

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Melatonin Glenmark 3 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3 mg melatoniinia.  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on 7 mm. Toiselle puolelle on kaiverrettu ”31” ja vastakkaiselle puolelle ”Y”.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Aikaerorasiituksen lyhytaikaiseen hoitoon aikuisille.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Tavanomainen annos on 3 mg (1 tabletti) paikallista aikaa nukkumaan mennessä aikaerolennon jälkeen, enintään viiden vuorokauden ajan. Jos 3 mg:n vakioannos ei lievitä oireita riittävästi, yhden 3 mg:n tabletin sijaan voidaan ottaa kaksi 3 mg:n tablettia (eli 6 mg:n annos) paikallista aikaa nukkumaan mennessä neljän vuorokauden ajan. Annosta, jolla oireet lievenevät riittävästi, on käytettävä mahdollisimman lyhyen aikaa.

Koska väärään aikaan otetulla melatoniinilla ei välttämättä ole vaikutusta tai sillä voi olla haitallinen vaikutus, melatoniinin 3 mg kalvopäällysteisiä tabletteja ei pidä ottaa vuorokausirytmiiin sopeutumiseen matkakohteessa ennen klo 20.00:tä eikä klo 4.00:n jälkeen.

Suositus on, ettei alkoholia käytetä yhdessä melatoniini 3 mg kalvopäällysteisten tablettien kanssa, sillä se voi heikentää unenlaatua ja mahdollisesti pahentaa joitakin aikaerorasiituksen oireita (kuten päänsärky, aamuväsymys, keskittymiskyky).

##### lääkkäät

Koska (välittömästi vapautuvan) melatoniinin farmakokinetiikka on nuorilla aikuisilla ja iäkkäillä yleensä verrannollinen, iäkkäille henkilöille ei ole erityisiä annostussuosituksia (ks. kohta 5.2).

## Munuaisten vajaatoiminta

Melatonin Glenmark 3 mg kalvopäällysteisten tablettien käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville on vain vähän kokemusta. Varovaisuutta on noudatettava, jos melatoniinia käyttävällä on munuaisten vajaatoiminta. Melatonin Glenmark 3 mg kalvopäällysteisten tablettien käyttöä ei suositella vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (ks. kohta 5.2).

## Maksan vajaatoiminta

Melatonin Glenmark 3 mg kalvopäällysteisten tablettien käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville ei ole kokemusta. Vähäiset tiedot viittavat siihen, että melatoniinin puhdistuma plasmasta on merkittävästi pienentynyt maksakirroosia sairastavilla. Melatonin Glenmark 3 mg kalvopäällysteisten tablettien käyttöä ei suositella, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

## Pediatriset potilaat

Melatonin Glenmark 3 mg kalvopäällysteisten tablettien turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Turvallisuuteen ja tehoon liittyvien huolenaiheiden vuoksi Melatonin Glenmark 3 mg kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa käyttää lapsille ja nuorille (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

## Antotapa

Suun kautta. Tabletit niellään kokonaisina veden kanssa.

Ruokailu voi voimistaa plasman melatoniinipitoisuuden suurenemista (ks. kohta 5.2). Melatoniinin ottaminen runsaasti hiilihydraatteja sisältävän aterian yhteydessä saattaa heikentää veren glukoositasapainoa useiden tuntien ajan (ks. kohta 4.4). Ruokaa ei suositella nautittavaksi kahteen tuntiin ennen Melatonin Glenmark 3 mg kalvopäällysteisten tablettien ottamista ja kahteen tuntiin niiden ottamisen jälkeen, ja mieluiten aikaisintaan 3 tuntia aterian jälkeen, jos henkilöllä on merkittävästi heikentynyt glukoosinsieto tai diabetes.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

- Melatoniini metaboloituu pääosin maksan sytokromi P450 CYP1A-entsyymien, pääasiassa CYP1A2:n, välityksellä. Tästä syystä melatoniinilla ja muilla CYP1A-entsyymeihin vaikuttavilla aineilla saattaa olla yhteisvaikutuksia.

- Fluvoksamiinia käyttävien potilaiden hoidossa pitää noudattaa varovaisuutta, sillä fluvoksamiini estää CYP1A2:n ja CYP2C19:n välityksellä tapahtuvaa melatoniinin metaboloitumista, minkä seurauksena melatoniinipitoisuus suurenee (17-kertainen altistus (AUC) ja 12-kertainen seerumin huippupitoisuus ( $C_{max}$ ). Tällaista yhdistelmää pitää välttää.

- 5- tai 8-metoksisporaleenia (5- tai 8-MOP) käyttävien potilaiden on noudatettava varovaisuutta, sillä se estää melatoniinin metaboloitumista, minkä seurauksena melatoniinipitoisuus suurenee.

- Simetidiinihoitoa saavien potilaiden on noudatettava varovaisuutta, sillä se estää melatoniinin metaboloitumista, minkä seurauksena plasman melatoniinipitoisuus suurenee.
- Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas saa estrogeenihoitoa (esim. ehkäisyvalmistetta tai hormonikorvaushoitoa), koska estrogeenit estävät melatoniinin metaboloitumista, pääasiassa estämällä CYP1A2:n toimintaa, minkä seurauksena melatoniinipitoisuus suurenee.
- CYP1A2:n estäjät (kuten kinolonit) voivat suurentaa elimistön melatoniinipitoisuutta.
- CYP1A2:n induktorit (kuten karbamatsapiini ja rifampisiini) voivat pienentää plasman melatoniinipitoisuutta.
- Tupakointi indusoi CYP1A2-entsyymiä, minkä seurauksena melatoniinipitoisuus voi pienentyä.

#### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

• Melatoniini saattaa voimistaa bentsodiatsepiinien (kuten midatsolaami, tematsepaami) ja muiden unilääkkeiden (kuten tsaleploni, tsolpideemi, tsopikloni) sedatiivista vaikutusta. Aikaerorasituksen hoitoa koskevassa tutkimuksessa melatoniinin ja tsolpideemin yhdistelmää saaneilla potilailla ilmeni enemmän aamuväsymystä, pahoinvointia ja sekavuutta ja vähemmän aktiivisuutta ensimmäisen valvellaolotunnin aikana kuin pelkkää tsolpideemia saaneilla potilailla.

#### • *Nifedipiini*

Melatoniini saattaa heikentää nifedipiinin verenpainetta alentavaa vaikutusta, minkä takia tämän yhdistelmän käytössä on noudatettava varovaisuutta.

#### • *Antikoagulantit*

Melatoniinin ja varfariinin samanaikainen käyttö voi johtaa voimistuneeseen antikoagulaatioon – samanaikaisen käytön aikana on seurattava INR-arvoa. Melatoniini voi myös tehostaa suoravaikutteisten antikoagulanttien (kuten dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani, edoksabaani) vaikutusta.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja melatoniinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläimillä tehdyistä tutkimuksista saadut tiedot eivät riitä lisääntymistoksisuuden selvittämiseen (ks. kohta 5.3). Eksogeeninen melatoniini läpäisee ihmisen istukan helposti.

Melatonin Glenmark 3 mg kalvopäällysteisten tablettien käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

### Imetys

Ei ole riittävästi tietoa melatoniinin tai sen metaboliittien erittymisestä äidinmaitoon ihmisillä.

Endogeeninen melatoniini erittyy ihmisen maitoon.

Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet melatoniinin tai sen metaboliittien erittyvän maitoon (ks. kohta 5.3).

Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

Melatonin Glenmark 3 mg kalvopäällysteisiä tabletteja ei pidä käyttää imetyksen aikana.

### Hedelmällisyys

Melatoninin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole riittävästi tietoa. Eläimillä tehdyistä tutkimuksista saadut tiedot eivät riitä hedelmällisyysvaikutusten selvittämiseen (ks. kohta 5.3).

Suuret melatoniiniannokset ja pidempiaikainen käyttö voivat heikentää hedelmällisyyttä ihmisillä.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Melatoninilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Melatoniini saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja heikentää tarkkaavaisuutta useiksi tunneiksi, joten Melatonin Glenmark 3 mg kalvopäällysteisten tablettien käyttöä ei suositella ennen ajoneuvojen ajamista ja koneiden käyttöä.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lyhytaikaisessa aikaerorasituksen hoidossa käytetyn melatoninin yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat tokkuraisuus / uneliaisuus, päänsärky ja heitehuimaus/desorientaatio. Uneliaisuus, päänsärky, heitehuimaus ja pahoinvointi ovat olleet yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia myös silloin, kun terveet henkilöt ja potilaat ovat käyttäneet melatoniinia tavanomaisilla hoitoannoksilla useiden päivien tai viikkojen ajan.

#### Haittavaikutustaulukko

Seuraavia melatoninin tavallisesti aiheuttamia haittavaikutuksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa tai spontaaneissa haittavaikutusilmoituksissa. Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyydensuorassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Hyvin yleiset</b> (≥ 1/10)	<b>Yleiset</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Melko harvinaiset</b> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<b>Harvinaiset</b> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<b>Tunte mattomat:</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Veri ja imukudos				leukopenia, trombosytopenia	
Immuunijärjestelmä					yliherkkyysoireyksi
Aineenvaihdunta ja ravitus				hypertriglyseridemia	hyperglykemia
Psyykkiset häiriöt			ärtyneisyys, hermostuneisuus, levottomuus, poikkeavat unet, ahdistuneisuus	mielialan vaihtelu, aggressiivisuus, desorientaatio, libidon voimistuminen	
Hermosto		päänsärky, uneliaisuus	heitehuimaus	synkopee (pyörtyminen), muistihäiriö, levottomat	

				jalat -oireyhtymä, parestesia	
Silmät				heikentynyt näöntarkkuus, näön hämärtyminen, kyynelvuodon lisääntyminen	
Sydän				sydämentykytys	
Verisuonisto			hypertensio	kuumat aallot	
Ruoansulatuselimistö			vatsakipu, ylävatsakipu, dyspepsia, suun haavaumat, kuiva suu, pahoinvointi	oksentelu, ilmavaivat, syljen liikaeritys, halitoosi, gastriitti	
Iho ja ihonalainen kudos			kutina, ihottuma, kuiva iho	kynsihäiriö	kielen turvotus, suun limakalvojen turvotus
Luusto, lihakset ja sidekudos				artriitti, lihasspasmit	
Munuaiset ja virtsatiet			glukosuria, proteinuria	polyuria, hematuria	
Sukupuolielimet ja rinnat				priapismi, prostatiitti	galaktorrea
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			rintakipu, huonovointisuus	jano	
Laboratorio- ja muut tutkimukset			painonnousu	veren elektrolyyttiarvojen poikkeavuudet	

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Suun kautta otetun melatoniinin yliannostuksen yhteydessä yleisimmin raportoituja oireita ja löydöksiä ovat uneliaisuus, päänsärky, heitehuimaus ja pahoinvointi.

Kun melatoniinia käytettiin jopa 300 mg:n vuorokausiannoksella, ei aiheutunut kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia.

Kun melatoniinia on käytetty erittäin suurina annoksina (3000–6600 mg) useiden viikkojen ajan, raportoituja haittavaikutuksia ovat olleet punastuminen, vatsakrampit, ripuli, päänsärky ja scotoma lucidum.

Yleisiä elintoimintoja tukevia hoitotoimenpiteitä on käytettävä.

Vaikuttava aine puhdistuu oletettavasti elimistöstä 12 tunnin kuluessa sen ottamisesta.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

Melatoniini on hormoni ja antioksidantti. Melatoniini on käpylisäkkeen erittämä hormoni, joka on yhteydessä vuorokausirytmien säätelyyn ja valo-pimeäsykliin sopeutumiseen. Melatoniinin erityis lisääntyy ja plasman melatoniinipitoisuus suurenee pian pimeyden laskeuduttua, saavuttaa huippunsa klo 2.00–4.00 ja pienenee yön jälkipuoliskolla. Melatoniinin erityksen huippu ajoittuu melko tarkalleen puolen vuorokauden päähän kirkkaimmasta päivänvalosta, ja päivänvalo onkin tärkein melatoniinin erityksen vuorokausirytmää ylläpitävä tekijä.

#### Vaikutusmekanismi

Melatoniini vaikuttaa MT1-, MT2- ja MT3-reseptoreihin. Kyseiset reseptorit (etenkin MT1 ja MT2) osallistuvat unen ja vuorokausirytmien säätelyyn.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Melatoniinilla on hypnoottinen/sedatiivinen vaikutus, ja se lisää nukahtamisaipumusta. Melatoniinin antaminen ennen melatoniinin erityksen yöllistä huippua tai sen jälkeen voi nopeuttaa tai vastaavasti viivyttää melatoniinin erityksen vuorokausirytmää. Melatoniinin antaminen matkakohteessa nukkumaanmenoaikaan (klo 22.00–24.00) nopean transmeridiaanisen (lento)matkustamisen jälkeen nopeuttaa vuorokausirytmien mukautumista lähtömaan ajasta matkakohteen aikaan ja lievittää aikaerorasituksen tunnettuja oireita, joita tällainen vuorokausirytmien sekoittuminen aiheuttaa.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Tyypillisiä aikaerorasituksen oireita ovat unihäiriöt, päiväväsymys ja uupumus, joskin lievää kognitiivista 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 yleensä ihmisten on vaikeampaa aikaistaa vuorokausirytmäänsä (kuten on tehtävä itään päin matkustettaessa) kuin viivästyttää sitä (kuten on tehtävä länteen päin matkustettaessa).

Kliinisissä tutkimuksissa melatoniinin on havaittu vähentävän potilaiden arvioimia aikaerorasituksen kokonaisuireita noin 44 % ja lyhentävän aikaerorasituksen kestoa. Kahdessa tutkimuksessa, joissa lennettiin 12 aikavyöhykkeen yli, melatoniini vähensi tehokkaasti aikaerorasituksen kestoa noin 33 %. Koska väärään aikaan otetulla melatoniinilla ei välttämättä ole vaikutusta tai sillä voi olla haitallinen vaikutus matkakohteen vuorokausirytmien sopeutumiseen aikaerorasituksen jälkeen, melatoniinia ei pidä ottaa matkakohteessa ennen klo 20.00:tä eikä klo 4.00:n jälkeen.

Aikaerorasitusta koskevissa tutkimuksissa melatoniiniannoksilla 0,5–8 mg raportoidut haittavaikutukset olivat tyypillisesti lieviä, ja niitä oli usein vaikea erottaa aikaerorasituksen oireista. Ohimenevää uneliaisuutta/sedaatiota, päänsärkyä ja heitehumausta/desorientaatiota on raportoitu; näitä

haittavaikutuksia ja pahoinvointia on tyypillisesti liittynyt lyhytkestoiseen melatoniinin käyttöön arvioitaessa melatoniinin turvallisuutta ihmisille.

### Pediatriset potilaat

Melatoniinin turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Turvallisuuteen liittyvien huolenaideiden vuoksi Melatonin Glenmark 3 mg kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa käyttää 0–18 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille. Syyinä on erityisesti se, että hypotalamus-aivolisäke-sukupuolirauhasakseliin kohdistuvaa yhteisvaikutusta endogeenisen melatoniinin kanssa ei voida sulkea pois.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Melatoniini on pieni amfifiilinen molekyyli (molekyylipaino 232 g/mol), joka on kantamuodossaan aktiivinen. Melatoniini syntetisoituu ihmisen elimistössä tryptofaanista serotoniinin kautta. Pieniä määriä saadaan ravinnosta. Jäljempänä on esitetty yhteenveto tutkimuksista, joihin osallistui yleisesti terveitä miehiä ja naisia, pääasiassa nuoria ja keski-ikäisiä aikuisia.

### Imeytyminen

Suun kautta annettu melatoniini imeytyy lähes täydellisesti. Suun kautta annettuna hyötyosuus on noin 15 % ensikierron metabolian ollessa noin 85 %. Plasman  $T_{\max}$  saavutetaan noin 50 minuutissa. 3 mg:n annos välittömästi vapautuvaa melatoniinia suurentaa plasman melatoniinin  $C_{\max}$ -arvon noin 3400 pg/ml:n suuruiseksi eli noin 60-kertaiseksi yölliseen (endogeenisen) plasman melatoniinin  $C_{\max}$ -arvoon verrattuna. Tosin sekä endogeenisissa ja eksogeenisissa  $C_{\max}$ -arvoissa esiintyy huomattavaa yksilöllistä vaihtelua.

Tietoja ruokailun yhteydessä tai suunnilleen samaan aikaan ruoan kanssa otetun melatoniinin vaikutuksesta melatoniinin farmakokineetiikkaan on vain vähän, mutta ne viittaavat siihen, että samanaikainen ruokailu voi lisätä imeytymistä lähes kaksinkertaiseksi. Ruoka näyttää vaikuttavan vain vähän välittömästi vapautuvan melatoniinin  $T_{\max}$ -arvoon. Tämä ei oletettavasti vaikuta Melatonin Glenmark 3 mg kalvopäällysteisten tablettien tehoon ja turvallisuuteen. On kuitenkin suositeltavaa olla syömättä ruokaa noin kahteen tuntiin ennen melatoniinin ottamista ja kahteen tuntiin melatoniinin ottamisen jälkeen.

### Jakautuminen

Melatoniinista noin 50–60 % sitoutuu proteiineihin. 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. Melatoniini läpäisee istukan helposti. 3 mg:n melatoniiniannoksen ottamisen jälkeen täysiaikaisen vauvan napanuoran veren melatoniinipitoisuus korreloi läheisesti äidin veren melatoniinipitoisuuden kanssa ja on vain hieman (noin 15–35 %) pienempi kuin äidillä.

### Biotransformaatio

Melatoniini metaboloituu pääosin maksassa. Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että melatoniini metaboloituu lähinnä sytokromi P450 -entsyymien CYP1A1 ja CYP1A2 välityksellä CYP2C19:n merkityksen ollessa vähäisempi. Melatoniini metaboloituu pääasiassa 6-hydroksimelatoniiniksi (vastaa noin 80–90 %:a virtsan melatoniinin metaboliiteista). N-asettyliserotoniini näyttää olevan merkittävin vähäisemmistä metaboliiteista (vastaa noin 10 %:a virtsan melatoniinin metaboliiteista). Melatoniini metaboloituu erittäin nopeasti; plasman 6-hydroksimelatoniinipitoisuus suurenee muutamissa minuuteissa siitä, kun eksogeeninen melatoniini pääsee systeemiseen verenkiertoon. Ennen erittymistään 6-hydroksimelatoniini konjugoituu sulfaatin (noin 70 %) ja glukuronidin kanssa (noin 30 %).

## Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika ( $T_{1/2}$ ) plasmassa on noin 45 minuuttia (normaali vaihteluväli noin 30–60 minuuttia) terveillä aikuisilla. Melatoniinin metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan, noin 90 % 6-hydroksimelatoniinin sulfaatti- ja glukuronidikonjugaattina. Alle ~ 1 % melatoniinannoksesta erittyy muuttumattomana aineena virtsaan.

## Lineaarisuus

Annettaessa välittömästi vapautuvaa melatoniinia suun kautta 3–6 mg:n annoksena plasman melatoniinin  $C_{\max}$ - ja AUC-arvot suurenevat suoraan verrannollisesti ja lineaarisesti, mutta  $T_{\max}$  ja  $T_{1/2}$  pysyvät muuttumattomina.

## Sukupuoli

Vähäiset tiedot viittaavat siihen, että välittömästi vapautuvan melatoniinin ottamisen jälkeen  $C_{\max}$ - ja AUC-arvot voivat olla naisilla suuremmat (mahdollisesti suunnilleen kaksinkertaiset) verrattuna miehiin. Farmakokinetiikassa on kuitenkin havaittu suurta vaihtelua. Melatoniinin puoliintumisaikassa plasmassa ei vaikuta olevan merkitsevää eroa miesten ja naisten välillä.

## Erityisryhmät

### *Iäkkäät*

Endogeenisen melatoniinin pitoisuus plasmassa on yöaikaan pienempi iäkkäillä kuin nuorilla aikuisilla. Vähäiset tiedot plasman  $T_{\max}$ - ja  $C_{\max}$ -arvoista, eliminaation puoliintumisaikasta ( $T_{1/2}$ ) ja AUC-arvosta välittömästi vapautuvan melatoniinin ottamisen jälkeen eivät viittaa merkitseviin eroihin nuorten aikuisten ja iäkkäiden henkilöiden välillä; tosin kunkin parametrin arvojen vaihteluväli (yksilöiden välinen vaihtelu) vaikuttaa olevan suurempi iäkkäillä.

### *Maksan vajaatoiminta*

Vähäiset tiedot viittaavat siihen, että endogeenisen melatoniinin pitoisuus veressä on päiväaikaan huomattavasti suurentunut maksakirroosipotilailla, luultavasti melatoniinin puhdistuman (metabolian) pienenemisen vuoksi. Eräässä pienessä tutkimuksessa eksogeenisen melatoniinin seerumin  $T_{1/2}$  oli kirroosipotilailla kaksinkertainen verrokkeihin verrattuna. Koska melatoniini metaboloituu ensisijaisesti maksassa, maksan vajaatoiminta voi odotettavasti suurentaa altistusta eksogeeniselle melatoniinille.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Julkaistut tiedot viittaavat siihen, ettei toistuvasti annettu melatoniini (3 mg 5–11 viikon ajan) kerry säännöllisesti hemodialyysihoitoa saavien potilaiden elimistöön. Koska melatoniini erittyy ensisijaisesti metaboliitteina virtsaan, melatoniinin metaboliittien pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua potilailla, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, yleistä toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Vaikutuksia havaittiin vain altistuksilla, joiden katsottiin ylittävän suurimman ihmiselle koituvan altistuksen riittävästi. Havaintojen merkitys valmisteen kliinisen käytön kannalta on siis vähäinen.

Lisääntymistoksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa suun kautta tiineille naarasrotille annettu melatoniini ei vaikuttanut sikiön eloonjäämiseen eikä poikasten luustollisiin ja viskeraalisiin poikkeavuuksiin tai syntymäpainoon. Melatoniinin antaminen hiirille tiineyden alkuvaiheessa ei aiheuttanut ilmeistä toksisuutta.

Prekliiniset tiedot viittaavat siihen, että eksogeeninen melatoniini läpäisee istukan ja erittyy maitoon. Nuorilla eläimillä ei ole tehty turvallisuustutkimuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tablettiydin:

Maltodekstriini

Kroskarmelloosinatrium (E 468)

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E 551)

Selluloosa, mikrokiteinen (E 460)

Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E 464)

Makrogoli (E 1521)

Titaanidioksidi (E 171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Melatonin Glenmark 3 mg kalvopäällysteiset tabletit on pakattu Alu-Alu-läpipainopakkauksiin tai PVC/PVDC-Alu-läpipainopakkauksiin.

Pakkauskoot: 10 tablettia ja 30 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei ole.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Industriestr. 31  
82194 Gröbenzell  
Saksa

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

39939

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.10.2023

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Melatonin Glenmark 3 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 3 mg melatonin.  
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vitfärgade, runda bikonvexa filmdragerade tabletter med en diameter på 7 mm, präglade med ”31” på ena sidan och ”Y” på andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Korttidsbehandling av jetlag hos vuxna.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Standarddosen är 3 mg (1 tablett) dagligen vid lokal tid för sänggående med start vid ankomst till destinationen i högst 5 dagar. Två 3 mg tabletter (dvs. en 6 mg dos) kan tas istället för 3 mg vid lokal tid för sänggående, i 4 dagar, om standarddosen på 3 mg inte lindrar symtomen tillräckligt. Den dos som på ett adekvat sätt lindrar symtomen bör tas under en kortast möjlig period.

Eftersom intag av melatonin vid fel tidpunkt kan resultera i utebliven effekt eller orsaka biverkning vid återställning av jetlag, ska Melatonin Glenmark 3 mg filmdragerade tabletter inte tas före kl. 20.00 eller efter kl. 04.00 destinationstid.

Eftersom alkohol kan försämra sömnen och potentiellt förvärra vissa symtom på jetlag (t.ex. huvudvärk, morgontrötthet, koncentration) rekommenderas inte intag av alkohol i samband med användning av Melatonin Glenmark 3 mg filmdragerade tabletter.

#### Äldre

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

#### Nedsatt njurfunktion

Det finns endast begränsad erfarenhet av användning av Melatonin Glenmark 3 mg filmdragerade tabletter hos patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet bör iakttas när melatonin används av patienter med nedsatt njurfunktion. Melatonin Glenmark 3 mg filmdragerade tabletter rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

#### Nedsatt leverfunktion

Det finns ingen erfarenhet av användning av Melatonin Glenmark 3 mg filmdragerade tabletter hos patienter med nedsatt leverfunktion. Begränsade data indikerar att plasmaclearance av melatonin är signifikant reducerad hos patienter med levercirros. Melatonin Glenmark 3 mg filmdragerade tabletter rekommenderas inte till patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

#### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Melatonin Glenmark 3 mg filmdragerade tabletter har inte fastställts hos barn och ungdomar i åldern 0–18 år. Melatonin Glenmark 3 mg filmdragerade tabletter ska inte användas hos barn och ungdomar pga. säkerhets- och effektproblem (se avsnitt 4.4 och 5.1).

#### Administreringssätt

Oral användning. Tabletterna ska sväljas hela med vatten.

Matintag kan öka plasmakoncentrationen av melatonin (se avsnitt 5.2). Intag av melatonin med kolhydratrika måltider kan försämra blodglukoskontrollen i flera timmar (se avsnitt 4.4). Det rekommenderas att mat inte konsumeras cirka 2 timmar före och 2 timmar efter intag av Melatonin Glenmark 3 mg filmdragerade tabletter, helst minst 3 timmar efter måltid hos personer med signifikant nedsatt glukostolerans eller diabetes.

### **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 Glenmark 3 mg filmdragerade tabletter ska användas med försiktighet om det är sannolikt att dåsigheten medför säkerhetsrisker.

#### Krampanfall

Melatonin kan öka anfallsfrekvensen hos patienter som får krampanfall (t.ex. patienter med epilepsi). Patienter som får krampanfall måste informeras om denna möjlighet innan de använder Melatonin Glenmark 3 mg filmdragerade tabletter. Melatonin kan främja eller öka förekomsten av krampanfall hos barn och ungdomar med flera neurologiska defekter.

#### Autoimmuna sjukdomar

Enstaka fallrapporter har beskrivit förvärring av en autoimmun sjukdom hos patienter som tar melatonin. Det finns inga data om användning av Melatonin Glenmark 3 mg filmdragerade tabletter hos patienter med autoimmuna sjukdomar. Melatonin Glenmark 3 mg filmdragerade tabletter rekommenderas inte till patienter med autoimmuna sjukdomar.

## Diabetes

Begränsade data tyder på att melatonin som intas i nära anslutning till kolhydratrika måltider kan försämra blodglukoskontrollen under flera timmar. Melatonin Glenmark 3 mg filmdragerade 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.

## Nedsatt njur- och leverfunktion

Endast begränsad mängd data finns tillgänglig för säkerhet och effekt av melatonin hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Melatonin Glenmark 3 mg filmdragerade tabletter rekommenderas inte till patienter som har svårt nedsatt njurfunktion eller måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion.

## Samtidig användning av antikoagulantia

Försiktighet rekommenderas vid användning av melatonin tillsammans med antikoagulantia, inklusive warfarin och nya direktverkande antikoagulantia, eftersom melatonin kan förstärka effekten av dessa läkemedel vilket leder till ökad risk för blödning (se avsnitt 4.5).

## Natrium

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 av de hepatiska cytokrom P450 CYP1A-enzymerna, primärt CYP1A2. Interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser som påverkar CYP1A-enzym är därför möjliga.
- Försiktighet är indicerat hos patienter som behandlas med fluvoxamin, eftersom det ökar melatoninnivåerna (17-faldigt högre AUC och 12-faldigt högre  $C_{max}$  i serum) genom att hämma dess metabolism via CYP1A2 och CYP2C19. Denna kombination bör undvikas.
- Försiktighet är indicerat hos patienter som behandlas med 5- eller 8-metoxipsoralen (5- och 8-MOP), eftersom det ökar melatoninnivåerna genom att hämma dess metabolism.
- Försiktighet är indicerat hos patienter som behandlas med cimetidin, eftersom denna substans höjer plasmamelatoninnivåerna genom att hämma dess metabolism.
- Försiktighet måste iaktas hos patienter som behandlas med östrogener (t.ex. hormonella preventivmedel eller hormonell substitutionsbehandling), eftersom östrogener ökar melatoninnivåerna genom att hämma dess metabolism, primärt via hämning av CYP1A2.
- CYP1A2-hämmare (såsom kinoloner) kan öka systemiska melatoninnivåer.
- CYP1A2-inducerare (såsom karbamazepin och rifampicin) kan ge upphov till reducerade plasmakoncentrationer av melatonin.
- Cigarettrökning kan sänka melatoninnivåerna på grund av induktion av CYP1A2.

## Farmakodynamiska interaktioner

- Melatonin kan förstärka de sederande egenskaperna hos hypnotika av bensodiazepiner (t.ex. midazolam, temazepam) och icke-bensodiazepiner (t.ex. zaleplon, zolpidem, zopiklon). I en studie av jetlagbehandling resulterade kombinationen av melatonin och zolpidem i en högre incidens av morgonsömnighet, illamående och förvirring samt minskad aktivitet under den första timmen efter att ha stigit upp, jämfört med zolpidem ensam.

- *Nifedipin*

Försiktighet måste iaktas vid samtidig användning av melatonin och nifedipin eftersom melatonin kan minska den hypotensiva effekten av nifedipin.

- *Antikoagulantia*

Samtidig användning av melatonin och warfarin kan leda till ökad antikoagulering - vid samtidig användning måste INR-värdet kontrolleras. Melatonin kan också förstärka effekten av direktverkande antikoagulantia (såsom dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban).

## Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av melatonin hos gravida kvinnor. Djurstudier är otillräckliga med avseende på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Exogent melatonin passerar lätt genom human placent.

Melatonin Glenmark 3 mg filmdragerade tabletter rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

### Amning

Det finns inte tillräckligt med information om melatonin eller metaboliter från melatonin utsöndras i bröstmjolk. Endogent melatonin utsöndras i bröstmjolk.

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att metaboliter från melatonin utsöndras i mjolk (angående detaljer se 5.3).

En risk för det spädbarnet kan inte uteslutas.

Melatonin Glenmark 3 mg filmdragerade tabletter ska inte användas under amning.

### Fertilitet

Inga adekvata data om effekten av melatonin på human fertilitet finns tillgängliga. Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3).

Höga doser av melatonin och användning under längre perioder än vad som är indicerat kan försämra fertiliteten hos människa.

## 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 kan minska uppmärksamhet i flera timmar, därför rekommenderas inte användning av Melatonin Glenmark 3 mg filmdragerade tabletter före körning och användning av maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Dåsighet/sömnighet, huvudvärk och yrsel/desorientering är de vanligaste rapporterade biverkningarna när melatonin tas kortvarigt för att behandla jetlag. Dåsighet, huvudvärk, yrsel och illamående är också de biverkningar som rapporteras oftast när typiska kliniska doser av melatonin har tagits under perioder av flera dagar till flera veckor av friska personer och patienter.

### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Följande biverkningar av melatonin i allmänhet har rapporterats i kliniska prövningar eller spontana fallrapporter. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

<b>Organsystem</b>	<b>Mycket vanliga</b> (≥ 1/10)	<b>Vanliga</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Mindre vanliga</b> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<b>Sällsynta</b> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<b>Ingen känd frekvens:</b> (kan inte fastställts från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet				leukopeni, trombocytopeni	
Immunsystemsjukdomar					överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition				hypertriglyceridemi	hyperglykemi
Psykiatriska sjukdomar			irritabilitet, nervositet, rastlöshet, onormala drömmar, ångest	förändrad sinnestämning, aggressivitet, desorientering, ökad libido	
Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk, somnolens	yrsel	synkope (svimning), minnesnedsättning, rastlösa ben-syndrom, parestesi	
Ögon				försämrad synskärpa, dimsyn, ökat tårflöde	
Hjärtsjukdomar				palpitationer	
Vaskulära sjukdomar			hypertoni	värmevallningar	
Magtarmkanalen			buksmärta, smärta i övre delen av buken, dyspepsi, sår i munnen, muntorrhet, illamående	kräkningar, flatulens, hypersalivation, halitos, gastrit	

Sjukdomar i hud och subkutan vävnad			klåda, utslag, torr hud	nagelrubbningar	svullnad av tungan, svullnad av munslemhinnan
Muskuloskeletala systemet och bindväv				artrit, muskelkramper	
Njur- och urinvägssjukdomar			glukosuri, proteinuri	polyuri, hematuri	
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst				priapism, prostatit	galaktorré
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe			bröstsmärta, illamående	törst	
Laboratorie- och andra undersökningar			viktökning	onormala blodelektrolyter	

#### 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

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

Intag av dagliga doser på upp till 300 mg melatonin orsakade inte några kliniskt signifikanta biverkningar.

Rodnader, magkramper, diarré, huvudvärk och scotoma lucidum har rapporterats efter intag av extremt höga melatoninindoser (3000–6600 mg) i flera veckor.

Allmänna stödåtgärder bör användas.

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Melatonin är ett hormon och en antioxidant. Melatonin som utsöndras av tallkottkörteln är involverat i synkroniseringen av dygnsrytmen till den dagliga ljus-mörkercykeln.

Melatoninsekretionen/plasmakoncentrationer av melatonin ökar strax efter mörkrets inbrott, når sin topp mellan klockan 02.00 och 04.00 på morgonen och avtar till samma lägsta nivå som dagtid vid gryningen.

Maximal melatoninutsöndring är nästan diametralt motsatt toppdagsljusintensitet, med dagsljus som den primära stimulansen för att upprätthålla dygnsrytmen av melatoninutsöndring.

### Verkningsmekanism

Den farmakologiska verkningsmekanismen i melatonin antas 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 dygnsrytmer i allmänhet.

### Farmakodynamiska effekter

Melatonin har en sömn- och rogivande effekt och ökar benägenheten att somna. Om melatonin administreras tidigare eller senare än den nattliga topputsöndringen av melatonin kan melatoninutsöndringens dygnsrytm tidigare- respektive senareläggas. Administrering av melatonin vid sänggåendet (mellan kl. 22.00 och kl. 00.00) på destinationen efter snabba (flygplans)resor över flera meridianer 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 också förekomma. Jetlag blir värre ju fler tidszoner som passerar och blir vanligtvis sämre efter resa österut eftersom människor i allmänhet har svårare att tidigarelägga sin dygnsrytm (kroppsklocka) än att fördröja den, vilket krävs efter resor västerut. Vid kliniska prövningar har man funnit att melatonin minskar de övergripande patientbedömda symtomen på jetlag med cirka ~ 44 % och förkortar jetlagens varaktighet. I två studier av flygningar över 12 tidszoner minskade melatonin effektivt jetlagens varaktighet med cirka ~ 33 %. För att intag av melatonin vid felaktig tidpunkt inte ska ha någon effekt eller negativ inverkan på omställningen av dygnsrytmen/jetlag ska melatonin inte 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. Övergående dåsighet/sedering, huvudvärk och yrsel/desorientering har rapporterats. Dessa biverkningar, plus illamående, är de som vanligtvis har förknippats med kortvarig användning av melatonin i granskningar av melatonins säkerhet för människa.

### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för melatonin för barn och ungdomar i åldern 0–18 år har inte fastställts. Melatonin Glenmark 3 mg filmdragerade tabletter ska inte ges till barn och ungdomar i åldern 0–18 år på grund av säkerhetsskäl. Specifikt beror detta på det faktum att interferens med funktionen av endogent melatonin på utvecklingen av hypotalamus-hypofys-gonadaxeln inte kan uteslutas.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Melatonin är en liten amfifil molekyl (molekylvikt 232 g/mol) aktiv i sin moderform. Melatonin syntetiseras i människokroppen från tryptofan via serotonin. Små mängder erhålls via mat. Data som sammanfattas nedan är från studier som i allmänhet inkluderade friska män och kvinnor, främst unga och medelålders vuxna.

### Absorption

Oralt administrerat melatonin absorberas nästan fullständigt. Oral biotillgänglighet är ~ 15 %, på grund av förstapassagemetabolism på ~ 85 %. Plasma  $T_{max}$  är ~ 50 minuter. En 3 mg dos melatonin med omedelbar

frisättning höjer  $C_{\max}$  för melatonin i plasma till  $\sim 3400$  pg/ml, vilket är  $\sim 60$  gånger det nattliga (endogena) plasmamelatonin  $C_{\max}$ , även om både endogent och exogent  $C_{\max}$  uppvisar betydande interindividuell variation.

Data om effekten av intag av mat vid eller runt tidpunkten för intag av melatonin på dess farmakokinetik är begränsade, men tyder dock på att samtidigt intag av mat kan öka absorptionen nästan tvåfaldigt. Mat verkar ha en begränsad effekt på  $T_{\max}$  för melatonin med omedelbar frisättning. Detta förväntas inte påverka effekten eller säkerheten av Melatonin Glenmark 3 mg filmdragerade tabletter, men det rekommenderas att mat inte konsumeras cirka 2 timmar före och 2 timmar efter intag av melatonin.

### Distribution

Plasmaproteinbindningen hos melatonin är ungefär 50–60 %. Melatonin binder primärt till albumin, men binder också alfa-1-syra-glykoprotein; bindningen till andra plasmaproteiner är begränsad. Melatonin distribueras snabbt från plasma in i och ut ur de flesta vävnader och organ och passerar lätt blod-hjärnbarriären. Melatonin passerar lätt placentan. Nivån i navelblod hos fullgångna barn korrelerar nära med, och är bara något lägre ( $\sim 15$ – $35$  %) än, den hos deras mor efter intag av en 3 mg dos.

### Metabolism

Melatonin metaboliseras huvudsakligen av levern. Experimentella data tyder på att cytokrom P450-enzymerna CYP1A1 och CYP1A2 är primärt ansvariga för melatoninmetabolismen, med CYP2C19 av mindre betydelse. Melatonin metaboliseras primärt till 6-hydroxymelatonin (som utgör  $\sim 80$ – $90$  % av melatoninmetaboliterna som återfinns i urinen). N-acetylserotonin verkar vara den primära mindre metaboliten (som utgör  $\sim 10$  % av melatoninmetaboliter som återfinns i urinen). Melatoninmetabolismen är mycket snabb, med plasmanivån 6-hydroxymelatonin stiger inom några minuter efter det att exogent melatonin kommit in i systemcirkulationen. 6-hydroxymelatonin genomgår sulfatkonjugering ( $\sim 70$  %) och glukuronidkonjugering ( $\sim 30$  %) före utsöndring.

### Eliminering

Halveringstiden för eliminering i plasma ( $T_{1/2}$ ) är  $\sim 45$  minuter (normalintervall  $\sim 30$ – $60$  minuter) hos friska vuxna. Melatoninmetaboliter elimineras huvudsakligen av urinen,  $\sim 90$  % som sulfat- och glukuronidkonjugat av 6-hydroxymelatonin. Mindre än  $\sim 1$  % av en melatoninindos utsöndras oförändrat i urinen.

### Linjäritet

Plasmamelatonin  $C_{\max}$  och AUC ökar på ett direkt proportionellt, linjärt sätt för orala doser av melatonin med omedelbar frisättning i intervallet 3–6 mg medan  $T_{\max}$  och plasma  $T_{1/2}$  förblir konstanta.

### Kön

Begränsade data tyder på att  $C_{\max}$  och AUC efter intag av melatonin med omedelbar frisättning kan vara högre (potentiellt ungefär dubbelt) hos kvinnor jämfört med män, men en stor variation i farmakokinetiken observeras. Halveringstiden för plasmamelatonin verkar inte vara signifikant annorlunda hos män och kvinnor.

## Särskilda patientgrupper

### *Äldre*

Den nattliga endogena plasmakoncentrationen av melatonin är lägre hos äldre jämfört med unga vuxna. Begränsade data för plasma- $T_{max}$ ,  $C_{max}$ , eliminationshalveringstid ( $T_{1/2}$ ) och AUC efter intag av melatonin med omedelbar frisättning tyder inte på signifikanta skillnader mellan yngre vuxna och äldre personer i allmänhet, även om värdena (interindividuell variabilitet) för varje parameter tenderar att vara större hos äldre.

### *Nedsatt leverfunktion*

Begränsade data tyder på att endogen melatoninkoncentration i blodet dagtid är markant förhöjd hos patienter med levercirros, troligen på grund av minskad clearance (metabolism) av melatonin. Serum  $T_{1/2}$  för exogent melatonin hos patienter med cirros var dubbelt så mycket som hos kontrollgruppen i en liten studie. Eftersom levern är det primära stället för melatoninmetabolism kan nedsatt leverfunktion förväntas resultera i ökad exponering för exogent melatonin.

### *Nedsatt njurfunktion*

Litteratordata tyder på att det inte förekommer någon ackumulering av melatonin efter upprepad dosering (3 mg i 5–11 veckor) hos patienter med stabil hemodialys. Eftersom melatonin huvudsakligen utsöndras som metaboliter i urinen, kan plasmanivåerna av melatoninmetaboliter förväntas öka hos patienter med mer avancerat nedsatt njurfunktion.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Effekter sågs endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

I de reproduktionstoxikologiska studierna ledde oral administrering av melatonin till dräktiga honrättor inte till några effekter på avkomman med fosteröverlevnad, anomalier i skelett och viscera, eller födelsevikt. Administrering av melatonin till möss tidigt under dräktighet genererade inga uppenbara toxiciteter.

Prekliniska data indikerar att exogent melatonin passerar placenta och utsöndras i mjölk. Det finns inga säkerhetsstudier på unga djur.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Maltodextrin

Kroskarmellosnatrium (E468)

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E551)

Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Magnesiumstearat

#### Filmdragering:

Hypromellos (E464)

Makrogol (E1521)  
Titandioxid (E171)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Melatonin Glenmark 3 mg filmdragerade tabletter är förpackade i blister i Alu-Alu-förpackning eller PVC/PVDC-Alu-blisterförpackningar.

Förpackningsstorlek: 10 tabletter och 30 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Industriestr. 31  
82194 Gröbenzell  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

39939

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

27.10.2023