

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Melatonin Glenmark 3 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 3 mg melatonin.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vitfärgade, runda bikonvexa filmdragerade tabletter med en diameter på 7 mm, präglade med ”31” på ena sidan och ”Y” på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Korttidsbehandling av jetlag hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Standarddosen är 3 mg (1 tablett) dagligen vid lokal tid för sänggående med start vid ankomst till destinationen i högst 5 dagar. Två 3 mg tabletter (dvs. en 6 mg dos) kan tas istället för 3 mg vid lokal tid för sänggående, i 4 dagar, om standarddosen på 3 mg inte lindrar symtomen tillräckligt. Den dos som på ett adekvat sätt lindrar symtomen bör tas under en kortast möjlig period.

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

Eftersom alkohol kan försämra sömnen och potentiellt förvärra vissa symtom på jetlag (t.ex. huvudvärk, morgontrötthet, koncentration) rekommenderas inte intag av alkohol i samband med användning av Melatonin Glenmark.

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Det finns endast begränsad erfarenhet av användning av Melatonin Glenmark hos patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet bör iakttas 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).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Melatonin Glenmark har inte fastställts hos barn och ungdomar i åldern 0–18 år. Melatonin Glenmark ska inte användas hos barn och ungdomar pga. säkerhets- och effektproblem (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Administreringssätt

Oral användning. Tabletterna ska sväljas hela med vatten.

Matintag kan öka plasmakoncentrationen av melatonin (se avsnitt 5.2). Intag av melatonin med kolhydratrika måltider kan försämra blodglukoskontrollen i flera timmar (se avsnitt 4.4). Det rekommenderas att mat inte konsumeras cirka 2 timmar före och 2 timmar efter intag av Melatonin Glenmark, helst minst 3 timmar efter måltid hos personer med signifikant nedsatt glukostolerans eller diabetes.

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.

Krampanfall

Melatonin kan öka anfallsfrekvensen hos patienter som får krampanfall (t.ex. patienter med epilepsi). Patienter som får krampanfall måste informeras om denna möjlighet innan de använder Melatonin Glenmark. Melatonin kan främja eller öka förekomsten av krampanfall hos barn och ungdomar med flera neurologiska defekter.

Autoimmuna sjukdomar

Enstaka fallrapporter har beskrivit förvärring av en autoimmun sjukdom hos patienter som tar melatonin. Det finns inga data om användning av Melatonin Glenmark 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 Glenmark 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.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Endast begränsad mängd data finns tillgänglig för säkerhet och effekt av melatonin hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Melatonin Glenmark rekommenderas inte till patienter som har svårt nedsatt njurfunktion eller måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion.

Samtidig användning av antikoagulantia

Försiktighet rekommenderas vid användning av melatonin tillsammans med antikoagulantia, inklusive warfarin och nya direktverkande antikoagulantia, eftersom melatonin kan förstärka effekten av dessa läkemedel vilket leder till ökad risk för blödning (se avsnitt 4.5).

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

- Melatonin metaboliseras huvudsakligen av de hepatiska cytokrom P450 CYP1A-enzymerna, primärt CYP1A2. Interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser som påverkar CYP1A-enzymerna är därför möjliga.
- Försiktighet är indicerat hos patienter som behandlas med fluvoxamin, eftersom det ökar melatoninnivåerna (17-faldigt högre AUC och 12-faldigt högre C_{max} i serum) genom att hämma dess metabolism via CYP1A2 och CYP2C19. Denna kombination bör undvikas.
- Försiktighet är indicerat hos patienter som behandlas med 5- eller 8-metoxipsoralen (5- och 8-MOP), eftersom det ökar melatoninnivåerna genom att hämma dess metabolism.
- Försiktighet är indicerat hos patienter som behandlas med cimetidin, eftersom denna substans höjer plasmamelatoninnivåerna genom att hämma dess metabolism.
- Försiktighet måste iakttas hos patienter som behandlas med östrogener (t.ex. hormonella preventivmedel eller hormonell substitutionsbehandling), eftersom östrogener ökar melatoninnivåerna genom att hämma dess metabolism, primärt via hämning av CYP1A2.
- CYP1A2-hämmare (såsom kinoloner) kan öka systemiska melatoninnivåer.
- CYP1A2-inducerare (såsom karbamazepin och rifampicin) kan ge upphov till reducerade plasmakoncentrationer av melatonin.
- Cigarettrökning kan sänka melatoninnivåerna på grund av induktion av CYP1A2.

Farmakodynamiska interaktioner

- Melatonin kan förstärka de sedativa effekterna av bensodiazepiner (t.ex. midazolam, temazepam) och icke-bensodiazepiner (t.ex. zaleplon, zolpidem, zopiklon). I en studie av jetlagbehandling resulterade kombinationen av melatonin och zolpidem i en högre incidens av morgonsömnighet, illamående och förvirring samt minskad aktivitet under den första timmen efter att ha stigit upp, jämfört med zolpidem ensam.

- *Nifedipin*

Försiktighet måste iaktas vid samtidig användning av melatonin och nifedipin eftersom melatonin kan minska den hypotensiva effekten av nifedipin.

- *Antikoagulantia*

Samtidig användning av melatonin och warfarin kan leda till ökad antikoagulering - vid samtidig användning måste INR-värdet kontrolleras. Melatonin kan också förstärka effekten av direktverkande antikoagulantia (såsom dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban).

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen 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 Glenmark rekommenderas inte under graviditet eller hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Amning

Det finns inte tillräckligt med data om melatonin/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Endogent melatonin utsöndras i bröstmjolk.

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data från djur visar på utsöndring av melatonin/metaboliter i mjölk (se avsnitt 5.3).

En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas.

Melatonin Glenmark rekommenderas inte för användas under amning.

Fertilitet

Inga adekvata data om effekten av melatonin på human fertilitet finns tillgängliga. Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3).

Höga doser av melatonin och användning under längre perioder än vad som är indicerat kan försämra fertiliteten hos människa.

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

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.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Följande biverkningar av melatonin i allmänhet har rapporterats i kliniska provningar eller spontana fallrapporter. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)
Blodet och lymfsystemet				leukopeni, trombocytopeni	
Immunsystemsjukdomar					överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition				hypertriglyceridemi	hyperglykemi
Psykiatriska sjukdomar			irritabilitet, nervositet, rastlöshet, onormala drömmar, ångest	förändrad sinnesstämning, aggressivitet, desorientering, ökad libido	
Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk, somnolens	yrsel	synkope (svimning), minnesnedsättning, rastlösa ben-syndrom, parestesi	
Ögon				försämrad synskärpa, dimsyn, ökat tårflöde	
Hjärtsjukdomar				palpitationer	
Vaskulära sjukdomar			hypertoni	värmevallningar	
Magtarmkanalen			buksmärta, smärta i övre delen av buken, dyspepsi, sår i munnen, muntorrhet, illamående	kräkningar, flatulens, hypersalivation, halitos, gastrit	

Sjukdomar i hud och subkutan vävnad			klåda, utslag, torr hud	nagelrubbningar	svullnad av tungan, svullnad av munslemhinnan
Muskuloskeletala systemet och bindväv				artrit, muskelkramper	
Njur- och urinvägssjukdomar			glukosuri, proteinuri	polyuri, hematuri	
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst				priapism, prostatit	galaktorré
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe			bröstsmärta, illamående	törst	
Laboratorie- och andra undersökningar			viktökning	onormala blodelektrolyter	

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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 scotoma lucidum har rapporterats efter intag av extremt höga melatoninindoser (3000–6600 mg) i flera veckor.

Allmänna stödåtgärder bör användas.

Clearance av den aktiva substansen förväntas 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, når 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 i 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.

Farmakodynamiska effekter

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. 00.00) på destinationen efter snabba resor över flera meridianer (flygplansresor) påskyndar omställningen av dygnsrytmen från "avgångstid" till "ankomstid" 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 också 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 cirka ~ 44 % och förkortar jetlagens varaktighet. I två studier av flygningar över 12 tidszoner minskade melatonin effektivt jetlagens varaktighet med cirka ~ 33 %. För att intag av melatonin vid felaktig tidpunkt inte ska ha någon effekt eller negativ inverkan på omställningen av dygnsrytmen/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

Säkerhet och effekt för melatonin för barn och ungdomar i åldern 0–18 år har inte fastställts. Melatonin Glenmark ska inte ges till barn och ungdomar i åldern 0–18 år på grund av säkerhetsskäl. Specifikt beror detta på det faktum att interferens med funktionen av endogent melatonin på utvecklingen av hypothalamus-hypofys-gonadaxeln inte kan uteslutas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Melatonin är en liten amfifil molekyll (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 ~ 15 %, på grund av förstapassagemetabolism på ~ 85 %. Plasma $T_{\max}$ är ~ 50 minuter. En 3 mg dos melatonin med omedelbar

frisättning höjer $C_{\max}$ för melatonin i plasma till ~ 3400 pg/ml, vilket är ~ 60 gånger det nattliga (endogena) plasmamelatonin $C_{\max}$, även om både endogent och exogent $C_{\max}$ uppvisar betydande interindividuell variation.

Data om effekten av intag av mat vid eller runt tidpunkten för intag av melatonin på dess farmakokinetik är begränsade, men tyder dock på att samtidigt intag av mat kan öka absorptionen nästan tvåfaldigt. Mat verkar ha en begränsad effekt på $T_{\max}$ för melatonin med omedelbar frisättning. Detta förväntas inte påverka effekten eller säkerheten av Melatonin Glenmark, men det rekommenderas att mat inte konsumeras cirka 2 timmar före och 2 timmar efter intag av melatonin.

Distribution

Plasmaproteinbindningen 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. Melatonin passerar lätt placentan. Nivån i navelblod hos fullgångna barn korrelerar nära med, och är bara något lägre (~ 15 –35 %) än, den hos deras mor efter intag av en 3 mg dos.

Metabolism

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

Eliminering

Halveringstiden för eliminering i plasma ($T_{1/2}$) är ~ 45 minuter (normalintervall ~ 30 –60 minuter) hos friska vuxna. Melatoninmetaboliter elimineras huvudsakligen av urinen, ~ 90 % som sulfat- och glukuronidkonjugat av 6-hydroxymelatonin. Mindre än ~ 1 % av en melatoninindos utsöndras oförändrat i urinen.

Linjäritet

Plasmamelatonin $C_{\max}$ och AUC ökar på ett direkt proportionellt, linjärt sätt för orala doser av melatonin med omedelbar frisättning i intervallet 3–6 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 (potentiellt ungefär dubbelt) hos kvinnor jämfört med män, men en stor variation i farmakokinetiken observeras. Halveringstiden för plasmamelatonin verkar inte vara signifikant annorlunda hos män och kvinnor.

Särskilda patientgrupper

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

Litteratordata tyder på att det inte förekommer någon ackumulering av melatonin efter upprepad dosering (3 mg i 5–11 veckor) hos patienter med stabil hemodialys. Eftersom melatonin huvudsakligen utsöndras som metaboliter i urinen, kan plasmanivåerna av melatoninmetaboliter förväntas öka hos patienter med mer avancerat nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, 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.

I de reproduktionstoxikologiska studierna ledde oral administrering av melatonin till dräktiga honråttor inte till några effekter på avkomman med fosteröverlevnad, anomalier i skelett och viscera, eller födelsevikt. Administrering av melatonin till möss tidigt under dräktighet genererade inga uppenbara toxiciteter.

Prekliniska data indikerar att exogent melatonin passerar placenta och utsöndras i mjölk. Det finns inga säkerhetsstudier på unga djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Maltodextrin

Kroskarmellosnatrium (E468)

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E551)

Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos (E464)

Makrogol (E1521)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Melatonin Glenmark är förpackade i blister i Alu-Alu-förpackning eller PVC/PVDC-Alu-blisterförpackningar.

Förpackningsstorlek: 10 tabletter och 30 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

62527

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2023-10-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-10-02