

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Melatonin Vitabalans 1 mg tabletter
Melatonin Vitabalans 2 mg tabletter
Melatonin Vitabalans 4 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 mg tablett: En tablett innehåller 1 mg melatonin.
2 mg tablett: En tablett innehåller 2 mg melatonin.
4 mg tablett: En tablett innehåller 4 mg melatonin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

1 mg tablett: vit till beigefärgad kapselformad tablett, 5 mm x 10 mm.
2 mg tablett: vit till beigefärgad, rund, konvex tablett, 6 mm i diameter.
4 mg tablett: vit till beigefärgad, rund, konvex tablett, 7 mm i diameter.
Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Melatonin Vitabalans är avsett för korttidsbehandling av jetlag hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Biotillgängligheten skiljer sig mellan individer varför doseringen ska individualiseras. Lägsta effektiva dos bör eftersträvas.

Den rekommenderade dosen är 1–5 mg per dag. Dosen ska tas vid läggdags lokal tid vid resa över minst 5 tidszoner, i synnerhet när man reser österut. Vid behov kan det också användas av resenärer som passerar 2–4 tidszoner. Melatonin ska användas för jetlag i högst 5 dagar.

Pediatrisk population

Melatonin Vitabalans rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år för indikationen jetlag.

Särskilda populationer:

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Effekten av någon grad av nedsatt njurfunktion på melatonins farmakokinetik har inte studerats.

Försiktighet bör iakttas när melatonin administreras till patienter med nedsatt njurfunktion. Melatonin Vitabalans rekommenderas inte till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det finns ingen erfarenhet av användning av melatonin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Publicerade data visar markant förhöjda nivåer av endogent melatonin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Melatonin Vitabalans rekommenderas inte till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

Oral användning. Tabletterna ska sväljas med ett glas vatten

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Tidpunkten för intagandet av melatonin är viktig. Melatonin Vitabalans bör användas enligt anvisningarna.

Epilepsi

Försiktighet bör iakttas vid användning hos personer med epilepsi då melatonin har rapporterats kunna öka såväl som minska anfallsfrekvensen.

Dåsighet

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

Autoimmuna sjukdomar

Kliniska data för användning av melatonin hos personer med autoimmuna sjukdomar saknas. Därför rekommenderas Melatonin Vitabalans inte till patienter med autoimmuna sjukdomar.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Det finns endast begränsad erfarenhet angående säkerhet och effektivitet av användning av melatonin hos patienter med nedsatt lever eller njurfunktion. Melatonin Vitabalans rekommenderas inte till patienter med nedsatt leverfunktion eller kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner har endast studerats hos vuxna.

Farmakokinetiska interaktioner

CYP1A2-hämmare

CYP1A2-hämmare kan avsevärt öka plasmakoncentrationen av melatonin. CYP1A2-hämmaren fluvoxamin ökade melatoninplasmakoncentrationen avsevärt (17 gånger högre AUC och 12 gånger högre C_{max}). Samtidig behandling med melatonin och CYP1A2-hämmaren fluvoxamin (hämmar även CYP2C19) bör undvikas.

Försiktighet bör iakttas vid samtidig behandling med melatonin och följande CYP1A2-hämmare: ciprofloxacin, norfloxacin och verapamil.

Kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller etinylestradiol och gestagen kan hämma CYP1A2 och öka plasmakoncentrationen av melatonin 4 till 5 gånger. Dosen av melatonin kan behöva minskas.

Hormonell substitutionsterapi hos postmenopausala kvinnor har rapporterats fördröja T_{max} för melatonin utan andra effekter på plasmakoncentrationen eller rytmen av melatonin.

Interaktion med måttligt starka hämmare av CYP1A2 förväntas resultera i en ökning av plasmakoncentrationen av melatonin. Därför bör försiktighet iakttas hos patienter som tar 5 eller 8-metoxipsoralen (5- eller 8-MOP), cimetidin eller koffein.

CYP1A2-inducerare

CYP1A2-inducerare kan minska plasmakoncentrationerna av melatonin. Dosjustering av melatonin kan behövas vid samtidig behandling med följande CYP1A2-inducerare: karbamazepin, fenytoin, rifampicin, omeprazol och cigarettökning (halverad exponering jämfört med efter 7 dagars avhållsamhet från rökning).

Farmakodynamiska interaktioner

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

Alkohol

Alkohol bör inte intas tillsammans med melatonin, eftersom det försämrar melatonins effekt på sömnen (se avsnitt 4.2).

Nifedipin

Melatonin kan minska den hypotensiva effekten av nifedipin, så försiktighet bör iakttas i denna kombination och dosjustering av nifedipin kan behövas. Eftersom det inte är känt om detta är en klasseffekt bör försiktighet iakttas när melatonin och andra kalciumantagonister kombineras.

Warfarin

Det har rapporterats i fallrapporter att samtidig användning av melatonin och vitamin K-antagonister som warfarin kan leda till antingen ökade eller minskade protrombinnivåer, och en studie har visat minskade nivåer av faktor VIII:C och fibrinogen. Kombinationen av warfarin och andra vitamin K-antagonister med melatonin kan kräva dosjustering av antikoagulantia och bör undvikas.

Bensodiazepinrelaterade hypnotika

Melatonin kan förstärka de lugnande egenskaperna hos hypnotika av bensodiazepin- och icke-bensodiazepintyp som zaleplon, zolpidem och zopiklon. I en klinisk studie fanns det tydliga tecken på en övergående farmakodynamisk interaktion mellan melatonin depottablett och zolpidem en timme efter samtidig dosering. Samtidig administrering ledde till en ökad minskning av uppmärksamhet, minne och koordination jämfört med enbart zolpidem.

Tioridazin/imipramin

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

NSAID

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

Betablockerare

Betablockerare kan undertrycka frisättningen av endogent melatonin och bör därför administreras på morgonen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns liten eller ingen information om användningen av melatonin hos gravida kvinnor. Exogent melatonin passerar lätt människans placenta. Djurstudier är otillräckliga med avseende på reproduktionstoxicitet. Melatonin Vitabalans rekommenderas inte under graviditet eller hos fertila kvinnor som inte använder preventivmedel (se avsnitt 5.3).

Amning

Endogent melatonin utsöndras i bröstmjölken.

Det finns otillräcklig information om utsöndring av melatonin i bröstmjölken hos människa. Risken för barn som ammas kan inte uteslutas. Melatonin Vitabalans bör inte användas vid amning.

Fertilitet

Det finns mycket begränsade kliniska data vad gäller melatonins effekter på fertilitet. Djurstudier har visat en effekt på spermatogenes vid doser som är högre och varar längre än doser som används hos människa (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Melatonin Vitabalans har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Melatonin Vitabalans kan ge upphov till dåsighet och vakenhet kan försämrats i flera timmar; därför ska produkten användas med försiktighet om det är sannolikt att effekterna av dåsighet medför säkerhetsrisker.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier som utvärderar melatonin har väldigt få biverkningar rapporterats. Överlag saknas tillräckliga data för att beräkna förekomsten och frekvensen av biverkningar vid korttidsanvändning av melatonin. Eventuella biverkningar är huvudvärk, illamående, aptitlöshet, yrsel, sömnhet under dagen och desorientering hos både vuxna och barn.

När det används för olika sömnstörningar har melatonin rapporterats orsaka olika biverkningar. Alla biverkningar är mindre vanliga eller sällsynta, eller frekvensen är inte känd.

Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna med minskande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$ till $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10000$), inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklass	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Herpes zoster	
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni, trombocytopeni	
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktion
Metabolism och nutrition		Hypertriglyceridemi, hypokalcemi, hyponatremi	
Psykiska störningar	Irritabilitet, nervositet, rastlöshet, insomni, onormala drömmar, mardrömmar, ångest	Förändrad sinnesstämning, aggressivitet, agitation, gråtmildhet, stressymtom, desorientering, tidigt uppvaknande på	

		morgonen, ökad libido, nedstämdhet, depression	
Centrala och perifera nervsystemet	Migrän, huvudvärk, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, yrsel, somnolens	Synkopé, minnesnedsättning, uppmärksamhetsstörning, drömmande tillstånd, rastlösa ben-syndrom, dålig sömnkvalitet, parestesi	
Ögon		Försämrad synskärpa, dimsyn, ökat tårflöde	
Öron och balansorgan		Lägesyrsel, yrsel	
Hjärtat		Angina pectoris, hjärtklappning	
Blodkärll	Högt blodtryck	Värmevallningar	
Magtarmkanalen	Buksmärta, dyspepsi, sår i munnen, muntorrhet, illamående	Gastroesofageal reflux-sjukdom, mag-tarmbesvär, blåsor i munnens slemhinna, sår i tungan, magtarmsjukdom, kräkning, onormala tarmljud, väderspänning, ökad salivutsöndring, dålig andedräkt, obehag i bukområdet, magbesvär, inflammation i magslemhinnan	
Lever och gallvägar	Hyperbilirubinemi		
Hud och subkutan vävnad	Dermatit, nattliga svettningar, klåda, hudutslag, allmän klåda, torr hud	Eksem, hudrodnad, dermatit på händerna, psoriasis, generaliserat utslag, kliande utslag, nagelrubbning	Angioödem, svullnad i mun, svullnad i tunga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Smärta i armar och ben	Ledinflammation, muskelkramper, nacksmärta, nattliga kramper	
Njurar och urinvägar	Glykosuri, proteinuri	Polyuri, hematuri, nokturi	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Menopausala symtom	Priapism, prostatit	Galaktorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni, bröstsmärta	Trötthet, smärta, törst	
Undersökningar	Avvikande resultat vid undersökning	Förhöjda leverenzymvärden,	

	som mäter leverfunktion, viktökning	avvikande blodelektrolyter, avvikande resultat vid laboratorieundersökningar	
--	-------------------------------------	--	--

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Melatonin är ett naturligt förekommande hormon som produceras av epifysen och som är strukturellt besläktat med serotonin. Fysiologiskt stiger melatoninsekretionen strax efter mörkrets inbrott, når sin topp mellan klockan 02 och 04 på morgonen och avtar under den senare halvan av natten. Melatonin är förknippat med kontroll av dygnsrytmen och anpassningen till ljus-mörkercykeln. Det är också förenat med en sövande effekt och en ökad benägenhet till sömn.

Verkningsmekanism

Melatoninets aktivitet på MT1-, MT2- och MT3-receptorer tros bidra till dess sömnbefrämjande egenskaper, eftersom dessa receptorer (speciellt MT1 och MT2) är inblandade i regleringen av cirkadiana rytmer och sömn.

Rational för användning

Melatonin lindrar symtom på jetlag när det används enligt instruktioner.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av peroralt intaget melatonin är fullständig hos vuxna.

Biotillgängligheten är i storleksordningen 15 % (intervall 9 till 33 %) på grund av en avsevärd förstapassagemetabolism av melatonin. T_{max} infaller vanligen ca 50 minuter (normal intervall: 15 till 90 minuter) efter administrering.

Baserat på begränsade data med hög variabilitet mellan individer, kan födointag öka exponeringen och den maximala plasmakoncentrationen av melatonin, troligen inte i kliniskt relevant utsträckning.

Distribution

Plasmaproteinbindningen av melatonin *in vitro* är cirka 60 %.

Metabolism

Melatonin elimineras huvudsakligen genom hydroxylering till 6-hydroxymelatonin i levern, främst medierad av CYP1A2 (i mindre utsträckning av CYP1A1). Kvantitativt mindre viktig är O-demetylering till N-acetyl-5-hydroxitryptamin medierad av CYP2C19. Melatoninmetaboliter elimineras huvudsakligen via urinen, ~ 90 % som sulfat- och glukuronidkonjugat av 6-hydroxymelatonin. Mindre än 1 % av melatoninindosen utsöndras oförändrat i urinen.

Eliminering

Metaboliterna utsöndras via njurarna, 80 % som 6-sulfatoxy-melatonin.

Halveringstiden för eliminering ($t_{1/2}$) är ca 45 minuter (intervall 30–60 minuter).

Halveringstiden är i genomsnitt jämförbar eller något kortare hos barn jämfört med vuxna.

Linjäritet

Kinetiken för oralt melatonin är linjär inom området 0,25–10 mg.

Kön

Högre exponering och maximala plasmakoncentrationer har rapporterats hos kvinnor jämfört med män som har fått melatonin oralt, men en stor variation i farmakokinetiken har observerats.

Plasmahalveringstiden verkar inte vara signifikant olika hos män och kvinnor. Dosjustering för kvinnor är inte nödvändig.

Särskilda patientgrupper

Äldre

En jämförande studie av serummelatonin med och utan exogent tillskott fann lägre koncentrationer hos 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 för måttligt äldre personer som för yngre vuxna.

Nedsatt njurfunktion

Inga studier har utförts på farmakokinetiken för melatonin vid någon typ av nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.2 Särskilda populationer.

Eftersom melatonin primärt utsöndras som metaboliter i urinen kan serum/plasmanivåer av melatoninmetaboliter förväntas öka hos patienter med mer avancerad njurfunktionsnedsättning.

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för administrerat melatonin har inte studerats.

Publicerade data visar förhöjda endogena melatoninnivåer hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom levern är det primära stället för melatoninmetabolism, kan nedsatt leverfunktion förväntas leda till ökad exponering för exogent melatonin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visar inga särskilda risker för människa baserat på studier som gäller toxicitet vid engångsdosering, toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet, karcinogen potential samt reproduktiv toxicitet och utvecklingstoxicitet.

Djurstudier har visat en effekt på spermatogenes vid doser som är högre och varar längre än doser som används hos människa. Den kliniska relevansen av detta är inte känd. Effekter i non-kliniska studier observerades dessutom endast efter exponering som anses märkbart högre än de maximala nivåerna som människor utsätts för.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalciumvätefosfatdihydrat
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Pregelatiniserad stärkelse

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

1 mg: 2 år i blisterförpackning, 3 år i burk
2 mg: 3 år
4 mg: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

1 mg tabletter i blisterförpackning:

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

1 mg tabletter i burk och 2 mg och 4 mg tabletter i blisterförpackning och i burk:

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10, 30 och 50 tabletter i blisterförpackningar (PVC/aluminium) packade i en kartong.
10, 30 och 50 tabletter i plastburk (HD-PE) med plastlock (LD-PE) packad i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna, Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 mg: 65782
2 mg: 65783
4 mg: 65784

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-02-28

Datum för förnyat godkännande:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-28