

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Melatonin EQL Pharma 1 mg/ml oral lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 1 mg melatonin.

Hjälpämne 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 lätt gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Melatonin EQL Pharma 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 0,5 - 5 mg melatonin (0,5 - 5 ml Melatonin EQL Pharma) dagligen i maximalt 5 dagar. Rekommenderad start dos: Melatonin EQL Pharma 2 ml (motsvarande 2 mg melatonin).

Dosen ska tas vid tiden för sänggåendet på destinationen vid resor över 5 tidszoner eller längre, särskilt vid resor i östlig riktning. Vid behov kan det också användas av resenärer som passerar 2 - 4 tidszoner.

Eftersom intag av melatonin vid fel tidpunkt kan resultera i utebliven effekt eller orsaka biverkning vid återställning av jetlag, ska Melatonin EQL Pharma oral lösning inte tas före kl. 20:00 eller efter kl. 04:00 vid destinationstid.

Eftersom alkohol kan försämra sömn och potentiellt förvärra vissa symtom av jetlag (t.ex. huvudvärk, morgontrötthet, koncentrationsförmåga), är det rekommenderat att inte inta alkohol samtidigt som Melatonin EQL Pharma (se avsnitt 4.5).

Behandling får ske maximalt 16 gånger per år.

Insomnia hos barn och ungdomar med ADHD

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

Den rekommenderade startdosen av Melatonin EQL Pharma oral lösning: 0,5 - 2 ml (motsvarande 0,5 - 2 mg melatonin) 30 - 60 minuter innan sänggående.

Dosen av melatonin kan ökas med 1 ml Melatonin EQL Pharma (motsvarande 1 mg melatonin) per vecka tills effekt uppnås, upp till maximalt 5 mg melatonin (5 ml Melatonin EQL Pharma) per dag, oberoende av ålder. Den lägsta effektiva dosen bör eftersträvas.

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 EQL 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 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.

Nedsatt njurfunktion

Inga studier har gjorts av effekten på melatonins farmakokinetik vid något stadium av nedsatt njurfunktion. Försiktighet bör därför iaktas när melatonin administreras till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Begränsade data visar att plasmaclearance av melatonin minskar signifikant hos patienter med levercirros. Melatonin EQL Pharma är inte rekommenderat hos patienter med måttlig eller gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Barn under 6 år

Melatonin EQL Pharma 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.
2. Sätt sprutan i flaskan. Mät upp dosen genom att långsamt dra ut kolven till korrekt volym. Läs av dosen mot kolvens översta kant.
3. Barnet ska sitta upprätt. Rikta sprutan mot insidan av kinden. Tryck långsamt in kolven och låt barnet svälja naturligt. En för snabb tillförsel av läkemedlet kan orsaka obehag.
4. Rengör insidan av sprutan efter varje användning.

Mat kan öka plasmakoncentrationen av melatonin (se avsnitt 5.2). Intag av melatonin och 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

Möjliga långtidseffekter av melatonin har inte studerats tillräckligt. Det finns teoretiska risker baserade på biologiska effekter av melatonin, såsom immunologisk reglering, effekter på tröskeln för epileptiska anfall och endokrinologiska effekter, vilka skulle kunna påverka pubertal utveckling respektive fertilitet.

Dåsighet

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

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

Försiktighet bör iakttas vid användning hos personer med epilepsi då melatonin har rapporterats att både öka och minska anfallsfrekvensen.

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 EQL Pharma innehåller metylparaben

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

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

CYP1A2-hämmare kan avsevärt öka plasmakoncentrationen av melatonin. Samtidig behandling med melatonin och CYP1A2-hämmaren fluvoxamin (även CYP2C19-hämmare) bör undvikas. En klinisk studie visade att behandling med fluvoxamin och melatonin samtidigt gav en 17-faldig högre AUC och en 12-faldigt högre C_{max} för melatonin jämfört med administrering av endast melatonin. Försiktighet bör iakttas när melatonin används samtidigt med följande CYP1A2-hämmare, ciprofloxacin, norfloxacin och verapamil.

Kombinerad hormonell antikonception: Antikonceptionsmedel innehållande etinylestradiol och gestagen kan hämma CYP1A2 och kan leda till 4 - 5 gånger högre melatoninkoncentration. Dosen av melatonin kan behöva sänkas.

Hormonell substitutionsterapi: Hos postmenopausala kvinnor har hormonell substitutionsterapi rapporterats fördröja $T_{\max}$ av melatonin utan andra effekter på melatoninkoncentrationen eller melatoninrytmen.

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

CYP1A2-inducerare

CYP1A2-inducerare kan minska plasmakoncentration av melatonin.

Dosanpassning av melatonin kan behövas om den ges samtidigt med följande CYP1A2-inducerare: karbamazepin, fenytoin, rifampicin, omeprazol och vid cigarrettrökning (halverad exponering jämfört med efter 7 dagars avhållsamhet från rökning).

Farmakodynamiska interaktioner

Adrenerga agonister/antagonister, opiatagonister/antagonister, antidepressiva läkemedel, prostaglandininhämmare, tryptofan och alkohol påverkar den endogena sekretionen av melatonin i epifysen. 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.

Nifedipin

Melatonin kan minska den hypotensiva effekten av nifedipin. 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 iakttas vid kombination av melatonin och andra kalciumantagonister.

Warfarin

Fallrapporter har rapporterat att patienter behandlade med melatonin och vitamin K-antagonister som warfarin kan medföra antingen ökade och minskade protrombinnivåer och en studie har visat minskade nivåer av faktor VIII:C och fibrinogen. Kombinationen warfarin och andra vitamin K-antagonister med melatonin kan kräva dosanpassning av de antikoagulatoriska läkemedlen och bör undvikas.

Bensodiazepinbesläktade hypnotika

Melatonin kan förstärka de sederande egenskaperna hos bensodiazepinbesläktade 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.

Beta-blockerare

Beta-blockerare kan hämma frisättningen av endogent melatonin och bör därför administreras på morgonen.

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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data saknas från humana kliniska studier som stödjer användningen av exogen melatonin under graviditeten. Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning och utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Exogen melatonin passerar lätt genom placenta. Med hänsyn till brist på kliniska data rekommenderas ej behandling med melatonin under graviditet eller i kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Amning

Data från djurstudier har visat på maternell överföring av melatonin till fostret via placenta eller i mjölk. Endogen melatonin har också uppmätts i bröstmjölken från ammande kvinnor och således utsöndras sannolikt även exogen melatonin i bröstmjölken. Melatonin rekommenderas därför inte till kvinnor som ammar.

Fertilitet

Inga adekvata data om effekten av melatonin på human fertilitet finns tillgängliga. Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på fertilitet. Höga doser av melatonin och användning under längre perioder än vad som är indicerat kan försämra fertiliteten hos människor.

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Melatonin orsakar få och inga allvarliga biverkningar på kort sikt, upp till tre månader. Långtidseffekter är dåligt studerade. Rapporterade biverkningar av melatonin är främst huvudvärk, illamående och trötthet hos både vuxna och barn. Dessa biverkningar är dock även vanliga för placebobehandlade patienter i redovisade kliniska studier och någon signifikant skillnad mellan patienter som fått aktiv substans och placebo föreligger inte i dessa studier.

Inga mycket vanliga biverkningar har rapporterats.

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).

Organsystem	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	hyperglykemi
Psykiska störningar		irritabilitet, nervositet, rastlöshet, insomni, onormala drömmar, mardrömmar, ångest	förändrad sinnesstämning, aggression, agitation, gråtmildhet, stressymptom, desorientering, tidigt uppvaknande på	

			morgonen, ökad libido, nedstämdhet, depression	
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk, somnolens	migrän, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, yrsel	synkope, minnesnedsättning, uppmärksamhetsstörning, drömmande tillstånd, rastlösa bensyndrom, 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 refluxsjukdom, magtarmsjukdom, blåsor i munslemhinnan, sår på tungan, orolig magtarmkanal, kräkningar, onormala tarmljud, flatulens, hypersalivation, halitos, bukobehag, magbesvär, gastrit	
Lever och gallvägar		hyperbilirubinemi		
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
Muskuloskeletala systemet och bindväv		smärtor i extremiteterna	artrit, muskelkramper, nacksmärtor, nattliga kramper	
Njurar och urinvägar		glykosuri, proteinuri	polyuri, hematuri, nokturi	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		menopausala symptom	priapism, prostatit	galaktorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		asteni, bröstsmärtor	trötthet, smärta, törst	
Undersökningar		onormalt leverfunktionsprov, viktökning	förhöjda leverenzymmer, onormala blodelektrolyter, onormala laboratorievärden	

Pediatrisk population

I den pediatrika populationen har en låg frekvens av generellt milda biverkningar rapporterats. Biverkningarna har inte varit signifikant annorlunda hos barn som fått placebo jämfört med barn som fått melatonin. De vanligaste biverkningarna var huvudvärk, hyperaktivitet, yrsel och buksmärtor. 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 på överdosering av oralt melatonin.

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

En dos på 250 mg intaget 4 gånger dagligen under 25 - 30 dagar har endast rapporterats orsaka dåsighet/sömnighet. I flera fall av rapporterad överdosering var lindrig till måttligt svår somnolens den vanligaste rapporterade biverkningen.

Efter doser på 3,0 - 6,6 gram under 15 - 36 dagar rapporterade 6 av 11 patienter somnolens under dagtid och 4 av 11 patienter rapporterade magkramper, diarré eller migränhuvudvärk.

Clearance av den aktiva substansen förväntas inom 12 timmar efter intag. Läkare bör bedöma om gängse åtgärder vid överdosering bör sättas in. Ingen speciell behandling krävs.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Sömnmedel och lugnande medel, melantoninreceptoragonister, 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 02:00 och 04:00 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, 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 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 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 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.

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 sömnlätens ($p = 0,001$) 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 ($p < 0,0001$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Oralt melatonin absorberas nästan helt hos vuxna. På grund av en hög förstapassage-metabolism är biotillgängligheten relativt låg och variabel i storleksordningen cirka 15% (intervall 1 – 56%). 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 ökar proportionellt mot dosen från 0,25 upp till 10 mg.

Data om effekten av intag av mat vid eller runt tidpunkten för intag av melatonin på dess farmakokinetik är begränsad, men tyder på att samtidigt födointag kan öka absorption 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 EQL Pharma.

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, framför allt 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

Halveringstiden i plasma ($t_{1/2}$) är ca 45 minuter (det normala intervallet är runt 30 - 60 minuter) hos friska vuxna. Halveringstiden är i genomsnitt jämförbar eller något kortare hos barn jämfört med vuxna. Doseringen en gång per dag i kombination med den korta halveringstiden innebär minimal ackumulation av melatonin vid regelbunden behandling.

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 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

Inga studier har gjorts på avseende farmakokinetik av melatonin vid någon typ av nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.2 Särskilda populationer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visar inga särskilda risker för människor baserat på studier allmäntoxicitet eller gentoxicitet.

Uppgifterna om reproduktionstoxikologi är begränsade. En studie på dräktiga råttor visade inte direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, fosteröverlevnad eller fosterutveckling.

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 (E 422)

Kaliumsorbat (E 202)

Saltsyra (för pH-justering)

Metylparahydroxibensoat (E 218)

Vatten, renat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader. Hållbarhet efter första öppnandet: 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalflaskan. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad glasflaska á 100 ml, med vitt aluminiumlock. En oral doseringsspruta av polyeten/polystyren medföljer förpackningen av flaskan. Sprutans storlek är 5 ml med en 0,1 ml graderingsskala.

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

EQL Pharma AB
Stortorget 1
222 23 Lund
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

63631

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-04-25

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-12-12