LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Melatonin Vitabalans 3 mg tabletit
Melatonin Vitabalans 5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 3 mg melatoniinia.
Yksi tabletti sisältää 5 mg melatoniinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

3 mg: Valkoinen tai beige, pyöreä, kupera tabletti, jossa merkintä ”7”. Halkaisija 7 mm.
5 mg: Valkoinen tai beige, kapselinmuotoinen, jakouurteellinen tabletti. Tabletin leveys 5 mm ja pituus 10 mm. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Melatonin Vitabalans on tarkoitettu käytettäväksi:
- lyhytaikaisesti aikaerorasitukseen aikuisille.
- unettomuuden hoitoon 6–17-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on ADHD, kun terveellisistä nukkumisrutiineista ei ole ollut riittävästi apua.

4.2 Annostus ja antotapa

<u>Annostus</u>

Aikaerorasitus aikuisilla: Vakioannos on yksi 3 mg tabletti paikallista aikaa nukkumaan mennessä, alkaen matkakohteeseen saapumisen jälkeen enintään 4 vuorokauden ajan. Yksi 5 mg tabletti voidaan ottaa 3 mg tabletin sijaan paikallista aikaa nukkumaan mennessä, jos 3 mg vakioannos ei lievitä oireita riittävästi. 5 mg:n tablettia ei saa ottaa 3 mg:n tabletin lisäksi, vaan suurempi annos voidaan ottaa seuraavina päivinä. Suurin sallittu annos on 5 mg vuorokaudessa kerta-annoksena.

Annos, joka lievittää riittävästi oireita, tulee ottaa mahdollisimman lyhyen ajan. Koska väärään aikaan otetulla melatoniinilla ei välttämättä ole vaikutusta tai sillä voi olla haitallinen vaikutus, melatoniinia ei pidä ottaa vuorokausirytmiin sopeutumiseksi matkakohteessa ennen klo 20:00 eikä klo 04:00 jälkeen.

Pediatriset potilaat
Melatonin Vitabalans -valmisteen turvallisuutta ja tehoa aikaerorasituksen hoitoon alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ei ole varmistettu.

Unettomuus 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla on ADHD: 3 mg annos otetaan 30–60 minuuttia ennen nukkumaanmenoa. Melatonin Vitabalans -valmistetta voi käyttää, kun pienimmän tehokkaan annoksen on todettu olevan 3 mg tai 5 mg. Suurin sallittu annos on 5 mg.

Tietoa on saatavilla rajoitetusti enintään 3 kuukauden hoitojaksolta. Lääkärin on arvioitava hoidon vaikutus säännöllisin väliajoin ja harkita hoidon lopettamista, jos kliinisesti merkittävää hoitovaikutusta ei havaita.

Jos unihäiriö on alkanut ADHD-lääkehoidon aikana, on harkittava annoksen muutosta tai vaihtamista toiseen valmisteeseen.

Alle 6-vuotiaat lapset
Melatonin Vitabalans-tabletteja ei suositella alle 6-vuotiaille lapsille, joilla on ADHD. Melatoniinin turvallisuutta ja tehoa alle 6-vuotiailla lapsilla ei ole varmistettu.

Iäkkäät potilaat
Koska eksogeenisen melatoniinin (välittömästi vapautuva) farmakokinetiikka on vastaava nuorilla aikuisilla kuin iäkkäillä potilailla yleisesti, niin erityisiä annosohjeita iäkkäille potilaille ei ole (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta
Melatoniinin käytöstä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, on vain niukasti kokemusta. Varovaisuutta pitää noudattaa, kun melatoniinia annetaan potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Melatonin Vitabalansia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta
Melatoniinin käytöstä maksan vajaatoimintapotilailla ei ole kokemusta. Niukat tiedot osoittavat, että melatoniinin puhdistuma on merkittävästi alentunut potilailla, joilla on maksakirroosi. Melatonin Vitabalansia ei suositella potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Suun kautta. Tabletit niellään vesilasillisen kanssa. Ruokailun ei odoteta vaikuttavan Melatonin Vitabalansin turvallisuuteen tai tehoon, mutta suositus on, että melatoniini otetaan 2 tuntia ennen ruokailua tai 2 tuntia ruokailun jälkeen (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Melatoniiniannoksen ottoaika on tärkeä. Melatonin Vitabalans pitää ottaa annettujen ohjeiden mukaisesti.

Kohtaukset
Melatoniini voi lisätä kohtausten esiintymistiheyttä potilailla, joilla niitä esiintyy (esim. epilepsiapotilailla). Potilaille, joilla on kohtauksia, on kerrottava tästä mahdollisuudesta ennen Melatonin Vitabalans-tablettien käyttöä.
Melatoniini voi edistää tai lisätä kohtausten ilmaantuvuutta lapsilla ja nuorilla, joilla on useita neurologisia häiriöitä.

Uneliaisuus
Melatoniini voi aiheuttaa uneliaisuutta. Tästä syystä valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos uneliaisuus saattaa aiheuttaa turvallisuusriskejä.

Autoimmuunisairaudet
Melatoniinin käytöstä autoimmuunisairauksia sairastavilla potilailla ei ole kliinistä tietoa. Tästä syystä Melatonin Vitabalansin käyttöä ei suositella, jos potilaalla on jokin autoimmuunisairaus.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta
Saatavilla on vain vähän tietoja melatoniinin käytön turvallisuudesta ja tehokkuudesta potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Melatoniinivalmisteita ei suositella maksan vajaatoimintaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Sydän- ja verisuonisairaudet
Joidenkin tietojen mukaan melatoniini voi vaikuttaa haitallisesti verenpaineeseen ja sydämen syketaajuuteen henkilöillä, joilla on sydän- ja verisuonisairaus sekä verenpaineläkitys. On epäselvää, johtuvatko nämä haittavaikutukset itse melatoniinista vai melatoniinin ja lääkkeiden yhteisvaikutuksista. Melatoniinin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on sydän- ja verisuonisairauksia sekä verenpaineläkitys.

Samanaikainen antikoagulanttien käyttö
Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä melatoniinia yhdessä antikoagulanttien, kuten varfariinin ja uusien suorien antikoagulanttien kanssa, sillä melatoniini saattaa tehostaa näiden lääkkeiden vaikutusta ja lisätä siten verenvuotojen vaaraa (ks. kohta 4.5).

Lapset ja nuoret
Tällä hetkellä melatoniinin turvallisuutta lapsilla ja nuorilla ei ole täysin varmistettu, etenkään pitkäaikaisessa käytössä. Melatoniinin pitkäaikainen käyttö voi vaikuttaa haitallisesti verensokerin säätelyyn, murrosiän aikaiseen kehitykseen ja seksuaaliseen kypsymiseen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset
- Melatoniinin metabolia on pääasiassa CYP1A-välitteistä. Tästä syystä CYP1A-entsyymitoimintaan vaikuttavilla aineilla saattaa olla yhteisvaikutuksia melatoniinin kanssa.
- Fluvoksamiinia käyttävien potilaiden hoidossa pitää noudattaa varovaisuutta, sillä fluvoksamiini estää melatoniinin metaboloitumista maksan sytokromi P450 (CYP) -entsyymien CYP1A2 ja CYP2C19 vaikutuksesta ja suurentaa näin melatoniini-pitoisuuksia (AUC-arvot suurenevat 17-kertaisiksi ja seerumin C_{max}-arvot 12- kertaisiksi). Yhdistelmän käyttöä pitää välttää.
- Varovaisuutta pitää noudattaa, jos potilas käyttää 5- tai 8-metoksipsoraleenia (5- ja 8-MOP), sillä nämä aineet estävät melatoniinin metaboliaa ja suurentavat sen pitoisuuksia.
- Tupakointi indusoi CYP1A2-entsyymin toimintaa ja saattaa näin pienentää melatoniini-pitoisuuksia.
- Simetidiinihoitoa saavien potilaiden on noudatettava varovaisuutta, sillä simetidiini voi estää CYP1A2-entsyymiä ja nostaa näin melatoniinin pitoisuutta plasmassa.
- Kofeiini nostaa sekä endogeenisen että suun kautta annetun melatoniinin pitoisuutta estämällä melatoniinin CYP1A2-välitteistä metaboliaa.
- Varovaisuutta pitää noudattaa, jos potilas käyttää estrogeeneja (esim. ehkäisyvalmisteet tai hormonikorvaushoito), sillä estrogeenit estävät melatoniinin CYP1A1- ja CYP1A2-välitteistä metaboliaa ja suurentavat näin melatoniinipitoisuuksia. CYP1A2:n estäjät kuten kinolonit voivat suurentaa melatoniinialtistusta.
- CYP1A2:n indusorit kuten karbamatsepiini ja rifampisiini saattavat pienentää melatoniinin pitoisuuksia plasmassa.
- Adrenergiagonistien/-antagonistien, opiaattiagonistien/-antagonistien, masennus-lääkkeiden, prostaglandiinin estäjien, bentsodiatsepiinien, tryptofaanin ja alkoholin vaikutuksista endogeeniseen melatoniinieritykseen on runsaasti julkaistua tietoa. Näiden aineiden mahdollista vaikutusta Melatonin Vitabalansin farmakodynamiikkaan tai farmakokinetiikkaan tai päinvastoin ei kuitenkaan ole tutkittu.
- Ruokailu voi vaikuttaa melatoniinin pitoisuuksiin plasmassa (etenkin C_{max}) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset
- Alkoholia ei pidä käyttää yhdessä melatoniinin kanssa, sillä se heikentää melatoniinin vaikutusta nukkumiseen. Alkoholi voi haitata nukkumista ja mahdollisesti pahentaa joitakin aikaerorasituksen oireita (kuten päänsärky, väsymys aamulla, heikentynyt keskittymiskyky).

- Melatoniini saattaa voimistaa bentsodiatsepiinien ja muiden unilääkkeiden (kuten tsaleplonin, tsolpideemin ja tsopiklonin) sedatiivisia vaikutuksia. Eräässä kliinisessä tutkimuksessa saatiin selvää näyttöä melatoniinin ja tsolpideemin tilapäisestä farmakodynaamisesta yhteisvaikutuksesta tunnin kuluttua molempien lääkeaineiden annosta. Valmisteiden samanaikainen anto heikensi tarkkaavuutta, muistia ja koordinaatiokykyä voimakkaammin kuin pelkkä tsolpideemi.
- Tutkimuksissa melatoniinia on annettu samanaikaisesti keskushermostoon vaikuttavien lääkeaineiden tioridatsiinin ja imipramiinin kanssa. Kummassakaan tapauksessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Melatoniinin samanaikainen anto lisäsi kuitenkin rauhallisuuden tunnetta ja vaikeutti tehtävien suorittamista verrattuna pelkkään imipramiiniin. Se lisäsi myös tokkuraisuuden tunnetta verrattuna pelkkään tioridatsiiniin.
- Varovaisuutta on noudatettava potilailla, jotka käyttävät nifedipiiniä, koska melatoniinin ja nifedipiinin samanaikainen käyttö voi nostaa verenpainetta.
- Melatoniinin ja varfariinin samanaikainen käyttö voi johtaa voimistuneeseen antikoagulaatioon – INR-arvoa pitää seurata samanaikaisessa käytössä. Melatoniini voi myös tehostaa suoraan vaikuttavien antikoagulanttien (esim. dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani, edoksabaani) vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus
Melatoniinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Kliinisten tietojen puutteen vuoksi valmisteen käyttö ei ole suositeltavaa raskauden aikana tai raskautta suunniteltaessa.

Imetys
Endogeenista melatoniinia on todettu ihmisen rintamaidossa, joten eksogeeninen melatoniini erittyy todennäköisesti maitoon ihmisellä. Eläinmalleista (mm. jyrsijät, lampaat, nautaeläimet, kädelliset) saadut tiedot viittaavat siihen, että melatoniini kulkeutuu emosta sikiöön istukan kautta tai maidossa. Tästä syystä imettäminen ei ole suositeltavaa melatoniinihoidon aikana.

Hedelmällisyys
Melatoniinin lyhytaikaisen käytön mahdollisesta haitallisesta vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Melatonin Vitabalans -valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Melatonin Vitabalans saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja heikentää tarkkaavaisuutta tunneiksi, joten valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos uneliaisuus aiheuttaa todennäköisesti turvallisuusriskejä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tokkuraisuus / uneliaisuus, päänsärky ja huimaus / sekavuus ovat yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia aikuisilla, kun melatoniinia käytetään lyhytaikaisesti aikaerorasituksen hoitoon. Uneliaisuus, päänsärky, huimaus ja pahoinvointi ovat yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia, kun terveet henkilöt tai potilaat, mukaan lukien lapset ja nuoret, ovat ottaneet tavanomaisia melatoniiniannoksia muutamista päivistä useisiin viikkoihin.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia melatoniinin käyttöön yleisesti liittyviä haittavaikutuksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa tai spontaaneissa tapauskertomuksissa. Haittavaikutukset on esitetty kussakin

yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä-luokka	**Hyvin yleinen** (≥ 1/10)	**Yleinen** (≥1/100 to <1/10)	**Melko harvinainen** (≥1/1,000 to <1/100)	**Harvinainen** (≥1/10,000 to <1/1,000)	**Tuntematon:** (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot				Vyöruusu	
Veri ja imukudos				Leukopenia, trombosytopenia	
Immuunijärjestelmä					Yliherkkyysreaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Hypertriglyseridemia, hypokalsemia, hyponatremia	
Psyykkiset häiriöt			Ärtyneisyys, hermostuneisuus, levottomuus, unettomuus, poikkeavat unet, painajaiset, ahdistuneisuus	Mielialan vaihtelu, aggressiivisuus, kiihtyneisyys, itkuisuus, stressioireet, desorientaatio, herääminen varhain aamulla, libidon voimistuminen, matala mieliala, masennus	
Hermosto			Migreeni, päänsärky, letargia, psykomotorinen yliaktiivisuus, huimaus**,** uneliaisuus	Pyörtyminen, muistihäiriö, tarkkaavuuden häiriö, unenomainen tila, levottomat jalat -oireyhtymä, huono unen laatu, parestesiat	
Silmät				Heikentynyt näöntarkkuus, näön hämärtyminen, kyynelvuodon lisääntyminen	
Kuulo ja tasapainoelin				Asentohuimaus, kiertohuimaus	
Sydän				Angina pectoris, sydämentykytys	
Verisuonisto			Hypertensio	Kuumat aallot	

Ruoansulatus-elimistö			Vatsakipu, ylävatsakipu, dyspepsia, suun haavaumat, suun kuivuus, pahoinvointi	Ruokatorven refluksitauti, ruoansulatuskanavan häiriö, suun limakalvon rakkulamuodostus, kielen haavaumat, ruoansulatuskanavan vaivat, oksentelu, poikkeavat suoliäänet, ilmavaivat, syljen liikaeritys, halitoosi, epämukava tunne vatsassa, vatsatauti, gastriitti	
Maksa ja sappi			Hyperbilirubi-nemia		
Iho ja ihonalainen kudos			Dermatiitti, yöhikoilu, kutina, ihottuma, yleistynyt kutina, ihon kuivuus	Ekseema, punoitus, käsi-ihottuma, psoriaasi, yleistynyt ihottuma, kutiava ihottuma, kynsihäiriö	Angioedeema, suun turvotus, kielen turvotus
Luusto, lihakset ja sidekudos			Raajakipu	Artriitti, lihasspasmit, niskakipu, yölliset lihaskouristukset	
Munuaiset ja virtsatiet			Glukosuria, proteinuria	Polyuria, hematuria, nokturia	
Sukupuolielimet ja rinnat			Vaihdevuosioireet	Priapismi, prostatiitti	Galaktorrea
Yleisoireet ja antopaikassa todetattavat haitat			Astenia, rintakipu	Väsymys, kipu, jano	
Tutkimukset			Maksan toimintakoe-tulosten poikkeavuu-det, painonnousu	Maksaentsyymi-arvojen kohoaminen, veren elektrolyyttiarvojen poikkeavuudet, laboratorioarvojen poikkeavuudet	

<u>Pediatriset potilaat</u>

Pediatrisilla potilailla on lyhytaikaisessa käytössä (enintään 4 viikkoa) raportoitu vain harvoja, yleensä lieviä haittavaikutuksia. Haittavaikutusten määrä ei ole eronnut merkittävästi lumelääkettä saaneiden ja melatoniinia saaneiden lasten välillä. Yleisimmät haittavaikutukset olivat päänsärky, hyperaktiivisuus, huimaus ja vatsakipu. Vakavia haittavaikutuksia ei ole havaittu. Pitkäaikaisen käytön seurauksista on vain vähän tutkimustietoa saatavilla (ks. kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Julkaistuissa raporteissa on kerrottu tapauksista, joissa potilaille on annettu jopa 300 mg vuorokausiannoksia melatoniinia ilman kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia.

Mahdollisen yliannostuksen yhteydessä ilmenee oletettavasti uneliaisuutta. Vaikuttava aine puhdistuu todennäköisesti elimistöstä 12 tunnin kuluessa sen ottamisesta suun kautta. Erityistä hoitoa ei tarvita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, melatoniinireseptoriagonistit, ATC-koodi: N05CH01

Melatoniini on käpylisäkkeen tuottama, elimistössä luontaisesti esiintyvä hormoni, joka muistuttaa rakenteeltaan serotoniinia. Fysiologisesti melatoniinin eritys lisääntyy pian pimeyden tulon jälkeen, on huipussaan kello 02–04 välillä aamulla ja vähenee yön loppupuolella. Melatoniini on yhteydessä vuorokausirytmin säätelyyn ja valo-pimeärytmiin. Se vaikuttaa myös unettavasti ja lisää nukahtamisalttiutta. Melatoniinin erityksen yöllistä huippua aikaisemmin tai myöhemmin annettu melatoniini voi vastaavasti edistää tai hidastaa melatoniinin erityksen vuorokausirytmiä.

Vaikutusmekanismi
Melatoniini vaikuttaa MT1-, MT2- ja MT3-reseptoreihin. Tällä on arveltu olevan yhteys aineen unta edistävään vaikutukseen, sillä kyseiset reseptorit (lähinnä MT1 ja MT2) osallistuvat vuorokausirytmin ja unen säätelyyn.

Kliininen teho ja turvallisuus
Tyypillisiä aikaerorasituksen oireita ovat unihäiriöt, päiväväsymys ja uupumus, joskin lievää kognition heikentymistä, ärtyneisyyttä ja ruoansulatuskanavan häiriöitä voi myös esiintyä. Aikaerorasitus on sitä voimakkaampaa, mitä useampia aikavyöhykkeitä ylitetään, ja se on tyypillisesti pahempaa itään päin matkustettaessa, koska vuorokausirytmin (kehon kellon) edistäminen on yleensä vaikeampaa kuin sen viivyttäminen (kuten länteen päin matkustettaessa).

Aikaerorasitusta koskevissa tutkimuksissa melatoniiniannoksilla 0,5–8 mg raportoidut haittavaikutukset olivat tyypillisesti lieviä, ja niitä oli usein vaikea erottaa aikaerorasituksen oireista.

Pediatriset potilaat

Melatoniinin turvallisuutta ja tehoa aikaerorasituksen lyhytaikaiseen hoitoon alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ei ole varmistettu.

Melatoniinin käyttöä on tutkittu 4 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 105 iältään 6–12-vuotiasta lasta, joilla oli ADHD ja kroonisia nukahtamisvaikeuksia (van der Heijden KB *et al.* 2007). Osallistujat saivat melatoniinia (3 mg, kun paino < 40 kg [n=44]; tai 6 mg, kun paino > 40 kg [n=9]) nopeavaikutteisina tabletteina tai lumelääkettä.

Aktigrafiamittaukseen perustuvan keskimääräisen arvion mukaan nukahtaminen nopeutui 26,9 ± 47,8 minuutilla melatoniinia saaneilla ja viivästyi 10,5 ± 37,4 minuutilla lumelääkettä saaneilla tutkittavilla ($p < 0,0001$). Melatoniinia saaneista lapsista 48,8 % nukahti > 30 minuuttia nopeammin, kun vastaava luku lumelääkettä saaneilla lapsilla oli 12,8 % ($p = 0,001$). Unen keskimääräinen kokonaiskesto piteni 19,8 ± 61,9 minuutilla melatoniiniryhmässä ja lyheni 13,6 ± 50,6 minuutilla lumeryhmässä ($p = 0,01$). Lumelääkkeeseen verrattuna melatoniiniryhmässä nukahtamisviive lyheni ($p = 0,001$) ja unen tehokkuus parani ($p = 0,01$). Unipäiväkirjan nukahtamisvaikeutta kuvaava pistekeskiarvo pieneni 1,2 ± 1,3 pisteellä (35,3 % lähtöarvosta) melatoniinia saaneilla ja 0,1 ± 0,8 pisteellä (4,3 % lähtöarvosta) lumelääkettä saaneilla ($p < 0,0001$).

Merkittävää vaikutusta käyttäytymiseen, kognitioon ja elämänlaatuun ei havaittu. Haittatapahtumista johtuvia keskeytyksiä tai tutkimuksesta vetäytymisiä ei ollut.

Tietoa välittömästi vapautuvien melatoniinivalmisteiden turvallisuudesta lapsilla ja nuorilla, joilla on ADHD, on hyvin vähän.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen
Suun kautta otettu melatoniini imeytyy aikuisilla täydellisesti.
Biologinen hyötyosuus on noin 15 %. Ensikierron metabolian vaikutus on huomattava, ja ensikierron metabolian arvellaan olevan noin 80–90 %. T_{max} saavutetaan yleensä suunnilleen 50 minuuttia (normaali vaihteluväli 15–90 minuuttia) lääkkeen ottamisen jälkeen.

Tiedot samanaikaisen ruokailun vaikutuksesta suun kautta otettuun melatoniiniin ovat rajoitetut. Ruokailu vaikuttaa ilmeisesti merkityksettömästi välittömästi vapautuvan melatoniinin T_{max} –arvoon, mutta ruokailu vaikuttaa suuresti C_{max} arvon vaihtelevuuteen. Vaihtelun ei odoteta vaikuttavan Melatonin Vitabalansin turvallisuuteen tai tehokkuuteen, mutta suositus on, että melatoniini otetaan 2 tuntia ennen ruokailua tai 2 tuntia ruokailun jälkeen.

Melatoniini läpäisee istukan helposti. Täysiaikaisten vauvojen napanuoraveren melatoniinipitoisuus korreloi vahvasti ja on vain hieman pienempi (~ 15–35 %) kuin melatoniinipitoisuus äidin veressä 3 mg:n annoksen nauttimisen jälkeen.

Jakautuminen
Melatoniinista noin 60 % sitoutuu plasman proteiineihin *in vitro*. Melatoniini sitoutuu lähinnä albumiiniin, mutta myös happamaan alfa-1-glykoproteiiniin; sitoutuminen muihin plasman proteiineihin on vähäistä. Melatoniini jakautuu nopeasti plasmasta useimpiin kudoksiin ja elimiin ja läpäisee veri-aivoesteen helposti.

Biotransformaatio
Biotransformaatio tapahtuu maksassa. Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että melatoniinin metaboliaan osallistuvat pääasiassa sytokromi P450-järjestelmän isoentsyymit CYP1A1 ja CYP1A2 sekä vähäisemmissä määrin CYP2C19. Pääasiallinen metaboliitti on 6-sulfatoksimelatoniini, joka ei ole aktiivinen. Metabolia on hyvin nopeaa, aineenvaihduntatuotteiden pitoisuudet nousevat minuuteissa.

Eliminaatio
Metaboliitit erittyvät munuaisten kautta, 80 % erittyy 6-sulfatoksimelatoniinina.

Eliminaation puoliintumisaika ($t_{½}$) on noin 45 minuuttia.

Melatoniinin farmakokinetiikassa on suuria eroja yksilöiden välillä.

Lineaarisuus
Suun kautta otetun melatoniinin kinetiikka on lineaarinen 0.1–8 mg annosvälillä.

Sukupuoli
Niukat tiedot osoittavat, että C_{max} ja AUC suun kautta otetun välittömästi vapautuvan melatoniinin jälkeen voivat olla korkeammat (mahdollisesti noin kaksinkertaiset) naisilla miehiin verrattuna. Erot sukupuolten välillä ovat vähäisemmät kuin vaihtelu samaa sukupuolta olevien kanssa; etenkin naisilla C_{max} -arvon vaihtelu voi olla moninkertaista. Puoliintumisaika plasmassa ei vaihtele merkittävästi miesten ja naisten välillä.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat
Melatoniinin metabolia heikentyy iän myötä. Yön aikaiset endogeenisen melatoniinin plasmapitoisuudet ovat matalammat iäkkäillä potilailla verrattuna nuoriin aikuisiin. Niukat tiedot plasman/seerumin T_{max}, C_{max}, eliminaation puoliintumisajan $T_{1/2}$ ja AUC –arvoista suun kautta otetun välittömästi vapautuvan melatoniinin jälkeen eivät osoita merkittävää eroa nuorempien aikuisten ja iäkkäiden potilaiden välillä yleisesti, vaikka arvojen vaihteluväli (vaihteluväli yksilöiden välillä) jokaisesta parametristä (erityisesti T_{max} ja AUC) on suurempaa iäkkäillä potilailla.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta
Julkaistut tiedot viittaavat siihen, ettei toistuvasti annettu melatoniini kerry säännöllisesti hemodialyysihoitoa saavien potilaiden elimistöön. Koska melatoniini erittyy pääasiassa metaboliitteina virtsaan, niin melatoniinin metaboliittien seerumi/plasma pitoisuuksien voidaan olettaa nousevan potilailla, joilla on pitkälle edennyt munuaisten vajaatoiminta.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta
Niukat tiedot viittaavat siihen, että päiväaikaiset endogeenisen melatoniinin seerumin/plasma pitoisuudet ovat selvästi kohonneet potilailla, joilla on maksakirroosi, ilmeisesti johtuen melatoniinin alentuneesta puhdistumasta; seerumin $T_{½}$ potilailla, joilla oli maksakirroosi, oli kaksinkertainen kontrolliryhmään verrattuna eräässä tutkimuksessa. Koska melatoniinin metabolia tapahtuu pääasiallisesti maksassa, niin maksan vajaatoiminnan voidaan olettaa johtavan eksogeenisen melatoniinin lisääntyneeseen altistukseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Haittoja on koe-eläimissä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa ei todettu ihmisen kannalta merkityksellisiä vaikutuksia.

Kun tiineille hiirille annettiin suuri kerta-annos melatoniinia intraperitoneaalisesti, sikiön paino ja pituus olivat yleensä pienemmät, mahdollisesti emoon kohdistuvan toksisuuden vuoksi. Rotan ja maaoravan uros- ja naaraspuolisten jälkeläisten seksuaalinen kypsyys viivästyi, kun ne altistuivat melatoniinille tiineyden aikana ja syntymän jälkeen. Näiden tietojen perusteella melatoniini läpäisee istukan ja erittyy rintamaitoon. Se voi myös vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-sukupuolirauhasakselin ontogeneesiin ja toimintaan. Koska rotta ja maaorava ovat kausiluonteisia parittelijoita, näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei tiedetä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Esigelatinoitu tärkkelys

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Läpipainopakkaus: 3 mg tabletti: 3 vuotta, 5 mg tabletti: 4 vuotta
Tablettipurkki: 4 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaukset (Al/PVC):

3 mg ja 5 mg: 10, 30, 50 ja 100 tablettia

Tablettipurkit (purkki HD-PE muovia ja suljin LD-PE muovia):

3 mg ja 5 mg: 10, 30 ja 50 tablettia

3 mg: 1000 tablettia vain annosjakelu- ja sairaalakäyttöön
5 mg: 300 ja 500 tablettia vain annosjakelu- ja sairaalakäyttöön

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vitabalans Oy
Varastokatu 7–9
13500 Hämeenlinna
Finland

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32913, 32914

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.9.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.4.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.11.2024

BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Melatonin Vitabalans 3 mg tabletter
Melatonin Vitabalans 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

3 mg tablett: En tablett innehåller 3 mg melatonin.
5 mg tablett: En tablett innehåller 5 mg melatonin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

3 mg: vit eller beige, rund, konvex tablett med märkning "7", diameter 7 mm.
5 mg: vit eller beige, kapselformad tablett med brytskåra på ena sidan, dimensioner 10 mm x 5 mm.
Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Melatonin Vitabalans är avsett för:

- korttidsbehandling av jetlag hos vuxna.
- insomni hos barn och ungdomar 6–17 år med ADHD där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna med jetlag: Standarddosen är en tablett på 3 mg per dag vid läggdags lokal tid. Behandling inleds vid ankomst till destinationen och används i högst 4 dagar. Om den rekommenderade dosen på 3 mg inte ger tillräcklig lindring av symtom kan en tablett på 5 mg tas i stället för en tablett på 3 mg. 5 mg tabletten ska inte tas som tillägg till 3 mg tabletten, men en högre dos kan tas på de efterföljande dagarna. Den maximala dygnsdosen är 5 mg en gång dagligen.

En dos som tillräckligt lindrar symtomen bör tas under kortast möjliga tid. 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 Melatonin Vitabalans för behandling av jetlag hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Sömnlöshet hos barn och ungdomar mellan 6–17 år med ADHD: 3 mg dos tas 30–60 minuter före sänggåendet. Melatonin Vitabalans är endast lämplig när den lägsta effektiva dosen har visat sig at vara 3 mg eller 5 mg. Den högsta tillåtna dosen är 5 mg.

Begränsad information finns tillgänglig för en behandlingsperiod på upp till 3 månader. Läkaren bör utvärdera behandlingens effektivitet med jämna mellanrum och överväga att avbryta behandlingen om ingen kliniskt relevant behandlingseffekt observeras.

Om sömnstörningen har börjat under ADHD läkemedelsbehandling bör dosjustering eller preparatbyte av detta läkemedel övervägas.

Barn under 6 år
Melatonin Vitabalans tabletter rekommenderas inte för barn under 6 år med ADHD. Säkerhet och effekt för melatonin hos barn under 6 år har inte fastställts.

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

Nedsatt njurfunktion
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 Vitabalans rekommenderas inte till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion
Det finns ingen erfarenhet av användning av melatonin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Begränsade data tyder på att plasmaclearance av melatonin är märkbart nedsatt hos patienter med levercirros. Melatonin Vitabalans rekommenderas inte till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

Oral användning. Tabletterna ska sväljas med ett glas vatten. Säkerheten eller effekten av Melatonin Vitabalans förväntas inte påverkas av mat, men det rekommenderas att man inte ska äta 2 timmar före eller 2 timmar efter intag av melatonin (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Anfalla
Melatonin kan öka anfallsfrekvensen hos patienter som har dem (t.ex. epileptiska patienter). Patienter med anfall måste informeras om denna möjlighet innan de använder Melatonin Vitabalans tabletter.
Melatonin kan främja eller öka förekomsten av anfall hos barn och ungdomar med flera neurologiska störningar.

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

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

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

Hjärt-kärlsjukdomar
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 oklart om dessa biverkningar orsakas av melatonin i sig eller av interaktioner mellan melatonin och andra läkemedel. Melatonin rekommenderas inte för användning hos patienter med hjärt-kärlsjukdomar 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).

Barn och ungdomar
För närvarande är säkerhetsprofilen för melatonin hos barn och ungdomar inte helt fastställd, särskilt vid långvarig användning. Långvarig användningen av melatonin kan negativt påverka blodsockerkontrollen, pubertetsutvecklingen och sexuell mognad.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner har endast studerats hos vuxna.

Farmakokinetiska interaktioner
- Metabolismen av melatonin medieras främst av CYP1A-enzymer. Interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser till följd av deras effekt på CYP1A-enzymer är därför möjliga.
- Försiktighet ska iakttas för patienter som behandlas med fluvoxamin, vilket ökar melatoninhalterna (17-faldigt högre AUC och 12-faldigt högre C_{max} i serum) genom att hämma metabolismen av melatonin via levercytokrom P450 (CYP)-isoenzymerna CYP1A2 och CYP2C19. Kombinationen bör undvikas.
- Försiktighet ska iakttas för patienter som behandlas med 5- eller 8-metoxipsoralen (5- och 8-MOP), vilket ökar melatoninhalterna genom att hämma metabolismen av melatonin.
- Cigarrettrökning kan sänka melatoninhalterna genom en induktion av CYP1A2.
- Försiktighet ska iakttas hos patienter behandlade med cimetidin, eftersom cimetidin kan hämma CYP1A2-enzymet och därmed öka plasmakoncentrationerna av melatonin.
- Koffein ökar koncentrationen av både endogent och oralt administrerat melatonin genom att hämma den CYP1A2-medierade metabolismen av melatonin.
- Försiktighet ska iakttas för patienter som behandlas med östrogener (t.ex. preventivmedel eller hormonell substitutionsbehandling), vilka ökar melatoninhalterna genom att hämma metabolismen av melatonin med CYP1A1 och CYP1A2.
- CYP1A2-hämmare, såsom kinoloner, kan orsaka en ökad melatoninexponering.
- CYP1A2-inducerare, såsom karbamazepin och rifampicin, kan ge upphov till reducerade plasmakoncentrationer av melatonin.
- Det finns omfattande data i litteraturen avseende effekten på den endogena melatoninutsöndringen från adrenerga agonister/antagonister, opiatagonister/antagonister, antidepressiva läkemedel, prostaglandinhämmare, bensodiazepiner, tryptofan och alkohol. Huruvida dessa aktiva substanser påverkar Melatonin Vitabalans dynamiska eller kinetiska effekter eller omvänt har inte studerats.
- Intag av mat kan påverka melatoninkoncentrationen i plasma (i synnerhet C_{max}) (se avsnitt 4.2 and 5.2).

Farmakodynamiska interaktioner
- Alkohol bör inte intas tillsammans med melatonin, eftersom det försämrar melatonins effekt på sömnen. Alkohol kan störa sömnen och potentiellt förvärra vissa symptom på jetlag (som huvudvärk, morgontrötthet, försämrad koncentration).
- Melatonin kan förstärka de sederande egenskaperna hos hypnotika av bensodiazepin- och icke-bensodiazepintyp, såsom zaleplon, zolpidem och zopiklon. I en klinisk studie förelåg klara bevis för en transitorisk farmakodynamisk interaktion mellan melatonin och zolpidem en timme efter den samtidiga doseringen. Samtidig administrering ledde till en ökad nedsättning av uppmärksamhet, minne och koordination jämfört med enbart zolpidem.
- Melatonin har i studier administrerats samtidigt med tioridazin och imipramin, som är aktiva substanser som påverkar centrala nervsystemet. Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska

interaktioner iakttogs i någotdera fallet. Samtidig administrering av melatonin ledde dock till en ökad känsla av lugn och ökade svårigheter att utföra uppgifter jämfört med enbart imipramin, och till en ökad känsla av ”dimmighet” jämfört med enbart tioridazin.

- Försiktighet ska iakttas hos patienter som tar nifedipin, eftersom samtidig användning av melatonin och nifedipin kan öka blodtrycket.
- Samtidig användning av melatonin och warfarin kan leda till ökad antikoagulation - INR bör mätas om de används samtidigt. Melatonin kan också förstärka effekten av direktverkande antikoagulantia (t.ex. dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Det finns liten eller ingen information om användningen av melatonin hos gravida kvinnor. Djurstudier är otillräckliga med avseende på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). På grund av brist på kliniska data rekommenderas inte användning till gravida kvinnor och av kvinnor som planerar att bli gravida.

Amning
Endogent melatonin har påvisats i human bröstmjölk, så exogent melatonin utsöndras troligen i bröstmjölk. Data från djurmodeller (t.ex. gnagare, får, nötkreatur, primater) tyder på att melatonin transporteras från modern till fostret via moderkakan eller i mjölk. Därför rekommenderas inte amning under melatoninbehandling.

Fertilitet
Det finns inga tillgängliga data om de potentiella negativa effekterna av korttidsanvändning av melatonin på mänsklig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Dåsighet/sömnighet, huvudvärk och yrsel/förvirring är de vanligast rapporterade biverkningarna hos vuxna när melatonin används kortvarigt för att behandla jetlag. Dåsighet, huvudvärk, yrsel och illamående är de vanligast rapporterade biverkningarna när friska individer eller patienter, inklusive barn och ungdomar, har tagit typiska kliniska doser av melatonin under flera dagar till flera veckor.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar av melatonin i allmänhet har rapporterats i kliniska prövningar eller spontana fallrapporter. Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna med minskande allvarlighetsgrad.

Organsystemklass	**Mycket vanliga** (≥ 1/10)	**Vanliga** (≥1/100 to <1/10)	**Mindre vanliga** (≥1/1,000 to <1/100)	**Sällsynta** (≥1/10,000 to <1/1,000)	**Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)**
Infektioner och infestationer				Herpes zoster	
Blodet och lymfsystemet				Leukopeni, trombocytopeni	

Immunsystemet					Överkänslighetsreaktion
Metabolism och nutrition				Hypertriglyceridemi, hypokalcemi, hyponatremi	
Psykiska störningar			Irritabilitet, nervositet, rastlöshet, insomni, onormala drömmar, mardrömmar, ångest	Förändrad sinnesstämning, aggressivitet, agitation, gråtmildhet, stressymptom, desorientering, tidigt uppvaknande på morgonen, ökad libido, nedstämdhet, depression	
Centrala och perifera nervsystemet			Migrän, huvudvärk, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, svindel, somnolens	Synkope, minnesnedsättning, uppmärksamhetsstör-ning, drömmande tillstånd, rastlösa bensyndrom, dålig sömnkvalitet, parestesi	
Ögon				Försämrad synskärpa, dimsyn, ökat tårflöde	
Öron och balansorgan				Lägesyrsel, yrsel	
Hjärtat				Angina pectoris, palpitationer	
Blodkärl			Hypertoni	Blodvallningar	

Magtarmkanalen			Buksmärtor, smärtor 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	
Lever och gallvägar			Hyperbilirubi-nemi		
Hud och subkutan vävnad			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
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Smärtor i extremiteterna	Artrit, muskelkramper, nacksmärtor, nattliga kramper	
Njurar och urinvägar			Glukosuri, proteinuri	Polyuri, hematuri, nokturi	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Menopausala symtom	Priapism, prostatit	Galaktorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstäl-let			Asteni, bröstsmärtor	Trötthet, smärtor, törst	
Undersökningar			Onormalt leverfunktions prov, viktökning	Förhöjt leverenzym, onormala blodelektrolyter, onormala laboratorievärden	

<u>Pediatrisk population</u>

Vid korttidsanvändning (upp till 4 veckor) hos pediatriska patienter har endast få, vanligtvis milda, biverkningar rapporterats. Antalet biverkningar skilde sig inte signifikant mellan barn som fick placebo och de som fick melatonin. De vanligaste biverkningarna var huvudvärk, hyperaktivitet, yrsel och buksmärtor. Inga allvarliga biverkningar har observerats. Det finns få forskningsdata tillgängliga om konsekvenserna av långvarig användning (se avsnitt 5.1).

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
webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet
Typiska symtom på jetlag är sömnstörningar, dagtrötthet och utmattning, även om mild kognitiv försämring, irritabilitet och mag-tarmstörningar också kan förekomma. Jetlag är värre ju fler tidszoner som korsas, och är vanligtvis värre när man reser österut, eftersom det vanligtvis är svårare att främja dygnsrytmen (kroppsklockan) än att fördröja den (när man reser västerut).

Biverkningar som rapporterats i jetlagstudier med melatonindoser på 0,5 till 8 mg var vanligtvis milda och ofta svåra att skilja från symtom på jetlag.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för melatonin för korttidsbehandling av jetlag hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Behandling med melatonin undersöktes i en 4-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 105 barn mellan 6 och 12 år med 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]) som tabletter med omedelbar frisättning eller placebo.

Genomsnittlig aktigrafisk uppskattning av tid till insomning visade en förbättring på 26,9 ± 47,8 minuter med melatonin till skillnad från placebo där insomningstiden försköts med 10,5 ± 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 ± 61,9 minuter med melatonin och minskade med 13,6 ± 50,6 minuter med placebo (p = 0,01). I jämförelse med placebo visade melatoningruppen en minskning av sömnlatens (p = 0,001) och förbättrad sömneffektivitet (p=0,01). Genomsnittlig poäng på sömnskattningsskalan för insomningssvårigheter minskade med 1,2 ± 1,3 poäng (35,3 % från baseline) med melatonin och med 0,1 ± 0,8 poäng (4,3 % från baseline) med placebo (p <0,0001).

Ingen signifikant effekt på beteende, kognition och livskvalitet observerades. Ingen pausade eller avbröt sin behandling på grund av biverkningar.

Det finns mycket lite information om säkerheten för melatoninprodukter med omedelbar frisättning hos barn och ungdomar med ADHD.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Absorptionen av peroralt intaget melatonin är fullständig hos vuxna.
Biotillgängligheten är i storleksordningen 15 %. Det finns en avsevärd förstapassageeffekt, med en uppskattad förstapassagemetabolism på 80–90 %. T_{max} infaller vanligen ca 50 minuter (normal variation: 15 till 90 minuter) efter administrering.

Data gällande effekt av intag av mat vid eller nära tidpunkten för intag av melatonin är begränsade. När det gäller melatonin med omedelbar frisättning tycks intag av föda ha försumbar effekt för T_{max} men öka märkbart variationen i C_{max}. Det senare förväntas inte påverka effektiviteten eller säkerheten av Melatonin Vitabalans, med det rekommenderas att man inte ska äta ca 2 timmar före eller 2 timmar efter intag av melatonin.

Melatonin passerar lätt moderkakan. Koncentrationen i navelsträngsblod hos fullgångna spädbarn är starkt korrelerad och endast något lägre (~15–35%) än moderns blodkoncentration efter intag av 3 mg dosen.

Distribution
Plasmaproteinbindningen av melatonin *in vitro* är cirka 60 %. 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
Eliminering sker främst via metabolism i levern. Experimentella data tyder på att isoenzymerna CYP1A1, CYP1A2 och möjligen i mindre utsträckning CYP2C19 i cytokrom P450-systemet är huvudkatalysatorerna i metabolismen av melatonin. Den huvudsakliga metaboliten är inaktivt 6-sulfatoxymelatonin. Metabolismen är mycket snabb, koncentrationerna av metabola produkter stiger på några minuter.

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

Halveringstiden för eliminering (t½) är ca 45 minuter.

Det finns stora skillnader mellan individer vad gäller farmakokinetik av melatonin.

Linjäritet
Kinetiken för oralt melatonin är linjär inom området 0,1–8 mg.

Kön
Begränsade data tyder på att C_{max} och AUC efter intag av melatonin med omedelbar frisättning kan vara högre (potentiellt ca dubbelt högre) hos kvinnor jämfört med män, men också att skillnaden mellan könen är mindre än variationen mellan individer av samma kön, i synnerhet kvinnor, hos vilka C_{max} tycks vara flerfaldigt högre. Plasmahalveringstiden tycks inte skilja sig märkbart mellan män och kvinnor.

Särskilda patientgrupper

Äldre
Melatoninmetabolismen sjunker med åldern. Plasmakoncentrationen av endogent melatonin nattetid är lägre hos äldre jämfört med unga vuxna. Begränsade data gällande plasma/serum T_{max}, C_{max}, halveringstid för eliminering (T½) och AUC efter intag av melatonin med omedelbar frisättning visar i allmänhet inga märkbara skillnader mellan yngre vuxna och äldre personer, även om variationen i värden (interindividuell variabilitet) för varje parameter (i synnerhet T_{max} och AUC) tenderar att vara större hos äldre.

Nedsatt njurfunktion
Publicerade data tyder på att det inte sker någon ackumulering av melatonin efter upprepad dosering hos patienter med stabil hemodialysbehandling. Eftersom melatonin främst utsöndras som metaboliter via urinen kan serum/plasmahalter av melatoninmetaboliter förväntas öka hos patienter med mer avancerad njursjukdom.

Nedsatt leverfunktion
Begränsade data tyder på att endogen koncentration av melatonin i serum/plasma under dagtid är märkbart förhöjd hos patienter med levercirros, antagligen p.g.a. ett minskat clearance av melatonin; i en studie var serum T½ hos patienter med levercirros två gånger högre än hos kontroller. Eftersom melatonin främst metaboliseras i levern kan nedsatt leverfunktion förväntas leda till ökad exponering för exogent melatonin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Resultaten av konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet, cancerframkallande potential, reproduktions- och utvecklingstoxicitet indikerar inga särskilda risker för människor.

Biverkningar har endast rapporterats hos försöksdjur endast efter exponering som anses märkbart högre än de maximala nivåerna som människor utsätts för, vilket indikerar liten relevans för klinisk användning.

En karcinogenicitetsstudie på råttor visade inte några relevanta effekter på människor.

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 råtta och jordekorre inträffade vid exponering för melatonin under dräktigheten och efter förlossningen. Baserat på dessa data, melatonin passerar moderkakan och utsöndras i bröstmjölk. Det kan också påverka hypotalamus-hypofys-gonadaxelns ontogeni ock aktivering. Eftersom råtta och jordekorre har en särskild fortplantningstid är relevansen av dessa fynd för människor okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalciumvätefosfatdihydrat
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat

Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Pregelatiniserad stärkelse

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blisterförpackning: 3 mg: 3 år, 5 mg: 4 år
Tablettburk: 4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar (PVC/Al):

3 mg och 5 mg: 10, 30, 50 och 100 tabletter

Tablettburkar (burk HD-PE plast, lock LD-PE plast):

3 mg och 5 mg: 10, 30 och 50 tabletter

3 mg: 1000 tabletter endast för sjukhus och dosdispensering
5 mg: 300 och 500 tabletter endast för sjukhus och dosdispensering

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

Vitabalans Oy
Varastokatu 7-9
13500 Hämeenlinna
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32913, 32914

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.9.2016
Datum för den senaste förnyelsen: 21.4.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.11.2024