

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Melatonin Pharma Nord 3 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 3 mg melatonin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett). Rund, bikonvex, vit till benvit tablett med ofärgad dragering. Storlek i diameter: 7,5 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Korttidsbehandling av jetlag hos vuxna

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Normal dos är 3 mg (en tablett) om dagen i högst fem dagar. Dosen kan höjas till 6 mg (två tabletter som tas samtidigt) om inte normaldosen ger tillfredsställande symtomlindring. Den dos som ger tillfredsställande symtomlindring ska tas under så kort period som möjligt.

Den första dosen ska tas efter ankomst till resmålet, vid den vanliga tiden för sänggående.

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

Mat

Matintag kan öka plasmakoncentrationen av melatonin (se avsnitt 5.2). Intag av melatonin med kolhydratrika måltider kan försämma blodglukoskontrollen i flera timmar (se avsnitt 4.4). Rekommendationen är att mat inte ska konsumeras 2 timmar före eller 2 timmar efter intag av Melatonin Pharma Nord.

Alkohol

Eftersom alkohol kan försämma sömnen och eventuellt förvärra vissa jetlagsymtom (exempelvis huvudvärk, morgontrötthet och försämrad koncentration) är intag av alkohol inte rekommenderat vid användning av Melatonin Pharma Nord (se avsnitt 4.5).

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Det finns endast begränsad erfarenhet av användning av Melatonin Pharma Nord till patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet ska iakttas om melatonin används av patienter med nedsatt njurfunktion. Melatonin Pharma Nord rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det finns ingen erfarenhet av användning av Melatonin Pharma Nord till patienter med nedsatt leverfunktion. Begränsade data tyder på att plasmaclearance för melatonin är signifikant nedsatt hos patienter med levercirros. Melatonin rekommenderas inte till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Försämrad glukostolerans

Intag av melatonin i nära anslutning till kolhydratrika måltider kan försämma blodglukoskontrollen under flera timmar (se avsnitt 4.4). Det rekommenderas därför att Melatonin Pharma Nord tas minst tre timmar efter måltid av personer med signifikant nedsatt glukostolerans eller diabetes.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Melatonin Pharma Nord vid korttidsbehandling av jetlag hos barn och ungdomar i åldrarna 0 till 18 år har inte fastställts. Melatonin Pharma Nord ska inte användas vid behandling av jetlag hos barn och ungdomar i åldrarna 0 till 18 år på grund av problem med säkerhet och effekt (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Administreringssätt

Oral användning

Tabletterna ska sväljas hela tillsammans med vätska.

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

Melatonin kan öka krampfrekvensen hos patienter som får krampanfall (till exempel patienter med epilepsi). Patienter som lider av krampanfall måste informeras om denna risk innan de börjar använda melatonin. Melatonin kan främja eller öka förekomsten av krampanfall hos barn och ungdomar med multipla neurologiska defekter.

Enstaka fallrapporter har beskrivit försämring av autoimmun sjukdom hos patienter som tar melatonin. Melatonin rekommenderas inte till patienter med autoimmuna sjukdomar.

Begränsade data tyder på att melatonin som intas i nära anslutning till kolhydratrika måltider kan försämma blodglukoskontrollen under flera timmar. Melatonin Pharma Nord ska tas minst två timmar före och minst två timmar efter måltid, helst minst tre timmar efter måltid av personer med signifikant nedsatt glukostolerans eller diabetes.

Det finns endast begränsade data angående säkerhet och effekt för melatonin till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Melatonin rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller måttligt till gravt nedsatt leverfunktion.

Hjärt-kärlsjukdomar

Det finns begränsade data som tyder på att melatonin kan orsaka biverkningar på blodtryck och hjärtfrekvens i populationer med hjärt-kärlsjukdom och samtidig behandling med blodtryckssänkande läkemedel. Det är oklart om dessa biverkningar kan tillskrivas själva melatoninnet eller interaktioner

med andra läkemedel. Melatonin rekommenderas inte för användning till patienter med hjärt-kärlsjukdomar och samtidig behandling med blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.5).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för melatonin vid korttidsbehandling av jetlag hos barn och ungdomar i åldrarna 0 till 18 år har inte fastställts. Melatonin rekommenderas därför inte för behandling av jetlag hos barn och ungdomar (se avsnitt 5.1).

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

- Melatonin metaboliseras företrädesvis via leverenzymerna P450 CYP1A, huvudsakligen CYP1A2 (se avsnitt 5.2). Det kan därför förekomma interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser till följd av deras effekt på CYP1A-enzymerna.
- Försiktighet ska 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 via CYP1A2 och CYP2C19. Denna kombination ska undvikas.
- Försiktighet ska iakttas för patienter som behandlas med 5- eller 8-metoxipsoralen (5- eller 8-MOP), vilket ökar melatoninhaltarna genom att hämma metabolismen av melatonin.
- Försiktighet ska iakttas hos patienter som behandlas med cimetidin, vilket ökar plasmakoncentrationerna av melatonin genom att hämma dess metabolism via CYP2D.
- Försiktighet rekommenderas för patienter som tar nifedipin och melatonin, eftersom interaktionsmekanismen dem mellan ännu är oklar. Se nedanstående avsnitt om farmakodynamiska interaktioner, för ytterligare upplysningar.
- Försiktighet ska iakttas för patienter som behandlas med östrogener (till exempel preventivmedel eller hormonersättningsbehandling), vilka ökar halterna av melatonin genom att hämma dess metabolism, primärt genom hämning av CYP1A2.
- CYP1A2-hämmare (såsom kinoloner) kan orsaka förhöjda systemiska melatoninnivåer.
- CYP1A2-inducerare (såsom karbamazepin och rifampicin) kan sänka plasmakoncentrationerna av melatonin.
- Cigarrettrökning kan sänka melatoninnivåerna genom induktion av CYP1A2.
- Koffein förhöjer halterna av både endogent och oralt administrerat melatonin genom hämning av den CYP1A2-katalyserade melatoninmetabolismen (2,2 gånger högre AUC och 2,4 gånger högre C_{max}).

Farmakodynamiska interaktioner

- Melatonin kan förstärka de sederande egenskaperna hos bensodiazepiner (såsom midazolam och temazepam), liksom hos andra slags hypnotika (såsom zaleplon, zolpidem och zopiklon). I en studie av jetlagbehandling medförde kombinationen av melatonin och zolpidem en ökad förekomst av morgontrötthet, illamående och konfusion under den första timmen efter uppstigandet, jämfört med enbart zolpidem.
- Melatonin kan ha en minimal inverkan på blodtrycket hos patienter som tar nifedipin. Verkningsmekanismen för denna interaktion är inte klarlagd, eftersom melatonin är känt för att ha blodtryckssänkande verkan. Till dess att mer blivit känt rekommenderas försiktighet vid användning av melatonin tillsammans med nifedipin eller andra kalciumkanalblockerare, särskilt om blodtryckskontrollen blir utmanande.
- Melatonin kan påverka den antikoagulerande effekten hos warfarin. INR ska kontrolleras vid samtidig användning. Melatonin kan också ha inverkan på effekten av direktverkande antikoagulantia (till exempel dabigatran, rivaroxaban, apixaban eller edoxaban).
- Alkohol är ett sedativt medel som kan förändra fysisk och psykisk funktion. Dåsigheten kan förvärras hos patienter som tar alkohol samtidigt med melatonin (se avsnitt 4.2.)
- Melatonin har i studier administrerats samtidigt med tioridazin och imipramin, som är aktiva substanser som påverkar det centrala nervsystemet. Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska

interaktioner kunde påvisas i något av fallen. Dock medförde samtidig administrering av melatonin en ökad känsla av lugn och en svårighet att utföra uppgifter, jämfört med endast imipramin, samt en ökad upplevelse av grumlat medvetande jämfört med endast tioridazin.

Pediatrisk 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. Exogent melatonin passerar moderkakan med lätthet hos människa. Data från djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Melatonin Pharma Nord rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det finns inte tillräckligt med information om melatonin/metaboliter från melatonin utsöndras i bröstmjolk. Endogent melatonin utsöndras i modersmjolk.

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att metaboliter från melatonin utsöndras i mjölk (angående detaljer se avsnitt 5.3).

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Melatonin Pharma Nord ska inte användas under amning.

Fertilitet

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

Data från djurstudier är otillräckliga vad gäller effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

Melatonin Pharma Nord rekommenderas inte för 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 ge upphov till dåsighet, och vakenheten kan försämrats i flera timmar. Att använda Melatonin Pharma Nord före framförande av fordon eller användning av maskiner är därför inte rekommenderat.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Dåsighet/sömnighet, huvudvärk och yrsel/desorientering är de vanligast rapporterade biverkningarna när melatonin används vid korttidsbehandling av jetlag.

Tabell över biverkningar

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

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/100$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer				Herpes zoster	
Blodet och lymfsystemet				Leukopeni, trombocytopeni	
Immunsystemet					Överkänslighetsreaktion
Metabolism och nutrition				Hypertriglyceridemi, hypokalcemi, hyponatremi	Onormalt höga blodsockernivåer
Psykiatriska tillstånd			Irritabilitet, nervositet, rastlöshet, insomni, onormala drömmar, mardrömmar, ångest	Stämningsläge förändrat, aggressivt beteende, gråt, stressymtom, desorientering, tidigt uppvaknande, ökad libido, depression	
Centrala och perifera nervsystemet			Migrän, huvudvärk, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, yrsel, somnolens	Synkope, minnesfunktionsnedsättning, störd uppmärksamhet, drömmande tillstånd, rastlösa benrestless legs-syndrom, parestesi	
Ögon				Nedsatt Försämrad synskärpa, dimsyn, ökad tårflöde	
Öron och balansorgan				Vertigo, lägesyrsel	
Hjärtat				Kärlkramp, palpitationer	
Blodkär			Hypertension	Blodvallningar	

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Magtarmkanalen			Buksmärta, smärtor i övre delen av buken, dyspepsi, oral sårbildning, muntorrhet, illamående	Gastroesofageal refluxsjukdom, mag-tarmsjukdom, blåsbildning i munslemhinna, tungsår, orolig mage, kräkningar, onormala tarmljud, gasbildning, hypersekretion av saliv, halitos, obehag i buken, gastrit	
Lever och gallvägar			Hyperbilirubine mi		
Hud och subkutan vävnad			dermatit, nattsveitningar pruritus, hudutslag, torr hud	Eksem, erytem, handdermatit, psoriasis, nagelsjukdom	Angioödem, tungödem, svullen munslemhinna
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Smärta i extremitet	Artrit, muskelspasmer, nacksmärta, nattliga kramper	
Njur- och urinvägar			Glukosuri, proteinuri	Polyuri, hematuri, nokturi	
Reproduktionso rgan och bröstkörtel			Menopausala symtom	Priapism, prostatit	Galaktorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringss tället			Bröstsmärta, sjukdomskänsla	Utmattning, smärta, törst	

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/100$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Undersökningar och provtagningar			Onormalt leverfunktionstest, viktökning	Förhöjt leverenzym, 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

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Dåsighet, huvudvärk, yrsel och illamående är de vanligaste rapporterade tecknen och symtomen på överdosering av peroralt melatonin.

Intag av dygnsdoser på upp till 300 mg melatonin har inte medfört några kliniskt signifikanta biverkningar.

Vallningar, magkramper, lös avföring, huvudvärk och *scotoma lucidum* har rapporterats efter intag av extremt höga melatoninindoser (3 000 till 6 600 mg) under flera veckor.

Generella understödjande åtgärder ska sättas in.

Clearance av den aktiva substansen kan 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 utsöndras från tallkottkörteln och bidrar till att synkronisera dygnsrytmen till dygnets växlingar mellan ljus och mörker. Melatoninutsöndringen liksom plasmakoncentrationen av melatonin ökar strax efter mörkrets inbrott, har sin högsta nivå mellan klockan 02.00 och 04.00 och sin lägsta dygnsnivå vid gryningen. Den maximala utsöndringen av melatonin är nästan diametralt motsatt dagsljusets intensitet, med dagsljuset som främsta stimulus för att bibehålla kopplingen mellan melatoninutsöndringen och dygnets växlingar.

Verkningsmekanism

Melatoninets farmakologiska verkningsmekanismer tros bygga på dess interaktion med MT1-, MT2- och MT3-receptorer, eftersom dessa (särskilt MT1 och MT2) är inblandade i regleringen av sömn och dygnsrytm i allmänhet.

Farmakodynamisk effekt

Melatonin har hypnotisk/sederande verkan och ökar sömnbenägenheten. Melatonin som administreras före eller efter melatoninutsöndringens nattliga höjdpunkt kan leda till en tidigareläggning respektive

senareläggning av melatoninutsöndringen i förhållande till dygnets växlingar. Administrering av melatonin vid sänggåendet (mellan klockan 22.00 och klockan 24.00) på resmålet efter en hastig resa (med flygplan) till annan tidszon påskyndar återsynkroniseringen av dygnsrytmen från "avgångstid" till "ankomsttid". Detta lindrar den uppsättning av symtom som kallas jetlag och uppstår till följd av att denna synkronisering gått förlorad.

Klinisk effekt och säkerhet

Typiska symtom på jetlag är sömnstörningar, dagtrötthet och utmattning, även om också lindrig kognitiv funktionsnedsättning, irritabilitet och mag–tarmstörningar kan förekomma. Jetlag blir värre ju fler tidszoner som passeras, och vanligtvis värre när man reser österut, eftersom det brukar vara svårare att justera fram sin dygnsrytm (den biologiska klockan) än att justera tillbaka den, vilket krävs när man reser västerut. I kliniska prövningar medförde melatonin en minskning av patienternas självskattade övergripande jetlagsymtom med cirka 44 % liksom en kortare period av jetlag. I två studier av flygresor över tolv tidszoner medförde melatonin en effektiv minskning av jetlagperioden med cirka 33 % (Petrie m.fl. 1989, BMJ. 298: 705-707.; och Petrie m.fl. 1993, Biol. Psychiatry 33: 526-530.). Om melatonin tas vid fel tidpunkt kan det bli verkningslöst eller ge biverkningar vid återsynkroniseringen av dygnsrytmen efter jetlag. Melatonin ska därför inte tas före klockan 20.00 eller efter klockan 04.00 på resmålet.

De biverkningar som rapporterats i studier av jetlag med melatonindoser på 0,5 till 8 mg var vanligtvis lindriga och ofta svåra att skilja från jetlagsymtomen. Övergående dåsighet/sedering, huvudvärk och yrsel/desorientering har rapporterats. I säkerhetsgranskningar av melatonin till människa är det dessa biverkningar som, tillsammans med illamående, brukar förknippas med kortvarig melatoninanvändning.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för melatonin vid behandling av jetlag hos barn och ungdomar i åldrarna 0 till 18 år har inte fastställts. Melatonin rekommenderas därför inte för behandling av jetlag hos barn och ungdomar i åldrarna 0 till 18 år. Detta beror specifikt på att det inte går att utesluta en störning av det endogena melatoninets funktion för hypothalamus–hypofys–gonad-axelns utveckling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Melatonin är en liten amfifil moleky (molekylvikt 232 g/mol) som är verksamt i sin modersubstans. I människokroppen syntetiseras melatonin från tryptofan via serotonin. Mindre mängder erhålls via födan. De data som sammanfattas nedan är hämtade från studier som i allmänhet omfattat friska män och kvinnor, företrädesvis unga och medelålders vuxna.

Absorption

Absorptionen av peroralt administrerat melatonin är nästan fullständig. Den orala biotillgängligheten är cirka 15 % till följd av en förstapassageeffekt på cirka 85 %. Inom cirka 50 minuter uppnås $t_{\max}$ i plasma. En dos på 3 mg melatonin med omedelbar frisättning höjer $C_{\max}$ för plasmamelatonin till cirka 3 400 pg/ml, vilket är cirka 60 gånger högre än det nattliga (endogena) $C_{\max}$ för plasmamelatonin, även om både endogent och exogent $C_{\max}$ uppvisar en avsevärd interindividuell variation.

Det finns begränsade data för hur födointag vid samma eller närliggande tidpunkt som melatoninintaget inverkar på melatoninets farmakokinetik. Dock antyds att samtidigt intag av mat kan öka absorptionen till nästan det dubbla. Mat förefaller ha begränsad effekt på $t_{\max}$ för melatonin med omedelbar frisättning. Detta förväntas inte påverka effekt eller säkerhet för Melatonin Pharma Nord. Det rekommenderas dock att mat inte ska intas cirka två timmar före och två timmar efter intag av melatonin.

Distribution

Proteinbindningen hos melatonin är cirka 50–60 %. Melatonin binder främst till albumin, men även till surt alfa-1-glykoprotein. Bindningen till andra plasmaproteiner är begränsad. Melatonin distribueras snabbt från plasma till och från de flesta vävnader och organ, och det passerar blod–hjärnbarriären med lätthet. Melatonin passerar moderkakan med lätthet. Koncentrationen i navelsträngsblod hos

fullgångna spädbarn är starkt korrelerad och endast något lägre (cirka 15–35 %) än koncentrationen i moderns blod efter intag av en dos på 3 mg.

Metabolism

Melatonin metaboliseras huvudsakligen i levern. Experimentella data tyder på att cytokrom P450-enzymerna CYP1A1 och CYP1A2 har det primära ansvaret för melatoninmetabolismen och att CYP2C19 har underordnad betydelse. Melatonin metaboliseras primärt till 6-hydroxymelatonin (som utgör cirka 80–90 % av de melatoninmetaboliter som återfinns i urinen). N-acetylserotonin förefaller vara den huvudsakliga mindre metaboliten (och utgör cirka 10 % av de melatoninmetaboliter som återfinns i urinen). Melatoninmetabolismen är mycket hastig, i och med att halten av 6-hydroxymelatonin i plasma stiger minuter efter att det exogena melatonin har inträtt i systemkretsloppet. Före utsöndring genomgår 6-hydroxymelatonin sulfatkonjugering (cirka 70 %) och glukuronidkonjugering (cirka 30 %).

Eliminering

Halveringstiden för eliminering i plasma ($t_{1/2}$) är cirka 45 minuter (normalintervall cirka 30–60 minuter) hos friska vuxna. Melatoninets metaboliter elimineras huvudsakligen via urinen, varav cirka 90 % som sulfat- och glukuronidkonjugat av 6-hydroxymelatonin. Mindre än cirka 1 % av en melatoninindos utsöndras oförändrad i urinen.

Linjäritet/icke-linjäritet

$C_{\max}$ och AUC för plasmamelatonin ökar på ett direkt proportionellt, linjärt sätt för peroralt melatonin med omedelbar frisättning i dosintervallet 3–6 mg, medan $t_{\max}$ och $t_{1/2}$ för plasma förblir konstanta.

Kön

Begränsade data tyder på att $C_{\max}$ och AUC efter intag av melatonin med omedelbar frisättning kan vara högre (potentiellt cirka dubbelt högre) hos kvinnor jämfört med män, även om det finns stora variationer i den observerade farmakokinetiken. Melatoninets halveringstid i plasma tycks inte skilja sig signifikant mellan män och kvinnor.

Speciella patientgrupper

Äldre

Plasmakoncentrationerna av endogent melatonin under natten är lägre hos äldre jämfört med unga vuxna. Begränsade data för $t_{\max}$, $C_{\max}$, halveringstid för eliminering ($t_{1/2}$) och AUC, uppmätta i plasma efter intag av melatonin med omedelbar frisättning, uppvisar inga signifikanta skillnader i allmänhet mellan yngre vuxna och äldre personer, även om intervallet för de uppmätta värdena (interindividuell variabilitet) för respektive parameter tenderar att vara större hos äldre.

Nedsatt leverfunktion

Begränsade data tyder på att koncentrationen av endogent melatonin i blodet under dagtid är markant förhöjd hos patienter med levercirros, antagligen på grund av minskad clearance (metabolism) av melatonin. I en mindre studie var $t_{1/2}$ för exogent melatonin i serum hos patienter med levercirros dubbelt så högt som hos kontrollerna. Eftersom melatonin metaboliseras företrädesvis i levern kan nedsatt leverfunktion förväntas leda till en ökad exponering för exogent melatonin.

Nedsatt njurfunktion

Publicerade data tyder på att det inte sker någon ackumulering av melatonin efter upprepad dosering (3 mg under 5–11 veckor) hos patienter med stabil hemodialysbehandling. Eftersom melatonin utsöndras främst som metaboliter i urinen kan halterna av melatoninmetaboliter i plasma förväntas öka hos patienter med mer framskriden nedsättning av njurfunktionen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I icke-kliniska studier sågs effekter endast vid exponeringar bedömda som tillräckligt mycket högre än maximal exponering hos människa, varför

dess effekter bedöms ha liten relevans vid klinisk användning.
Efter intraperitoneal administrering av en enstaka, större melatoninindos till dräktiga möss tenderade fostrets vikt och längd att bli lägre, möjligen på grund av maternell toxicitet.

Försenad könsmognad hos han- och honavkommor till råttor och palmekorre inträffade vid exponering för melatonin under dräktigheten och efter förlossningen. Dessa data ger vid handen att melatonin passerar moderkakan och utsöndras i bröstmjölken, vilket också kan inverka på hypotalamus–hypofys–gonad-axelns ontogeni och aktivering. Eftersom råttor och jordekorre har en säsongsbaserad fortplantning är det oklart vad detta fynd har för relevans för människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

magnesiumstearat
kolloidal vattenfri kiseldioxid
maltodextrin
mikrokristallin cellulosa
kroskarmellosnatrium

Filmdragering

hypromellos

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10, 20 eller 30 filmdragerade tabletter i blister av genomskinlig PVC/PVdC/aluminium samt kartong.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pharma Nord ApS
Tinglykke 4-6
6500 Vojens
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-05-22

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-07-15