

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Melatonin Bluefish 2 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller 2 mg melatonin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje depottablett innehåller 85 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Vita till benvita, 8 mm diameter, runda, bikonvexa, icke-dragerade tabletter som är släta på båda sidor.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Melatonin Bluefish är indicerat som monoterapi för kortvarig behandling av primär insomni kännetecknad av dålig sömnkvalitet hos patienter som är 55 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Den rekommenderade dosen är 2 mg en gång dagligen, 1–2 timmar före sänggåendet, efter födointag. Denna dosering kan bibehållas i upp till tretton veckor.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för melatonin för barn i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts.

Andra läkemedelsformer/-styrkor kan vara lämpligare för administrering till denna population. Data som är tillgängliga för närvarande beskrivs i avsnitt 5.1.

Nedsatt njurfunktion

Effekten av någon grad av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för melatonin har ej studerats. Försiktighet bör därför iaktas när melatonin administreras till patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Det finns ingen erfarenhet av användning av melatonin på patienter med nedsatt leverfunktion. Publicerade data visar markant förhöjda endogena melatoninhalter dagtid till följd av minskad clearance hos patienter med nedsatt leverfunktion. Därför rekommenderas Melatonin Bluefish ej till patienter med nedsatt leverfunktion.

Administreringssätt

Oral användning. Tabletterna skall sväljas hela för bibehållande av deras depotegenskaper. Tabletterna får inte krossas eller tuggas för att underlätta sväljande.

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. Produkten skall därför användas med försiktighet om det är sannolikt att dåsigheten kan vara förenad med en säkerhetsrisk.

Kliniska data för användning av melatonin på personer med autoimmuna sjukdomar saknas. Därför rekommenderas Melatonin Bluefish ej till patienter med autoimmuna sjukdomar.

Melatonin Bluefish innehåller laktos. Patienter med något av sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Farmakokinetiska interaktioner

- Melatonin har observerats inducera CYP3A *in vitro* i supratherapeutiska koncentrationer. Den kliniska relevansen av dessa fynd är ej känd. Om induktion uppträder kan detta orsaka sänkta plasmakoncentrationer av samtidigt administrerade läkemedel.
- Melatonin inducerar ej CYP1A-enzymerna *in vitro* i supratherapeutiska koncentrationer. Det är därför ej sannolikt att eventuella interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser till följd av melatonins effekt på CYP1A-enzymerna skulle vara betydelsefulla.
- Metabolismen av melatonin medieras företrädesvis av CYP1A-enzymerna. Interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser till följd av deras effekt på CYP1A-enzymerna är därför möjliga.
- Försiktighet måste iakttas för patienter som behandlas med fluvoxamin, vilket ökar melatoninhaltarna (17-faldigt högre AUC och 12-faldigt högre C_{max} i serum) genom att hämma metabolismen av melatonin medelst levercytokrom P450-isoenzymerna CYP1A2 och CYP2C19. Kombinationen bör undvikas.
- Försiktighet måste iakttas för patienter som behandlas med 5- eller 8-metoxipsoralen (5- och 8-MOP), vilket ökar melatoninhaltarna genom att hämma metabolismen av melatonin.
- Försiktighet måste iakttas för patienter som behandlas med cimetidin, en CYP2D-hämmare, som ger höjda plasmamelatoninhalter genom att hämma metabolismen av melatonin.
- Cigarettrökning kan sänka melatoninhaltarna genom en induktion av CYP1A2.
- Försiktighet måste iakttas för patienter som behandlas med östrogener (t.ex. hormonella preventivmedel eller hormonell substitutionsbehandling), vilka ökar melatoninhaltarna genom att hämma metabolismen av melatonin med CYP1A1 och CYP1A2.
- CYP1A2-hämmare, som kinoloner, kan orsaka en ökad melatoninexponering.
- CYP1A2-inducerare, såsom karbamazepin och rifampicin, kan ge upphov till reducerade plasmakoncentrationer av melatonin.
- Det finns även omfattande data i litteraturen avseende effekten på den endogena melatoninsöndringen från adrenerga agonister/antagonister, opiatagonister/antagonister, antidepressiva läkemedel, prostaglandinhämmare, bensodiazepiner, tryptofan och alkohol. Huruvida dessa aktiva substanser interfererar med melatonins dynamiska eller kinetiska effekter eller omvänt har ej studerats.

Farmakodynamiska interaktioner

- Alkohol bör ej intas tillsammans med Melatonin Bluefish, eftersom det försämrar melatoninets 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 evidens för en transitorisk farmakodynamisk interaktion mellan melatonin och zolpidem en timme efter den samtidiga 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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För melatonin saknas data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Med tanke på bristen på kliniska data rekommenderas ej användning på gravida kvinnor eller kvinnor som försöker bli gravida.

Amning

Endogent melatonin uppmättes i human bröstmjolk, och således utsöndras exogent melatonin sannolikt i bröstmjolk. Det föreligger data från djurmodeller, omfattande gnagare, får, nötboskap och primater, som tyder på överföring av melatonin från modern till fostret via placenta eller med mjölken. Därför rekommenderas ej att ammande kvinnor behandlas med melatonin.

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 produkten skall därför användas med försiktighet om det är sannolikt att dåsigheten kan vara förenad med en säkerhetsrisk.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier (där totalt 1 931 patienter fick melatonin och 1 642 patienter placebo) rapporterade 48,8 % av de patienter som fick melatonin någon biverkning jämfört med 37,8 % av dem som fick placebo. Om man jämför frekvensen av patienter som fick biverkningar per 100 patientveckor, var frekvensen högre för placebo än för melatonin (5,743 – placebo jämfört med 3,013 – melatonin). De vanligaste biverkningarna var huvudvärk, nasofaryngit, ryggsmärtor och artralgi, vilka enligt MedDRA-definitionen var vanliga i både melatonin- och placebogrupperna.

Tabell över biverkningar

Nedanstående biverkningar rapporterades i de kliniska studierna och i spontana rapporter efter marknadsintroduktion. I kliniska studier rapporterade totalt 9,5 % av patienterna som fick melatonin en biverkning, jämfört med 7,4 % av patienterna som fick placebo. Endast de biverkningar som rapporterades under kliniska studier och som förekom i minst samma frekvens som hos patienter på placebo har inkluderats nedan.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

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 ($< 1/10\ 000$); Inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organ-systemklass	Mycket vanliga	Vanliga	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	Synkope, minnesnedsättning, uppmärksamhetsstörning, drömmande tillstånd, rastlösa ben-syndrom, dålig sömnkvalitet, parestesi	
Ögon				Försämrad synskärpa, dimsyn, ökat tårflöde	
Öron och balansorgan				Lägesyrsel, yrsel	
Hjärtat				Angina pectoris, palpitationer	
Blodkärll			Hypertoni	Blodvallningar	
Magtarmkanalen			Buksmärtor, smärtor i övre delen av buken, dyspepsi, sår i munnen, muntorrhet, illamående	Gastroesofagal reflux-sjukdom, 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
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 administreringsstället			Asteni, bröstsmärtor	Trötthet, smärtor, törst	
Undersökningar			Onormalt leverfunktionsprov, viktökning	Förhöjt leverenzym, onormala blod-elektrolyter, onormala laboratorievärden	

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

Flera fall av överdosering har rapporterats efter marknadsintroduktion. Somnolens var den oftast rapporterade biverkningen. De flesta av fallen var av lindrig till måttlig allvarlighetsgrad. Melatonin har administrerats i dygnsdoser på 5 mg i kliniska studier över 12 månader utan några signifikanta förändringar av rapporterade biverkningar.

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

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

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 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. 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 sömnreglering.

Rational för användning

På grund av melatoninets roll i reglering av sömn och cirkadian rytm och den åldersrelaterade minskningen av den endogena melatoninproduktionen kan melatonin på ett effektivt sätt förbättra sömnkvaliteten, speciellt hos patienter över 55 år med primär insomni.

Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska prövningar där patienter som led av primär insomni erhöll melatonin 2 mg varje kväll under 3 veckor visades behandlingsvinster hos de behandlade patienterna jämfört med placebo vid sömnlätens (enligt mätning med objektiva och subjektiva mått) och i subjektiv sömnkvalitet och funktion dagtid (återhämtningssömn) utan någon nedsättning av vakenheten under dagen.

I en studie med polysomnografi (PSG) med en run-in-period på två veckor (enkelblind med placebobehandling), följt av en behandlingsperiod på tre veckor (dubbelblind, placebokontrollerad, parallellgruppsdesign) och en treveckors utsättningsperiod var sömnlätens (SL) förkortad med 9 minuter jämfört med placebo. Melatonin gav inga förändringar av sömnarkitekturen och ingen effekt på REM-sömnens duration. Det förekom inga förändringar av funktionsförmågan dagtid med melatonin 2 mg.

I en studie på öppenvårdspatienter med en tvåveckors run-in- och baseline-period med placebo, en randomiserad dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsbehandlingsperiod på tre veckor och en tvåveckors utsättningsperiod med placebo var frekvensen patienter som uppvisade en kliniskt signifikant förbättring i både sömnkvalitet och vakenhet på morgonen 47 % i melatoningruppen, jämfört med 27 % i placebogruppen. Dessutom var sömnkvaliteten och vakenheten på morgonen signifikant förbättrad med melatonin jämfört med placebo. Sömnvariablerna återgick successivt till baseline utan någon reboundeffekt, ökning av biverkningar eller ökning av utsättningssymptomen.

I en andra studie på öppenvårdspatienter med en tvåveckors run-in- och baseline-period med placebo och en randomiserad dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsbehandlingsperiod på tre veckor var frekvensen patienter som uppvisade en kliniskt signifikant förbättring i både sömnkvalitet och vakenhet på morgonen 26 % i melatoningruppen, jämfört med 15 % i placebogruppen. Melatonin förkortade patienternas rapporterade sömnlätens med 24,3 minuter jämfört med 12,9 minuter med placebo. Dessutom var patienternas egenrapporterade sömnkvalitet, antal uppvaknanden och vakenhet på morgonen signifikant förbättrad med melatonin jämfört med placebo. Livskvaliteten förbättrades signifikant med melatonin 2 mg jämfört med placebo.

Ytterligare en randomiserad klinisk studie (n=600) jämförde effekterna av melatonin och placebo i upp till sex månader. Patienterna randomiserades på nytt vid 3 veckor. Studien visade förbättringar av sömnlätens, sömnkvalitet och vakenhet på morgonen, utan några utsättningssymtom eller rebound-insomni. Studien visade att den behandlingsvinst som observerades efter 3 veckor kvarstod i upp till 3

månader, men saknades vid den primära analysen vid 6 månader. Vid 3 månader observerades omkring 10 % extra responders i melatonin-gruppen.

Pediatrisk population

I en pediatrik studie (n=125) med doser på 2, 5 eller 10 mg melatonin i form av flera 1 mg mini-depottabletter (åldersanpassad läkemedelsform), med två veckors run-in på placebo vid baslinjen och en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad behandlingsperiod om 13 veckor med parallella grupper, påvisades en längre total sömntid (TST) efter 13 veckors dubbelblind behandling; patienterna sov längre med aktiv behandling (508 minuter) än med placebo (488 minuter).

Man såg också en kortare sömnlats med aktiv behandling (61 minuter) än med placebo (77 minuter) efter 13 veckors dubbelblind behandling, utan att uppvaknandet skedde tidigare.

Dessutom var antalet deltagare som avbröt studien färre i gruppen med aktiv behandling (9 patienter; 15 %) än i placebogruppen (21 patienter; 32,3 %). Biverkningar under behandlingen rapporterades hos 85 % av patienterna i gruppen med aktiv behandling och hos 77 % i placebogruppen. Neurologiska störningar var vanligare i gruppen med aktiv behandling och förekom hos 42 % jämfört med 23 % i placebogruppen, främst eftersom somnolens och huvudvärk var vanligare i gruppen med aktiv behandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av peroralt intaget melatonin är fullständig hos vuxna och kan sjunka med upp till 50 % hos äldre. Kinetiken för melatonin är linjär inom området 2–8 mg.

Biotillgängligheten är i storleksordningen 15 %. Det finns en avsevärd förstapassageeffekt, med en uppskattad förstapassagemetabolism på 85 %. T_{max} infaller efter 3 timmar i icke fastande tillstånd. Hastigheten för melatoninabsorptionen och C_{max} efter peroral administrering av melatonin 2 mg påverkas av föda. Närvaro av föda fördröjde absorptionen av melatonin vilket ledde till en senarelagd ($T_{max}=3,0$ h gentemot $T_{max}=0,75$ h) och en lägre maximal plasmakoncentration efter måltid ($C_{max}=1\ 020$ pg/ml gentemot $C_{max}=1\ 176$ pg/ml).

Distribution

Plasmaproteinbindningen av melatonin *in vitro* är cirka 60 %. Melatonin binds främst till albumin, surt alfa1-glykoprotein och högdensitetslipoprotein.

Metabolism

Experimentella data tyder på att isoenzymerna CYP1A1, CYP1A2 och möjligen CYP2C19 i cytokrom P450-systemet är involverade i metabolismen av melatonin. Den huvudsakliga metaboliten är 6-sulfatoxymelatonin (6-S-MT), vilken är inaktiv. Biotransformationen sker i levern. Utsöndringen av metaboliten fullbordas inom 12 timmar från intaget.

Eliminering

Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) är 3,5–4 timmar. Elimineringen sker genom renal utsöndring av metaboliterna, 89 % som sulfaterade och glukoroniderade konjugat av 6-hydroxymelatonin och 2 % som melatonin (oförändrad aktiv substans).

Kön

Man ser ett 3–4 gånger högre C_{max} hos kvinnor än hos män. Man har även iakttagit en femfaldig variation i C_{max} mellan olika personer av samma kön. Inga farmakodynamiska skillnader mellan män och kvinnor påvisades dock, trots skillnaderna i blodnivåer.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Det är känt att melatoninmetabolismen sjunker med åldern. Över ett intervall av doser har det rapporterats högre AUC och C_{max} hos äldre patienter jämfört med yngre patienter, vilket återspeglar den lägre melatoninmetabolismen hos äldre. C_{max} -värden runt 500 pg/ml för vuxna (18–45) gentemot 1 200 pg/ml för äldre (55–69); AUC-värden runt 3 000 pg*h/ml för vuxna gentemot 5 000 pg*h/ml för äldre.

Nedsatt njurfunktion

Data från tillverkaren tyder på att det inte sker någon ackumulering av melatonin efter upprepad dosering. Denna observation överensstämmer med den korta halveringstiden för melatonin hos människa.

De värden som uppmättes i blodet hos patienter kl. 23:00 (2 timmar efter administrering) efter 1 respektive 3 veckors daglig administrering var $411,4 \pm 56,5$ respektive $432,00 \pm 83,2$ pg/ml, vilket liknar de värden man finner hos friska frivilliga efter en enstaka dos av melatonin 2 mg.

Nedsatt leverfunktion

Melatoninmetabolismen sker främst i levern, och nedsatt leverfunktion leder därför till högre endogena melatoninhalter.

Melatoninhalterna i plasma hos patienter med cirros var avsevärt högre under timmarna med dagsljus. Patienterna hade även en signifikant nedsatt total utsöndring av 6-sulfatoximelatonin jämfört med kontrollpersoner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling 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.

I karcinogenicitetsstudien på råttor observerades inga effekter av betydelse för människa.

I de reproduktionstoxikologiska studierna ledde peroral administrering av melatonin till dräktiga honor av möss, råttor eller kaniner ej till några effekter på avkomman, med avseende på fosteröverlevnad, anomalier i skelett och viscera, könsfördelning, födelsevikt och senare fysisk, funktionell och sexuell utveckling. En liten effekt på postnatal tillväxt och överlevnad sågs hos råttor, men endast vid mycket höga doser, motsvarande ungefär 2 000 mg/dag till människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Kalciumvätefosfatdihydrat (E 341)
Ammoniometakrylatsampolymer typ B
Talk (E 553b)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat (E 407b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Melatonin 2 mg depottablett är förpackade i blisterförpackningar av PVC/PE/PVDC-Aluminium.
Förpackningsstorlek: 30 tabletter

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

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

64157

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-12-08
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-05-13