

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Melatonin Orion 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.

Valkoinen, kalvopäällysteinen, kaksoiskupera tabletti, jonka halkaisija on 7,5 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Melatonin Orion on tarkoitettu aikuisten aikaerorasiuksen (jet lag) lyhytaikaiseen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Yksi 3 mg:n tabletti saavuttaessa kohteeseen paikalliseen nukkumaanmenoaikaan enintään 4 peräkkäisenä päivänä, aina samaan aikaan.

Pediatriset potilaat

Melatonin Orion -valmistetta ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille. Melatonin Orion -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Iäkkäät

Koska eksogeenisen (välittömästi vapautuvan) melatoniinin farmakokinetiikka on nuorilla aikuisilla ja iäkkäillä yleensä toisiinsa verrattavaa, iäkkäille henkilöille ei ole erityisiä annostussuosituksia (ks. kohta 5.2). Iäkkäillä henkilöillä saattaa olla munuaisten vajaatoimintaa, jolloin annostelussa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta Munuaisten vajaatoiminta).

Munuaisten vajaatoiminta

Melatonin Orion -valmisteen käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville on vain vähän kokemusta. Varovaisuutta on noudatettava, jos melatoniinia käyttävällä potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Melatonin Orion -valmistetta ei suositella vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Melatonin Orion -valmisteen käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville ei ole kokemusta. Vähäiset tiedot viittaavat siihen, että melatoniinin puhdistuma plasmasta on merkittävästi pienentynyt maksakirroosia sairastavilla. Melatonin Orion -valmistetta ei suositella maksan vajaatoimintaa sairastaville (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Suun kautta. Tabletit on nieltävä kokonaisina.

Melatonin Orion -valmiste voidaan ottaa joko ruokailun yhteydessä tai ilman. On kuitenkin huomioitava, että ruoka hidastaa melatoniinin imeytymistä niin, että plasman huippupitoisuudet saavutetaan myöhemmin ja ne ovat matalammat.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Melatoniinin ottamisen ajankohta on olennainen toivotun tehon saavuttamiseksi.

Uneliaisuus

Melatoniini saattaa aiheuttaa uneliaisuutta. Sen käytössä on siis oltava varovainen, jos uneliaisuuden vaikutuksiin liittyy todennäköinen riski potilaan turvallisuudelle.

Autoimmuunisairaudet

Kliinisiä tietoja melatoniinin käytöstä autoimmuunisairauksia sairastaville ei ole. Siksi melatoniinia ei suositella, jos potilaalla on jokin autoimmuunisairaus.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Saataavilla 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).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

- Melatoniinin on havaittu indusoivan CYP3A-entsyymien toimintaa hoitopitoisuuksia suuremmilla pitoisuuksilla *in vitro*. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Mahdollinen induktio saattaa pienentää muiden samanaikaisesti annettavien CYP3A-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa.
- Melatoniini ei indusoi CYP1A-entsyymejä hoitopitoisuuksia suuremmilla pitoisuuksilla *in vitro*. Siksi melatoniinin vaikutus CYP1A-entsyymeihin ei todennäköisesti aiheuta merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden vaikuttavien aineiden kanssa.
- Melatoniinin metabolia on pääosin CYP1A-välitteistä. Siksi CYP1A-entsyymitoimintaan vaikuttavilla muilla vaikuttavilla aineilla saattaa olla yhteisvaikutuksia melatoniinin kanssa.

- Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas saa fluvoksamiinihoitoa, koska fluvoksamiini estää melatoniinin metaboloitumista CYP1A2- ja CYP2C19-isoentsyymien välityksellä, jolloin melatoniinipitoisuus suurenee (AUC suurenee 17-kertaiseksi ja seerumin C_{max} 12-kertaiseksi). Tätä yhdistelmää on vältettävä.
- Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää 5- tai 8-metoksiporsaleenia (5- tai 8-MOP), sillä nämä aineet estävät melatoniinin metaboliaa, jolloin melatoniinipitoisuus suurenee.
- Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää simetidiiniä, koska simetidiini estää CYP1A-entsyymejä ja siten melatoniinin metaboliaa, jolloin plasman melatoniinipitoisuus suurenee.
- Tupakointi indusoi CYP1A2-entsyymiä ja saattaa siten pienentää melatoniinipitoisuutta.
- Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää estrogeeniä (esim. ehkäisyvalmisteena tai hormonikorvaushoitona), koska estrogeenit estävät melatoniinin metaboloitumista CYP1A1:n ja CYP1A2:n välityksellä, jolloin melatoniinipitoisuus suurenee.
- CYP1A2:n estäjät (kuten kinolonit) saattavat suurentaa systeemistä melatoniinipitoisuutta.
- CYP1A2:n indusorit (kuten karbamatsepiini ja rifampisiini) saattavat pienentää plasman melatoniinipitoisuutta.
- Adrenergisten agonistien/antagonistien, opiaattiagonistien/-antagonistien, masennuslääkkeiden, prostaglandiinin estäjien, bentsodiatsepiinien, tryptofaanin ja alkoholin vaikutuksesta endogeeniseen melatoniinieritykseen on julkaistu runsaasti tietoa.
- Melatoniinin ja varfariinin yhteiskäyttö voi johtaa antikoagulaation voimistumiseen, joten yhteiskäytössä INR-seuranta on suositeltavaa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

- Melatoniinivalmisteiden käytön aikana on vältettävä alkoholia, koska alkoholi heikentää melatoniinin vaikutusta uneen.
- Melatoniini saattaa voimistaa bentsodiatsepiinien ja muiden kuin bentsodiatsepiineihin kuuluvien unilääkkeiden (esim. tsaleplonin, tsolpideemin ja tsopiklonin) sedatiivista vaikutusta. Eräässä kliinisessä tutkimuksessa osoitettiin selvästi hetkellinen farmakodynaaminen yhteisvaikutus melatoniinin ja tsolpideemin välillä yhden tunnin kuluttua samanaikaisesta annosta. Samanaikainen anto heikensi tarkkaavuutta, muistia ja koordinaatiokykyä enemmän kuin pelkkä tsolpideemi.
- Joissakin tutkimuksissa melatoniinia on annettu yhdessä keskushermostoon vaikuttavien tiordatsiinin ja imipramiinin kanssa. Yhdessäkään tutkimuksessa ei todettu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Samanaikainen käyttö melatoniinin kanssa lisäsi kuitenkin potilaiden rauhallisuuden tunnetta ja vaikeutti tehtävien suorittamista enemmän kuin pelkkä imipramiini. Samanaikainen käyttö voimisti myös pyöräytyksen tunnetta enemmän kuin pelkkä tiordatsiini.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Melatoniinin raskauden aikaisesta käytöstä saatavilla olevat kliiniset tiedot eivät ole riittäviä. Eläintutkimuksissa ei ole osoitettu raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen kohdistuvia suoria tai välillisiä haitallisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Kliinisten tietojen puuttuessa melatoniinia ei suositella raskaana oleville eikä raskautta suunnitteleville naisille.

Imetys

Endogeenistä melatoniinia todettiin ihmisen rintamaidossa; eksogeeninen melatoniini siis odotettavasti siirtyy rintamaitoon. Jyrsijöillä, lampailla, nautaeläimillä ja kädellisillä tehdyistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella melatoniini saattaa siirtyä emosta sikiöön istukan kautta tai erittyä rintamaitoon. Siksi imetystä ei suositella melatoniinihoitoa saavalle potilaille.

Hedelmällisyys

Eksogeenisen melatoniinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Melatoninilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Melatonin Orion -valmisteen ottaminen saattaa heikentää tarkkaavuutta tunneiksi; siksi melatoniinivalmisteen käyttöä ennen auton ajamista tai koneiden käyttämistä ei suositella.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuusprofiilista

Haittavaikutukset, joita on raportoitu melatoniinia koskeneissa aika-erorasisitutkimuksissa, ovat tyypillisesti lieviä ja usein vaikeita erottaa aikaerorasisituksen oireista. Ajoittaista päänsärkyä, heitehuimausta, pahoinvointia ja ohimenevää uneliaisuutta on raportoitu; nämä samat haittavaikutukset on tyypillisesti yhdistetty melatoniinin lyhytaikaiskäyttöön katsauksissa, jotka koskevat melatoniinin turvallisuutta ihmiselle.

Alla olevassa taulukossa on esitetty melatoniinivalmisteille kliinisissä tutkimuksissa ja spontaaniraporteissa ilmoitettuja haittavaikutuksia.

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)

| Elinjärjestelmän luokka | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Tuntematon |
|--------------------------------|----------------------|----------------|---|--|-------------------|
| Infektiot | | | | Vyöruusu | |
| Veri ja imukudos | | | | Leukopenia, trombosytopenia | |
| Immuunijärjestelmä | | | | | Yliherkkyysoireet |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | | | Hypertriglyseridemia, hypokalsemia, hyponatremia | |
| Psyykkiset häiriöt | | | Ärtyisyys, hermostuneisuus, levottomuus, unettomuus, poikkeavat unet, painajaiset, ahdistuneisuus | Mielialan muutokset, aggressiivinen käytös, agitaatio, itku, stressioireet, desorientaatio, aamunvarhaisella herääminen, sukupuolivietin voimistuminen, alakuloisuus, masennus | |
| Hermosto | | | Migreeni, päänsärky, letargia, psykomotorinen | Pyörtyminen, muistihäiriöt, tarkkaavuushäiriö, unenomainen tila, | |

| | | | | | |
|---|--|--|--|---|---|
| | | | yliaktiivisuus, heitehuimaus, uneliaisuus | levottomat jalat -oireyhtymä, unenlaadun heikkeneminen, parestesia | |
| Silmät | | | | Näöntarkkuuden heikkeneminen, näön hämärtyminen, kyynelnesteen erityksen lisääntyminen | |
| Kuulo ja tasapainoelin | | | | Asentohuimaus, kiertohuimaus | |
| Sydän | | | | Rasitusrintakipu, sydämentykytys | |
| Verisuonisto | | | Kohonnut verenpaine | Kuumat aallot | |
| Ruoansulatus- elimistö | | | Vatsakipu, ylävatsakipu, dyspepsia, suun haavaumat, suun kuivuminen, pahoinvointi | Ruokatorven refluksitauti, ruoansulatuskanavan häiriöt, suun limakalvon rakkulointi, kielen haavaumat, ruoansulatuskanavan vaivat, oksentelu, poikkeavat suoliäänet, ilmavaivat, runsas syljeneritys, pahanhajuinen hengitys, epämiellyttävä tunne vatsan alueella, mahan häiriöt, mahatulehdus | |
| Maksa ja sappi | | | Hyperbilirubinemi a | | |
| Iho ja ihonalainen kudos | | | Ihotulehdus, yöhikoilu, kutina, ihottuma, yleistynyt kutina, ihon kuivuminen | Ekseema, punoitus, käsien ihotulehdus, psoriaasi, yleistynyt ihottuma, kutiava ihottuma, kynsien häiriöt | Angioedeema, kielen turvotus, suun limakalvojen turvotus |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | Raajakipu | Niveltulehdus, lihasspasmit, niskakipu, yölliset lihaskouristukset | |
| Munuaiset ja virtsatiet | | | Glukosuria, proteinuria | Polyuria, hematuria, nykturia | |
| Sukupuolielimet ja rinnat | | | Vaihdevuosi- oireet | Priapismi, eturauhastulehdus | Galaktorrea |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | | Voimattomuus, rintakipu | Uupumus, kipu, jano | |
| Tutkimukset | | | Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet, | Maksaentsyymiarvojen suureneminen, veren elektrolyyttiarvojen | |

| | | | | | |
|--|--|--|-------------|---|--|
| | | | painonnousu | poikkeavuudet, laboratorioarvojen poikkeavuudet | |
|--|--|--|-------------|---|--|

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyötyhaittasapainon 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:n vuorokausi-annoksia 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: unilääkkeet, melatoniinireseptoriagonistit, melatoniini, ATC-koodi: N05CH01

Melatoniini on elimistön oma, käpylisäkkeen tuottama hormoni, joka muistuttaa rakenteeltaan serotoniinia. Normaaliolosuhteissa melatoniinin erityis lisääntyy pian pimeyden laskeuduttua, saavuttaa huippunsa kello 02–04 ja vähenee yön jälkipuoliskolla. Melatoniini liittyy vuorokausirytmien säätelyyn ja valo-pimeäsykliin sopeutumiseen. Sillä on myös unettava ja unta edistävä vaikutus.

Useat kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että melatoniini laskee lumeeseen verrattuna subjektiivisia arvioita aikaerorasituksen voimakkuudesta itään ja länteen suuntautuneiden lentojen jälkeen.

Vaikutusmekanismi

Melatoniini vaikuttaa MT1-, MT2- ja MT3-reseptoreihin. Tämän on arveltu olevan yhteydessä melatoniinin unta edistäviin ominaisuuksiin, sillä kyseiset reseptorit (lähinnä MT1 ja MT2) osallistuvat vuorokausirytmien ja unen säätelyyn.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu melatoniini imeytyy lähes täydellisesti. Biologinen hyötyosuus on arviolta noin 15 %, sillä ensikierron metabolia on noin 85 %. Seerumin T_{max} saavutetaan noin 50 minuutin kuluttua (normaali vaihteluväli: 20–90 min). Ruoka hidastaa melatoniinin imeytymistä niin, että plasman huippupitoisuudet saavutetaan myöhemmin ja ne ovat matalammat.

Jakautuminen

Melatoniinista noin 60 % sitoutuu proteiineihin. Melatoniini jakautuu laajasti elimistöön ja läpäisee veri-aivoesteen nopeasti.

Biotransformaatio

Melatoniini metaboloituu pääosin maksassa. Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että melatoniinin metaboliasta vastaavat ensisijaisesti sytokromi P450-järjestelmän isoentsyymit CYP1A1, CYP1A2 ja mahdollisesti CYP2C19. Melatoniini metaboloituu 6-sulfatoksimelatoniiniksi ja N-asetyyliiserotoniiniksi, jotka läpikäyvät sulfataation tai glukuronidaation ennen erittymistään. Melatoniinin päämetaboliitti, 6-sulfatoksimelatoniini, muodostuu maksassa ja on inaktiivinen.

Eliminaatio

Melatoniinin metaboliitit erittyvät pääosin virtsaan: noin 90 % 6-hydroksimelatoniinin sulfaatti- ja glukuronidikonjugaatteina ja alle 2 % muuttumattomana melatoniinina. Eliminaation puoliintumisaika ($T_{1/2}$) plasmassa on tyypillisesti noin 45 minuuttia.

Edellä mainituissa parametreissa esiintyy suurta yksilöiden välistä vaihtelua.

Lineaarisuus

Melatoniinin kinetiikka on lineaarinen 2–8 mg annosvälillä

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

Koska melatoniini erittyy ensisijaisesti metaboliitteina virtsaan, melatoniinin metaboliittien pitoisuudet seerumissa/plasmassa saattavat suurentua potilailla, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta. Julkaistut tiedot viittaavat siihen, ettei toistuvasti annettu melatoniini kerry säännöllisesti hemodialyysihoitoa saavien potilaiden elimistöön.

Maksan vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, kerta-annon ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, mutageenisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Muissa kuin kliinisissä tutkimuksissa havaittiin vaikutuksia vain altistuksilla, joiden katsottiin ylittävän suurimman ihmiselle koituvan altistuksen riittävästi. Havaintojen merkitys valmisteen kliinisen käytön kannalta on siis vähäinen.

Rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa ei todettu mitään ihmisen kannalta mahdollisesti merkityksellisiä vaikutuksia. Lisääntymistoksisuustutkimuksissa melatoniinin anto suun kautta tiineille

hiirille, rotille ja kaniineille ei vaikuttanut haitallisesti jälkeläisiin (mittareina sikiöiden elinkykyisyys, luusto- ja sisäelinpoikkeavuudet, sukupuolten lukusuhteet, syntymäpaino ja myöhempi fyysinen, toiminnallinen ja sukupuolinen kehitys). Vasta hyvin suurilla annoksilla (jotka vastasivat noin 2 000 mg:n vuorokausiannosta ihmiselle) todettiin vähäinen vaikutus rotan syntymän jälkeiseen kasvuun ja elinkykyisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Selluloosa, mikrokiteinen

Maltodekstriini

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Magnesiumstearaatti

Kroskarmelloosinatrium

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Pitä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

PVC/PVdC-alumiiniläpipainopakkaukset, joissa on 10, 30, 50 tai 60 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

33648

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.10.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.4.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Melatonin Orion 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. LÄKEMEDELFORM

Tablett, filmdragerad.

Vit, filmdragerad, bikonvex tablett med en diameter på 7,5 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Melatonin Orion är avsett för kortvarig behandling av jetlag hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

En 3 mg tablett tas vid ankomst till resmålet vid läggdags lokal tid. Dosen tas under högst 4 på varandra följande dagar, alltid vid samma tidpunkt.

Pediatrik population

Melatonin Orion är inte avsett för barn eller ungdomar under 18 år. Säkerhet och effekt för Melatonin Orion för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Äldre

Eftersom farmakokinetiken för exogent melatonin (med omedelbar frisättning) oftast är liknande hos unga vuxna och äldre finns det inga särskilda doseringsrekommendationer för äldre (se avsnitt 5.2). Njurfunktionen kan vara nedsatt hos äldre personer och i sådana fall ska försiktighet iakttas vid dosering (se avsnitt Nedsatt njurfunktion).

Nedsatt njurfunktion

Erfarenhet från användning av Melatonin Orion hos patienter med nedsatt njurfunktion är begränsad. Försiktighet ska iakttas om melatonin ges till en patient med nedsatt njurfunktion. Melatonin Orion rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Erfarenhet från användning av Melatonin Orion hos patienter med nedsatt leverfunktion saknas. Begränsade data tyder på att plasmaclearance för melatonin är avsevärt lägre hos patienter med

levercirros. Melatonin Orion rekommenderas inte till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringsätt

För oral användning. Tabletterna ska sväljas hela.

Melatonin Orion kan tas med eller utan mat. Man bör dock beakta att intag av föda fördröjer melatoninabsorptionen, vilket leder till fördröjda och lägre maximala koncentrationer i plasma.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

För att uppnå önskad effekt är det viktigt att melatonin tas vid rätt tidpunkt.

Somnolens

Melatonin kan orsaka somnolens. Läkemedlet ska därför användas med försiktighet om somnolens kan medföra en risk för patientens säkerhet.

Autoimmuna sjukdomar

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

Nedsatt lever- och njurfunktion

Det finns endast begränsad information om säkerhet och effekt för melatonin hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Melatoninpreparat rekommenderas inte till patienter med nedsatt leverfunktion eller svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Farmakokinetiska interaktioner

- Melatonin har observerats inducera CYP3A-enzymen *in vitro* vid supratherapeutiska koncentrationer. Den kliniska relevansen av detta fynd är inte känd. Om induktion uppträder kan detta orsaka minskade plasmakoncentrationer av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras via CYP3A-enzymen.
- Melatonin inducerar inte CYP1A-enzymen *in vitro* vid supratherapeutiska koncentrationer. Det är därför osannolikt att melatonins effekt på CYP1A-enzymen skulle leda till några betydelsefulla interaktioner med andra aktiva substanser.
- Metabolismen av melatonin förmedlas huvudsakligen av CYP1A. Interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser med effekt på CYP1A-enzymen är därför möjliga.
- Försiktighet ska iakttas hos patienter som behandlas med fluvoxamin, eftersom fluvoxamin hämmar metabolismen av melatonin via isoenzymerna CYP1A2 och CYP2C19, vilket ökar melatoninkoncentrationerna (17-faldigt högre AUC och 12-faldigt högre C_{max} i serum). Kombinationen ska undvikas.

- Försiktighet ska iakttas hos patienter som behandlas med 5- eller 8-metoxipsoralen (5- eller 8-MOP), eftersom dessa substanser ökar melatoninkoncentrationerna genom att hämma metabolismen av melatonin.
- Försiktighet ska iakttas hos patienter som behandlas med cimetidin, en CYP1A-hämmare, som ger förhöjda melatoninkoncentrationer i plasma genom att hämma metabolismen av melatonin.
- Rökning kan minska melatoninkoncentrationen genom induktion av CYP1A2-enzym.
- Försiktighet ska iakttas hos patienter som behandlas med östrogener (t.ex. preventivmedel eller hormonell substitutionsbehandling), vilka ökar melatoninkoncentrationerna genom att hämma metabolismen av melatonin via CYP1A1 och CYP1A2.
- CYP1A2-hämmare (såsom kinoloner) kan öka den systemiska melatoninkoncentrationen.
- CYP1A2-inducerare (såsom karbamazepin och rifampicin) kan minska koncentrationen av melatonin i plasma.
- Det finns omfattande publicerad information avseende effekten av adrenerga agonister/antagonister, opiatagonister/-antagonister, antidepressiva läkemedel, prostaglandinhämmare, bensodiazepiner, tryptofan och alkohol på den endogena melatoninutsöndringen.
- Vid samtidig användning av melatonin och warfarin rekommenderas övervakning av INR på grund av risk för ökad antikoagulatv effekt vid samtidig användning.

Farmakodynamiska interaktioner

- Alkohol ska undvikas under behandling med melatoninpreparat, eftersom alkohol försämrar melatoninets effekt på sömnen.
- Melatonin kan förstärka den sederande effekten av bensodiazepiner och sömnmedel av icke-bensodiazepintyp, såsom zaleplon, zolpidem och zopiklon. I en klinisk studie förelåg klara evidens för en kortvarig 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.
- I vissa studier har melatonin administrerats samtidigt med tioridazin och imipramin, som påverkar det centrala nervsystemet. Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner iakttogs i någon av studierna. Samtidig administrering av melatonin ledde dock till en ökad känsla av lugn och ökade svårigheter att utföra uppgifter jämfört med enbart imipramin. Samtidig användning ledde också till en ökad känsla av yrsel jämfört med enbart tioridazin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns otillräcklig information gällande användning av melatonin under graviditet. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Vid avsaknad av kliniska data rekommenderas melatonin inte till gravida kvinnor eller kvinnor som planerar graviditet.

Amning

Endogent melatonin uppmättes i human bröstmjölk, och således utsöndras exogent melatonin sannolikt i bröstmjölk. Data från studier på gnagare, får, nötboskap och primater tyder på att melatonin kan överföras från modern till fostret via placenta eller utsöndras i bröstmjölk. Därför rekommenderas amning inte hos patienter som behandlas med melatonin.

Fertilitet

Det saknas kliniska data om effekten av exogent melatonin på fertilitet 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. Uppmärksamheten kan vara försämrad under flera timmar efter intag av Melatonin Orion och användning av melatonin före bilkörning eller användning av maskiner rekommenderas därför inte.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningarna som rapporterades i studier avseende melatonin vid jetlag var vanligtvis lindriga och ofta svåra att skilja från symtom orsakade av jetlag. Tillfällig huvudvärk, yrsel, illamående och övergående somnolens har rapporterats. Dessa biverkningar har ofta kopplats till kortvarig användning av melatonin i översikter som gällt säkerhet av melatonin hos människor.

I tabellen nedan presenteras biverkningar som rapporterats för melatoninpreparat i kliniska studier och i spontana rapporter.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

| Organsystem | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Ingen känd frekvens |
|------------------------------------|----------------|---------|---|---|-------------------------|
| Infektioner och infestationer | | | | Bältros | |
| Blodet och lymfsystemet | | | | Leukopeni, trombocytopeni | |
| Immunsystemet | | | | | Överkänslighetsreaktion |
| Metabolism och nutrition | | | | Hypertriglyceridemi, hypokalcemi, hyponatremi | |
| Psykiska störningar | | | Irritabilitet, nervositet, rastlöshet, sömnlöshet, onormala drömmar, mardrömmar, ångest | Förändrad sinnesstämning, aggressivt beteende, agitation, gråt, stressymtom, desorientering, tidigt uppvaknande på morgonen, ökad libido, nedstämdhet, depression | |
| Centrala och perifera nervsystemet | | | Migrän, huvudvärk, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, svindel, somnolens | Svimning, minnesstörningar, uppmärksamhetsstörning, drömmande tillstånd, rastlösa ben-syndrom, försämrad sömnkvalitet, parestesi | |

| | | | | | |
|---|--|--|---|--|--|
| Ögon | | | | Försämrad synskärpa, dimsyn, ökat tårflöde | |
| Öron och balansorgan | | | | Lägesyrsel, rotatorisk yrsel | |
| Hjärtat | | | | Kärklamp, hjärtklappning | |
| Blodkärl | | | Högt blodtryck | Blodvallningar | |
| Magtarmkanalen | | | Buksmärta, smärta i övre delen av buken, dyspepsi, sår i munnen, muntorrhet, illamående | Esofagal refluxsjukdom, magtarmstörningar, blåsor i munslemhinnan, sår på tungan, besvär i magtarmkanalen, kräkningar, avvikande tarm ljud, gasbesvär, ökad salivutsöndring, dålig andedräkt, obehag i bukområdet, magstörningar, inflammation i magen | |
| Lever och gallvägar | | | Hyperbilirubinemi | | |
| Hud och subkutan vävnad | | | Hudinflammation, nattliga svettningar, klåda, utslag, generell klåda, torr hud | Eksem, rodnad, hudinflammation på händerna, psoriasis, generella utslag, kliande utslag, nagelrubbningar | Angioödem, svullnad i tungan, svullnad i munslemhinnan |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | | | Smärtor i extremiteterna | Ledinflammation, muskelspasmer, nacksmärta, nattliga muskelkramper | |
| Njurar och urinvägar | | | Glukosuri, proteinuri | Polyuri, hematuri, nokturi | |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | | | Klimakteriesymtom | Priapism, inflammation i prostata | Galaktorré |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | | | Kraftlöshet, bröstsmärta | Utmattnings, smärta, törst | |
| Undersökningar | | | Avvikande leverfunktionstester, viktökning | Förhöjda leverenzymvärden, avvikande blodelektrolyter, avvikande laboratorievärden | |

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret

4.9 Överdoser

Det finns publicerade rapporter om administrering av dygnsdoser på upp till 300 mg melatonin utan några kliniskt signifikanta biverkningar.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Melatonin är ett endogent hormon som produceras av epifysen och som är strukturellt besläktat med serotonin. Vid normala förhållanden ökar melatoninutsöndringen strax efter mörkrets inbrott, når sin topp klockan 02–04 och avtar under den senare halvan av natten. Melatonin är involverat i kontroll av dygnsrytmen och anpassningen till ljus-mörkercykeln. Det har också en sövande och sömnbefrämjande effekt.

Ett flertal kliniska studier har visat att melatonin minskar svårighetsgraden av jetlag (enligt subjektiv bedömning) jämfört med placebo efter flygningar österut och västerut.

Verkningsmekanism

Melatonin påverkar MT1-, MT2- och MT3-receptorer. Detta tros bidra till melatonins sömnbefrämjande egenskaper, eftersom dessa receptorer (främst MT1 och MT2) deltar i regleringen av dygnsrytm och sömn.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Melatonin absorberas nästan fullständigt vid oral användning. Biotillgängligheten beräknas vara cirka 15 %, eftersom förstapassagemetabolismen är cirka 85 %. T_{max} i serum uppnås efter cirka 50 minuter (normalt variationsintervall 20–90 min). Intag av föda fördröjer melatoninabsorptionen, vilket leder till fördröjda och lägre maximala koncentrationer i plasma.

Distribution

Cirka 60 % av melatonin binds till proteiner. Melatonin distribueras i stor utsträckning i kroppen och passerar snabbt blod-hjärnbarriären.

Metabolism

Melatonin metaboliseras främst i levern. Experimentella data tyder på att framför allt isoenzymerna CYP1A1, CYP1A2 och möjligen CYP2C19 i cytokrom P450-systemet är involverade i metabolismen av melatonin. Melatonin metaboliseras till 6-sulfatoximelatonin och N-acetylserotonin vilka genomgår sulfatering eller glukuronidering före utsöndring. Den huvudsakliga metaboliten av melatonin, 6-sulfatoximelatonin, bildas i levern och är inaktiv.

Eliminering

Metaboliterna av melatonin utsöndras främst i urinen: cirka 90 % som sulfat- och glukuronidkonjugat av 6- hydroxymelatonin och mindre än 2 % som oförändrat melatonin. Halveringstiden för eliminering i plasma ($T_{1/2}$) är vanligtvis cirka 45 minuter.

Det förekommer stor interindividuell variation i ovan nämnda parametrar.

Linjäritet

Kinetiken för melatonin är linjär inom dosintervallet 2–8 mg.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Hos äldre personer ses lägre koncentrationer av endogent melatonin i plasma nattetid jämfört med unga vuxna. Information om T_{max} och C_{max} i plasma/serum, halveringstid för eliminering ($T_{1/2}$) och AUC efter intag av melatonin med omedelbar frisättning tyder allmänt taget inte på några signifikanta skillnader mellan unga vuxna och äldre personer; variationsintervallet (dvs. den interindividuela variationen) för respektive parameter (särskilt T_{max} och AUC) tycks dock vara större hos äldre.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom melatonin främst utsöndras som metaboliter i urinen kan koncentrationen av metaboliter i serum/plasma öka hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion. Publicerade data tyder på att det inte sker någon ansamling av melatonin i kroppen vid upprepad administrering till patienter som får regelbunden hemodialysbehandling.

Nedsatt leverfunktion

Begränsade data tyder på att koncentrationen av endogent melatonin i serum/plasma är avsevärt högre under dagtid hos patienter med cirros, troligen till följd av minskat clearance för melatonin: i en studie uppvisade patienter med cirros tvåfaldig $T_{1/2}$ jämfört med kontrollpersoner. Eftersom melatonin främst metaboliseras i levern resulterar nedsatt leverfunktion sannolikt i ökad exponering för exogent melatonin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid enkeldos och upprepad dosering, mutagenicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I icke-kliniska studier sågs effekter endast vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa observationer har därför ringa klinisk relevans.

I en karcinogenicitetsstudie på råttor observerades inga effekter av betydelse för människa. I reproduktionstoxikologiska studier ledde peroral administrering av melatonin till dräktiga möss, råttor och kaniner inte till några skadliga effekter på avkomman (med avseende på livsduglighet hos fostren, avvikelser i skelett och inre organ, könsfördelning, födelsevikt och senare fysisk, funktionell och sexuell utveckling). En liten effekt på postnatal tillväxt och livsduglighet sågs hos råttor, men endast vid mycket höga doser (motsvarande ungefär 2 000 mg/dygn till människor).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin
Maltodextrin

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat
Kroskarmellosnatrium

Filmdragering:
Hypromellos

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVdC-aluminium-blisterförpackningar som innehåller 10, 30, 50 eller 60 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33648

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18.10.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.4.2020