osäker, ska försök till avbruten behandling göras regelbundet.

Om sömnlöshet har uppkommit under behandling med ADHD-läkemedel, bör dosjustering eller ändrat ADHD-läkemedel övervägas.

Barn

Säkerhet och effekt för Melatonin Aspire hos barn och ungdomar har inte fastställts för indikationen jetlag.

Säkerhet och effekt för Melatonin Aspire hos barn i åldern 0–6 år med ADHD har inte fastställts.

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Effekten av någon grad av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för melatonin har inte studerats. Publicerade data visar förhöjda endogena melatoninnivåer hos patienter med kronisk njursvikt. Försiktighet ska iakttas om melatonin används av patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga kända studier på användning av melatonin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Publicerade data visar markant förhöjda endogena melatoninnivåer hos patienter med nedsatt leverfunktion. Detta läkemedel rekommenderas inte till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

Melatonin Aspire är endast för oral användning. En 10 ml graderad oral spruta med mellangradering på 0,5 ml och en "Press-In"-flaskadapter (PIBA) medföljer produkten.

1. Öppna flaskan och sätt vid första användningen i "Press-In"-flaskadaptorn (PIBA).
2. Sätt in sprutan i PIBA och dra ut den volym som krävs ur den uppochnedvända flaskan.
3. Ta bort den fyllda sprutan från flaskan i upprätt position
4. Töm långsamt sprutans innehåll i munnen och svälj läkemedlet.
5. Skölj sprutan och sätt tillbaka korken på flaskan (PIBA sitter kvar).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av de hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1

4.4 Varningar och försiktighet

Dåsighet

Melatonin kan orsaka dåsighet och bör användas med försiktighet om effekterna av dåsighet sannolikt är förknippade med en risk för patientens säkerhet.

Epilepsi

Försiktighet vid användning hos personer med epilepsi, eftersom melatonin har rapporterats både öka och minska frekvensen av anfall.

Autoimmuna sjukdomar

I fallrapporter har det ibland beskrivit exacerbation av en autoimmun sjukdom hos patienter som tar melatonin. Det finns inga data om användning av detta läkemedel hos patienter med autoimmuna sjukdomar. Melatonin Aspire rekommenderas inte till patienter med autoimmuna sjukdomar.

Diabetes

Begränsade data tyder på att melatonin som tas i nära anslutning till intag av kolhydratrika måltider kan försämra blodsockerkontrollen i flera timmar. Melatonin Aspire ska tas minst 2 timmar före eller minst 2 timmar efter en måltid; helst minst 3 timmar efter måltid av personer med signifikant nedsatt glukostolerans eller diabetes.

Detta läkemedel innehåller metylparahydroxibensoat

Detta kan orsaka en allergisk reaktion (möjligen fördröjd).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Farmakokinetiska interaktioner

Melatonin metaboliseras huvudsakligen av cytokrom P450 CYP1A-enzymen i levern, främst CYP1A2. Därför är interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser som en följd av deras effekt på CYP1A-enzymen möjliga.

CYP1A2-hämmare

- Fluvoxamin är en potent hämmare av CYP1A2 och i mindre utsträckning av CYP2C. Fluvoxamin har visat sig öka serumkoncentrationen av oralt administrerat melatonin (17 gånger högre AUC och 12 gånger högre C_{max} i serum). Denna kombination ska undvikas.
- Försiktighet bör iakttas hos patienter som tar 5- eller 8-methoxypsoralen (5- eller 8-MOP), eftersom detta medel ökar melatoninnivåerna genom att hämma dess metabolism.
- Försiktighet bör iakttas hos patienter som tar cimetidin, eftersom detta medel ökar melatoninnivåerna i plasma genom att hämma dess metabolism av CYP2D.

- Försiktighet bör iaktas hos patienter som får östrogenbehandling (t.ex. i form av preventivmedel eller hormonsättningsterapi), eftersom östrogener ökar melatoninnivåerna 4 till 5 gånger genom att hämma dess metabolism, främst genom hämning av CYP1A2.
- CYP1A2-hämmare (t.ex. kinoloner) kan öka de systemiska melatoninnivåerna.
- Koffein är ett substrat för CYP1A2. Koffein har visat sig öka serumkoncentrationerna av oralt administrerat melatonin (2,2 gånger högre AUC och 2,4 gånger högre C_{max}).

CYP1A2-inducerare

- CYP1A2-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenytoin och rifampicin) kan minska plasmakoncentrationerna av melatonin genom en ökning av melatoninmetabolismen. Dosjustering kan behövas..
- Cigarettökning kan minska melatoninnivåerna på grund av induktion av CYP1A2. Melatoninmetabolismen kan induceras av rökning, vilket kan leda till minskade melatoninkoncentrationer. AUC för melatonin var signifikant lägre under rökning jämfört med efter rökning (2,9 gånger lägre AUC).

Farmakodynamiska interaktioner

Adrenerga agonister/antagonister, opiatagonister/opiatantagonister, antidepressiva medel, prostaglandinhämmare, tryptofan och alkohol påverkar den endogena utsöndringen av melatonin i epifysen, men påverkar inte melatoninmetabolismen. Det är inte känt om dessa interaktioner är av klinisk betydelse.

Alkohol

Alkohol bör inte användas samtidigt med melatonin eftersom det kan minska effekten av melatonin på sömnen (se avsnitt 4.2)

Nifedipin

Melatonin kan minska den hypotensiva effekten av nifedipin, så försiktighet bör iaktas vid denna kombination och dosjustering av nifedipin kan behövas. Eftersom det inte är känt om detta är en klassificerings effekt bör försiktighet iaktas vid kombination av melatonin och andra kalciumantagonister.

Warfarin

Det har rapporterats i fallrapporter att samtidig användning av melatonin och vitamin K-antagonister som warfarin kan leda till antingen ökade eller minskade protrombinnivåer, och en studie har visat minskade nivåer av faktor VIII:C och fibrinogen. Kombinationen av warfarin och andra vitamin K-antagonister med melatonin kan kräva dosjustering av antikoagulantia läkemedlet och bör undvikas.

Bensodiazepinrelaterade hypnotika

Melatonin kan förstärka de lugnande egenskaperna hos bensodiazepiner och icke-bensodiazepinhypnotika såsom zaleplon, zolpidem och zopiklon. I en klinisk studie fanns det tydliga bevis för en övergående farmakodynamisk interaktion mellan melatonin depottablett och zolpidem en timme efter samtidig dosering. Samtidig administrering ledde till en ökad reducering av uppmärksamhet, minne och koordination jämfört med enbart zolpidem.

NSAID-preparat

Prostaglandinsynteshämmare (NSAID-preparat) såsom acetylsalicylsyra och ibuprofen, som tas på kvällen, kan undertrycka endogena melatoninnivåer. Om möjligt bör administrering av NSAID undvikas på kvällen.

Beta-blockerare

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data för användning av melatonin hos gravida kvinnor. Djurstudier är otillräckliga med avseende på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Exogent melatonin passerar lätt genom human placenta. Melatonin Aspire rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Endogent melatonin finns i mänskligt bröstmjolk, så det kan antas att exogent melatonin utsöndras i mänsklig bröstmjolk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Melatonin Aspire ska inte användas under amning.

Fertilitet

Det finns mycket begränsade kliniska data om effekterna av melatonin på fertilitet. Djurstudier är otillräckliga med avseende på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Melatonin har en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Melatonin kan orsaka dåsighet och kan minska vakenhet i flera timmar, därför rekommenderas inte användning av detta läkemedel före bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Melatonin orsakar få eller inga allvarliga biverkningar kortsiktigt, upp till tre månader. Dåsighet/sömnighet, huvudvärk och yrsel/desorientering är de mest frekvent rapporterade biverkningarna när melatonin tas på kort sikt för att behandla jetlag. Dåsighet, huvudvärk, yrsel och illamående är även de biverkningar som rapporteras oftast när typiska kliniska doser av melatonin har tagits i perioder på flera dagar till flera veckor av friska personer och patienter.

Det finns begränsad dokumentation av långsiktig behandling med melatonin.

Följande biverkningar av melatonin i allmänhet har rapporterats i kliniska prövningar eller spontana fallrapporter. Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande 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 ($< 1/10000$); Ej kända (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ej kända
Blodet och lymfsystemet				Leukopeni, trombocytopeni	

Immunsystemet					Överkänslighets reaktioner
Metabolism och nutrition				Hypertriglyceridemi, hyponatremi	Hyperglykemi
Psykiatriska tillstånd			Irritabilitet, nervositet, rastlöshet, sömlöshet, onormala drömmar, mardrömmar, ångest	Humör förändringar, aggression, agitation, gråt, stressymptom, desorientering, tidigt uppvaknande, ökad libido, nedstämdhet, depression	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, sömnighet	Migrän, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, yrsel	Synkope (svimning), försämrat minne uppmärksamhetsstörn ing, drömmande tillstånd, restless legs syndrom, dålig sömnkvalitet, parestesi	Dåsighet, sederig
Ögon				Nedsatt synskärpa, dimsyn, ökat tårflöde	
Öron och balansorgan				Vertigo positionell, svindel	
Hjärtat				Angina pectoris, hjärtklappning	
Blodkärl			Hypertoni	Värmevallning	
Magtarmkanalen			Buksmäta, smärta i övre delen av buken, dyspepsi, munsår, muntorrhet, illamående	Gastroesofageal refluxsjukdom, gastrointestinal störning, blåsor i munslemhinnan, sår på tungan, gastrointestinala besvär, kräkningar, onormala tarmljud, flatulens, salivhypersekretion, halitos, obehag i buken, magbesvär, gastrit	
Lever och gallvägar			Hyperbilirubinemi		
Hud och subkutan vävnad			Dermatit, nattliga svettningar, klåda, utslag, torr hud	Eksem, erytem, handeksem, psoriasis, generaliserat utslag, kliande utslag, nagelsjukdom	Angioödem, tungödem, ödem i munnen
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Smärta i extremiteter	Artrit, muskelspasmer, nacksmärta, nattkramper	
Njurar och urinvägar			Glykosuri, proteinuri	Polyuri, hematuri, nokturi	

Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Klimakteriesymtom	Priapism, prostatit	Galaktorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Bröstsmärta, asteni	Trötthet, smärta, törst	
Undersökningar och provtagningar			Onormalt leverfunktionstest, viktökning	Förhöjda leverenzym, onormala elektrolyter i blodet, onormala laborietester	

Pediatrik population

I den pediatrika populationen har en låg frekvens av generellt milda biverkningar rapporterats. Antalet biverkningar har inte skiljt sig signifikant mellan barn som fått placebo jämfört med melatonin. De vanligaste biverkningarna var yrsel, huvudvärk, gastrointestinala symtom och ökad upphetsning. 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
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

Intag av dagliga doser på upp till 300 mg melatonin orsakade inte kliniskt signifikanta biverkningar.

Vallningar, magkramper, diarré, huvudvärk och skotom har rapporterats efter intag av extremt höga melatonindoser (3 000 mg–6 600 mg) i flera veckor.

På grund av den korta halveringstiden för melatonin förväntas clearance av melatonin inom 12 timmar efter intag.

Allmänna stödåtgärder bör vidtas. Administrering av aktivt kol kan övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hypnotika och lugnande medel, melatoninreceptoragonister, ACT-kod: N05CH01

Melatonin är ett hormon och en antioxidant. Melatonin som utsöndras av tallkottkörteln är involverad i synkroniseringen av dygnsrytmen i cykeln av ljus och mörker. Melatoninutsöndring/melatoninnivån i plasma ökar strax efter mörkrets början, når sin topp vid 02.00–04.00 och sjunker till dagens nadir vid gryningen. Maximal melatoninutsöndring är nästan diametralt motsatt maximal dagsljusintensitet, där dagsljus är den primära stimulansen för att upprätthålla dygnsrytmen för melatoninutsöndringen.

Verkningsmekanism

Den farmakologiska verkningsmekanismen i melatonin tros vara baserad på dess interaktion med MT1-, MT2- och MT3-receptorer, eftersom dessa receptorer (i huvudsak MT1 och MT2) är involverade i regleringen av sömn och circadianska rytmer allmänhet.

Farmakodynamiska effekter

Melatonin har en hypnotisk/lugnande effekt och ökad benägenhet för sömn. Melatonin som administreras tidigare eller senare än den nattliga toppen av melatoninutsöndringen kan tidigarelägga respektive försena den circadianska rytmen för melatoninutsöndring. Administrering av melatonin vid sänggåendet (sänggående kl. 22.00 och 24.00) på destinationen efter snabb transmeridian resa (flygresor) påskyndar omställningen av dygnsrytmen från ”avgångstid” till ”destinationstid” och lindrar de symtom som kallas jetlag och som följer på en sån störning i dygnsrytmen.

Klinisk effekt och säkerhet

Kortsiktig behandling av jetlag hos vuxna.

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

Jetlag är värre ju fler tidszoner som passeras och blir vanligtvis sämre efter resor österut, eftersom människor generellt tycker att det är svårare att flytta fram sin dygnsrytm (kroppsklocka) än att fördröja den, vilket krävs efter resor västerut.

Kliniska provningar visade att melatonin som togs nära tiden för sänggåendet på destinationen (22.00 till midnatt), minskade jetlag från flygningar över fem eller fler tidszoner. Fördelen blir sannolikt större ju fler tidszoner som passeras, och mindre för flygningar västerut. Daglig dos 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.

Kliniska provningar har visat att melatonin minskar patientbedömda övergripande jetlag-symtom med ~44 % och förkortar varaktigheten av jetlag (Petrie 1993). I två studier av flygningar över 12 tidszoner minskar melatonin effektivt varaktigheten av jetlag med ~33 %. På grund av risken för att felaktigt tidsmässigt intag av melatonin inte har någon effekt, eller en negativ effekt på omsynkronisering av dygnsrytm/jetlag, bör melatonin inte tas före kl. 20.00 eller efter kl. 04.00 på destinationen.

Biverkningar som rapporterades i studier av jetlag med melatonindoser på 0,5 till 8 mg var vanligtvis lindriga och ofta svåra att skilja från jetlag-symtom. Övergående dåsighet/sedering, huvudvärk, yrsel/desorientering och gastrointestinala störningar var de vanligaste händelserna.

Sömnlöshet hos barn och ungdomar i åldern 6–17 år med ADHD, där sömnhygieniska åtgärder har varit otillräckliga.

Genomsnittlig aktigrafisk uppskattning av tidigare insomning med $26,9 \pm 47,8$ minuter efter melatonin, jämfört med en fördröjning på $10,5 \pm 37,4$ minuter med placebo ($p < 0,0001$) i en 4-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie utförd på 105 barn fria från stimulantia i åldern 6 till 12 år, med ADHD och kronisk sömnlöshet. I melatoningruppen var det

vanligare med >30 minuter tidigare insomning (48,8 % av barnen) än hos dem som fick placebo (12,8 %, $p = 0,001$). Det skedde en ökning av genomsnittlig total sömntid med $19,8 \pm 61,9$ minuter med melatonin och en minskning med $13,6 \pm 50,6$ minuter med placebo ($p = 0,01$). Jämfört med placebo visade melatoningruppen en minskning av sömnfördröjning ($p = 0,001$) och en ökning av sömneffektivitet ($p = 0,01$). Genomsnittspoängen för sömnloggbjektets svårigheter att somna minskade med $1,2 \pm 1,3$ poäng (35,3 % av baslinjen) med melatonin och med $0,1 \pm 0,8$ poäng (4,3 % av baslinjen) med placebo ($p < 0,0001$). Det fanns ingen signifikant effekt på beteende, kognition och livskvalitet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Melatonin är en liten, amfifil moleky (molekylvikt 232 g/mol) som är aktiv i sin moderform. Melatonin syntetiseras i människokroppen från tryptofan via serotonin. Små kvantiteter fås via kosten. Sammanfattad data nedan är från studier som generellt involverade friska män och kvinnor, främst unga och medelålders vuxna.

Absorption

Oralt administrerat melatonin absorberas nästan helt. Oral biotillgänglighet är 9–33 %, på grund av förstapassagemetabolism av melatonin. Plasma-T_{max} är 25–60 minuter.

Baserat på begränsade data med hög intraindividuell variabilitet kan födointag öka exponering och den maximala plasmakoncentrationen av melatonin, sannolikt inte i en kliniskt relevant utsträckning.

Distribution

Proteinbindningen av melatonin är ungefär 50–60 %. Melatonin binder främst till albumin, men binder också surt alfa-1-glykoprotein; bindningen till andra plasmaproteiner är begränsad. Melatonin distribueras snabbt från plasma in i och ut ur de flesta vävnader och organ och passerar lätt blod-hjärnbarriären. Melatonin passerar lätt moderkakan. Nivån i navelblod hos fullgångna barn korrelerar nära med, och är endast något lägre (~15–35 %) än den hos deras mor efter intag av en dos på 3 mg.

Metabolism

Melatonin metaboliseras i huvudsak av levern. Experimentella data tyder på att cytokrom P450-enzymerna CYP1A1 och CYP1A2 huvudsakligen är ansvariga för melatoninmetabolismen, med CYP2C19 av mindre betydelse. Melatonin metaboliseras huvudsakligen till 6-hydroxymelatonin (som utgör ~80–90 % av melatoninmetaboliter som återfinns i urinen). N-acetylserotonin verkar vara den främsta mindre metaboliten (utgör ~10 % av melatoninmetaboliterna som återfinns i urinen). Melatoninmetabolismen är mycket snabb, med stigande nivå i plasma 6-hydroxymelatonin inom några minuter efter att exogent melatonin kommer in i den systemiska cirkulationen. 6-hydroxymelatonin genomgår sulfatkonjugering (~70 %) och glukuronidkonjugering (~30 %) före utsöndring.

Eliminering

Halveringstiden för eliminering i plasma ($T_{1/2}$) är ~45 minuter (normalt intervall ~30–60 minuter) hos friska vuxna. Melatoninmetaboliter elimineras i huvudsak via urinen, ~90 % som sulfat- och glukuronidkonjugat av 6-hydroxymelatonin. Mindre än ~1 % av en melatonindos utsöndras oförändrad i urinen. Halveringstiden är i genomsnitt jämförbar eller något kortare hos barn jämfört med vuxna.

Linjäritet/icke-linjäritet

C_{max} och AUC för melatonin i plasma ökar på ett direkt proportionellt, linjärt sätt för orala doser eller melatonin med omedelbar frisättning i intervallet 0,25–10 mg.

Kön

Högre exponering och maximala plasmakoncentrationer har rapporterats hos kvinnor jämfört med män som har fått melatonin oralt, dock observeras en stor variation i farmakokinetiken. Halveringstiden för melatonin i plasma verkar inte skilja sig signifikant mellan män och kvinnor. Dosjustering för kvinnor är inte nödvändig.

Särskilda populationer

Äldre

I en jämförande studie av nivåerna av serummelatonin med och utan administrering av exogent melatonin hittades lägre koncentrationer hos måttligt äldre vuxna utan behandling, medan en trend mot högre koncentrationer observerades jämfört med friska yngre vuxna efter behandling. Den observerade skillnaden mellan åldersgrupperna var inte statistiskt betydande. Samma dos melatonin kan rekommenderas till äldre vuxna och yngre vuxna.

Nedsatt njurfunktion

Effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för administrerat melatonin har inte studerats. Publicerade data visar dock förhöjda endogena melatoninnivåer hos patienter med kronisk njursvikt (se avsnitt 4.2).

Eftersom melatonin huvudsakligen utsöndras som metaboliter i urinen kan plasmanivåer av melatoninmetaboliter förväntas öka hos patienter med mer avancerad nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för administrerat melatonin har inte studerats. Publicerade data visar förhöjda endogena melatoninnivåer hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom melatonin till stor del elimineras via levermetabolism är exponeringen för melatonin sannolikt högre hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Serum $T_{1/2}$ för exogent melatonin hos cirrospatienter var dubbelt så högt som för kontrollerna i en liten studie. Eftersom levern är den primära platsen för melatoninmetabolism kan nedsatt leverfunktion förväntas resultera i ökad exponering för exogent melatonin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visade inga särskilda risker för människa baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid engångs- och upprepad dosering, mutagenicitet, genotoxicitet, karcinogen potential.

Effekter observerades endast vid exponeringar som ansågs vara tillräckligt högre än den maximala exponeringen för människa, vilket indikerar liten betydelse för klinisk användning.

Data om reproduktionstoxikologi är begränsade.

Studier av embryo- och fosterutveckling på råttor och kaniner visade inga direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, fosteröverlevnad, fostrets kroppsvikt eller förekomster av missbildningar/variationer hos fostret.

Resultat från studier av prenatal och postnatal utveckling hos råttor tyder på att administrering av melatonin påverkar hormonnivån och den sexuella mognaden hos avkomman.

Data från djurstudier indikerar att melatonin överförs till fostret via moderkakan.

Det finns inga säkerhetsstudier på unga djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Metylparahydroxibensoat (E218)

Kaliumsorbat (E202)

Saltsyra (E507) (för att justera pH)
Glycerol (E422)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

18 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara flaskan i ytterkartongen för att skydda mot ljus.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Produkten levereras som 150 ml oral lösning i en bärnstensfärgad glasflaska av typ III som är försluten med en barnskyddande förslutning av polyeten med hög densitet (HDPE) och ett säkerhetsförseglat skruvlock. En 10 ml graderad oral spruta av polyeten med låg densitet (LDPE), med en mellangradering på 0,5 ml och en ”press-in”-spruta/flaskadapter av LDPE medföljer också.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Aspire Pharma (Malta) Limited
No. 2 Level 3 Notabile Gardens, Trident Park
Mdina Road, Central Business District
Birkirkara CBD2010
Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING 66093

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2025-09-09

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-09-09