

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mellozzan 0,5 mg tabletit
Mellozzan 1 mg tabletit
Mellozzan 2 mg tabletit
Mellozzan 3 mg tabletit
Mellozzan 4 mg tabletit
Mellozzan 5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg tai 5 mg melatoniinia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Kaikki vahvuudet: Valkoinen tai kellertävä, pyöreä, kaksoikupera tabletti.
Mellozzan 0,5 mg: toisella puolella merkintä "0", tabletin halkaisija 7,5 mm
Mellozzan 1 mg: toisella puolella merkintä "1", tabletin halkaisija 9,5 mm
Mellozzan 2 mg: toisella puolella merkintä "2", tabletin halkaisija 7,0 mm
Mellozzan 3 mg: toisella puolella merkintä "3", tabletin halkaisija 8,0 mm
Mellozzan 4 mg: toisella puolella merkintä "4", tabletin halkaisija 9,0 mm
Mellozzan 5 mg: toisella puolella merkintä "5", tabletin halkaisija 10,0 mm

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Mellozzan on tarkoitettu:

- aikaerorasituksen lyhytaikaishoitoon aikuisille
- unettomuuden hoitoon 6–17-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on ADHD, kun unihygieniatoimenpiteet eivät ole riittäneet.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikaerorasitus aikuisilla

Suosittelun annos on 0,5–5 mg enintään 5 vuorokauden ajan. Suurin vuorokausiannos on 5 mg kerran päivässä. Valmistetta otetaan mahdollisimman lyhyen aikaa ja pienimmällä annoksella, joka lievittää oireita.

Annos otetaan matkakohteessa nukkumaanmenoaikaan, kun ylitetään vähintään 5 aikavyöhykettä, etenkin itään päin matkustettaessa.

Koska väärään aikaan otetulla melatoniinilla ei välttämättä ole vaikutusta tai sillä voi olla haitallinen vaikutus vuorokausirytmien sopeutumiseen, Mellozzan-tabletteja ei pidä ottaa ennen klo 20.00 eikä klo 04.00 jälkeen matkakohteen aikaa.

Pediatriset potilaat

Melatoniniin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten aikaerorasituksen hoidossa ei ole varmistettu.

Unettomuus 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla on ADHD

Hoidon saa aloittaa vain ADHD:n tai lasten unihäiriöiden hoitoon perehtynyt lääkäri.

Mellozzan-tablettien suositeltu aloitusannos: 0,5–2 mg 30–60 minuuttia ennen nukkumaanmenoa.

Melatoniniannosta voidaan nostaa 1 mg:lla viikossa, kunnes vaikutus saavutetaan. Enimmäisannos on 5 mg vuorokaudessa iästä riippumatta. Hoidossa on pyrittävä pienimpään tehokkaaseen annokseen.

Tietoa on saatavilla niukasti enintään 3 kuukautta kestäneestä hoidosta ja erittäin niukasti tätä kauemmin kestäneestä hoidosta. Joka tapauksessa lääkärin on arvioitava hoitovaikutus säännöllisesti ja harkittava hoidon lopettamista, jos kliinisesti merkittävää hoitovaikutusta ei ole saavutettu. Potilasta on seurattava säännöllisin väliajoin sen tarkistamiseksi, että Mellozzan on edelleen potilaalle sopivin hoito. Jatkuvan hoidon aikana valmisteen käytön lopettamista on yritettävä säännöllisesti, etenkin jos hoitovaikutus on epävarma.

Jos unihäiriö on alkanut ADHD-lääkkeiden käytön aikana, on harkittava sen annoksen säätämistä tai johonkin toiseen valmisteeseen siirtymistä.

Alle 6-vuotiaat lapset

Mellozzan-valmistetta ei suositella alle 6-vuotiaille lapsille, joilla on ADHD. Melatoniniin turvallisuutta ja tehoa alle 6-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

Minkään asteisen munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta melatoniniin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Varovaisuutta on siis noudatettava, jos melatoniniä annetaan munuaisten vajaatoimintapotilaille.

Maksan vajaatoiminta

Niukat tiedot osoittavat, että melatoniniin puhdistuma plasmasta on merkittävästi alentunut potilailla, joilla on maksakirroosi. Mellozzan-valmistetta ei suositella, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Suun kautta. Tabletin voi murskata ja sekoittaa veteen ennen annoksen ottamista.

Ruoka voi suurentaa plasman melatoniniinipitoisuutta (ks. kohta 5.2). Melatoniniin ottaminen runsaasti hiilihydraatteja sisältävän aterian yhteydessä saattaa heikentää veren glukoositasapainoa useiden tuntien ajan (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Melatoniini saattaa aiheuttaa uneliaisuutta. Melatoniinitabletteja on käytettävä varoen, jos uneliaisuuden vaikutuksiin liittyy todennäköinen riski potilaan turvallisuudelle.

Immunologiset sairaudet

Autoimmuunisairauden pahenemisesta melatoniinia käyttävillä potilailla on saatu satunnaisia tapausselostuksia. Melatoniinin käytöstä autoimmuunisairauksien yhteydessä ei ole tietoja. Melatoniinitabletteja ei suositella potilaille, joilla on jokin autoimmuunisairaus.

Epilepsia

Melatoniinin on raportoitu lisäävän ja vähentävän kohtauksia epilepsiapotilailla, mutta on myös raportoitu, että sillä ei ole vaikutusta kohtausten esiintymistiheyteen. Koska melatoniinin vaikutuksesta epilepsiakohtauksiin ei ole varmuutta, lääkettä on käytettävä varoen epilepsiapotilaille.

Diabetes

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että melatoniinin ottaminen lähellä runsaasti hiilihydraatteja sisältävää ateriaa saattaa heikentää verensokeritasapainoa useiden tuntien ajan. Jos henkilöllä on merkittävästi heikentynyt glukoosinsieto tai diabetes, melatoniini pitää ottaa vähintään 2 tuntia ennen ateriaa tai vähintään 2 tuntia aterian jälkeen, ja mieluiten vähintään 3 tuntia aterian jälkeen.

Koska melatoniini vaikuttaa glukoosiaineenvaihduntaan ja suurentaa tyypin 2 diabeteksen riskiä, sen tarpeettoman pitkäkestoista käyttöä on vältettävä.

Verenvuotoriski

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Melatoniini metaboloituu pääosin CYP1A-entsyymien välityksellä. Tästä syystä CYP1A-entsyymeihin vaikuttavilla aineilla saattaa olla yhteisvaikutuksia melatoniinin kanssa.

CYP1A2:n estäjät

CYP1A2:n estäjä fluvoksamiini suurensi plasman melatoniinipitoisuuksia huomattavasti (17-kertainen AUC ja 12-kertainen C_{max}). Melatoniinin samanaikaista käyttöä CYP1A2:n estäjä fluvoksamiinin (myös CYP2C19:n estäjä) kanssa on vältettävä. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä melatoniinia samanaikaisesti CYP1A2:n estäjien, kuten siprofloksasiinin, kanssa.

Estrogeenien on osoitettu suurentavan melatoniinipitoisuuksia estämällä CYP1A1:tä ja CYP1A2:ta (melatoniinipitoisuudet ovat suurentuneet 4–5-kertaisiksi, kun hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita on käytetty samanaikaisesti). Estrogeeneja (esim. yhdistelmäehkäisyvalmisteita tai hormonikorvaushoitoa) käyttävillä potilailla on noudatettava varovaisuutta.

Kofeiini on CYP1A2:n substraatti. Kofeiinin on osoitettu suurentavan suun kautta annetun melatoniinin pitoisuuksia seerumissa (2,2-kertainen AUC ja 2,4-kertainen C_{max}).

Varovaisuutta pitää noudattaa, jos potilas käyttää 5- tai 8-metoksiporsaleenia (5- tai 8-MOP), sillä nämä aineet estävät melatoniinin metaboliaa ja suurentavat sen pitoisuuksia.

Varovaisuutta pitää noudattaa, jos potilas käyttää simetidiiniä, sillä simetidiini estää CYP1A-välitteistä metaboliaa ja nostaa näin melatoniinin pitoisuutta plasmassa.

CYP1A2:n induktorit

CYP1A2:n induktorit saattavat pienentää melatoniinin pitoisuuksia plasmassa.

Melatoniiniannoksen muuttaminen voi olla tarpeen, jos samaan aikaan käytetään seuraavia CYP1A2:n induktoreita: karbamatsepiini, fenytoiini, rifampisiini, omepratsoli ja tupakointi (altistuminen on puolet pienempi kuin 7 vuorokauden tupakoimattomuuden jälkeen).

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Adrenergiset agonistit/antagonistit, opiaattiagonistit/-antagonistit, masennuslääkkeet, prostaglandiinin estäjät, tryptofaani ja alkoholi vaikuttavat endogeenisen melatoniinin eritykseen käpylisäkkeestä, mutta eivät melatoniinin metaboliaan. Yhteisvaikutusten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Alkoholi

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

Nifedipiini

Melatoniini saattaa heikentää nifedipiinin verenpainetta alentavaa vaikutusta, minkä takia yhdistelmän käytössä on noudatettava varovaisuutta ja nifedipiinin annosta voi olla tarpeen muuttaa. Koska ei tiedetä, onko tämä luokkavaikutus, varovaisuutta on noudatettava myös melatoniinin ja muiden kalsiumsalpaajien yhdistelmän käytössä.

Antikoagulantit

Tapausselostusten perusteella melatoniinin ja K-vitamiiniagonistien, kuten varfariinin, samanaikainen käyttö voi johtaa protrombiinipitoisuuden pienenemiseen tai suurenemiseen. Eräässä tutkimuksessa havaittiin tekijä VIII:n ja fibrinogeenin pitoisuuksien pienenemistä. Jos varfariinia tai jotakin suoraa antikoagulanttia (esim. dabigatraania, rivaroksabaania, apiksabaania, edoksabaania) käytetään yhdessä melatoniinin kanssa, antikoagulantin annosta voi olla tarpeen muuttaa. Samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Bentsodiatsepiinin kaltaiset unilääkkeet

Melatoniini saattaa voimistaa bentsodiatsepiinien (kuten midatsolaamin ja tematsepaamin) ja muiden unilääkkeiden (kuten tsaleplonin, tsolpideemin ja tsopiklonin) sedatiivisia ominaisuuksia. Eräässä aikaerorasituksen hoitoa koskeneessa tutkimuksessa melatoniinin ja tsolpideemin yhdistelmä lisäsi aamuväsymyksen, pahoinvoinnin ja sekavuuden esiintyvyyttä, heikensi tarkkaavuutta, muistia ja koordinaatiokykyä sekä vähensi ensimmäisen hereilläolotunnin aikaista aktiivisuutta enemmän kuin pelkkä tsolpideemi. Melatoniinin käyttöä samanaikaisesti näiden lääkkeiden kanssa ei suositella.

Tioridatsiini ja imipramiini

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 sekä lisäsi tokkuraisuuden tunnetta verrattuna pelkkään tioridatsiiniin.

Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet

Prostaglandiinisynteesin estäjät (ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet), kuten asetyyylisalisyylihappo ja ibuprofeeni, illalla annettuina voivat vähentää endogeenisen melatoniinin pitoisuuksia. Ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden antamista illalla on vältettävä mahdollisuuksien mukaan.

Beetasalpaajat

Beetasalpaajat voivat vähentää endogeenisen melatoniinin tuotantoa, ja siksi ne on annettava aamulla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja melatoniinin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen kohdistuvien vaikutusten selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Eksogeeninen melatoniini läpäisee ihmisen istukan helposti. Kliinisten tietojen puutteen vuoksi Mellozzan-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten ja nuorten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Eläinkokeista saatujen tietojen perusteella melatoniini saattaa siirtyä emosta sikiöön istukan kautta tai erittyä rintamaitoon. Endogeenistä melatoniinia on myös todettu imettävien naisten rintamaidossa, joten eksogeeninen melatoniini erittyy todennäköisesti rintamaitoon.

Melatoniinin käyttöä ei siksi suositella imettäville naisille.

Hedelmällisyys

Suuret melatoniiniannokset heikensivät eläimillä urosten ja naaraiden hedelmällisyyttä. Näiden tietojen merkitystä ihmisen hedelmällisyyden kannalta ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Melatoniinilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Melatoniini saattaa aiheuttaa uneliaisuutta, joten valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos uneliaisuuden vaikutukset aiheuttavat todennäköisesti turvallisuusriskin.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Melatoniini aiheuttaa lyhytaikaisen käytön (enintään 3 kuukauden) aikana vähän haittavaikutuksia, eivätkä ne ole vakavia. Pitkäaikaisia vaikutuksia on tutkittu vain vähän. Ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat pääasiassa päänsärky, pahoinvointi ja väsymys sekä aikuisilla että lapsilla. Nämä haittavaikutukset olivat kuitenkin yleisiä myös kliinisissä tutkimuksissa lumelääkettä saaneilla potilailla, eikä näissä tutkimuksissa pääsääntöisesti ilmennyt merkittäviä eroja lumelääkettä saaneiden ja vaikuttavaa ainetta saaneiden välillä.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia ei ole ilmoitettu.

Haittavaikutukset luetellaan MedDRA:n elinjärjestelmän ja yleisyysluokituksen mukaan aikuisille. Yleisyysluokat on määritelty seuraavalla tavalla: 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 esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä -luokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot				Vyöruusu	
Veri ja imukudos				Leukopenia, trombosytopenia	
Immuunijärjestelmä					Yliherkkyysoireyksi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Hypertriglyseridemia, hypokalsemia, hyponatremia	Hyperglykemia

Psyykkiset häiriöt			Ärtyneisyys, hermostuneisuus, levottomuus, unettomuus, poikkeavat unet, painajaiset, ahdistuneisuus	Mielialan vaihtelu, aggressiivisuus, kiihtyneisyys, itkuisuus, stressioireet, desorientaatio, herääminen varhain aamulla, libidon voimistuminen, matala mieliala, masennus	
Hermosto		Päänsärky, uneliaisuus	Migreeni, letargia, psykomotorinen yliaktiivisuus, huimaus	Pyörtyminen, muistihäiriö, tarkkaavuuden häiriö, unenomainen tila, levottomat jalat -oire-yhtymä, huono unen laatu, parestesiat	
Silmät				Heikentynyt näöntarkkuus, näön hämärtyminen, kyynelvuodon lisääntyminen	
Kuulo ja tasapainoelin				Asentohuimaus, kierto huimaus	
Sydän				<i>Angina pectoris</i> , sydämentykytys	
Verisuonisto			Hypertensio	Kuumat aallot	
Ruoansulatus-elimistö			Ylävatskipu, dyspepsia, suun haavaumat, suun kuivuus, pahoinvointi	Ruokatorven refluktiauti, ruoansulatuskanavan häiriö, suun limakalvon rakkulamuodostus, kielen haavaumat, ruoansulatuskanavan vaivat, oksentelu, poikkeavat suoliäänet, ilmavaivat, syljen liikaeritys, halitoosi, epämukava tunne vatsassa, vatsatauti, gastriitti	
Maksa ja sappi			Hyperbilirubinemia		

Iho ja ihonalainen kudος			Dermatiitti, yöhikoilu, kutina, ihottuma, yleistynyt kutina, ihon kuivuus	Ekseema, punoitus, käsi-ihottuma, psoriaasi, yleistynyt ihottuma, kutiava ihottuma, kynsihäiriö	Angioedeema, suun turvotus, kielen turvotus
Luusto, lihakset ja sidekudos			Raajakipu	Artriitti, lihasspasmit, niskakipu, yölliset lihaskouristukset	
Munuaiset ja virtsatiet			Glukosuria, proteinuria	Polyuria, hematuria, nokturia	
Sukupuolielimet ja rinnat			Vaihdevuosi- oireet	Priapismi, prostatiitti	Galaktorrea
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Astenia, rintakipu	Väsymys, kipu, jano	
Tutkimukset			Maksan toimintakoe- tulosten poikkeavuudet, painonnousu	Maksaentsyymi- arvojen kohoaminen, veren elektrolyytti- arvojen poikkeavuudet, laboratorio- arvojen poikkeavuudet	

Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden haittavaikutuksia on ilmoitettu vähän, ja ne ovat olleet yleensä lieviä. Haittavaikutusten määrä ei ole eronnut merkittävästi lumelääkettä saaneiden ja melatoniinia saaneiden lasten välillä. Yleisimmät haittavaikutukset olivat päänsärky, yliaktiivisuus, kierto huimaus ja vatsakipu. Vakavia haittavaikutuksia ei ole havaittu. Pitkäaikaisen käytön vaikutuksista on vain vähän tutkimustietoa saatavilla (ks. kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

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

Kirjallisuudessa on ilmoitettu tapauksista, joissa potilaille on annettu toistuvia, enintään 300 mg:n vuorokausiannoksia melatoniinia enintään kahden vuoden ajan ilman kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia.

25–30 päivän ajan neljä kertaa päivässä otettu 250 mg:n annos aiheutti ilmoituksen mukaan vain uneliaisuutta/unisuutta. Lisäksi useissa ilmoitetuissa yliannostustapauksissa yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli lievä tai keskivaikea uneliaisuus.

Kun 3,0–6,6 gramman annoksia otettiin 15–36 päivän ajan, 6 potilasta 11 potilaasta ilmoitti uneliaisuudesta päivällä ja 4 potilasta 11 potilaasta ilmoitti vatsakrampeista, ripulista ja migreenipäänsäryistä.

Vaikuttava aine puhdistuu todennäköisesti elimistöstä 12 tunnin kuluessa sen ottamisesta. Lääkäriin on arvioitava, käytetäänkö tavanomaisia yliannostuksen yhteydessä tehtäviä toimenpiteitä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: unilääkkeet, melatoniinireseptoriagonistit, ATC-koodi: N05CH01

Melatoniini on käpylisäkkeen tuottama, elimistössä luontaisesti esiintyvä hormoni, joka muistuttaa rakenteeltaan serotoniinia. Melatoniinin erityis lisääntyy pian pimeyden tulon jälkeen, on huipussaan kello 02–04 välillä 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 melatoniinin unta edistäviin ominaisuuksiin, sillä kyseiset reseptorit (etenkin MT1 ja MT2) osallistuvat vuorokausirytmien ja unen 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 vuorokausirytmia. Melatoniinin antaminen matkakohteessa nukkumaanmenoaikaan (klo 22.00 ja klo 24.00 välisenä aikana) 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.

Kahdeksassa kliinisessä tutkimuksessa kymmenestä havaittiin, että matkakohteessa lähellä nukkumaanmenoaikaan (klo 22.00 ja keskiyön välillä) otettu melatoniini vähensi aikaerorasitusta sellaisten lentomatkojen jälkeen, joiden aikana oli ylitetty vähintään viisi aikavyöhykettä. Hyödyt ovat todennäköisesti sitä suurempia, mitä useampia aikavyöhykkeitä ylitetään, ja vähäisempiä länteen päin lennettäessä. Päivittäisten 0,5–5 mg:n melatoniiniannosten teho on samaa luokkaa, mutta nukahtaminen on nopeampaa ja unen laatu parempi 5 mg:n annosten jälkeen kuin 0,5 mg:n annosten jälkeen.

Kliinisissä tutkimuksissa melatoniinin on havaittu vähentävän potilaiden arvioimia aikaerorasituksen kokonaisuireita noin 44 % ja lyhentävän aikaerorasituksen kestoa. Kahdessa tutkimuksessa, joissa lentomatkan aikana ylitettiin 12 aikavyöhykettä, melatoniini lyhensi aikaerorasituksen kestoa tehokkaasti noin 33 %. Koska väärään aikaan otetulla melatoniinilla ei välttämättä ole vaikutusta tai sillä voi olla haitallinen vaikutus vuorokausirytmien sopeutumiseen / aikaerorasituksen tasaamiseen, melatoniinia ei pidä ottaa matkakohteessa ennen klo 22.00 eikä klo 04.00 jälkeen paikallista aikaa.

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 huimausta/desorientaatiota on raportoitu. Näitä samoja haittavaikutuksia ja pahoinvointia on tyypillisesti liittynyt melatoniinin lyhytaikaiseen käyttöön ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa melatoniinin turvallisuudesta.

Pediatriset potilaat

Melatoniinihoitoa on tutkittu 4 viikon pituisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 105 iältään 6–12-vuotiasta lasta, joilla oli ADHD ja krooninen nukahtamisvaikeus (van der Heijden KB et al. 2007). Osallistujat saivat melatoniinia (3 mg kun lapsen paino oli < 40 kg [n = 44] tai 6 mg kun lapsen paino oli > 40 kg [n = 9]) nopeavaikutteisina tabletteina tai lumelääkettä.

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

Merkitseviä muutoksia käyttäytymiseen, kognitioon ja elämänlaatuun ei todettu.

Yksikään tutkittavista ei keskeyttänyt tai vetäytynyt tutkimuksesta haittatapahtumien takia.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Melatoniinin absoluuttiseksi hyötyosuudeksi on kahden tutkimuksen perusteella arvioitu keskimäärin 13 % suun kautta liuksena annetusta annoksesta ja keskimäärin 14–16 % tablettina otetusta annoksesta. Suun kautta annetun melatoniinin pitoisuus on huipussaan 15–90 minuutin kuluttua (t_{max} -arvon mediaani = 52 min).

Tiedot samanaikaisen tai lähellä ottoajankohtaa tapahtuvan ruokailun vaikutuksista melatoniinin farmakokinetiikkaan ovat vähäiset, vaikkakin tiedot viittaavat siihen, että samanaikainen ruokailu saattaa suurentaa imeytymistä lähes kaksinkertaisesti. Ruokailulla näyttäisi olevan vähäinen vaikutus t_{max} -arvoon välittömästi melatoniinia vapauttavaa valmistetta käytettäessä. Tällä ei odoteta olevan vaikutusta melatoniinin tehoon tai turvallisuuteen.

Jakautuminen

Melatoniinista noin 60 % sitoutuu plasman proteiineihin *in vitro*. Jakautumistilavuus terminaalisen eliminaatiovaiheen aikana on riippuvainen painosta, ja se on keskimäärin vähän yli 1 l/kg.

Melatoniini sitoutuu lähinnä albumiiniin, mutta myös happamaan alfa-1-glykoproteiiniin; sitoutuminen muihin plasman proteiineihin on vähäistä. Melatoniini jakautuu nopeasti plasmasta useimpiin kudoksiin ja elimiin ja läpäisee veri-aivoesteen helposti.

Biotransformaatio

Melatoniini eliminoituu lähinnä hydroksyloitumalla maksassa 6-hydroksimelatoniiniksi, pääosin CYP1A2-välitteisesti (vähäisemmässä määrin CYP1A1-välitteisesti). Määrällisesti vähäpätöisempi on CYP2C19-välitteinen O-demetylaatio N-asetyyli-5-hydroksitryptamiiniksi. Melatoniinin metaboliitit erittyvät valtaosin virtsaan, ~ 90 % 6-hydroksimelatoniinin sulfaatti- ja glukuronidikonjugaatteina. Alle 1 % melatoniiniannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) plasmassa on noin 45 minuuttia (normaali vaihteluväli noin 30–60 minuuttia) terveillä aikuisilla. Keskimääräinen puoliintumisaika lapsilla on samaa luokkaa tai hieman lyhyempi kuin aikuisilla.

Lineaarisuus

Annosvälillä 0,25–10 mg plasman C_{max} - ja AUC-arvot suurenevät suhteessa ja lineaarisesti suun kautta otetun välittömästi vapautuvan melatoniinin annon jälkeen.

Sukupuoli

Naisilla on ilmoitettu suurempia altistuksia ja plasman huippupitoisuuksia kuin miehillä, kun melatoniinia on annettu suun kautta. Farmakokinetiikassa on kuitenkin havaittu suurta vaihtelua. Melatoniinin puoliintumisaika plasmassa ei vaikuta olevan merkittävästi erilainen miehillä ja naisilla. Naisten annosta ei ole tarpeen muuttaa.

Erytisryhmät

Iäkkäät

Kun vertailututkimuksessa tutkittiin seerumin melatoniinipitoisuuksia eksogeenisen melatoniinin annon yhteydessä ja ilman, pitoisuuksien todettiin olevan kohtalaisesti iäkkäämmillä aikuisilla pienemmät ilman hoitoa, mutta suuntaus kohti suurempia pitoisuuksia todettiin nuorempiin aikuisiin verrattuna hoidon jälkeen. Näiden ikäryhmien välinen ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Iäkkäämmille aikuisille ja nuoremmille aikuisille voidaan suositella samaa melatoniiniannosta.

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

Minkään asteisen munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta annetun melatoniinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu (ks. kohta 4.2 Erytisryhmät).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annosten ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistoksisuutta koskevia tietoja on vain vähän.

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä alkion ja sikiön kehitystä koskevissa tutkimuksissa ei havaittu suoria tai epäsuoria raskauteen tai sikiöiden elossaoloon tai painoon liittyviä haitallisia vaikutuksia tai sikiöiden epämuodostumien / sikiömuutosten yleistymistä.

Rotilla tehtyjen alkion/sikiön kehitystä ja syntymän jälkeistä kehitystä koskevien tutkimusten mukaan melatoniinin anto vaikuttaa hormonipitoisuuksiin ja jälkeläisten seksuaaliseen kypsytyteen.

Eläinkokeista saatujen tietojen perusteella melatoniini siirtyy istukan kautta sikiöön.

Nuorilla eläimillä ei ole tehty turvallisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Esigelatinoitu tärkkelys (E1404)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)
Magnesiumstearaatti (E470b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

0,5 mg ja 1 mg: 2 vuotta
2 mg, 3 mg, 4 mg ja 5 mg: 3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

HDPE-purkki, jossa on avaamattomuuden osoittava polyeteenikorkki. Purkissa on 26, 30 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
58638 Iserlohn
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

0,5 mg: 42050
1 mg: 42045
2 mg: 42046
3 mg: 42048
4 mg: 42049

5 mg: 42051

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.11.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mellozzan 0,5 mg tabletter
Mellozzan 1 mg tabletter
Mellozzan 2 mg tabletter
Mellozzan 3 mg tabletter
Mellozzan 4 mg tabletter
Mellozzan 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg eller 5 mg melatonin.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Samtliga styrkor: Vita till svagt gulaktiga, runda bikonvexa tabletter.

Mellozzan 0,5 mg: prägling ”0” på ena sidan, tablettstorlek 7,5 mm i diameter

Mellozzan 1 mg: prägling ”1” på ena sidan, tablettstorlek 9,5 mm i diameter

Mellozzan 2 mg: prägling ”2” på ena sidan, tablettstorlek 7,0 mm i diameter

Mellozzan 3 mg: prägling ”3” på ena sidan, tablettstorlek 8,0 mm i diameter

Mellozzan 4 mg: prägling ”4” på ena sidan, tablettstorlek 9,0 mm i diameter

Mellozzan 5 mg: prägling ”5” på ena sidan, tablettstorlek 10,0 mm i diameter

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mellozzan är indicerat för:

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna med jetlag

Den rekommenderade dosen är 0,5–5 mg på kvällen i högst 5 dagar. Den maximala dygnsdosen är 5 mg en gång dagligen. En dos som tillräckligt lindrar symtomen bör tas under kortast möjliga tid.

Dosen ska tas vid tiden för sänggåendet på destinationen vid resor över 5 tidszoner eller längre, särskilt vid resor i östlig riktning.

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

Pediatrik population

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

Sömnlöshet hos barn och ungdomar med ADHD

Behandlingen ska initieras av läkare med erfarenhet av ADHD eller behandling av sömnstörningar hos barn.

Rekommenderad startdos av Mellozzan tablett: 0,5–2 mg 30–60 minuter före sänggåendet.

Dosen melatonin kan ökas med 1 mg per vecka tills effekt uppnås till högst 5 mg per dygn, oberoende av ålder. Lägsta effektiva dos bör eftersträvas.

Det finns en begränsad mängd data för upp till 3 månaders behandling och en mycket begränsad mängd data för behandling längre än detta. I varje fall ska läkaren regelbundet utvärdera behandlingseffekten och överväga att avbryta behandlingen, om ingen kliniskt relevant behandlingseffekt nås. Patienten ska övervakas regelbundet för att kontrollera att Mellozzan fortfarande är den lämpligaste behandlingen. Under pågående behandling, särskilt om behandlingseffekten är osäker, bör utsättningsförsök göras regelbundet.

Om sömnstörningen har tillkommit under behandling med ADHD-läkemedel bör dosjustering eller preparatbyte av detta läkemedel övervägas.

Barn under 6 år

Mellozzan rekommenderas inte till barn under 6 år med ADHD. Säkerhet och effekt för melatonin hos barn under 6 år har inte fastställts.

Särskilda populationer

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

Inga studier har gjorts av effekten på melatonins farmakokinetik vid något stadium av nedsatt njurfunktion. Försiktighet bör iaktas när melatonin administreras till patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Begränsade data indikerar att plasmaclearance av melatonin är signifikant reducerad hos patienter med levercirros. Mellozzan rekommenderas inte till patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Oral användning. Tabletten kan krossas i direkt anslutning till administreringstillfället och tillföras uppslammad i vatten.

Matintag kan öka plasmakoncentrationen av melatonin (se avsnitt 5.2). Intag av melatonin med kolhydratiska måltider kan försämra blodglukoskontrollen i flera timmar (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Immunologiska sjukdomar

I enstaka fallrapporter beskrivs försämring av autoimmun sjukdom hos patienter som tar melatonin. Data för användning av melatonin på patienter med autoimmuna sjukdomar saknas. Melatonin-tabletter rekommenderas inte till patienter med autoimmuna sjukdomar.

Epilepsi

Melatonin har rapporterats att både öka, minska och att inte ha någon effekt på anfallsfrekvens. På grund av osäkerheten av effekten av melatonin på epileptiska anfall bör viss försiktighet iaktas vid användning hos personer med epilepsi.

Diabetes

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

Ej nödvändig långtidsanvändning av melatonin bör undvikas på grund av dess effekt på glukosmetabolism och ökad risk för typ 2-diabetes.

Blödningsrisk

Försiktighet ska vidtas när melatonin används tillsammans med antikoagulantia, inklusive warfarin och nya direktverkande antikoagulantia, eftersom melatonin kan förstärka effekten av dessa läkemedel vilket resulterar i ökad blödningsrisk (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Melatonin metaboliseras huvudsakligen via CYP1A-enzym. Interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser som påverkar CYP1A-enzym är därför möjliga.

CYP1A2-hämmare

CYP1A2-hämmaren fluvoxamin ökade plasmakoncentrationen av melatonin betydligt (17-faldigt högre AUC och 12-faldigt högre C_{max}). Samtidig behandling med melatonin och CYP1A2-hämmaren fluvoxamin (även hämmare av CYP2C19) bör undvikas. Försiktighet bör iakttagas vid samtidig behandling med melatonin och CYP1A2-hämmare, såsom ciprofloxacin.

Östrogener har visats öka melatoninkoncentrationer genom att hämma CYP1A1 och CYP1A2 (en ökning av melatoninkoncentrationen 4–5 gånger vid samtidigt användning med kombinerade hormonella preventivmedel). Försiktighet ska iaktas hos patienter behandlande med östrogener (t.ex. kombinerade hormonella preventivmedel eller hormonell substitutionsterapi).

Koffein är ett CYP1A2-substrat. Koffein har visats öka serumkoncentrationer av oralt administrerat melatonin (2,2 gånger högre AUC och 2,4 gånger högre C_{max}).

Försiktighet måste iaktas för patienter som behandlas med 5- eller 8-metoxipsoralen (5- eller 8-MOP) vilket ökar melatoninhalterna genom att hämma metabolismen av melatonin.

Försiktighet bör iaktas hos patienter som tar cimetidin eftersom detta medel ökar halterna av melatonin i plasma genom att hämma dess metabolism genom CYP1A.

CYP1A2-inducerare

CYP1A2-inducerare kan minska plasmakoncentrationen av melatonin.

Dosanpassning av melatonin kan behövas vid samtidig behandling med följande CYP1A2-inducerare: karbamazepin, fenytoin, rifampicin, omeprazol och vid cigarettrökning (halverad exponering jämfört med 7 dagars avhållsamhet från rökning).

Farmakodynamiska interaktioner

Adrenerga agonister/antagonister, opiatagonister/antagonister, antidepressiva läkemedel, prostaglandininhämmare, tryptofan och alkohol påverkar den endogena sekretionen av melatonin i epifysen men påverkar ej melatonins metabolism. Det är inte känt om dessa interaktioner har klinisk betydelse.

Alkohol

Alkohol bör ej intas tillsammans med melatonin eftersom denna kombination kan minska melatoninets effekt på sömnen. Alkohol kan försämra sömnen och potentiellt förvärra vissa symtom av jetlag (t.ex. huvudvärk, morgontrötthet och koncentrationssvårigheter).

Nifedipin

Melatonin kan minska den hypotensiva effekten av nifedipin. Försiktighet måste iaktas vid samtidig behandling med melatonin och dosanpassning av nifedipin kan behövas. Eftersom det inte är känt om detta är en klasseffekt bör försiktighet också iaktas vid kombination av melatonin och andra kalciumantagonister.

Antikoagulantia

I fallrapporter har rapporterats att samtidig användning av melatonin och vitamin K-antagonister som warfarin kan medföra antingen ökade eller minskade protrombinnivåer. En studie har visat minskade nivåer av faktor VIII och fibrinogen. Kombinationen av warfarin eller direktverkande antikoagulantia (t.ex. dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) med melatonin kan kräva dosanpassning av de antikoagulativa läkemedlen och bör undvikas.

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

Tioridazin och imipramin

Melatonin har samadministrerats i studier med tioridazin och imipramin, vilka är aktiva substanser som påverkar det centrala nervsystemet. Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner sågs i något av fallen. Samtidig administrering av melatonin ledde dock till ökad känsla av lugn och svårighet att utföra uppgifter jämfört med enbart imipramin, samt ökade känslor av omtöckning jämfört med enbart tioridazin.

NSAIDs

Prostaglandinsynteshämmare (NSAID) såsom acetylsalicylsyra och ibuprofen som intages på kvällen kan hämma de endogena melatoninnivåerna. Om möjligt bör administreringen av NSAID undvikas på kvällen.

Beta-blockerare

Beta-blockerare kan hämma frisättningen av endogent melatonin och bör därför administreras på morgonen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data saknas för behandling av gravida kvinnor med melatonin. Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning och utveckling efter födsel (se

avsnitt 5.3). Exogent melatonin passerar lätt genom human placenta. Med hänsyn till brist på kliniska data rekommenderas ej behandling med Mellozzan under graviditet eller i kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Amning

Data från djurstudier visar på maternell överföring av melatonin till fostret via placenta eller i mjölk. Endogent melatonin har också uppmätts i bröstmjölk från ammande kvinnor och således utsöndras sannolikt även exogent melatonin i bröstmjölk.

Melatonin rekommenderas därför inte till kvinnor som ammar.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Melatonin orsakar få och inga allvarliga biverkningar på kort sikt, upp till 3 månader. Långtidseffekter är dåligt studerade. Rapporterade biverkningar av melatonin är främst huvudvärk, illamående och trötthet hos både vuxna och barn. Dessa biverkningar är dock även vanliga för placebobehandlade patienter i redovisade kliniska studier och någon signifikant skillnad mellan patienter som fått aktiv substans och placebo föreligger inte i dessa studier.

Inga mycket vanliga biverkningar har rapporterats.

Biverkningarna hos vuxna sammanställda enligt MeDRA-klassificering av organsystem presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad med användning av följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $\leq 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer				herpes zoster	
Blodet och lymfsystemet				leukopeni, trombocytopeni	
Immunsystemet					överkänslighetsreaktion
Metabolism och nutrition				hypertriglyceridemi, hypokalcemi, hyponatremi	hyperglykemi
Psykiska störningar			irritabilitet, nervositet, rastlöshet, insomni, onormala drömmar, mardrömmar, ångest	förändrad sinnesstämning, aggressivitet, agitation, gråtmildhet, stressymptom, desorientering, tidigt uppvaknande på morgonen, ökad libido, nedstämdhet, depression	

Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk, somnolens	migrän, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, yrsel	synkope, minnesnedsättning, uppmärksamhetsstörning, drömmande tillstånd, rastlösa bennesyndrom, dålig sömnkvalitet, parestesi	
Ögon				försämrad synskärpa, dimsyn, ökat tårflöde	
Öron och balansorgan				lägesyrsel, yrsel	
Hjärtat				<i>angina pectoris</i> , palpitationer	
Blodkärl			hypertoni	blodvallningar	
Magtarm-kanalen			buksmärtor 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	angiödem, 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	

Pediatrik population

Hos den pediatrika populationen har en låg frekvens av generellt milda biverkningar rapporterats. Antalet biverkningar har inte signifikant skiljt sig mellan barn som fått placebo och barn som fått melatonin. De vanligaste biverkningarna var huvudvärk, hyperaktivitet, yrsel och smärta i buken. Inga allvarliga biverkningar har observerats. Det finns få forskningsdata tillgängliga om effekterna av långvarig användning (se avsnitt 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

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

4.9 Överdoser

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

Dagliga doser upp till 300 mg i upp till 2 år utan några kliniskt signifikanta biverkningar har rapporterats i litteraturen.

En dos på 250 mg intaget 4 gånger dagligen under 25–30 dagar har endast rapporterats medföra dåsighet/sömnighet. Också i flera fall av överdosering som har rapporterats var somnolens, av lindrig till måttlig allvarlighetsgrad, den oftast rapporterade biverkningen.

Efter doser på 3,0–6,6 gram i 15–36 dagar rapporterade 6 av 11 patienter somnolens på dagtid och 4 av 11 patienter magkramper, diarré eller migränhuvudvärk.

Clearance av den aktiva substansen förväntas inom 12 timmar efter intag. Läkare bör bedöma om gängse åtgärder vid överdosering behövs sättas in.

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. Melatoninsekretionen ökar strax efter mörkrets inbrott, når sin topp mellan klockan 02 och 04 och avtar under senare halvan av natten. Melatonin är involverat i kontroll av dygnsrytmen och anpassningen till ljus-mörkercykeln. Melatonin är också förenat med en sövande effekt och en ökad benägenhet för sömn.

Verkningsmekanism

Melatoninets aktivitet på MT1-, MT2- och MT3-receptorerna anses bidra till dess sömnbefrämjande egenskaper eftersom dessa receptorer (speciellt MT1 och MT2) är inblandade i regleringen av dygnsrytm och sömnreglering.

Farmakodynamisk effekt

Melatonin har en sömn- och rogivande effekt och ökar benägenheten att somna. Om melatonin administreras tidigare eller senare än den nattliga toppsekretionen av melatonin kan melatoninsekretionens dygnsrytm tidigare- respektive senareläggas. Administreringen av melatonin vid sänggåendet (mellan 22.00 och 00.00) på destinationen efter snabba resor över flera meridianer (flygplansresor) påskyndar omställningen av dygnsrytmen på ”avgångstid” till ”ankomsttid” och lindrar de symptom som kallas jetlag som följer på en sådan störning av dygnsrytmen.

Klinisk effekt och säkerhet

Typiska symptom på jetlag är sömnstörningar, dagtrötthet och trötthet, men även lindriga kognitiva symptom, irritabilitet och mag-tarmstörningar kan förekomma.

Jetlag blir värre ju fler tidszoner som passerar och blir vanligtvis sämre efter resa österut.

Åtta av tio kliniska prövningar fann att melatonin, taget i anslutning till tiden för planerat sänggående på destinationen (kl. 22.00 till midnatt) minskade jetlag efter flygningar som korsade fem eller fler tidszoner. Fördelen blir sannolikt större ju fler tidszoner som passeras, och mindre för flygningari västlig riktning. Dagliga doser av melatonin mellan 0,5 mg och 5 mg är i lika grad effektiva, förutom att människor somnar snabbare och sover bättre efter 5 mg än 0,5 mg.

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 %. Intag av melatonin vid felaktig tidpunkt innebär en risk för att läkemedlet inte har någon effekt eller har negativ inverkan på omställningen av dygnsrytmen efter jetlag. Därför ska inte melatonin tas före kl. 22.00 eller efter kl. 04.00 destinationstid.

De rapporterade biverkningarna vid jetlagstudier 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 människor.

Pediatrik population

Behandling med melatonin undersöktes i en 4-veckors randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad studie på 105 barn mellan 6 och 12 år med diagnosen ADHD och kroniska insomningssvårigheter (van der Heijden KB et al 2007). Deltagarna fick melatonin (3 mg vid kroppsvikt < 40 kg [n = 44]; eller 6 mg vid kroppsvikt > 40 kg [n = 9] tabletter med omedelbar frisättning eller placebo.

Genomsnittlig aktigrafisk uppskattning av tid till insomning visade en förbättring på $26,9 \pm 47,8$ minuter med melatonin till skillnad från placebo där insomningstiden försköts med $10,5 \pm 37,4$ minuter ($p < 0,0001$). 48,8 % av barnen som fick melatonin visade en förbättring av tid till insomning > 30 minuter jämfört med 12,8 % med placebo ($p=0,001$). Genomsnittlig total sovtid förbättrades med $19,8 \pm 61,9$ minuter melatonin och minskade med $13,6 \pm 50,5$ minuter med placebo ($p = 0,01$). I jämförelse med placebo visade melatoningruppen en minskning av sömnlätens ($p = 0,001$) och förbättrad sömneffektivitet ($p = 0,01$). Genomsnittlig poäng på sömnskattningsskalan för insomningssvårigheter minskade med $1,2 \pm 1,2$ poäng (35,3 % från baseline) med melatonin och med $0,1 \pm 0,8$ poäng (4,3 % från baseline) med placebo ($p < 0,0001$).

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

Ingen pausade eller avbröt sin behandling på grund av biverkningar.

Det finns mycket litet långsiktiga säkerhetsdata för melatoninpreparat med omedelbar frisättning särskilt hos barn och ungdomar med ADHD.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absolut biotillgänglighet för melatonin har i två studier skattats till i genomsnitt 13 % av given dos via lösning och till 14–16 % av given dos via tablett. Maximal koncentration av oralt administrerat melatonin infaller efter 15–90 minuter (median $T_{max} = 52$ min).

Data om effekten av intag av mat vid eller runt tiden för intag av melatonin på dess farmakokinetik är begränsade men tyder på att samtidigt födointag kan öka absorptionen nästan 2-faldigt. Matintag verkar ha en begränsad effekt på t_{max} för melatonin med omedelbar frisättning. Detta förväntas inte påverka effekten eller säkerheten för melatonin.

Distribution

Plasmaproteinbindningen av melatonin *in vitro* är cirka 60 %. Distributionsvolymen under terminal eliminationsfas är proportionell mot kroppsvikt, i genomsnitt drygt 1 l/kg.

Melatonin binds primärt till albumin, men binder även alfa1-syrageglykoprotein; bindning till andra plasmaproteiner är begränsad. Melatonin distribueras snabbt från plasma in i och ut ur de flesta vävnader och organ, och passerar hjärn-blodbarriären snabbt.

Metabolism

Melatonin elimineras huvudsakligen genom hydroxylering till 6-hydroxymelatonin i levern, framförallt medierad av CYP1A2 (i mindre utsträckning CYP1A1). Kvantitativt mindre viktig O-demetylering till N-acetyl-5-hydroxytryptamine medierat av CYP2C19 förekommer.

Melatoninmetaboliterna elimineras huvudsakligen via urinen, runt 90 % som sulfat- och glukuronidkonjugat av 6-hydroxymelatonin. Mindre än 1 % av en melatonindos utsöndras oförändrad i urinen.

Eliminering

Halveringstiden i plasma ($T_{1/2}$) är ungefär 45 minuter (det normala intervallet är runt 30–60 minuter) hos friska vuxna. Halveringstiden är i genomsnitt jämförbar eller något kortare hos barn jämfört med vuxna.

Linjäritet

Plasmamelatonins C_{max} och AUC ökar på ett proportionellt, linjärt sätt för orala doser av melatonin med omedelbar frisättning i dosintervallet 0,25–10 mg.

Kön

Högre exponering och maximala plasmakoncentrationer har rapporterats hos kvinnor jämfört med män som fått melatonin oralt, dock har en stor variabilitet i farmakokinetiken observerats. Melatonins halveringstid i plasma verkar inte skilja sig signifikant mellan män och kvinnor. Det behövs ingen dosjustering för kvinnor.

Särskilda patientgrupper

Äldre

I en jämförande studie av serummelatonin med och utan exogent tillägg fann man lägre koncentrationer i måttligt äldre vuxna utan behandling medan en tendens till högre koncentrationer observerades jämfört med friska yngre vuxna efter behandling. Skillnaden var inte statistiskt signifikant; samma dosering kan rekommenderas till måttligt äldre som till yngre vuxna.

Nedsatt leverfunktion

Begränsade data indikerar att blodkoncentrationen av endogent melatonin dagtid är markant förhöjd hos patienter med levercirros, förmodligen på grund av minskad clearance (metabolism) av melatonin. Serums $t_{1/2}$ för exogent melatonin hos patienter med cirros var dubbelt så hög som kontrollernas i en liten studie. Eftersom melatonin primärt metaboliseras i levern kan nedsatt leverfunktion förväntas leda till ökad exponering för exogent melatonin.

Nedsatt njurfunktion

Inga studier har gjorts av effekten på melatonins farmakokinetik vid något stadium av nedsatt njurfunktion, se under rubriken 4.2 Särskilda populationer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Data om reproduktionseffekter är begränsade.

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

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

Data från djurstudier tyder på överföring av melatonin till fostret via placentan.

Säkerhetsstudier på juvenila djur saknas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pregalatiniserad stärkelse (E1404)

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Vattenfri kolloidal kiseldioxid (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

0,5 mg och 1 mg: 2 år

2 mg, 3 mg, 4 mg och 5 mg: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk med lock av polypropylen (med säkerhetsförsegling) innehållande 26, 30 eller 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37

58638 Iserlohn

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,5 mg: 42050
1 mg: 42045
2 mg: 42046
3 mg: 42048
4 mg: 42049
5 mg: 42051

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.11.2023