

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ninotira 2 mg filmdragerade tabletter
Ninotira 3 mg filmdragerade tabletter
Ninotira 4 mg filmdragerade tabletter
Ninotira 5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 filmdragerad tablett innehåller 2 mg, 3 mg, 4 mg eller 5 mg melatonin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

2 mg: vita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter, diameter 7 mm, med skåra och märkt M2.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

3 mg: vita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter, diameter 9 mm, med skåra och märkt M3. Skåran är inte avsedd för delning av tabletten.

4 mg: vita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter, diameter 11 mm, märkt M4.

5 mg: vita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter, diameter 12 mm, med skåra och märkt M5.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ninotira är indicerat för:

- Korttidsbehandling av jetlag hos vuxna (se avsnitt 5.1).
- Insomni hos barn och ungdomar 6-17 år med ADHD, där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Vuxna med jetlag

Den rekommenderade dosen är 1-5 mg i högst 5 dagar.

Dosen ska tas vid tiden för sänggåendet på destinationen (lokal tid) vid resor över 5 tidszoner eller längre, särskilt vid resor i östlig riktning.

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

Sömnlöshet hos barn och ungdomar med ADHD

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

Vid behandling av sömnlöshet hos barn och ungdomar ska melatonin endast administreras efter att andra orsaker till sömnlöshet har uteslutits genom lämpliga undersökningar utförda av specialist samt att icke-farmakologiska åtgärder varit otillräckliga.

Rekommenderad startdos: 1-2 mg 30-60 minuter före sänggåendet.

Dosen melatonin kan ökas individuellt tills effekt uppnås till högst 5 mg 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 Ninotira 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 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 iakttas när melatonin administreras till patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Begränsade data indikerar att plasmaclearance av melatonin är signifikant reducerad hos patienter med levercirros.

Melatonin rekommenderas inte till patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 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.

Barn under 6 år

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

Ninotira rekommenderas inte till barn under 6 år med ADHD.

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletten kan krossas i direkt anslutning till administreringstillfället och sväljas uppslammad i vatten.

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

Immunologiska sjukdomar

Data för användning av melatonin på patienter med autoimmuna sjukdomar saknas. Melatonin rekommenderas inte till patienter med autoimmuna sjukdomar.

Epilepsi

Melatonin har rapporterats att både öka, minska och att inte ha någon effekt på anfallsfrekvens. På grund av osäkerheten av effekten av melatonin på epileptiska anfall bör viss försiktighet iakttas vid användning hos personer med epilepsi.

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

CYP1A2 hämmaren fluvoxamin ökade plasmakoncentrationen av melatonin betydligt (17-faldigt högre AUC och 12-faldigt högre C_{max}). Samtidig behandling med melatonin och CYP1A2 hämmaren fluvoxamin (även hämmare av CYP2C19) bör undvikas.

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

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

Genom interaktion med måttligt uttalade hämmare av CYP1A2 förväntas en ökning i plasmakoncentrationen av melatonin. Försiktighet bör därför iakttas hos patienter som tar 5- eller 8-metoxypsoralen (5- eller 8-MOP), cimetidin eller koffein.

CYP1A2 inducerare

CYP1A2 inducerare kan minska plasmakoncentrationen av melatonin.

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

Farmakodynamiska interaktioner

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

Alkohol

Alkohol bör ej intas tillsammans med melatonin eftersom denna kombination kan minska melatoninets effekt på sömnen.

Nifedepin

Melatonin kan minska den hypotensiva effekten av nifedepin. Försiktighet måste iakttagas vid samtidig behandling med melatonin och dosanpassning av nifedipin kan behövas. Eftersom det inte är känt om detta är en klasseffekt bör försiktighet också iakttagas vid kombination av melatonin och andra kalciumantagonister.

Warfarin

I fallrapporter har rapporterats att samtidig användning av melatonin och vitamin K-antagonister som warfarin kan medföra antingen ökade eller minskade protrombinnivåer och en studie har visat minskade nivåer av faktor VIII:C och fibrinogen. Kombinationen av warfarin eller andra vitamin-K-antagonister med melatonin kan kräva dosanpassning av de antikoagulatoriska läkemedlen och bör undvikas.

Bensodiazepinbesläktade hypnotika

Melatonin kan förstärka de sederande egenskaperna hos bensodiazepinbesläktade hypnotika, t.ex. zolpidem. Samtidig behandling med melatonin bör undvikas.

NSAIDs

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

Beta-blockerare

Beta-blockerare kan hämma frisättningen av endogent melatonin och bör därför administreras på morgonen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data saknas för behandling av gravida kvinnor med melatonin. Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning och utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Exogent melatonin passerar lätt genom human placenta. Med hänsyn till brist på kliniska data rekommenderas ej behandling med Ninotira under graviditet eller i kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Amning

Data från djurstudier visar på maternell överföring av melatonin till fostret via mjölk. Endogent melatonin har också uppmätts i bröstmjölk från ammande kvinnor och således utsöndras sannolikt även exogent melatonin i bröstmjölk. Melatonin rekommenderas därför inte till kvinnor som ammar.

Fertilitet

Inga adekvata data om effekten av melatonin på human fertilitet finns tillgängliga. Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på fertilitet. Höga doser av melatonin och användning under längre perioder än vad som är indicerat kan försämra fertiliteten hos människor.

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 dåsigheit och ska därför användas med försiktighet om det är sannolikt att dåsigheten kan vara förenad med en säkerhetsrisk.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Melatonin orsakar få och inga allvarliga biverkningar på kort sikt, upp till tre månader.

Långtidseffekter är dåligt studerade. Rapporterade biverkningar av melatonin är främst huvudvärk, illamående och trötthet hos både vuxna och barn. Dessa biverkningar är dock även vanliga för placebobehandlade patienter i redovisade kliniska studier och någon signifikant skillnad mellan patienter som fått aktiv substans och placebo föreligger inte i dessa studier.

De rapporterade biverkningsfrekvenserna baseras på följande kategorier:

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).

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
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
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Irritabilitet, nervositet, rastlöshet, insomni, onormala drömmar, mardrömmar, ångest
	Sällsynta	Förändrad sinnesstämning, aggressivitet, agitation, gråtmildhet, stressymptom, desorientering, tidigt uppvaknande på morgonen, ökad libido, nedstämdhet, depression
	Ingen känd frekvens	Hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, somnolens
	Mindre vanliga	Migrän, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, yrsel
	Sällsynta	Synkopé, minnesnedsättning, uppmärksamhetsstörning, drömmande tillstånd, rastlösa bensyndrom, dålig sömnkvalitet, parestesi
Ögon	Sällsynta	Försämrad synskärpa, dimsyn, ökat tårflöde
Öron och balansorgan	Sällsynta	Lägesyrrel
Hjärtat	Sällsynta	Angina pectoris, palpitationer
Blodkärll	Mindre vanliga	Hypertoni
	Sällsynta	Blodvallningar

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Buksmärtor, smärtor i övre delen av buken, dyspepsi, sår i munnen, muntorrhet, illamående
	Sällsynta	Gastroesofagal 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 extremiteter
	Sällsynta	Artrit, muskelkramper, nacksmärta, nattliga kramper
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Glykosuri, proteinuri
	Sällsynta	Polyuri, hematuri, nokturi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Menopausala symtom
	Sällsynta	Priapism, prostatit
	Ingen känd frekvens	Galaktorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga	Asteni, bröstsmärta
	Sällsynta	Trötthet, smärta, törst
Undersökningar	Mindre vanliga	Onormalt leverfunktionsprov, viktökning
	Sällsynta	Förhöjt leverenzym, onormala blodelektrolyter, onormala laboratorievärden

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

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

Dagliga doser på 20-50 mg liksom 300 mg i upp till 2 år utan några kliniskt signifikanta biverkningar har rapporterats i litteraturen.

En dos på 250 mg intaget 4 gånger dagligen under 25-30 dagar har endast rapporterats medföra dåsighet/sömnighet. Också i flera fall av överdosering som har rapporterats var somnolens, av lindrig till måttlig allvarlighetsgrad, den oftast rapporterade biverkningen.

Efter doser på 3,0-6,6 gram i 15-36 dagar rapporterade 6 av 11 patienter somnolens på dagtid och 4 av 11 patienter magkramper, diarré eller migränhuvudvärk.

Clearance av den aktiva substansen förväntas inom 12 timmar efter intag. Läkare bör bedöma om gängse åtgärder vid överdosering bör sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Verkningsmekanism

Melatoninets aktivitet på MT1 och MT2-receptorer anses bidra till dess effekt på sömn eftersom dessa receptorer är involverade i regleringen av dygnsrytm och sömn.

Farmakodynamisk effekt

Melatonin har en sömn- och rogivande effekt och ökar benägenheten att somna. Om melatonin administreras tidigare eller senare än den nattliga toppsekretionen av melatonin kan melatoninsekretionens 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 "ankomsttid" 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 förekomma.

Jetlag blir värre ju fler tidszoner som passeras och blir vanligtvis sämre efter resa österut.

Åtta av tio kliniska provningar fann att melatonin, taget i anslutning till tiden för planerat sänggående på destinationen (kl. 22.00 till midnatt), minskade jetlag efter flygningar som korsade fem eller fler tidszoner. Fördelen blir sannolikt större ju fler tidszoner som passeras, och mindre för flygningar i västlig riktning. Dagliga doser av melatonin mellan 0,5 och 5 mg är i lika grad effektiva, förutom att människor somnar snabbare och sover bättre efter 5 mg än 0,5 mg.

Vid kliniska provningar 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 %. Intag av

melatonin vid felaktig tidpunkt innebär en risk för att läkemedlet inte har någon effekt eller har negativ inverkan på omställningen av dygnsrytmen efter jetlag. Därför ska inte melatonin tas före kl. 20.00 eller efter kl. 04.00 destinationstid.

De rapporterade biverkningarna vid jetlagsstudier med melatoninindoser 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 människor.

Pediatrik 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 sömnlätens ($p = 0,001$) och förbättrad sömneffektivitet ($p=0,01$). Genomsnittlig poäng på sömskattningsskalan 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

Absorption

Absolut biotillgänglighet för melatonin har i två studier skattats till i genomsnitt 13% av given dos via lösning och till 14-16% av given dos via tablett. En relativt stor interindividuell variabilitet i termer av den absoluta biotillgängligheten av melatonin observerades. På grund av förstapassagemetabolism är biotillgängligheten generellt låg.

Maximal koncentration av oralt administrerat melatonin infaller efter 15-90 minuter (median $T_{max} = 52$ min).

Maximal koncentration och exponering av melatonin efter oral dosering av tabletter ökar proportionellt mot dosen från 0,25 upp till 10 mg.

Data om effekten av intag av mat vid eller runt tiden för intag av melatonin på dess farmakokinetik är begränsade, men tyder på att samtidigt födointag kan öka absorptionen nästan 2-faldigt. Matintag verkar ha en begränsad effekt på T_{max} för melatonin med omedelbar frisättning. Detta förväntas inte påverka effekten eller säkerheten för Ninotira.

Distribution

Plasmaproteinbindningen av melatonin in vitro är cirka 60%. Distributionsvolym under terminal eliminationsfas är proportionell mot kroppsvikt, i genomsnitt drygt 1 L/kg.

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-hydroxytryptamine medierat av CYP2C19 förekommer. Melatoninmetaboliterna elimineras huvudsakligen via urinen, runt 90% som sulfat- och glukuronidkonjugat av 6-hydroxymelatonin. Mindre än 1% av en melatonin dos utsöndras oförändrad i urinen.

Eliminering

Halveringstiden i plasma ($t_{1/2}$) är ungefär 45 minuter (det normala intervallet är runt 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.

Kön

Högre exponering och maximala plasmakoncentrationer har rapporterats hos kvinnor jämfört med män som fått melatonin oralt, dock har en stor variabilitet i farmakokinetiken observerats. Melatonins halveringstid i plasma verkar inte skilja sig signifikant mellan män och kvinnor. Det behövs ingen dosjustering för kvinnor.

Särskilda patientgrupper

Äldre

I en jämförande studie av serummelatonin med och utan exogent tillägg fann man lägre koncentrationer i måttligt äldre vuxna utan behandling medan en tendens till högre koncentrationer observerades jämfört med friska yngre vuxna efter behandling. Skillnaden under behandling med melatonin var inte statistiskt signifikant; samma dosering kan rekommenderas till måttligt äldre som till yngre vuxna.

Nedsatt leverfunktion

Begränsade data indikerar att blodkoncentrationen av endogent melatonin dagtid är markant förhöjd hos patienter med levercirros, förmodligen på grund av minskad clearance (metabolism) av melatonin. Serums $t_{1/2}$ för exogent melatonin hos patienter med cirros var dubbelt så hög som kontrollernas i en liten studie. Eftersom melatonin primärt metaboliseras i levern kan nedsatt leverfunktion förväntas leda till ökad exponering för exogent melatonin.

Nedsatt njurfunktion

Inga studier har gjorts av effekten på melatonins farmakokinetik vid något stadium av nedsatt njurfunktion, se under rubriken 4.2 Särskilda populationer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visar inga särskilda risker för människa baserat på begränsade studier av toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet och reproduktionstoxicitet.

En studie på dräktiga råttor visade inte på direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, fosteröverlevnad eller fosterutveckling.

Data från djurstudier tyder på överföring av melatonin till fostret via placentan och till bröstmjolk. Säkerhetsstudier på juvenila djur saknas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa

Kalciumvätefosfatdihydrat
Magnesiumstearat
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (Al/PVC) innehållande 10, 20, 30, 32, 40, 50, 56, 70, 90, 100, 104, 105, 200 eller 300 (sjukhusförpackning) filmdragerade tabletter.

Burk (HDPE) med lock (LDPE) (säkerhetsförsluten) innehållande 30, 32, 50, 56, 70, 90, 100, 104, 105, 200 (2 x 100) eller 300 (3 x 100) (sjukhusförpackning) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laropharm SRL
Alexandriei street 145 A,
Bragadiru, Ilfov 077025
Rumänien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 mg: 67403

3 mg: 67404

4 mg: 67405

5 mg: 67406

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2026-05-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-21