

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mecastrin 2 mg depottabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 2 mg melatoniinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi depottabletti sisältää 90 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti. Halkaisija  $8 \pm 0,20$  mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Mecastrin on tarkoitettu käytettäväksi ainoana lääkkeenä primaarisen unettomuuden lyhytaikaiseen hoitoon vähintään 55-vuotiailla aikuispotilailla, joiden primaarisen unettomuuden ominaispiirteenä on huono unenlaatu.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Suositusannos on 2 mg kerran vuorokaudessa 1–2 tuntia ennen nukkumaanmenoa ja ruoan jälkeen. Tätä annostusta voi jatkaa korkeintaan 13 viikkoa.

##### *Pediatriset potilaat*

Melatoniinin turvallisuutta ja tehoa 0-18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Minkäänasteisen munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta melatoniinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Varovaisuutta tulee noudattaa, kun melatoniinia annetaan näille potilaille.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Melatoniinin käytöstä maksan vajaatoimintapotilailla ei ole kokemusta. Julkaistut tiedot osoittavat, että maksan vajaatoimintapotilailla melatoniinin puhdistuma on alentunut, joten päiväsaikaiset endogeeniset melatoniinipitoisuudet ovat huomattavasti koholla. Tästä syystä melatoniinin käyttö maksan vajaatoimintapotilailla ei ole suositeltavaa.

##### Antotapa

Suun kautta. Tabletit niellään kokonaisina, jotta niiden depotominaisuudet säilyvät. Tabletteja ei pidä murskata eikä pureskella nielemisen helpottamiseksi.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Tämä valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi -imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

#### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

- Melatoniinin on havaittu indusoivan CYP3A:n toimintaa terapeuttisia pitoisuuksia suuremmilla pitoisuuksilla *in vitro*. Löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Mahdollinen induktio saattaa pienentää muiden samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa.
- Melatoniini ei indusoi CYP1A:n toimintaa terapeuttisia pitoisuuksia suuremmilla pitoisuuksilla *in vitro*. Tästä syystä melatoniinin vaikutus CYP1A-entsyymien toimintaan ei todennäköisesti aiheuta merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden vaikuttavien aineiden kanssa.
- Melatoniinin metabolia on pääasiassa CYP1A-välitteistä. Tästä syystä CYP1A-entsyymien toimintaan vaikuttavilla aineilla saattaa olla yhteisvaikutuksia melatoniinin kanssa.
- Fluvoksamiinia käyttävien potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta, sillä fluvoksamiini estää melatoniinin metaboloitumista maksan sytokromi P450 (CYP) entsyymien CYP1A2 ja CYP2C19 vaikutuksesta ja suurentaa näin melatoniinipitoisuuksia (AUC-arvot suurenevat 17-kertaisiksi ja seerumin  $C_{max}$ -arvot 12kertaisiksi). Yhdistelmän käyttöä tulee välttää.
- Varovaisuutta tulee noudattaa, jos potilas käyttää 5- tai 8-metoksiporsoraleenia (5- ja 8MOP), sillä nämä aineet estävät melatoniinin metaboliaa ja suurentavat sen pitoisuuksia.
- Varovaisuutta tulee noudattaa, jos potilas käyttää simetidiiniä (CYP2D:n estäjä), sillä aine estää melatoniinin metaboliaa ja suurentaa sen pitoisuuksia plasmassa.
- Tupakointi indusoi CYP1A2-entsyymien toimintaa ja saattaa näin pienentää melatoniinipitoisuuksia.
- Varovaisuutta tulee 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 melatoniinipitoisuuksia.
- CYP1A2:n indusorit kuten karbamatsipiini ja rifampisiini saattavat pienentää melatoniinin pitoisuuksia plasmassa.

- Adrenergiagonistien/-antagonistien, opiaattiagonistien/-antagonistien, masennuslääkkeiden, prostaglandiinin estäjien, bentsodiatsepiinien, tryptofaanin ja alkoholin vaikutuksista endogeeniseen melatoniinieritykseen on runsaasti julkaistua tietoa.
- Näiden aineiden mahdollista vaikutusta melatoniinin farmakodynamiikkaan tai farmakokinetiikkaan tai päinvastoin ei kuitenkaan ole tutkittu.

#### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

- Alkoholia ei tule käyttää yhdessä melatoniinin kanssa, sillä se heikentää melatoniinin vaikutusta nukkumiseen.
- 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 tioridatsiiniin.

#### **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. jyräjät, lampaat, nautaeläimet, kädelliset) saadut tiedot viittaavat siihen, että melatoniini kulkeutuu emosta sikiöön istukan kautta tai maidossa. Tästä syystä imettäminen ei ole suositeltavaa melatoniinihoidon aikana.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Melatoniinilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Melatoniini saattaa aiheuttaa uneliaisuutta, joten valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos uneliaisuus aiheuttaa todennäköisesti turvallisuusriskejä.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Tiivistelmä turvallisuusprofiilista

Kliinisissä tutkimuksissa (joissa yhteensä 1 931 potilasta hoidettiin melatoniinilla ja 1 642 potilasta lumelääkkeellä) 48,8 % melatoniinihoitoa saaneista potilaista ja 37,8 % lumeryhmän potilaista ilmoitti huomanneensa haittavaikutuksia. Lumeryhmässä haittavaikutuksia ilmoitettiin 5,743 potilaalla 100 potilasviikkoa kohti. Melatoniinihoitoa saaneilla potilailla haittavaikutuksia ilmoitettiin harvemmin, 3,013 potilaalla 100 potilasviikkoa kohti. Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat päänsärky, nenänielun tulehdus, selkäkipu ja nivelkipu. Ne olivat MedDRA-luokituksen mukaan yleisiä sekä melatoniiniryhmässä että lumeryhmässä.

### Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia ilmoitettiin kliinisten tutkimusten aikana ja spontaaniraporteissa lääkkeen markkinoille tulon jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksia ilmoitettiin yhteensä 9,5 %:lla melatoniinihoitoa saaneista potilaista, kun taas lumeryhmässä vastaava osuus oli 7,4 %. Alla mainitaan ainoastaan ne haittavaikutukset, joita kliinisten tutkimusten aikana ilmoitettiin esiintyneen melatoniiniryhmän potilailla yhtä yleisesti tai yleisemmin kuin lumeryhmässä.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
Infektiot				Herpes zoster	
Veri ja imukudos				Leukopenia, trombosytopenia	
Immuunijärjestelmä					Yliherkkyysoireyhtymä
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Hypertriglyseridemia, hypokalsemia, hyponatremia	
Psyykkiset häiriöt			Ärtisyys, hermostuneisuus, levottomuus, unettomuus, poikkeavat unet, painajaiset, ahdistuneisuus	Mielialan muutokset, aggressiivisuus, agitaatio, itku, stressioireet, desorientaatio, varhain aamulla herääminen, sukupuolivietin voimistuminen, matala mieliala, masennus	
Hermosto			Migreeni, päänsärky, letargia, psykomotorinen yliaktiivisuus, huimaus, uneliaisuus	Pyörtyminen, muistihäiriöt, tarkkaavuushäiriöt, unenomainen tila, levottomien jalkojen oireyhtymä, unenlaadun heikkeneminen, parestesia	
Silmät				Näöntarkkuuden heikentyminen, näön hämärtyminen, lisääntynyt	

				kyynelneesten erityys	
Kuulo ja tasapainoelin				Asentohuimaus, huimaus	
Sydän				Rasitusrintakipu, palpitaatio	
Verisuonisto			Kohonnut verenpaine	Kuumat aallot	
Ruoansulatuselimistö			Vatsakipu, ylävatsakipu, dyspepsia, suun haavaumat, suun kuivuminen, pahoinvointi	Ruokatorven refluksitauti, ruoansulatuskanavan häiriöt, suun limakalvon rakkulat, kielen haavaumat, ruoansulatuskanavan vaivat, oksentelu, poikkeavat suoliäänet, ilmavaivat, poikkeavan voimakas syljeneritys, pahanhajuinen hengitys, vatsavaivat, mahatauti, mahatulehdus	
Maksa ja sappi			Hyperbilirubinemia		
Iho ja ihonalainen kudos			Dermatiitti, yöhikoilu, kutina, ihottuma, yleistynyt kutina, ihon kuivuus	Ekseema, punoitus, käsien dermatiitti, psoriaasi, yleistynyt ihottuma, kutiava ihottuma, kynsien häiriöt	Angioedeema, suun turvotus, kielen turvotus
Luusto, lihakset ja sidekudos			Raajakipu	Niveltulehdus, lihasspasmit, niskakipu, yölliset lihaskouristukset	
Munuaiset ja virtsatiet			Glukosuria, proteinuria	Polyuria, hematuria, nykturia	
Sukupuolielimet ja rinnat			Vaihdevuosioireet	Priapismi, eturauhastulehdus	Galaktorrea
Yleisoireet ja antopaikassa			Voimattomuus, rintakipu	Väsytys, kipu, jano	

todettavat haitat					
Tutkimukset			Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet, painon nousu	Suurentuneet maksaentsyymiarvot, veren elektrolyyttien poikkeavuudet, laboratorioskokeiden poikkeavuudet	

#### 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden  
Haittavaikutusrekisteri  
PL 55

#### **4.9 Yliannostus**

Useita ilmoituksia yliannostuksista on annettu markkinoille tulon jälkeen. Uneliaisuus oli ilmoitetuin haittatapahtuma. Suurin osa niistä oli lieviä tai kohtalaisia. Kliinisissä tutkimuksissa melatoniinia on annettu 5 mg vuorokausiannoksina yli 12 kuukauden ajan, eikä ilmoitettujen haittavaikutusten tyypissä ole tapahtunut merkitseviä muutoksia.

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 erityis lisääntyy pian pimeyden tulon jälkeen, on huipussaan kello 02–04 välillä aamulla ja vähenee yön loppupuolella. Melatoniini on yhteydessä vuorokausirytmien säätelyyn ja valo-pimeärytmiin. Se vaikuttaa myös unettavasti ja lisää nukahtamisalttiutta.

### 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 vuorokausirytmien ja unen säätelyyn.

### Käyttöperusteet

Melatoniini vaikuttaa unen ja vuorokausirytmien säätelyyn. Endogeeninen melatoniini tuotanto vähenee iän myötä, joten melatoniini saattaa parantaa tehokkaasti unen laatua etenkin yli 55-vuotiailla potilailla, joilla on primaarista unettomuutta.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Kun kliinisiin tutkimuksiin osallistuneet potilaat, joilla oli primaarista unettomuutta, saivat 2 mg melatoniinia joka ilta 3 viikon ajan, melatoniinihoitoa saaneiden potilaiden todettiin hyötynneen hoidosta lumeryhmään verrattuna sekä (objektiivisesti ja subjektiivisesti mitatun) unilatenssin suhteen että subjektiivisen unenlaadun ja päiväsaikaisen toimintakyvyn (virkistävän unen) suhteen. Päiväsaikainen tarkkaavuus ei kuitenkaan heikentynyt.

Polysomnografiatutkimuksessa, johon kuului 2 viikon lääkkeetön aloitusvaihe (yksöissokko lumehoito), 3 viikon hoitovaihe (kaksoissokkoutettu, lumekontroloitu, rinnakkaisryhmissä toteutettu tutkimus) ja 3 viikkoa kestänyt lääkehoidon lopetusvaihe, unilatenssi lyheni 9 minuutilla verrattuna lumelääkkeeseen. Melatoniini ei vaikuttanut unen rakenteeseen eikä REM-unen keston. 2 milligrammaa melatoniinia ei vaikuttanut päiväsaikaiseen toimintaan.

Polikliinisessä tutkimuksessa, johon kuului 2 viikon aloitusjakso lumelääkkeellä lähtötilanteessa, 3 viikkoa kestänyt satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontroloitu, rinnakkaisryhmissä toteutettu hoitajakso ja 2 viikon lääkehoidon lopetusjakso lumelääkkeellä, sekä unenlaatu että aamuinen tarkkaavuus paranivat kliinisesti merkitsevässä määrin 47 %:lla melatoniiniryhmän potilaista ja 27 %:lla lumeryhmän potilaista. Lisäksi unenlaatu ja aamuinen tarkkaavuus paranivat merkitsevästi melatoniinihoidon aikana verrattuna lumelääkkeeseen. Unimuuttajat palautuivat vähitellen lähtötilanteen kaltaisiksi, oireiden pahenemista hoidon lopettamisen jälkeen (rebound-ilmiö) ei esiintynyt, eivätkä haittavaikutukset eivätkä vieroitusoireet lisääntyneet.

Toisessa polikliinisessä tutkimuksessa, johon kuului 2 viikon aloitusjakso lumelääkkeellä lähtötilanteessa ja 3 viikkoa kestänyt satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontroloitu, rinnakkaisryhmissä toteutettu hoitajakso, sekä unenlaatu että aamuinen tarkkaavuus paranivat kliinisesti merkitsevässä määrin 26 %:lla melatoniiniryhmän potilaista ja 15 %:lla lumeryhmän potilaista. Melatoniini lyhensi potilaiden ilmoittamaa unilatenssia 24,3 minuuttia ja lumelääke 12,9 minuuttia. Myös potilaiden ilmoittamassa unenlaadussa, öisten heräämiskertojen määrässä ja aamuissa tarkkaavuudessa tapahtui melatoniinihoidon aikana merkitsevää paranemista verrattuna lumelääkkeeseen. Elämänlaatu parani 2 milligramman melatoniinihoidon aikana merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen.

Satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (n=600) verrattiin melatoniinin ja lumelääkkeen vaikutusta enimmillään 6 kuukauden ajan. Potilaat satunnaistettiin uudelleen 3 viikon kohdalla. Tutkimuksessa havaittiin unilatenssin, unen laadun ja aamuisen tarkkaavuuden kohenevan, eikä potilailla ollut vieroitusoireita eikä unettomuuden pahenemista. Kolmen hoitoviikon jälkeen havaittu hyöty säilyi tutkimuksessa 3 kuukauteen asti, mutta 6 kk kohdalla ei primaarisessa analyysiryhmässä havaittu hyötyä. Kolmen kuukauden kohdalla vielä 10 % melatoniinihoitoryhmästä sai vasteen.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Suun kautta otettu melatoniini imeytyy aikuisilla täydellisesti, mutta iäkkäillä potilailla imeytyminen saattaa olla jopa 50 % vähäisempää. Melatoniinin kinetiikka on lineaarinen 2–8 mg annosvälillä.

Biologinen hyötyosuus on noin 15%. Ensikierron metabolian vaikutus on huomattava, ja ensikierron metabolian arvellaan olevan noin 85%.  $T_{max}$  on 3 tunnin kuluttua, kun lääke otetaan ruoan yhteydessä. Ruoka vaikuttaa melatoniinin imeytymiseen ja  $C_{max}$ -arvoon, kun 2 milligrammaa melatoniinia otetaan suun kautta.

Ruoka hidasti melatoniinin imeytymistä niin, että plasman huippupitoisuudet saavutettiin myöhemmin ( $T_{max} = 3,0$  h ruoan yhteydessä otettuna ja  $0,75$  h ilman ruokaa) ja ne olivat alhaisemmat ( $C_{max} = 1\ 020$  pg/ml ruoan yhteydessä otettuna ja  $1\ 176$  pg/ml ilman ruokaa).

#### Jakautuminen

Melatoniini sitoutuu noin 60-prosenttisesti plasman proteiineihin *in vitro*. Melatoniini sitoutuu lähinnä albumiiniin, happamaan alfa-1-glykoproteiiniin ja HDL-lipoproteiiniin.

#### Biotransformaatio

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että melatoniinin metaboliaan osallistuvat sytokromi P450-järjestelmän isoentsyymit CYP1A1 ja CYP1A2 sekä mahdollisesti CYP2C19. Pääasiallinen metaboliitti on 6-sulfatoksimelatoniini (6-S-MT), joka ei ole aktiivinen. Biotransformaatio tapahtuu maksassa. Metaboliitti erittyi kokonaan elimistöstä 12 tunnin kuluessa kanta-aineen nauttimisesta.

#### Eliminaatio

Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) on 3,5–4 tuntia. Eliminaatio tapahtuu erittymällä virtsaan metaboliittien muodossa. 89% erittyy 6-hydroksimelatoniinin sulfaatti- ja glukuronidikonjugaatteina ja 2% kanta-aineena (muuttumattomana vaikuttavana aineena).

#### Sukupuoli

Naisten  $C_{max}$ -arvot ovat noin 3–4 kertaa miesten  $C_{max}$ -arvojen suuruiset. Myös saman sukupuolen edustajien  $C_{max}$ -arvojen välillä on todettu jopa viisinkertaista vaihtelua. Farmakodynamiikassa ei havaittu eroja miesten ja naisten välillä, vaikka pitoisuudet veressä olivatkin erilaiset.

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

Melatoniinin metabolian tiedetään heikentyvän iän myötä. AUC- ja  $C_{max}$ -arvojen on myös ilmoitettu olevan suurempia iäkkäillä potilailla kuin nuoremmilla monia eri annoksia käytettäessä, mikä osoittaa, että melatoniinin metabolia on vähäisempää iäkkäillä henkilöillä.  $C_{max}$ -arvot ovat noin 500 pg/ml aikuisilla (ikä 18–45 vuotta) ja noin 1 200 pg/ml iäkkäillä henkilöillä (ikä 55–69 vuotta), kun taas AUC-arvot ovat noin 3 000 pg\*h/ml aikuisilla ja noin 5 000 pg\*h/ml iäkkäillä henkilöillä.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Arkistotiedot viittaavat siihen, että melatoniini ei kerry elimistöön toistuvia annoksia käytettäessä. Tämä on sopusuunnassa sen seikan kanssa, että melatoniinin puoliintumisaika ihmisellä on lyhyt. Kun aineen pitoisuudet potilaiden veressä mitattiin kello 23.00 (2 tuntia lääkkeenoton jälkeen) 1 ja 3 viikkoa kestäneen päivittäisen käytön jälkeen, pitoisuudet olivat 1 viikon jälkeen  $411,4 \pm 56,5$  pg/ml ja 3 viikon jälkeen  $432,00 \pm 83,2$  pg/ml. Pitoisuudet ovat samankaltaisia kuin terveillä vapaaehtoisilla 2 milligramman melatoniinin kerta-annoksen jälkeen todetut pitoisuudet.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Melatoniinin metabolia tapahtuu pääasiassa maksassa, joten maksan vajaatoiminta suurentaa elimistön endogeenisiä melatoniinipitoisuuksia.

Kirroosipotilaiden plasman melatoniinipitoisuudet olivat päivänvalon aikana merkittävästi koholla, ja 6-sulfatoksimelatoniinin kokonaisuus oli merkittävästi vähäisempää kuin verrokeilla.

### **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.

Lisääntymistoksisuutta tutkittaessa melatoniinin anto suun kautta tiineille hiirille, rotille ja kaniineille ei vaikuttanut haitallisesti jälkeläisten sikiöaikaiseen elossaoloon, luusto- ja sisäelinpoikkeavuuksien määrään, sukupuolten suhteellisiin määriin, syntymäpainoon eikä myöhempään fyysiseen, toiminnalliseen ja sukupuoliseen kehitykseen. Rotilla havaittiin vähäistä vaikutusta synnytyksen jälkeiseen kasvuun ja elossaoloon vasta hyvin suurilla annoksilla, jotka vastasivat noin 2 000 mg vuorokausiannoksia ihmisellä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti  
Ammoniometakrylaattikopolymeeri  
Talkki  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Läpinäkymätön PVC/PVDC/ALU-läpipainolevy tai ALU/ALU-läpipainolevy pakattuna pahviseen ulkopakkaukseen.

Pakkauskoot: 7, 10, 20, 21, 24, 30, 36 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orifarm Generics A/S  
Energivej 15  
DK-5260 Odense S  
Danmark  
info@orifarm.com

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

35462

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.03.2019

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.07.2019

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mecastrin 2 mg depottabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller 2 mg melatonin.

Hjälpämne med känd effekt: Varje depottablett innehåller 90 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Vita till benvita, runda, bikonvexa tabletter. Diameter:  $8,00 \pm 0,20$  mm.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Mecastrin är indicerat som monoterapi för kortvarig behandling av primär insomni kännetecknad av dålig sömnkvalitet hos patienter som är 55 år och äldre.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Den rekommenderade dosen är 2 mg en gång dagligen, 1–2 timmar före sänggåendet, efter födointag. Denna dosering kan bibehållas i upp till tretton veckor.

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Mecastrin för barn i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Effekten av någon grad av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för melatonin har ej studerats. Försiktighet bör därför iaktas när melatonin administreras till patienter med nedsatt njurfunktion.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Det finns ingen erfarenhet av användning av Mecastrin på patienter med nedsatt leverfunktion. Publicerade data visar markant förhöjda endogena melatoninhalter dagtid till följd av minskad clearance hos patienter med nedsatt leverfunktion. Därför rekommenderas Mecastrin ej till patienter med nedsatt leverfunktion.

#### Administreringsätt

Oral användning. Tabletterna skall sväljas hela för bibehållande av deras depotegenskaper. Tabletterna får inte krossas eller tuggas för att underlätta sväljande.

### 4.3 Kontraindikationer

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

Mecastrin kan orsaka dåsighet. Produkten skall därför användas med försiktighet om det är sannolikt att dåsigheten kan vara förenad med en säkerhetsrisk.

Kliniska data för användning av Mecastrin på personer med autoimmuna sjukdomar saknas. Därför rekommenderas Mecastrin ej till patienter med autoimmuna sjukdomar.

Mecastrin innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

#### Farmakokinetiska interaktioner

- Melatonin har observerats inducera CYP3A *in vitro* i supratherapeutiska koncentrationer. Den kliniska relevansen av dessa fynd är ej känd. Om induktion uppträder kan detta orsaka sänkta plasmakoncentrationer av samtidigt administrerade läkemedel.
- Melatonin inducerar ej CYP1A-enzym *in vitro* i supratherapeutiska koncentrationer. Det är därför ej sannolikt att eventuella interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser till följd av melatonins effekt på CYP1A-enzym skulle vara betydelsefulla.
- Metabolismen av melatonin medieras företrädesvis av CYP1A-enzym. Interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser till följd av deras effekt på CYP1A-enzym är därför möjliga.
- Försiktighet måste iaktas för patienter som behandlas med fluvoxamin, vilket ökar melatoninhalten (17-faldigt högre AUC och 12-faldigt högre  $C_{max}$  i serum) genom att hämma metabolismen av melatonin medelst levercytokrom P450-isoenzymerna CYP1A2 och CYP2C19. Kombinationen bör undvikas.
- Försiktighet måste iaktas för patienter som behandlas med 5- eller 8-metoxipsoralen (5- och 8-MOP), vilket ökar melatoninhalten genom att hämma metabolismen av melatonin.
- Försiktighet måste iaktas för patienter som behandlas med cimetidin, en CYP2D-hämmare, som ger höjda plasmamelatoninhalter genom att hämma metabolismen av melatonin.
- Cigarettrökning kan sänka melatoninhalten genom en induktion av CYP1A2.
- Försiktighet måste iaktas för patienter som behandlas med östrogener (t.ex. hormonella preventivmedel eller hormonell substitutionsbehandling), vilka ökar melatoninhalten genom att hämma metabolismen av melatonin med CYP1A1 och CYP1A2.
- CYP1A2-hämmare, som kinoloner, kan orsaka en ökad melatoninexponering.
- CYP1A2-inducerare, såsom karbamazepin och rifampicin, kan ge upphov till reducerade plasmakoncentrationer av melatonin.
- Det finns även omfattande data i litteraturen avseende effekten på den endogena melatonininsöndringen från adrenerga agonister/antagonister, opiatagonister/antagonister, antidepressiva läkemedel, prostaglandinhämmare, bensodiazepiner, tryptofan och alkohol.

Huruvida dessa aktiva substanser interfererar med melatonins dynamiska eller kinetiska effekter eller omvänt har ej studerats.

#### Farmakodynamiska interaktioner

- Alkohol bör ej intas tillsammans med Mecastrin, eftersom det försämrar Mecastrins effekt på sömnen.
- Mecastrin kan förstärka de sederande egenskaperna hos hypnotika av bensodiazepin- och icke-bensodiazepintyp, såsom zaleplon, zolpidem och zopiklon. I en klinisk studie förelåg klara evidens för en transitorisk farmakodynamisk interaktion mellan Mecastrin och zolpidem en timme efter den samtidigt doseringen. Samtidig administrering ledde till en ökad nedsättning av uppmärksamhet, minne och koordination jämfört med enbart zolpidem.
- Mecastrin har i studier administrerats samtidigt med tioridazin och imipramin, som är aktiva substanser som påverkar centrala nervsystemet. Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner iaktogs i någotdera fallet. Samtidig administrering av Mecastrin 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.

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

##### Graviditet

För melatonin saknas data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Med tanke på bristen på kliniska data rekommenderas ej användning på gravida kvinnor eller kvinnor som försöker bli gravida.

##### Amning

Endogent melatonin uppmättes i human bröstmjölk, och således utsöndras exogent melatonin sannolikt i bröstmjölk. Det föreligger data från djurmodeller, omfattande gnagare, får, nötboskap och primater, som tyder på överföring av melatonin från modern till fostret via placenta eller med mjölken. Därför rekommenderas ej att ammande kvinnor behandlas med melatonin.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Mecastrin har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Mecastrin kan ge upphov till dåsighet och produkten skall därför användas med försiktighet om det är sannolikt att dåsigheten kan vara förenad med en säkerhetsrisk.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier (där totalt 1 931 patienter fick melatonin och 1 642 patienter placebo) rapporterade 48,8 % av de patienter som fick melatonin någon biverkning jämfört med 37,8 % av dem som fick placebo. Om man jämför frekvensen av patienter som fick biverkningar per 100 patientveckor, var frekvensen högre för placebo än för melatonin (5,743 – placebo jämfört med 3,013 – melatonin). De vanligaste biverkningarna var huvudvärk, nasofaryngit, ryggsmärtor och artralgi, vilka enligt MedDRA-definitionen var vanliga i både melatonin- och placebogruppen.

##### Tabell över biverkningar

Nedanstående biverkningar rapporterades i de kliniska studierna och i spontana rapporter efter

marknadsintroduktion. I kliniska studier rapporterade totalt 9,5 % av patienterna som fick melatonin en biverkning, jämfört med 7,4 % av patienterna som fick placebo. Endast de biverkningar som rapporterades under kliniska studier och som förekom i minst samma frekvens som hos patienter på placebo har inkluderats nedan.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); Vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ); Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ); Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ); Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); Inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	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, stressymtom, desorientering, tidigt uppvaknande på morgonen, ökad libido, nedstämdhet, depression	
Centrala och perifera nervsystemet			Migrän, huvudvärk, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, yrsel, sommolens	Synkope, minnesnedsättning, uppmärksamhetsstörning, drömmande tillstånd, rastlösa bensyndrom, dålig sömnkvalitet, parestesi	
Ögon				Försämrad synskärpa, dimsyn, ökat tårflöde	
Öron och balansorgan				Lägesyrsel, yrsel	
Hjärtat				Angina pectoris, Palpitationer	

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodkärll			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 tarm ljud, flatulens, hypersalivation, halitos, bukobehag, magbesvär, gastrit	
Lever och gallvägar			Hyperbilirubinemi		
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 administreringsstället			Asteni, bröstsmärtor	Trötthet, smärtor, törst	
Undersökningar			Onormalt leverfunktionsprov, viktökning	Förhöjt leverenzym, onormala blodelektrolyter, onormala laboratorievärden	

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. 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

Flera fall av överdosering har rapporterats efter marknadsintroduktion. Somnolens var den oftast rapporterade biverkningen. De flesta av fallen var av lindrig till måttlig allvarlighetsgrad. Melatonin har administrerats i dygnsdoser på 5 mg i kliniska studier över 12 månader utan några signifikanta förändringar av rapporterade biverkningar.

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

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

## 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 involverat i kontroll av dygnsrytmen och anpassningen till ljus-mörkercykeln. Det är också förenat med en sövande effekt och en ökad benägenhet till sömn.

#### 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 sömnreglering.

#### Rational för användning

På grund av melatoninets roll i reglering av sömn och cirkadian rytm och den åldersrelaterade minskningen av den endogena melatoninproduktionen kan melatonin på ett effektivt sätt förbättra sömnkvaliteten, speciellt hos patienter över 55 år med primär insomni.

#### Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska prövningar där patienter som led av primär insomni erhöll melatonin 2 mg varje kväll under 3 veckor visades behandlingsvinster hos de behandlade patienterna jämfört med placebo vid sömnlätens (enligt mätning med objektiva och subjektiva mått) och i subjektiv sömnkvalitet och funktion dagtid (återhämtningssömn) utan någon nedsättning av vakenheten under dagen.

I en studie med polysomnografi (PSG) med en run-in-period på två veckor (enkelblind med placebobehandling), följd av en behandlingsperiod på tre veckor (dubbelblind, placebokontrollerad, parallellgruppsdesign) och en treveckors utsättningsperiod var sömnlätens (SL) förkortad med 9 minuter jämfört med placebo. Melatonin gav inga förändringar av sömnarkitekturen och ingen effekt på REM-sömnens duration. Det förekom inga förändringar av funktionsförmågan dagtid med melatonin 2 mg.



I en studie på öppenvårdspatienter med en tvåveckors run-in- och baseline-period med placebo, en randomiserad dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsbehandlingsperiod på tre veckor och en tvåveckors utsättningsperiod med placebo var frekvensen patienter som uppvisade en kliniskt signifikant förbättring i både sömnkvalitet och vakenhet på morgonen 47 % i melatonin-gruppen, jämfört med 27 % i placebogrupper. Dessutom var sömnkvaliteten och vakenheten på morgonen signifikant förbättrad med melatonin jämfört med placebo. Sömnvariablerna återgick successivt till baseline utan någon reboundeffekt, ökning av biverkningar eller ökning av utsättningssymptomen.

I en andra studie på öppenvårdspatienter med en tvåveckors run-in- och baseline-period med placebo och en randomiserad dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsbehandlingsperiod på tre veckor var frekvensen patienter som uppvisade en kliniskt signifikant förbättring i både sömnkvalitet och vakenhet på morgonen 26 % i melatonin-gruppen, jämfört med 15 % i placebogrupper. Melatonin förkortade patienternas rapporterade sömnlattens med 24,3 minuter jämfört med 12,9 minuter med placebo. Dessutom var patienternas egenrapporterade sömnkvalitet, antal uppvaknanden och vakenhet på morgonen signifikant förbättrad med melatonin jämfört med placebo. Livskvaliteten förbättrades signifikant med melatonin 2 mg jämfört med placebo.

Ytterligare en randomiserad klinisk studie (n=600) jämförde effekterna av melatonin och placebo i upp till sex månader. Patienterna randomiserades på nytt vid 3 veckor. Studien visade förbättringar av sömnlattens, sömnkvalitet och vakenhet på morgonen, utan några utsättningssymtom eller rebound-insomni. Studien visade att den behandlingstvinst som observerades efter 3 veckor kvarstod i upp till 3 månader, men saknades vid den primära analysen vid 6 månader. Vid 3 månader observerades omkring 10 % extra responders i melatonin-gruppen.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Absorptionen av peroralt intaget melatonin är fullständig hos vuxna och kan sjunka med upp till 50 % hos äldre. Kinetiken för melatonin är linjär inom området 2–8 mg.

Biotillgängligheten är i storleksordningen 15 %. Det finns en avsevärd förstapassageeffekt, med en uppskattad förstapassagemetabolism på 85 %.  $T_{max}$  infaller efter 3 timmar i icke fastande tillstånd. Hastigheten för melatoninabsorptionen och  $C_{max}$  efter peroral administrering av melatonin 2 mg påverkas av föda. Närvaro av föda fördröjde absorptionen av melatonin vilket ledde till en senarelagd ( $T_{max}=3,0$  h gentemot  $T_{max}=0,75$  h) och en lägre maximal plasmakoncentration efter måltid ( $C_{max}=1\ 020$  pg/ml gentemot  $C_{max}=1\ 176$  pg/ml).

### Distribution

Plasmaproteinbindningen av melatonin *in vitro* är cirka 60 %. Melatonin binds främst till albumin, surt alfa 1-glykoprotein och högdensitetslipoprotein.

### Metabolism

Experimentella data tyder på att isoenzymerna CYP1A1, CYP1A2 och möjligen CYP2C19 i cytochrom P450-systemet är involverade i metabolismen av melatonin. Den huvudsakliga metaboliten är 6-sulfatoxymelatonin (6-S-MT), vilken är inaktiv. Biotransformationen sker i levern. Utsöndringen av metaboliten fullbordas inom 12 timmar från intaget.

### Eliminering

Den terminala halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) är 3,5–4 timmar. Elimineringen sker genom renal utsöndring av metaboliterna, 89 % som sulfaterade och glukoroniderade konjugat av 6-hydroxymelatonin och 2 % som melatonin (oförändrad aktiv substans).

### Kön

Man ser ett 3–4 gånger högre  $C_{\max}$  hos kvinnor än hos män. Man har även iakttagit en femfaldig variation i  $C_{\max}$  mellan olika personer av samma kön. Inga farmakodynamiska skillnader mellan män och kvinnor påvisades dock, trots skillnaderna i blodnivåer.

### Särskilda patientgrupper

#### *Äldre*

Det är känt att melatoninmetabolismen sjunker med åldern. Över ett intervall av doser har det rapporterats högre AUC och  $C_{\max}$  hos äldre patienter jämfört med yngre patienter, vilket återspeglar den lägre melatoninmetabolismen hos äldre.  $C_{\max}$ -värden runt 500 pg/ml för vuxna (18–45) gentemot 1 200 pg/ml för äldre (55–69); AUC-värden runt 3 000 pg\*h/ml för vuxna gentemot 5 000 pg\*h/ml för äldre.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Data från tillverkaren tyder på att det inte sker någon ackumulering av melatonin efter upprepad dosering. Denna observation överensstämmer med den korta halveringstiden för melatonin hos människa.

De värden som uppmättes i blodet hos patienter kl. 23:00 (2 timmar efter administrering) efter 1 respektive 3 veckors daglig administrering var  $411,4 \pm 56,5$  respektive  $432,00 \pm 83,2$  pg/ml, vilket liknar de värden man finner hos friska frivilliga efter en enstaka dos av melatonin 2 mg.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Melatoninmetabolismen sker främst i levern, och nedsatt leverfunktion leder därför till högre endogena melatoninhalter.

Melatoninhalterna i plasma hos patienter med cirros var avsevärt högre under timmarna med dagsljus. Patienterna hade även en signifikant nedsatt total utsöndring av 6-sulfatoximelatonin jämfört med kontrollpersoner.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

I karcinogenicitetsstudien på råttor observerades inga effekter av betydelse för människa.

I de reproduktionstoxikologiska studierna ledde peroral administrering av melatonin till dräktiga honor av möss, råttor eller kaniner ej till några effekter på avkomman, med avseende på fosteröverlevnad, anomalier i skelett och viscera, könsfördelning, födelsevikt och senare fysisk, funktionell och sexuell utveckling. En liten effekt på postnatal tillväxt och överlevnad sågs hos råttor, men endast vid mycket höga doser, motsvarande ungefär 2 000 mg/dag till människor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat  
Kalciumvätefosfatdihydrat  
Ammoniometakrylatsampolymer  
Talk  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tabletterna är förpackade i opaka blister av PVC/PVDC eller aluminium/aluminium blister. Förpackningen består av 7, 10, 20, 21, 24, 30, 36 eller 100 tabletter. Blisterkartorna är sedan förpackade i kartonger.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Orifarm Generics A/S  
Energivej 15  
DK-5260 Odense S  
Danmark  
info@orifarm.com

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

35426

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

Datum för det första godkännandet: 25.03.2019

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

23.07.2019