

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Orimelan 3 mg tabletter

Orimelan 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

3 mg: Varje tablett innehåller 3 mg melatonin.

5 mg: Varje tablett innehåller 5 mg melatonin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

3 mg: Runda, bikonvexa tabletter (ca. 6,0 x 2,5 mm i storlek) med vit eller vitaktig färg.

5 mg: Runda, bikonvexa tabletter (ca. 7,0 x 3,2 mm i storlek) med vit eller vitaktig färg och en brytskåra på båda sidorna. Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Orimelan 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

Standarddosen är en tablett på 3 mg vid sänggåendet lokal tid med start vid ankomst till destinationen och i högst 4 dagar. En tablett på 5 mg kan tas istället för 3 mg vid sänggåendet lokal tid om standarddosen på 3 mg inte lindrar symtomen tillräckligt. 5 mg tablett ska inte tas som tillägg till 3 mg tablett, men en högre dos kan tas på de efterföljande dagarna. Den maximala dygnsdosen är 5 mg en gång dagligen och total behandlingstid är 4 dagar.

Dosen ska tas vid tiden för sänggåendet på destinationen 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 melatonin inte tas före kl. 20.00 eller efter kl. 04.00 på destinationstid.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Orimelan vid behandling av jetlag hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Sömnlöshet hos barn och ungdomar med ADHD

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

Behandling med melatonin ska titreras upp till lägsta effektiva dos. Orimelan kan användas när den lägsta effektiva dosen fastställts till 3 eller 5 mg som tas 30-60 minuter före sänggåendet.

Maximal dygnsdos är 5 mg.

Det finns en begränsad mängd data för upp till 3 månaders behandling. Läkaren ska utvärdera behandlingseffekten med regelbundna intervall och överväga att avbryta behandlingen om ingen kliniskt relevant behandlingseffekt ses.

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

Barn under 6 år

Orimelan tabletter rekommenderas inte till barn under 6 år med ADHD.

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Det finns endast begränsad erfarenhet av användning av melatonin hos patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet bör iakttas när melatonin administreras till patienter med nedsatt njurfunktion. Melatonin rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det finns ingen erfarenhet av användning av melatonin hos patienter med 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 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletten kan krossas och blandas med kallt vatten direkt innan administrering.

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 Orimelan tabletter.

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

Autoimmuna sjukdomar

I enstaka fallrapporter beskrivs försämring av autoimmun sjukdom hos patienter som tar melatonin. Data för användning av melatonin på patienter med autoimmuna sjukdomar saknas. Melatonin rekommenderas därför inte för användning 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.

Diabetes

Begränsade data tyder på att melatonin som intas i nära anslutning till kolhydratrika måltider kan försämra blodglukoskontrollen under flera timmar. Melatonin-tabletter 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.

Ej nödvändig långtidsanvändning av melatonin bör undvikas på grund av dess effekt på glukosmetabolism och ökad risk för typ 2-diabetes.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Det finns endast begränsad erfarenhet av säkerhet och effekt vid användning av melatonin till patienter med nedsatt lever- och njurfunktion. Melatonin rekommenderas inte till patienter med nedsatt leverfunktion eller gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hjärt-kärlsjukdom

Det finns begränsade data som tyder på att melatonin kan orsaka negativa effekter på blodtrycket och hjärtrytmen i populationer med hjärt-kärlsjukdom som tar blodtryckssänkande läkemedel. Det är inte fastställt om dessa negativa effekter orsakas av melatonin i sig eller av interaktioner mellan melatonin och andra läkemedel. Melatonin rekommenderas inte för användning hos patienter med hjärt-kärlsjukdom som tar blodtryckssänkande läkemedel.

Samtidig användning av antikoagulantia

Försiktighet ska vidtas när melatonin används tillsammans med antikoagulantia, inklusive warfarin och nya direktverkande antikoagulantia, eftersom melatonin kan förstärka effekten av dessa läkemedel vilket resulterar i ökad blödningsrisk (se avsnitt 4.5).

Långtidsanvändning hos barn och vuxna

Det finns begränsad säkerhetsdata avseende långtidssäkerhet för melatonin i den pediatrika populationen. Effekter av långtidsanvändning på glukoshomeostas, pubertetsutveckling och sexuell mognad är för närvarande okända.

Hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

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

CYP1A2-hämmare

CYP1A2-hämmare kan öka plasmakoncentrationen av melatonin betydligt. Samtidig behandling med melatonin och CYP1A2-hämmaren fluvoxamin (även hämmare av CYP2C19) bör undvikas. Försiktighet bör iakttagas vid samtidig behandling med melatonin och CYP1A2-hämmare, såsom ciprofloxacin.

Försiktighet ska vidtas hos patienter som använder kombinerade orala preventivmedel eller hormonersättningsterapi eftersom melatoninnivåerna kan öka p.g.a. hämning av dess metabolism via CYP1A1 och CYP1A2.

Genom interaktion med måttligt uttalade hämmare av CYP1A2 förväntas en ökning i plasmakoncentrationen av melatonin. Försiktighet bör därför iaktas 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 cigarettökning (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. Alkohol kan försämra sömnen och potentiellt förvärra vissa symtom av jetlag (t.ex. huvudvärk, morgontrötthet och koncentrationssvårigheter).

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.

Antikoagulantia

I fallrapporter har rapporterats att samtidig användning av melatonin och vitamin K-antagonister som warfarin kan medföra ökad antikoagulation. Kombinationen av warfarin eller direktverkande antikoagulantia (t.ex. dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) med melatonin kan kräva dosanpassning av de antikoagulativa läkemedlen och bör undvikas.

Bensodiazepinbesläktade hypnotika

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

NSAID

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.

Tioridazin och imipramin

Melatonin har samadministrerats i studier med tioridazin och imipramin, vilka är aktiva substanser som påverkar det centrala nervsystemet. Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner sågs i något av fallen. Samtidig administrering av melatonin ledde dock till ökad känsla av lugn och svårighet att utföra uppgifter jämfört med enbart imipramin, samt ökade känslor av omtöckning jämfört med enbart tioridazin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data saknas för behandling av gravida kvinnor med melatonin. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller 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 melatonin under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Data från djurstudier visar på maternell överföring av melatonin till fostret via placenta eller i mjölk. Endogent melatonin har också uppmätts i bröstmjolk från ammande kvinnor och således utsöndras sannolikt även exogent melatonin i bröstmjolk. 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 dåsighet och sänka vakenheten i flera timmar. Melatonin 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 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.

Biverkningar hos vuxna sammanställda enligt MedDRA-klassificering av organsystem presenteras inom varje frekvensområde enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organ-systemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<i>Infektioner och infestationer</i>				Herpes zoster	
<i>Blodet och lymfsystemet</i>				Leukopeni, trombocytopeni	

Organ-systemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<i>Immunsystemet</i>					Överkänslighetsreaktioner
<i>Metabolism och nutrition</i>				Hypertriglyceridemi, hypokalcemia, hyponatremi	Hyperglykemi
<i>Psykiska störningar</i>			Irritabilitet, nervositet, rastlöshet, insomni, onormala drömmar, mardrömmar, ångest	Förändrad sinnesstämning, aggressivitet, agitation, gråtmildhet, stressymptom, desorientering, tidigt uppvaknande på morgonen, ökad libido, nedstämdhet, depression	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Huvudvärk, somnolens	Migrän, letargi, psyko-motorisk hyperaktivitet, yrsel	Synkope, minnesnedsättning, uppmärksamhets störning, drömmande tillstånd, rastlösa bensyndrom, dålig sömnkvalitet, parestesi	
<i>Ögons</i>				försämrad synskärpa, dimsyn, ökat tårflöde	
<i>Öron och balansorgan</i>				Lägesyrrel, svindel	
<i>Hjärtat</i>				Angina pectoris, palpitationer	
<i>Blodkär</i>			Hypertoni	Blodvallningar	

Organ-systemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<i>Magtarmkanalen</i>			Buksmärter, smärter i övre delen av buken, dyspepsi, sår i munnen, muntorrhet, illamående	Gastroesofagal refluxsjukdom, magtarmsjukdom, blåsor i munslemhinnan, sår på tungan, orolig magtarmkanal, kräkningar, onormala tarmljud, flatulens, hypersalivation, halitos, bukobehag, magbesvär, gastrit	
<i>Lever och gallvägar</i>			Hyperbili-rubinemi		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>			Dermatit, nattliga svettningar, klåda, utslag, generell klåda, torr hud	Eksem, erytem, handdermatit, psoriasis, generella utslag, kliande utslag, nagelrubbningar	Angioödem, svullnad av munnen, svullnad av tungan
<i>Muskulo-skeletala systemet och bindväv</i>			Smärter i extremiteterna	Artrit, muskelkramper, nacksmärter, nattliga kramper	
<i>Njurar och urinvägar</i>			Glukosuri, proteinuri	Polyuri, hematuri, nokturi	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			Menopausala symtoms	Priapism, prostatit	Galaktorré
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>			Asteni, bröstsmärter	Trötthet, smärter, törst	
<i>Undersökningar</i>			Onormalt leverfunktions prov, viktökning	Förhöjt leverenzym, onormala blodelektrolyter, onormala laboratorievärden	

Pediatriisk population

Hos den pediatriiska 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 tecknen och symtomen på överdosering av oralt melatonin.

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

Vid överdosering kan dåsigheit förväntas.

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 02.00 och 04.00 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, MT2 och MT3-receptorer anses bidra till dess sömnfrämjande egenskaper eftersom dessa receptorer (främst MT1 och MT2) är involverade i regleringen av dygnsrytm och sömnreglering.

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. 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 prövningar har man funnit att melatonin minskar de övergripande patientbedömda symtomen på jetlag och förkortar jetlagens varaktighet. 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 melatonindoser på 0,5–8 mg har vanligtvis varit lindriga och ofta svåra att särskilja från symtomen på jetlag.

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 ($p = 0,01$).

Det sågs ingen signifikant effekt på beteende, kognition eller livskvalitet. Ingen pausade eller avbröt sin behandling på grund av biverkningar.

Det finns mycket lite säkerhetsdata avseende långtidssäkerhet för melatoninläkemedel med omedelbar frisättning, särskilt hos barn och ungdomar med ADHD.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av peroralt intaget melatonin är fullständig hos vuxna. Absolut biotillgänglighet för melatonin har skattats till i genomsnitt 15 % av given dos. Det finns en avsevärd förstapassageeffekt med en förstapassagemetabolism som uppskattas till 80–90 %. T_{max} inträffar vanligen ungefär 50 minuter efter administrering (det normala intervallet är 15 till 90 minuter).

Maximal koncentration och exponering av melatonin efter oral dosering av tabletter ökar proportionellt mot dosen från 0,1 upp till 5 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 Orimelan, men rekommendationen är att mat inte ska konsumeras cirka 2 timmar före eller 2 timmar efter intag av melatonin.

Distribution

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

Melatonin binder främst till albumin, men även till surt alfa-1-glykoprotein. Bindningen till andra plasmaproteiner är begränsad. Melatonin distribueras snabbt från plasma in och ut ur de flesta vävnader och organ, och korsar lätt blodhjärnbarriären.

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 och ackumulation

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. Administrering en gång per dag i kombination med den korta halveringstiden innebär minimal ackumulation av melatonin vid regelbunden behandling.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Melatoninmetabolismen sjunker med åldern. Plasmakoncentrationen av nattligt endogent melatonin är lägre hos äldre jämfört med unga vuxna. Begränsade data för plasma/serum t_{max} , C_{max} , elimineringshalveringstid ($t_{1/2}$) och AUC efter intag av melatonin med omedelbar frisättning visar inte på några betydande skillnader mellan unga vuxna och äldre i allmänhet, men variation i värdena (den interindividuella variationen) för varje parameter (särskilt t_{max} och AUC) tenderar att vara större hos äldre.

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

Litteraturdata indikerar att det inte sker någon ackumulering av melatonin efter upprepad dosering till patienter på stabil hemodialys. Eftersom melatonin främst utsöndras som metaboliter i urinen kan serum-/plasmanivåer av melatoninmetaboliter förväntas öka hos patienter med mer avancerad njurfunktionsnedsättning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visar inga särskilda risker för människa baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid enkeldos och upprepad dosering, mutagenitet, genotoxicitet och karcinogenitet. Effekter sågs endast vid exponeringar avsevärt högre än den maximala humana exponeringen vilket tyder på liten relevans för klinisk användning.

Efter intraperitoneal administrering av en enda, stor dos melatonin till dräktiga möss, tenderade fostrets vikt och längd att bli lägre, möjligen på grund av maternell toxicitet. Försening av sexuell mognad hos han- och honavkommor till rätta och jordekorre inträffade vid exponering för melatonin under dräktigheten och efter förlossningen. Dessa data tyder på att melatonin passerar placentan och utsöndras i mjölk, och att det kan påverka hypothalamus-hypofys-gonadaxelns ontogeni och aktivering. Eftersom rätta och jordekorre har en särskild fortplantningstid är relevansen av dessa fynd för människor osäkra.

Säkerhetsstudier på juvenila djur saknas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Magnesiumstearat (E470b)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Kroskarmellosnatrium (E468)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Blister: Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Burk: Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Orimelan 3 mg och 5 mg tabletter finns tillgängliga i en kartong med PVC/PE/PVDC/Al-blisterkartor i förpackningsstorlekar på 10, 30, 50 och 60 tabletter.

Orimelan 3 mg och 5 mg tabletter finns tillgängliga i HDPE-burkar med HDPE-förlutningar.
Förpackningsstorlekar:
3 mg: 100 tabletter.
5 mg: 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

3 mg: 62022
5 mg: 62023

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-09-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-04