

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Melatonin Glenmark 1 mg/ml oral lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml oral lösning innehåller 1 mg melatonin.

#### Hjälpämnen med känd effekt

1 ml oral lösning innehåller 1,6 mg natriummetylparahydroxibensoat, 150 mg propylenglykol och 140 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning.

Färglös till lätt gulaktig, opaliserande lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Melatonin Glenmark är avsett för:

- Korttidsbehandling av jetlag hos vuxna.
- Insomningssvårigheter hos barn och ungdomar i åldern 6–17 år med ADHD (uppmärksamhetsstörning med hyperaktivitet) där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga.

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

##### Dosering

##### *Korttidsbehandling av jetlag hos vuxna*

Rekommenderad dos är 0,5–5 mg (0,5–5 ml) dagligen i högst 5 dagar. Den dos som på ett adekvat sätt lindrar symtomen bör tas under kortast möjlig period.

Den första dosen ska tas efter ankomst till destinationen, vid den vanliga tidpunkten för sänggående.

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

##### *Insomningssvårigheter hos barn och ungdomar 6–17 år med ADHD*

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

Rekommenderad startdos är 1–2 mg (1–2 ml) 30–60 minuter före sänggåendet.

Dosen melatonin ska anpassas individuellt genom att öka dosen med 1 mg (1 ml) per vecka tills

effekt uppnås, till högst 5 mg (5 ml) per dygn, oberoende av ålder. Lägsta effektiva dos som kontrollerar symtomen ska ges.

Det finns en begränsad mängd data för upp till 3 månaders behandling och mycket begränsade data utöver detta. I alla fall ska läkaren utvärdera behandlingseffekten regelbundet och överväga att avbryta behandlingen om ingen kliniskt relevant behandlingseffekt ses. Patienten ska övervakas regelbundet för att kontrollera att Melatonin Glenmark fortfarande är den lämpligaste behandlingen.

Under pågående behandling, särskilt om behandlingseffekten är osäker, bör utsättningsförsök göras regelbundet, minst en gång om året.

Om insomningssvårigheter har tillkommit under behandling med ADHD-läkemedel bör dosjustering eller byte till ett annat läkemedel övervägas.

### Särskilda populationer

#### *Barn och ungdomar*

Detta läkemedel ska inte användas till barn eller ungdomar för indikationen jetlag. Säkerhet och effekt för Melatonin Glenmark för barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts för indikationen jetlag.

Melatonin Glenmark rekommenderas inte till barn under 6 års ålder med ADHD. Säkerhet och effekt för melatonin för barn yngre än 6 år har inte fastställts.

#### *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*

Inga studier har gjorts av effekten på melatonins farmakokinetik vid något stadium av nedsatt njurfunktion. Försiktighet bör iaktas när melatonin används av patienter med nedsatt njurfunktion. Melatonin Glenmark rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Det finns ingen erfarenhet av användning av Melatonin Glenmark hos patienter med nedsatt leverfunktion. Begränsade data indikerar att plasmaclearance av melatonin är signifikant reducerad hos patienter med levercirros. Melatonin Glenmark rekommenderas inte till patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

### Administreringssätt

Oral användning. En 5 ml spruta med 0,1 ml graderingsskala och en sprutadapter medföljer produkten.

#### Användarinstruktioner:

- 1) Försäkra dig om att locket är ordentligt tillslutet innan du skakar flaskan.
- 2) Öppna locket genom att trycka ner det och vrida moturs.
- 3) Vid första användningstillfället, tryck in adaptern i flaskhalsen genom att hålla flaskan på en plan yta och adapterns plana yta vänd uppåt medan du trycker ner den. Adaptern måste efter detta alltid sitta kvar i flaskan.
- 4) Kontrollera att kolven är helt inne i sprutan innan du för in sprutan i adaptern.
- 5) Vänd flaskan upp och ner och dra långsamt ner kolven helt så att sprutan fylls med läkemedel. Tryck upp kolven helt igen för att avlägsna eventuella stora luftbubblor som

kan finnas kvar i den orala doseringssprutan. Dra sedan långsamt tillbaka kolven till den volym du behöver för din dos.

- 6) Vänd hela flaskan upprätt med sprutan fortfarande insatt innan du tar ut sprutan ur flaskan.
- 7) Sitt upprätt och tryck långsamt ut sprutans innehåll i munnen och svälj läkemedlet.
- 8) Skölj sprutan och sätt tillbaka locket på flaskan (adaptern ska sitta kvar).

Alkohol bör inte intas tillsammans med Melatonin Glenmark (se avsnitt 5.2).

#### **4.3 Kontraindikationer**

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

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

##### *Dåsighet*

Melatonin kan orsaka dåsighet. Melatonin Glenmark ska användas med försiktighet om det är sannolikt att dåsigheten kan vara förenad med risk för patientsäkerhet.

##### *Epilepsi*

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

##### *Immunologiska sjukdomar*

Enstaka fallrapporter har beskrivit försämring av en autoimmun sjukdom hos patienter som tar melatonin. Det finns inga data om användning av melatonin hos patienter med autoimmuna sjukdomar. Melatonin Glenmark rekommenderas inte till patienter med autoimmuna sjukdomar.

##### *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.

##### *Detta läkemedel innehåller natriummetylparahydroxibensoat*

Kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).

##### *Detta läkemedel innehåller sorbitol*

Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel. Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas. Innehåll av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt.

##### *Detta läkemedel innehåller propylenglykol*

Melatonin Glenmark innehåller 150 mg propylenglykol per ml.

##### *Detta läkemedel innehåller natrium*

Melatonin Glenmark innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

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

### Farmakokinetiska interaktioner

- Försiktighet måste iakttas för patienter som behandlas med fluvoxamin, eftersom det ökar melatoninnivåerna (17 gånger högre AUC och 12 gånger högre  $C_{max}$  i serum) genom att hämma dess metabolism via CYP1A2 och CYP2C19. Denna kombination bör undvikas.
- Försiktighet måste iakttas för patienter som behandlas med 5- eller 8-metoxipsoralen (5- eller 8-MOP), eftersom denna substans ökar melatoninnivåerna genom att hämma dess metabolism.
- Försiktighet måste iakttas för patienter som behandlas med cimetidin, eftersom denna substans höjer plasmamelatoninnivåerna genom att hämma dess metabolism via CYP2D.
- Försiktighet måste iakttas hos patienter som behandlas med östrogener (t.ex. hormonella preventivmedel eller hormonell substitutionsbehandling), eftersom östrogener ökar melatoninnivåerna upp till 5 gånger genom att hämma melatoninmetabolismen, primärt via hämning av CYP1A2.
- CYP1A2-hämmare (såsom kinoloner) kan öka systemiska melatoninnivåer.
- CYP1A2-inducerare (såsom karbamazepin och rifampicin) kan minska plasmakoncentrationer av melatonin. Dosjusteringar kan behövas.
- Cigarettbrukning kan sänka melatoninnivåerna på grund av induktion av CYP1A2.
- Koffein är ett CYP1A2-substrat. Koffein har visats öka serumkoncentrationer av oralt administrerat melatonin (2,2 gånger högre AUC och 2,4 gånger högre  $C_{max}$ ).

### Farmakodynamiska interaktioner

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

#### *Alkohol*

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

#### *Nifedipin*

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

#### *Antikoagulantia*

Enligt fallrapporter kan samtidig användning av melatonin och vitamin K-antagonister såsom warfarin leda till antingen ökade eller 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 dosjustering av de antikoagulatoriska läkemedlen och bör undvikas.

#### *Bensodiazepinbesläktade hypnotika*

Melatonin kan förstärka de sederande egenskaperna hos bensodiazepin- och icke-bensodiazepinbesläktade hypnotika, såsom zaleplon, zolpidem och zopiklon. En klinisk studie visar tydligt på en övergående farmakodynamisk interaktion mellan melatonin depottabletter och zolpidem en timme efter samtidig administrering. Samtidig administrering ledde till en ökad nedsättning av uppmärksamhet, minne och koordination jämfört med enbart zolpidem.

#### *Tioridazin/imipramin*

Melatonin kan öka känslan av dåsighet och oförmågan att utföra uppgifter när det administreras med tioridazin eller imipramin.

## NSAID

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

## Betablockerare

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

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av melatonin hos gravida kvinnor. Data från djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Exogent melatonin passerar lätt genom human placenta. Melatonin Glenmark rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor eller fertila flickor som inte använder preventivmedel.

### Amning

Det finns inte tillräckligt med information om melatonin/metaboliter från melatonin utsöndras i bröstmjolk. Endogent melatonin utsöndras i bröstmjolk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Melatonin ska inte användas under amning.

### Fertilitet

Det finns begränsad mängd kliniska data om effekten av melatonin på fertilitet. Data från djurstudier är otillräckliga vad gäller effekter på fertilitet. Melatonin Glenmark rekommenderas inte till kvinnor och män som planerar en graviditet.

## 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 orsaka dåsighet och kan minska uppmärksamhet i flera timmar, därför rekommenderas inte användning av Melatonin Glenmark före körning och användning av maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Melatonin orsakar få och inga allvarliga biverkningar på kort sikt, upp till tre månader. Dåsighet/sömnighet, huvudvärk och yrsel/desorientering är de vanligaste rapporterade biverkningarna när melatonin tas kortvarigt för att behandla jetlag. Dåsighet, huvudvärk, yrsel och illamående är också de biverkningar som rapporteras oftast när typiska kliniska doser av melatonin har tagits under perioder av flera dagar till flera veckor av friska personer och patienter. Det finns begränsad dokumentation om långtidsbehandling med melatonin.

### Tabell över biverkningar

I tabellen nedan listas alla biverkningar enligt klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: 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). Inom varje frekvenskategori presenteras biverkningarna i fallande ordning efter allvarlighetsgrad.

| 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                                                                                                                                                                |
|                                       | Ingen känd frekvens | Hyperglykemi                                                                                                                                                                                                 |
| Psykiatriska tillstånd                | Mindre vanliga      | Irritabilitet, nervositet, rastlöshet, insomni, onormala drömmar, mardrömmar, ångest                                                                                                                         |
|                                       | Sällsynta           | Förändrad sinnesstämning, aggressivitet, agitation, gråtmildhet, stressymtom, 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 (svimning), minnesnedsättning, uppmärksamhetsstörning, drömmande tillstånd, rastlösa ben-syndrom, dålig sömnkvalitet, parestesi                                                                      |
|                                       | Ingen känd frekvens | Dåsighet, sedering                                                                                                                                                                                           |
| Ögon                                  | Sällsynta           | Försämrad synskärpa, dimsyn, ökat tårflöde                                                                                                                                                                   |
| Öron och balansorgan                  | Sällsynta           | Lägesyrsel, yrsel                                                                                                                                                                                            |
| Hjärtat                               | Sällsynta           | Angina pectoris, palpitationer                                                                                                                                                                               |
| Blodkär                               | Mindre vanliga      | Hypertoni                                                                                                                                                                                                    |
|                                       | Sällsynta           | Blodvallningar                                                                                                                                                                                               |
| Magtarmkanalen                        | Mindre vanliga      | Buksmärtor, smärtor i övre delen av buken, dyspepsi, sår i munnen, muntorrhet, illamående                                                                                                                    |
|                                       | Sällsynta           | Gastroesofageal 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, nagelrubbningar                                                                                                                    |
|                                       | Ingen känd frekvens | Angioödem, svullnad av munnen, svullnad av tungan                                                                                                                                                            |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Mindre vanliga      | Smärta i extremitet                                                                                                                                                                                          |
|                                       | Sällsynta           | Artrit, muskeltkramp, nacksmärtor, nattliga kramper                                                                                                                                                          |

|                                                             |                     |                                                                           |
|-------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Njurar och urinvägar                                        | Mindre vanliga      | Glukosuri, proteinuri                                                     |
|                                                             | Sällsynta           | Polyuri, hematuri, nokturi                                                |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel                          | Mindre vanliga      | Klimakteriesymtom                                                         |
|                                                             | Sällsynta           | Priapism, prostatit                                                       |
|                                                             | Ingen känd frekvens | Galaktorré                                                                |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Mindre vanliga      | Asteni, bröstsmärtor                                                      |
|                                                             | Sällsynta           | Trötthet, smärtor, törst                                                  |
| Undersökningar och provtagningar                            | Mindre vanliga      | Onormalt leverfunktionsprov, viktökning                                   |
|                                                             | Sällsynta           | Förhöjt leverenzym, onormala blodelektrolyter, onormala laboratorievärden |

#### Pediatrisk population

Hos den pediatriska populationen har en låg frekvens av generellt milda biverkningar rapporterats. Antalet biverkningar har inte signifikant skiljt sig mellan barn som fått placebo och barn som fått melatonin. De vanligaste biverkningarna var huvudvärk, hyperaktivitet, yrsel och buksmärta. 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](http://www.lakemedelsverket.se)

### **4.9 Överdoser**

Dåsighet, huvudvärk, yrsel och illamående är de vanligaste rapporterade tecknen och symtomen på överdosering av oralt melatonin. Intag av dagliga doser på upp till 300 mg melatonin orsakade inte några kliniskt signifikanta biverkningar.

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

Allmänt understödjande åtgärder bör vidtas. På grund av den korta halveringstiden för melatonin, förväntas clearance av melatonin inom 12 timmar efter intag.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

Melatonin är ett hormon och en antioxidant. Melatonin som utsöndras av tallkottkörteln är involverat i synkroniseringen av dygnsrytmen till den dagliga ljus-mörkercykeln. Melatoninsekretionen/plasmakoncentrationer av melatonin ökar strax efter mörkrets inbrott, när

sin topp mellan klockan 02.00 och 04.00 på morgonen och avtar till samma lägsta nivå som dagtid vid gryningen. Maximal melatoninutsöndring är nästan diametralt motsatt toppdagsljusintensitet, med dagsljus som den primära stimulansen för att upprätthålla dygnsrytmen av melatoninutsöndring.

### Verkningsmekanism

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

### Farmakodynamisk effekt

Melatonin har en sömn- och rogivande effekt och ökar benägenheten att somna. Om melatonin administreras tidigare eller senare än den nattliga topputsöndringen av melatonin kan melatoninutsöndringens dygnsrytm tidigare- respektive senareläggas. Administrering av melatonin vid sänggåendet (mellan kl. 22.00 och kl. 24.00) på destinationen efter snabba resor över flera meridianer (flygplansresor) påskyndar resynkroniseringen av dygnsrytmen från "avgångstid" till "ankomsttid" och lindrar de symtom som kallas jetlag som följer på en sådan störning av dygnsrytmen.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Jetlag hos vuxna*

Typiska symtom på jetlag är sömnstörningar, dagtrötthet och trötthet, men även lindrig kognitiv nedsättning, irritabilitet och magtarmstörningar kan förekomma. Jetlag blir värre ju fler tidszoner som passeras och blir vanligtvis sämre efter resa österut eftersom människor i allmänhet har svårare att tidigarelägga sin dygnsrytm (kroppsklocka) än att fördröja den, vilket krävs efter resor västerut.

Vid kliniska prövningar har man funnit att melatonin minskar de övergripande patientbedömda symtomen på jetlag med ~ 44 % och förkortar jetlagens varaktighet. I två studier av flygningar över 12 tidszoner minskade melatonin effektivt jetlagens varaktighet med ~ 33 %. Eftersom intag av melatonin vid fel tidpunkt kan resultera i utebliven effekt eller orsaka biverkning vid resynkronisering av dygnsrytmen efter jetlag, ska melatonin inte 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 människa.

### Pediatrisk population

Behandling med melatonin undersöktes i en 4-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 105 barn mellan 6 och 12 år med diagnosen ADHD och kroniska insomningssvårigheter (van der Heijden KB et al. 2007). 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 sömnlåten ( $p = 0,001$ ) och förbättrad sömneffektivitet ( $p = 0,01$ ). Genomsnittlig poäng på sömnskattningsskalan för insomningssvårigheter minskade med  $1,2 \pm 1,3$  poäng (35,3 % från baslinjen) med melatonin och med  $0,1 \pm 0,8$  poäng (4,3 % från baslinjen) 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

Melatonin är en liten amfifil molekyl (molekylvikt 232 g/mol) aktiv i sin moderform. Melatonin syntetiseras i människokroppen från tryptofan via serotonin. Små mängder erhålls via mat. Data som sammanfattas nedan är från studier som i allmänhet inkluderade friska män och kvinnor, främst unga och medelålders vuxna.

### Absorption

Oralt administrerat melatonin absorberas nästan fullständigt. Oral biotillgänglighet är  $\sim 15\%$ , på grund av förstapassagemetabolism på  $\sim 85\%$ . Plasma  $T_{\max}$  är  $\sim 50$  minuter (intervall: 15–90 minuter).

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

Proteinbindningen hos melatonin är ungefär 50–60 %. Melatonin binder primärt till albumin, men binder också alfa-1-syra-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. Distributionsvolymen under den terminala elimineringsfasen är proportionell mot kroppsvikten, i genomsnitt drygt 1 liter/kg. Melatonin passerar lätt placentan. Nivån i navelsträngsblod hos fullgångna foster har en nära korrelation med, och är endast något lägre (ca 15–35 %) än den hos modern efter intag av en dos på 3 mg.

### 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-hydroxitryptamin medierat av CYP2C19 förekommer. 6-hydroxymelatonin genomgår sulfatkonjugering ( $\sim 70\%$ ) och glukuronidkonjugering ( $\sim 30\%$ ) före utsöndring. Melatoninmetaboliterna elimineras huvudsakligen via urinen,  $\sim 90\%$  som sulfat- och glukuronidkonjugat av 6-hydroxymelatonin. Mindre än  $\sim 1\%$  av en melatoninindos utsöndras oförändrat i urinen.

### Eliminering

Halveringstiden för eliminering i plasma ( $T_{1/2}$ ) är  $\sim 45$  minuter (normalintervall  $\sim 30$ –60 minuter) hos friska vuxna. Halveringstiden är i genomsnitt jämförbar eller något kortare hos barn jämfört med vuxna. Dosering en gång per dag i kombination med den korta halveringstiden innebär minimal ackumulation av melatonin vid regelbunden behandling.

### Linjäritet

Plasmamelatonin  $C_{\max}$  och AUC ökar på ett direkt proportionellt, linjärt sätt för orala doser av melatonin med omedelbar frisättning i intervallet 0,25 upp till 10 mg medan  $T_{\max}$  och plasma  $T_{1/2}$  förblir konstanta.

### Kön

Begränsade data tyder på att  $C_{\max}$  och AUC efter intag av melatonin med omedelbar frisättning kan vara högre hos kvinnor jämfört med män, men en stor variation i farmakokinetiken observeras. Halveringstiden för plasmamelatonin verkar inte vara signifikant annorlunda hos män och kvinnor. Det behövs ingen dosjustering för kvinnor.

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

Den nattliga endogena plasmakoncentrationen av melatonin är lägre hos äldre jämfört med unga vuxna. Begränsade data för plasma- $T_{\max}$ ,  $C_{\max}$ , eliminationshalveringstid ( $T_{1/2}$ ) och AUC efter intag av melatonin med omedelbar frisättning tyder inte på signifikanta skillnader mellan yngre vuxna och äldre personer i allmänhet, även om värdena (interindividuell variabilitet) för varje parameter tenderar att vara större hos äldre.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Begränsade data tyder på att endogen melatoninkoncentration i blodet dagtid är markant förhöjd hos patienter med levercirros, troligen på grund av minskad clearance (metabolism) av melatonin. Serum- $T_{1/2}$  för exogent melatonin hos patienter med cirros var dubbelt så mycket som hos kontrollgruppen i en liten studie. Eftersom levern är det primära stället för melatoninmetabolism kan nedsatt leverfunktion förväntas resultera i ökad exponering för exogent melatonin.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Effekten av nedsatt njurfunktion på det administrerade melatoninets farmakokinetik har inte studerats. Eftersom melatonin primärt utsöndras som metaboliter i urin kan emellertid plasmanivåer av melatoninmetaboliter förväntas öka hos patienter med mer avancerad njurfunktionsnedsättning.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet (engångsdos och upprepad dosering), mutagenicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Effekter sågs endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Efter intraperitoneal administrering av en enda, stor dos melatonin till dräktiga möss tenderade fostervikten och fosterlängden att vara mindre, möjligen på grund av maternell toxicitet. Försenad sexuell mognad hos han- och honavkomma från råttor och jordekorre uppstod vid melatoninexponering under dräktighet och post-partum. Dessa data indikerar att exogent melatonin passerar placenta och utsöndras i mjölk, och att det kan påverka ontogenin och aktiveringen av hypothalamus-hypofys-gonadaxeln. Eftersom råttor och jordekorrar förökar sig säsongsmässigt är betydelsen av dessa fynd för människor osäkra.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriummetylparahydroxibensoat (E 219)  
Sorbitol, flytande (icke-kristalliserande) (E 420)  
Propylenglykol (E 1520)  
Xantangummi  
Citronsyra  
Apelsinarom  
Natriumcitrat  
Natriumsackarin  
Renat vatten

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

18 månader.

Melatonin Glenmark ska inte användas längre än 6 månader efter första öppnandet.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Melatonin Glenmark tillhandahålls i:

Bärnstensfärgad glasflaska (typ III) med 100 ml eller 150 ml oral lösning, förseglad med ett barnskyddande och säkerhetsförslutet lock av HDPE, med en sprutadapter av LDPE och en 5 ml doseringsspruta av LDPE (med en 0,1 ml graderingsskala).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **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**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Industriestr. 31  
82194 Gröbenzell  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

65596

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2025-07-18

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2025-07-18