

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mellaras 1 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml oral lösning innehåller 1 mg melatonin.

Hjälpämne med känd effekt:

Sorbitol 140 mg/ml, propylenglykol 150 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning.

Klar, färglös till gulaktig lösning med karaktäristisk jordgubbsdoft.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mellaras är indicerat för:

- Korttidsbehandling av jetlag hos vuxna.
- Insomni hos barn och ungdomar 6-17 år med ADHD där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna med jetlag

Den rekommenderade dosen är 1-5 mg (1-5 ml) och tas vid tiden för sänggående, i 4-7 dagar. Startdosen bör vara 2 mg (2 ml). Dosen kan ökas upp till 5 mg (5 ml) om symptomen inte lindras tillräckligt vid lägre doser.

Den första dosen bör tas vid 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 jetlag, bör Mellaras inte tas före kl 20.00 eller efter kl 04.00 på destinationen.

Behandling med Mellaras för jetlag får ske med maximalt 16 behandlingsomgångar per år.

Sömnlöshet hos barn och ungdomar med ADHD

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

Rekommenderad startdos av Mellaras: 1-2 mg (1-2 ml) 30-60 minuter före sänggåendet.

Dosen melatonin kan ökas med 1 mg (1 ml) per vecka tills effekt uppnås till högst 5 mg (5 ml) per dygn, oberoende av ålder. Lägsta effektiva dos bör eftersträvas.

Det finns en begränsad mängd data för upp till 3 års behandling. Efter minst 3 månaders behandling ska läkaren utvärdera behandlingseffekten och överväga att avbryta behandlingen om ingen kliniskt relevant behandlingseffekt ses. Patienten ska övervakas regelbundet (minst var 6:e månad) för att kontrollera att Mellaras fortfarande är den lämpligaste behandlingen. Under pågående behandling, särskilt om behandlingseffekten är osäker, bör utsättningsförsök göras regelbundet, till exempel en gång om året.

Om sömnstörningen har tillkommit under behandling med ADHD-läkemedel bör dosjustering eller preparatbyte av detta läkemedel övervägas.

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Det finns endast begränsad erfarenhet av melatoninanvändning till patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet bör iakttas när melatonin administreras till patienter med nedsatt njurfunktion. Mellaras rekommenderas ej till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det finns ingen erfarenhet av användning av melatonin på patienter med nedsatt leverfunktion. Begränsade data indikerar en signifikant sänkning av plasmaclearance för melatonin hos patienter med levercirros. Mellaras rekommenderas ej till patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Mellaras rekommenderas inte till barn under 6 år med ADHD.

Administreringssätt

Oral användning.

En 10 ml graderad oral doseringsspruta med 0,5 ml graderingsskala och en PIBA-adapter ("press-in" bottle adapter) medföljer produkten.

1. Öppna flaskan och, vid första användningstillfället, tryck in PIBA-adaptern.
2. För in sprutan i PIBA-adaptern och dra upp den önskade volymen från den upp- och nedvända flaskan.
3. Vänd flaskan rätt och ta ut den fyllda sprutan.
4. Töm innehållet i sprutan i munnen.
5. Skölj sprutan och sätt tillbaka korken på flaskan (PIBA-adaptern får sitta kvar).

Mat 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). Mat bör inte konsumeras 2 timmar före till 2 timmar efter intag av Mellaras. Alkohol bör undvikas under tiden Mellaras används (se avsnitt 4.5).

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

Epilepsi

Melatonin kan öka krampfrekvensen hos patienter som har krampanfall (t.ex. epileptiker). Patienter som lider av krampanfall måste informeras om denna möjlighet före användning av Mellaras. Melatonin kan främja eller öka krampincidensen hos barn och ungdomar med flera neurologiska defekter.

Autoimmuna sjukdomar

Enstaka fallrapporter har beskrivit exacerbation av autoimmun sjukdom hos patienter som tar melatonin. Kliniska data för användning av melatonin på personer med autoimmuna sjukdomar saknas. Därför rekommenderas Mellaras ej till patienter med autoimmuna sjukdomar såsom reumatoid artrit, multipel skleros, systemisk lupus erythematosus och inflammatorisk tarmsjukdom.

Diabetes

Begränsade data tyder på att melatonin som intas i nära anslutning till kolhydratrika måltider kan försämra blodglukoskontrollen i flera timmar. Mellaras ska endast tas minst 2 timmar före eller minst 2 timmar efter måltid; helst 3 timmar efter måltid hos patienter med signifikant försämrad glukostolerans eller diabetes.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Endast begränsade data finns tillgängliga avseende säkerhet och effekt av melatonin hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Mellaras rekommenderas inte till patienter som lider av kraftigt nedsatt njurfunktion eller måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion.

Mellaras innehåller sorbitol

Detta läkemedel innehåller 140 mg sorbitol per ml motsvarande 700 mg per 5 ml dos (maximal daglig dos). Sorbitol är en källa till fruktos. Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel.

Mellaras innehåller propylenglykol

Detta läkemedel innehåller 150 mg propylenglykol per ml motsvarande 750 mg per 5 ml dos (maximal daglig dos).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Melatonin metaboliseras huvudsakligen via CYP1A-enzym. Interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser som påverkar CYP1A-enzym är därför möjliga.

CYP1A2-hämmare

Fluvoxamin

Försiktighet måste iakttas för patienter som behandlas med fluvoxamin, vilket ökar melatoninhalterna (17-faldigt högre AUC och 12-faldigt högre C_{max} i serum). Kombinationen bör undvikas.

5- eller 8-metoxipsoralen

Försiktighet måste iakttas för patienter som behandlas med 5- eller 8-metoxipsoralen (5- och 8-MOP), vilket ökar melatoninhalterna genom att hämma metabolismen av melatonin.

Cimetidin

Försiktighet måste iakttas för patienter som behandlas med cimetidin som ger höjda plasmamelatoninhalter genom att hämma metabolismen av melatonin.

Östrogener

Försiktighet måste iakttas för patienter som behandlas med östrogener (t.ex. hormonella preventivmedel eller hormonell substitutionsbehandling), vilka ökar melatoninhalterna (4-5 gångers ökning för kombinerade preventivmedel innehållande etinylestradiol och gestagen).

CYP1A2-inducerare

CYP1A2-inducerare, såsom karbamazepin och rifampicin, kan ge upphov till reducerade plasmakoncentrationer av melatonin.

Rökning

Cigarettökning kan sänka melatoninhalterna genom en induktion av CYP1A2.

Farmakodynamiska interaktioner

Alkohol

Alkohol kan försämra sömnen och potentiellt försämra vissa symtom på jetlag (t.ex. huvudvärk, morgontrötthet, koncentration). Alkoholkonsumtion under behandling med Mellaras rekommenderas inte.

NSAID

Prostaglandinsynteshämmare (NSAID) såsom acetylsalicylsyra och ibuprofen på kvällen kan hämma endogena melatoninnivåer under den tidiga delen av natten med upp till 75 procent. Om möjligt bör administrering av NSAID undvikas på kvällen.

Betablockerare

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

Bensodiazepiner/icke-bensodiazepin-hypnotika

Melatonin kan förstärka de sederande egenskaperna hos hypnotika av bensodiazepintyp (t.ex. midazolam, temazepam) och icke-bensodiazepintyp (t.ex. zaleplon, zolpidem och zopiklon). I en studie på jetlagsbehandling resulterade kombinationen melatonin och zolpidem i en högre incidens av morgontrötthet, illamående och förvirring, samt sänkt aktivitet under den första timmen efter uppstigande, jämfört med enbart zolpidem.

Warfarin

Melatonin kan påverka den antikoagulatoriska aktiviteten hos warfarin.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För melatonin saknas data från behandling av gravida kvinnor. Exogent melatonin passerar enkelt genom human placenta. Djurstudier avseende reproduktionstoxikologi är otillräckliga (se avsnitt 5.3). Mellaras rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Endogent melatonin har uppmätts i human bröstmjolk och således utsöndras sannolikt även exogent melatonin i bröstmjolk. Data från djur tyder på överföring av melatonin till fostret via placenta eller mjolk (se avsnitt 5.3). Mellaras rekommenderas därför inte till kvinnor som ammar.

Fertilitet

Inga adekvata data om effekten av melatonin på human fertilitet finns tillgängliga. Höga doser av melatonin och användning under längre perioder än vad som är indicerat kan försämra fertiliteten hos människor. Djurstudier avseende effekt på fertilitet är otillräckliga (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mellaras har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Melatonin kan ge upphov till dåsighet och kan orsaka sänkt uppmärksamhet under flera timmar och därför rekommenderas inte intag av Mellaras före bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningarna vid kortvarig jetlagsbehandling med melatonin är dåsighet/sömnighet, huvudvärk och yrsel/desorientering. Dåsighet, huvudvärk, yrsel och illamående är också de biverkningar som rapporterats mest frekvent när friska personer och patienter har intagit typiska kliniska doser av melatonin under perioder på flera dagar till flera veckor. Långtidseffekter är dåligt studerade.

Tabell över biverkningar

Nedanstående biverkningar rapporterades hos vuxna i kliniska studier och i spontana rapporter. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Leukopeni, trombocytopeni
Immunsystemet Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Överkänslighetsreaktion
Metabolism och nutrition Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Hypertriglyceridemi Hyperglykemi
Psyksiska störningar Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Irritabilitet, nervositet, rastlöshet, onormala drömmar, ångest Förändrad sinnesstämning, aggressivitet, desorientering, ökad libido
Centrala och perifera nervsystemet Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Huvudvärk, somnolens Yrsel Synkope, minnesnedsättning, restless legs syndrom, parestesi
Ögon Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Försämrad synskärpa, dimsyn, ökat tårflöde
Hjärtat Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hjärtklappning
Blodkärl Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Hypertoni

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Blodvallningar
Magtarmkanalen Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Buksmärtor, smärtor i övre delen av buken, dyspepsi, sår i munnen, muntorrhet, illamående Kräkningar, flatulens, hypersalivation, dålig andedräkt, gastrit
Hud och subkutan vävnad 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)	Klåda, utslag, torr hud Nagelrubbningar Svullnad av tungan, svullnad av munnen
Muskuloskeletala systemet och bindväv Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Artrit, muskelkramper
Njurar och urinvägar Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Glukosuri, proteinuri Polyuri, hematuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Priapism, prostatit Galaktorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Bröstsmärtor, sjukdomskänsla Törst
Undersökningar Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Viktökning Onormala blodelektrolyter

Pediatrisk population

Hos den pediatrika 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 smärta i buken. 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
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Dåsighet, huvudvärk, yrsel och illamående är de vanligaste rapporterade tecken och symtom på överdosering av oralt melatonin.

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

Rodnader, magkramper, diarré, huvudvärk och skotom (scotoma lucidum) har rapporterats efter flera veckors intag av extremt höga melatonindoser (3000-6600 mg).

Allmänt understödande åtgärder bör vidtas. Magsköljning och administrering av aktivt kol kan övervägas.

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 av tallkottkörteln och är involverat i synkronisering av dygnsrytmen till den dagliga ljus- och mörkercykeln. Fysiologiskt stiger melatoninsekretionen strax efter mörkrets inbrott, når sin topp mellan klockan 02.00 och 04.00 på morgonen och avtar under den senare halvan av natten. Det högsta värdet för melatoninsekretionen är nästan diametralt motsatt den högsta dagsljusintensiteten, med dagsljus som primär stimulus för upprätthållande av melatoninsekretionens dygnsrytm.

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 sömnreglering och cirkadiana rytmer i allmänhet.

Farmakodynamisk effekt

Melatonin har en hypnotisk/sedativ effekt och ökar sömnbenägenheten. Melatonin, som administreras tidigare eller senare än den nattliga melatoninsekretionen når sitt högsta värde, kan tidigarelägga respektive försena melatoninsekretionens dygnsrytm. Melatonin, som administreras vid sänggående (mellan klockan 22.00 och 24.00) på destinationen, efter snabb tidszonsförflyttning (flygres), påskyndar resynkroniseringen av dygnsrytmen från "tid vid avresa" till "destinationstid" och förbättrar de symtom som tillsammans kännetecknar jetlag och som är en konsekvens av sådan desynkronisering.

Klinisk effekt och säkerhet

Typiska symptom på jetlag är sömnstörningar och trötthet och utmattning under dagtid, även om mild kognitiv försämring, irritabilitet och gastrointestinala störningar också kan förekomma. Jetlag förvärras desto fler tidszoner som korsas, och är ofta värre efter resor österut då man i allmänhet upplever det svårare att tidigarelägga sin dygnsrytm (inre klocka) än att försena den, vilket krävs vid resor västerut. Kliniska studier har visat att melatonin, vid intag nära läggdags lokal tid (klockan 22:00 till midnatt), minskar jet-lag vid flygningar som passerar 5 eller fler tidszoner. Fördelen kommer sannolikt vara större ju fler tidszoner som passerar, och mindre vid flygningar västerut. Eftersom intag av melatonin vid fel tidpunkt kan resultera i utebliven effekt eller orsaka biverkning vid resynkronisering av dygnsrytm/jetlag, bör melatonin inte intas före klockan 20.00 eller efter klockan 04.00 på destinationen.

De biverkningar som rapporterats från studier på jetlag, vid melatonindoser på 0,5-8 mg, var mestadels milda och ofta svåra att särskilja från symtom på jetlag. Övergående dåsighet/sedering, huvudvärk och yrsel/desorientering rapporterades; dessa biverkningar, plus illamående är desamma som, vid

genomgångar av säkerheten av melatonin hos människa, associerats med korttidsanvändning av melatonin.

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 mg [n = 9]) tabletter med omedelbar frisättning eller placebo.

Genomsnittlig aktigrafisk uppskattning av tid till insomning visade en förbättring på $26,9 \pm 47,8$ minuter med melatonin till skillnad från placebo där insomningstiden försköts med $10,5 \pm 37,4$ minuter ($p < 0,0001$). 48,8 % av barnen som fick melatonin visade en förbättring av tid till insomning > 30 minuter jämfört med 12,8 % med placebo ($p = 0,001$). Genomsnittlig total sovtid förbättrades med $19,8 \pm 61,9$ minuter med melatonin och minskade med $13,6 \pm 50,6$ minuter med placebo ($p = 0,01$). I jämförelse med placebo visade melatoningruppen en minskning av sömnlätens ($p = 0,001$) och förbättrad sömneffektivitet ($p=0,01$). Genomsnittlig poäng på sömnskattningsskalan för insomningssvårigheter minskade med $1,2 \pm 1,3$ poäng (35,3 % från baseline) med melatonin och med $0,1 \pm 0,8$ poäng (4,3 % från baseline) med placebo ($p < 0,0001$).

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, amfifilisk molekyl (molekylvikt 232 g/mol) som är aktiv i sin grundform. De data som sammanfattas nedan kommer från studier som i allmänhet omfattat friska män och kvinnor, främst unga och medelålders vuxna.

Absorption

Oralt administrerat melatonin absorberas nästan fullständigt. På grund av en hög förstapassage-metabolism är biotillgängligheten i storleksordningen 15 % (intervall 1-56 %). Plasma t_{max} är ca 20 minuter (intervall 10-60 minuter). Plasma C_{max} för melatonin ökar till ca 8,774 pg/ml ($8,774 \pm 4,923$) efter intag av 3 mg Mellaras 1 mg/ml oral lösning, vilket är ca 150 gånger den nattliga (endogena) plasma C_{max} för melatonin, även om både endogent och exogent C_{max} visar betydande interindividuella variationer.

Det finns begränsade data avseende effekten på farmakokinetiken för melatonin när det tas samtidigt med, eller i nära anslutning till måltid, men de antyder att samtidigt intag av mat nästan kan fördubbla absorptionen. Mat verkar ha en begränsad effekt på t_{max} för melatonin med omedelbar frisättning. Det förväntas inte påverka effekt eller säkerhet av Mellaras, men det rekommenderas emellertid att melatonin tas ca 2 timmar före eller 2 timmar efter måltid.

Distribution

Plasmaproteinbindningen av melatonin är cirka 50-60 %. Melatonin binds främst till albumin, dock även till alfa-1-glykoprotein; annan plasmaproteinbindning är begränsad. Melatonin distribueras snabbt från plasma, och passerar enkelt blod-hjärnbarriären. Melatonin passerar enkelt genom placenta. Nivån i navelsträngsblod hos fullgångna foster har en nära korrelation med, och är endast något lägre (ca 15-30 %) än den hos modern efter intag av en dos på 3 mg.

Metabolism

Biotransformationen sker i levern. Experimentella data tyder på att isoenzymerna CYP1A1 och CYP1A2 i cytokrom P450-systemet är primär involverade i metabolismen av melatonin, med CYP2C19 av mindre betydelse. Melatonin metaboliseras primärt till 6-hydroxymelatonin (utgör ca 80-90 % av melatoninmetaboliter uppmätta i urin). N-acetylserotonin verkar vara den primära av de mindre metaboliterna (utgör ca 10 % av melatoninmetaboliter uppmätta i urin). Melatonin metaboliseras mycket snabbt, med stigande plasmanivåer av 6-hydroxymelatonin inom några minuter

efter exogent melatonin har nått systemisk cirkulation. 6-hydroxymelatonin genomgår sulfatkonjugering (ca 70 %) och glukuronidkonjugering (ca 30 %) före utsöndring.

Eliminering

Halveringstid för plasmaeliminering ($t_{1/2}$) är cirka 45 minuter (normalt intervall ca 30-60 minuter) hos friska vuxna. Melatoninmetaboliter elimineras huvudsakligen via urin, ca 90 % som sulfat- och glukuronidkonjugat av 6-hydroxymelatonin. Mindre än 1 % av melatonindosen utsöndras i oförändrad form i urin. 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/icke-linjäritet

C_{max} och AUC för melatonin i plasma ökade i direkt proportion och linjärt, vid orala doser i intervallet 1-10 mg av melatonin med omedelbar frisättning, medan T_{max} och plasmahalveringstid var konstant.

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 än hos män, även om en stor variabilitet i farmakokinetik observeras. Plasmahalveringstiden för melatonin verkar inte skilja sig signifikant mellan män och kvinnor.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Plasmakoncentrationen av endogent melatonin nattetid är lägre hos äldre jämfört med unga vuxna. Begränsade data avseende t_{max} , C_{max} , elimineringshalveringstid ($t_{1/2}$) och AUC efter intag av melatonin med omedelbar frisättning visar generellt inga signifikanta skillnader mellan unga vuxna och äldre, även om skillnader i värden (interindividuell variabilitet) för varje parameter tenderar vara större hos äldre.

Nedsatt leverfunktion

Begränsade data indikerar att blodkoncentrationen av endogent melatonin dagtid är märkbart förhöjd hos patienter med levercirros, troligtvis beroende på minskat clearance (metabolism) av melatonin. I en mindre studie sågs en fördubblad halveringstid i serum för exogent melatonin hos cirrospatienter jämfört med kontrollgruppen. Eftersom melatonin primärt metaboliseras i levern kan leverfunktionsnedsättning förväntas resultera i ökad exponering av exogent melatonin.

Nedsatt njurfunktion

Litteraturdata indikerar att melatonin inte ackumuleras efter upprepad dosering (3 mg i 5-11 veckor) hos patienter med stabil hemodialys. 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

Prekliniska data visar inte någon särskild risk för människa baserat på begränsade studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet och karcinogenicitet.

En lätt effekt på post-natal tillväxt och livsduglighet hos råttor sågs endast vid exponeringar som anses mycket över maximal human exponering, vilket tyder på liten klinisk relevans. Försenad sexuell mognad hos han- och honavkomma från råtta uppstod vid melatoninexponering under dräktighet och post-partum.

Data från djurstudier tyder på överföring av melatonin till fostret via placenta och bröstmjolk.

Djurstudier på gnagare som behandlats med melatonin har i råtta visat ett sänkt reproduktivt beteende hos hanar och en förändrad hormoncykel hos honor i mus.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Propylenglykol
Sorbitol, flytande (icke-kristalliserande) (E420)
Sukralos (E955)
Jordgubbssmak
Saltsyra för pH-justering (E507)
Vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

Efter första öppnandet: 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i flaskan. Ljuskänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad glasflaska med en HDPE barnskyddande, säkerhetsförseglad skruvkork, och med en LDPE plastfilm. En 10 ml graderad oral doseringsspruta av LDPE med 0,5 ml graderingsskala, och en ”press-in” sprut-/flaskadapter av LDPE medföljer.

Förpackningsstorlek

150 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60120

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2020-04-22

Beslut om förnyat godkännande: 2025-04-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-08-14