

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Voquily 1 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 1 ml lösning innehåller 1 mg melatonin.

Hjälpämnen med känd effekt

Sorbitol: 140 mg per 1 ml dos.

Propylenglykol: 150 mg per 1 ml dos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning.

Klar, färglös till gulaktig lösning med karakteristisk jordgubbsdoft.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Voquily är avsett för insomni hos barn och ungdomar i åldern 6-17 år med ADHD där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Insomni hos barn och ungdomar i åldern 6-17 år med ADHD

Rekommenderad startdos är 1-2 mg (1-2 ml), 30-60 minuter före sänggåendet. Dosen kan anpassas på individuell basis till högst 5 mg per dag oberoende av barnets ålder. Lägsta effektiva dos bör tas under kortast möjliga tidsperiod.

Begränsade data är tillgängliga för upp till 3 års behandling. Efter minst 3 månaders behandling bör läkaren utvärdera behandlingseffekten och överväga att avbryta behandlingen om ingen kliniskt relevant behandlingseffekt ses. Patienten bör övervakas regelbundet (minst var sjätte månad) för att kontrollera att Voquily fortfarande är den lämpligaste behandlingen. Under pågående behandling, särskilt om behandlingseffekten är oviss, bör försök till utsättning göras regelbundet, minst en gång om året.

Om insomni har uppkommit under behandling med ADHD-läkemedel, bör en dosjustering eller ett byte av ADHD-läkemedel övervägas.

Barn under 6 år med ADHD

Säkerhet och effekt för Voquily för barn i åldern 0 till 6 år har inte fastställts.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Det finns endast begränsad erfarenhet av användningen av Voquily för patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet bör iakttas om melatonin används av patienter med nedsatt njurfunktion. Voquily rekommenderas inte för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det finns ingen erfarenhet av användningen av Voquily för patienter med nedsatt leverfunktion. Begränsade data visar att plasmaclearance av melatonin är signifikant reducerad hos patienter med levercirros. Voquily rekommenderas inte för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt glukostolerans

Intag av melatonin i samband med kolhydratrika måltider kan försämra blodsockerkontroll i flera timmar (se avsnitt 4.4).

Äldre

Exponeringsnivåer för melatonin efter oral administrering hos unga och måttligt äldre vuxna är jämförbara. Det är oklart om äldre personer är signifikant särskilt känsliga för exogent melatonin. Försiktighet bör därför iakttas vid behandling av denna åldersgrupp och individuell dosering rekommenderas (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Voquily är endast avsett för oral användning.

Voquily bör tas med ett glas vatten.

Mat kan förstärka ökningen av melatoninkoncentration i plasma. Det rekommenderas att Voquily administreras på tom mage och att ingen föda intas 1 timme före och 1 timme efter intag av Voquily (se avsnitt 5.2).

En 10 ml graderad oral spruta med mellanliggande graderingar på 0,5 ml och en intryckbar flaskadapter (Press-In Bottle Adapter, PIBA) medföljer produkten.

1. Öppna flaskan och sätt in PIBA vid första användningstillfället.
2. För in sprutan i PIBA och dra upp erforderlig volym från den uppochner-vända flaskan.
3. Avlägsna den fyllda sprutan från flaskan i upprätt position.
4. Tryck ut sprutans innehåll i munnen.
5. Skölj sprutan och sätt tillbaka locket på flaskan (PIBA ska sitta kvar på plats).

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Vid behandling av sömnlöshet hos barn och ungdomar får melatonin inte administreras förrän andra behandlingsbara orsaker till sömnlöshet har uteslutits genom undersökning av lämplig specialist och icke-farmakologiska åtgärder har varit otillräckliga.

Melatonin kan orsaka dåsighet. Voquily ska användas med försiktighet om effekterna av dåsigheten är sannolik att associeras med en risk för patientsäkerhet (se avsnitt 4.7).

Epilepsi

Melatonin har rapporterats både öka och minska anfallsfrekvensen hos patienter som får epileptiska

anfall (t.ex. patienter med epilepsi). Försiktighet bör utövas vid förskrivning till patienter med epilepsi och/eller med flera neurologiska defekter och/eller med samtidig medicinering som skulle kunna öka anfallsfrekvensen.

Autoimmuna sjukdomar

I fallrapporter har det ibland beskrivits exacerbation av en autoimmun sjukdom hos patienter som tar melatonin. Det finns inga data om användning av Voquily för patienter med autoimmuna sjukdomar. Voquily rekommenderas inte för patienter med autoimmuna sjukdomar.

Nedsatt glukostolerans/Diabetes

Begränsade data tyder på att melatonin som tas i nära samband med intag av kolhydratrika måltider kan försämra blodsockerkontroll i flera timmar. Voquily ska tas minst 2 timmar före och minst 2 timmar efter en måltid; helst minst 3 timmar efter måltid av personer med signifikant nedsatt glukostolerans eller diabetes.

Nedsatt njur-/leverfunktion

Det finns endast begränsade data att tillgå avseende melatonins säkerhet och effekt för patienter med nedsatt njurfunktion eller nedsatt leverfunktion. Voquily rekommenderas inte för användning till patienter som har gravt nedsatt njurfunktion eller nedsatt leverfunktion.

Voquily innehåller sorbitol och propylenglykol:

Detta läkemedel innehåller 140 mg sorbitol per ml. Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel. Tilläggseffekten av samtidigt administrerade produkter som innehåller sorbitol (eller fruktos) och kostintag av sorbitol (eller fruktos) ska tas med i beräkningen.

Innehållet av sorbitol i läkemedel för oral användning kan påverka biotillgängligheten för andra läkemedel för oral användning som administreras samtidigt.

Detta läkemedel innehåller 150 mg propylenglykol per ml.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Melatonin metaboliseras huvudsakligen av cytokrom P450 CYP1A-enzymerna i levern, främst CYP1A2. Därför är interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser möjliga som en följd av deras effekt på CYP1A-enzymen.

CYP1A2-hämmare

- Försiktighet måste iakttas för patienter som behandlas med fluvoxamin, eftersom denna substans ökar melatoninnivåerna (17 gånger högre AUC och 12 gånger högre serum C_{max}) genom att hämma dess metabolism via CYP1A2 och CYP2C19. Denna kombination bör undvikas.
- Försiktighet måste iakttas för patienter som tar 5- eller 8-metoxipsoralen (5- eller 8-MOP), eftersom denna substans ökar melatoninnivåerna genom att hämma dess metabolism.
- Försiktighet måste iakttas för patienter som tar cimetidin, eftersom denna substans ökar melatoninnivåerna i plasma genom att hämma dess metabolism via CYP1A2.
- Försiktighet bör iakttas för patienter som behandlas med östrogen (t.ex. i form av preventivmedel eller hormonersättningsbehandling), eftersom östrogener ökar melatoninnivån genom att hämma dess metabolism, främst via hämning av CYP1A2.
- CYP1A2-hämmare (såsom kinoloner) kan öka systemiska melatoninnivåer.
- Koffein, liksom melatonin, metaboliseras av CYP1A2. Koffein har visat sig öka serumkoncentrationer av oralt administrerat melatonin.

CYP1A2-inducerare

- CYP1A2-inducerare (såsom karbamazepin och rifampicin) kan reducera plasmakoncentrationer av melatonin.
- Cigarettökning kan sänka melatoninnivåer på grund av induktion av CYP1A2.

Farmakodynamiska interaktioner

Bensodiazepinliknande sömnmedel

Melatonin kan öka den sedativa effekten av bensodiazepiner (t.ex. midazolam, temazepam) och icke-bensodiazepinsömnmedel (t.ex. zaleplon, zolpidem, zopiklon). I en studie av jetlagbehandling resulterade kombinationen av melatonin och zolpidem i en högre förekomst av morgontrötthet, illamående och förvirring, ökad nedsättning av uppmärksamhet, minne och koordination samt minskad aktivitet under den första timmen efter uppstigning, jämfört med enbart zolpidem. Användningen av melatonin i kombination med dessa läkemedel rekommenderas inte.

Nifedipin

Melatonin kan minska den hypotensiva effekten av nifedipin, så försiktighet bör iakttas vid denna kombination och dosjustering av nifedipin kan behövas.

Warfarin

Melatonin kan öka antikoagulationsaktiviteten hos warfarin. Kombinationen av warfarin eller andra vitamin K-antagonister med melatonin kan kräva dosjustering av antikoagulanter och bör undvikas.

Tioridazin/imipramin

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

Alkohol

Alkohol är ett sedativ med förmågan att förändra fysiska och psykiska funktioner. Det finns en potential för patienter att få en ökad dåsighet när alkohol tas samtidigt med melatonin.

Betablockerare

Betablockerare kan undertrycka endogent melatonin men den kliniska relevansen av detta är okänd vid administrering av exogent melatonin.

NSAID-läkemedel

Vissa NSAID-läkemedel, t.ex. acetylsalicylsyra och ibuprofen, kan minska den endogena utsöndringen av melatonin, men den kliniska relevansen av detta är okänd vid administrering av exogent melatonin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av melatonin i gravida kvinnor. Exogent melatonin passerar snabbt människans placenta.

Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Voquily rekommenderas inte under graviditet eller för fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Endogent melatonin utsöndras i bröstmjolk.

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data från djur har visat utsöndring av exogent melatonin/metaboliter i mjölk (se avsnitt 5.3).

En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas.

Voquily bör inte användas under amning.

Fertilitet

Höga doser av melatonin försämrade hanars och honors fertilitet hos djur. Relevansen av dessa data för människans fertilitet är okänd.

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 orsaka dåsighet och minska vakenheten i flera timmar, därför rekommenderas inte användning av Voquily före framförande av fordon eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Dåsighet/sömnighet, huvudvärk, yrsel/desorientering och illamående är de vanligaste rapporterade biverkningarna när typiska kliniska doser av melatonin har tagits i perioder på flera dagar till flera veckor av friska personer och patienter.

Lista i tabellform över biverkningar

Nedanstående biverkningar av melatonin i allmänhet har rapporterats i kliniska studier eller spontana fallrapporter. Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningar i fallande ordning med avseende på allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Ingen känd frekvens: (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer				herpes zoster	
Blodet och lymfsystemet				leukopeni, nedsatt antal trombocyter	
Immunsystemet					Över- känslighets- reaktion
Metabolism och nutrition				Hypertri- glyceridemi, hypokalcemi, hyponatremi	
Psykiska störningar			irritabilitet, nervositet, rastlöshet,	förändrad sinnesstämning, aggression,	

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Ingen känd frekvens: (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			insomni, onormala drömmar, mardrömmar, oro	agitation, gråt, stressymtom, desorientering, tidigt uppvaknande, ökad libido, nedstämdhet, depression	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, somnolens	migrän, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, yrsel	synkope (svimning), nedsatt minne, uppmärksamhetsstörning, drömmande tillstånd, restless legs-syndrom, dålig sömnkvalitet, parestesi	dåsighet sederer
Ögon				nedsatt synskärpa, dimsyn, ökad tårbildning	
Öron och balansorgan				positionell vertigo, vertigo	
Hjärtat				kärlekskramp, palpitationer	
Blodkärl			hypertoni	Värmevallningar	
Magtarmkanalen			buksmärta, smärta i övre delen av buken, dyspepsi, munsår, muntorrhet, illamående	Gastroesofageal refluxsjukdom, gastrointestinal sjukdom, blåsor i munslemhinnan, sår på tungan, gastrointestinal störning, kräkning, onormala tarmljud, flatulens, ökad salivutsöndring, halitosis, magbesvär, gastrisk sjukdom, gastrit	
Lever och gallvägar			Hyperbilirubinemi		
Hud och subkutan vävnad			dermatit, nattsvettningar, klåda, hudutslag,	eksem, erytem, handdermatit, psoriasis, generaliserat	angioödem, tungödem, munödem

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Ingen känd frekvens: (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			generaliserad klåda, torr hud	utslag, utslag med klåda, nagelsjukdom	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			smärta i extremitet	artrit, muskel-spasmer, nacksmärta, nattliga kramper	
Njurar och urinvägar			glykosuri, proteinuri	polyuri, hematuri, nykturi	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			menopausala symtom	priapism, prostatit	galaktorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			asteni, bröstsmärta	Trötthet, smärta, törst	
Laboratorieundersökningar och andra undersökningar			onormala resultat i leverfunktions-test, viktökning	ökade leverenzym, onormala blod-elektrolyter, onormala resultat i laboratorietest	

Pediatrik population

I den pediatrika populationen har en låg frekvens av generellt lindriga biverkningar rapporterats. Antalet biverkningar skilde sig inte signifikant mellan barn som fick placebo och barn som fick melatonin. De vanligaste biverkningarna var huvudvärk, hyperaktivitet, yrsel och buksmärta. 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 via det nationella rapporteringssystemet (se detaljer nedan).

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.

Intag av dygnsdoser på upp till 300 mg melatonin orsakade inga kliniskt signifikanta biverkningar.

Värmevallningar, magkramp, diarré, huvudvärk och scotoma lucidum har rapporterats efter intag av extremt höga melatoninindoser (3 000-6 600 mg) i flera veckor.

Generella stödjande åtgärder ska vidtas. Ventrikelsköljning och administrering av aktivt kol kan övervägas.

Clearance av den aktiva substansen väntas inom 12 timmar efter intag.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Melatonin, **ATC-kod:** N05CH01

Melatonin är ett hormon och en antioxidant. Melatonin som utsöndras av tallkottkörteln är involverad i synkroniseringen av cirkadiska rytmer och dygnsrytmen för ljus-mörker. Melatoninutsöndring/nivån av plasmamelatonin ökar strax efter mörkrets inbrott, når sin topp runt kl. 02.00-04.00 och sjunker fram till gryningen. Maximal melatoninutsöndring är nästan diametralt motsatt den maximala dagsljusintensiteten, där dagsljus utgör primärt stimulus för att upprätthålla den cirkadiska rytmen för melatoninutsöndring.

Verkningsmekanism

Den farmakologiska verkningsmekanismen hos melatonin anses vara baserad på dess interaktion med MT1-, MT2- och MT3-receptorer, eftersom dessa receptorer (särskilt MT1 och MT2) är involverade i regleringen av sömn och cirkadiska rytmer i allmänhet.

Farmakodynamisk effekt

Melatonin har en sömngivande/sedativ effekt och ökar sömnbenägenhet. Melatonin som administreras tidigare eller senare än det nattliga toppvärdet för melatoninutsöndring kan tidigarelägga respektive försena den cirkadiska rytmen för melatoninutsöndring.

Klinisk effekt och säkerhet

Pediatrisk population med ADHD och sömnstörningar

Melatoninbehandling har studerats i en 4-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som utfördes med 105 stimulantfria barn i åldern 6 till 12 år, med ADHD och kronisk sömnlöshet (van der Heijden KB et al 2007). Deltagare fick melatonin (3 mg när kroppsvikten var < 40 kg [n = 44]; eller 6 mg när kroppsvikten var > 40 kg [n = 9]) som tabletter med snabb frisättning eller placebo.

Genomsnittlig aktigrafisk uppskattning av insomning flyttades fram med $26,9 \pm 47,8$ minuter med melatonin, medan det fanns en fördröjning på $10,5 \pm 37,4$ minuter med placebo ($p < 0,0001$). 48,8 % av barn som fick melatonin hade en framflyttad insomning på > 30 minuter jämfört med 12,8 % med placebo ($p = 0,001$). Det fanns en ökning av genomsnittlig total sömntid på $19,8 \pm 61,9$ minuter med melatonin och en minskning på $13,6 \pm 50,6$ minuter med placebo ($p = 0,01$). Jämfört med placebo visade melatoningruppen en minskad sömnlåten ($p = 0,001$) och ökad sömneffekt ($p = 0,01$). Den genomsnittliga poängen i sömnloggen för punkten "svårt att somna" minskade med $1,2 \pm 1,3$ poäng (35,3 % av baslinjen) med melatonin och med $0,1 \pm 0,8$ poäng (4,3 % av baslinjen) med placebo ($p < 0,0001$).

Det sågs ingen signifikant effekt på beteende, kognition och livskvalitet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Melatonin är en liten, amfifil moleky (molekylvikt 232 g/mol) som är aktiv i dess moderform. Melatonin syntetiseras i människans kropp från tryptofan via serotonin. Små mängder erhålls via kosten. Data som sammanfattas nedan kommer från studier som i allmänhet utfördes med friska män och kvinnor, främst unga och medelålders vuxna.

Absorption

Oralt administrerat melatonin absorberas nästan helt. Oral biotillgänglighet är 10-35 %, vilket beror på förstapassagemetabolism för melatonin. Plasma $T_{\max}$ är ~ 20 minuter. En dos på 3 mg melatonin med omedelbar frisättning höjer $C_{\max}$ för plasmamelatonin till ~ 8 700 pg/ml, vilket är ~60 ggr $C_{\max}$ för nattligt (endogent) plasmamelatonin hos unga vuxna och ~ 170 ggr hos äldre studiedeltagare, även om både endogent och exogent $C_{\max}$ visar avsevärda variationer mellan olika personer.

Data om effekten av födointag vid eller omkring tidpunkten för intag av melatonin på dess farmakokinetik är begränsade, men tyder på att samtidigt födointag nästan kan fördubbla biotillgänglighet. Föda verkar ha en begränsad effekt på $T_{\max}$ för melatonin med omedelbar frisättning. Detta väntas inte påverka effekten eller säkerheten för melatonin, men det rekommenderas emellertid att ingen föda konsumeras cirka 1 timme före och 1 timme efter intag av melatonin.

Distribution

Proteinbindningen för melatonin är cirka 50-60 %. Melatonin binds primärt till albumin, men binder även alfa1-syraglykoprotein; bindning till andra plasmaproteiner är begränsad. Melatonin distribueras snabbt från plasma in i och ut ur de flesta vävnader och organ, och passerar hjärn-blodbarriären snabbt. Melatonin passerar snabbt placenta. Nivån i navelsträngen hos fullgångna nyfödda är nära korrelerat med nivån hos deras mödrar efter intag av en dos på 3 mg.

Metabolism

Melatonin metaboliseras främst av levern. Experimentella data tyder på att cytokrom P450-enzymerna CYP1A1 och CYP1A2 är primärt ansvariga för melatoninmetabolism, där CYP2C19 är av mindre vikt. Melatonin metaboliseras primärt till 6-hydroxymelatonin (som utgör ~ 80-90 % av melatoninmetaboliter återfunna i urin). N-acetylserotonin förefaller vara den primära mindre metaboliten (som utgör ~ 10 % av melatoninmetaboliter återfunna i urin). Melatoninmetabolism är mycket snabb, där plasmanivån av 6-hydroxymelatonin stiger inom minuter efter det att exogent melatonin kommit in i den systemiska cirkulationen. 6-hydroxymelatonin genomgår sulfatkonjugering (~ 70 %) och glukuronidkonjugering (~ 30 %) före utsöndring.

Eliminering

Halveringstiden för plasmaeliminering ($T_{1/2}$) är ~ 45 minuter (normalt intervall ~ 30-60 minuter) hos friska vuxna. Halveringstiden är i genomsnitt jämförbar med eller något kortare hos barn jämfört med vuxna. Melatoninmetaboliter elimineras främst av urin, ~ 90 % som sulfat och glukuronidkonjugater av 6-hydroxymelatonin. Mindre än ~ 1 % av en melatondos utsöndras oförändrad i urin.

Linjäritet

Plasmamelatons $C_{\max}$ och AUC ökar på ett direkt proportionellt, linjärt sätt för orala doser av melatonin med omedelbar frisättning i intervallet 1-10 mg, medan $T_{\max}$ och plasma $T_{1/2}$ förblir konstanta.

Kön

Begränsade data tyder på att det finns potential för en ökning av $C_{\max}$ hos äldre kvinnor jämfört med män. En bred variation i $C_{\max}$ mellan olika medlemmar av samma kön har också observerats. Dock har inga farmakodynamiska skillnader mellan män och kvinnor hittats trots skillnader i blodnivåer. Dosjustering för kvinnor är inte nödvändig.

Särskilda patientgrupper

Äldre personer

Den endogena nattliga plasmakoncentrationen av melatonin är lägre hos äldre jämfört med unga vuxna. Begränsade data för $T_{\max}$ och $C_{\max}$ i plasma, elimineringshalveringstid ($T_{1/2}$) och AUC efter intag av melatonin med omedelbar frisättning indikerar inga signifikanta skillnader mellan yngre vuxna och äldre personer i allmänhet, även om värdeintervallet (variation mellan individer) för varje parameter tenderar att vara större hos äldre.

Nedsatt leverfunktion

Begränsade data indikerar att koncentrationen av endogent melatonin i blodet under dagtid är markant förhöjt hos patienter med levercirros, troligen på grund av reducerad clearance (metabolism) av melatonin. $T_{1/2}$ i serum för exogent melatonin hos cirrospatienter var fördubblat jämfört med kontroller i en liten studie. Eftersom levern är den primära platsen för melatoninmetabolism, kan nedsatt leverfunktion väntas leda till ökad exponering för exogent melatonin.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom melatonin främst utsöndras som metaboliter i urinen, kan plasmanivåer av melatoninmetaboliter väntas öka hos patienter med mer framskriden nedsättning av njurfunktionen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier av toxicitet vid en engångsdos och allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Data om reproduktionseffekter är begränsade.

Studier av embryofetal utveckling hos råtta och kanin visade inga direkta eller indirekta skadliga effekter när det gäller graviditet, fetal överlevnad, fetal kroppsvikt eller incidenser av fetala missbildningar/variationer.

Resultat från studier av prenatal och postnatal utveckling hos råtta indikerar att melatoninadministrering påverkar den hormonella nivån och könsmognaden hos avkomman.

Data från djurstudier indikerar att melatonin överförs till fostret via placenta.

Det saknas säkerhetsstudier på juvenila djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Propylenglykol (E1520)
Sorbitol, flytande (icke-kristalliserande) (E420)
Sukralos (E955)
Jordgubbssmakämne (inklusive propylenglykol [E1520])
Saltsyra (för pH-justering) (E507)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Använd inom 6 månader efter öppnande.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brungula glasflaskor som innehåller 60 ml eller 150 ml oral lösning, förslutna med ett barnskyddande, säkerhetsförslutet skruvlock av HDPE med en LDPE-liner. En 10 ml graderad oral LDPE-spruta med mellanliggande graderingar på 0,5 ml och en intryckbar sprut-/flaskadapter av LDPE medföljer.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

61803

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-05-25

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-26