

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. Muut lääke muodot/vahvuudet saattavat soveltua paremmin pediatrisille potilaille. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on kerrottu kohdassa 5.1.

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 laktaasipuutos 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 8-MOP), 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 melatoniinia listusta.

- CYP1A2:n indusorit kuten karbamatsepiini 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 tiordatsiinin ja imipramiinin kanssa. Kummassakaan tapauksessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Melatoniinin samanaikainen anto lisäsi kuitenkin rauhallisuuden tunnetta ja vaikeutti tehtävien suorittamista verrattuna pelkkään imipramiiniin. Se lisäsi myös tokkuraisuuden tunnetta verrattuna pelkkään tiordatsiiniiin.

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).

Elinjärjestelmä	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot		Herpes zoster	
Veri ja imukudos		Leukopenia, trombosytopenia	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysreaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hypertriglyseridemia, hypokalsemia, hyponatremia	
Psykkiset häiriöt	Ärtisyys, hermostuneisuus, levottomuus, unettomuus, poikkeavat unet, painajaiset, ahdistuneisuus	Mielialan muutokset, aggressiivisuus, agitaatio, itku, stressioireet, desorientaatio, varhain aamulla herääminen, sukupuoli-vietin voimistuminen, matala mieliala, masennus	
Hermosto	Migreeni, päänsärky, letargia, psykomotorinen yliaktiivisuus, huimaus, uneliaisuus	Pyörtyminen, muistihäiriöt, tarkkaavuushäiriöt, unenomaisen tila, levottomien jalkojen oireyhtymä, unenlaadun heikkeneminen, parestesia	
Silmät		Näöntarkkuuden heikentyminen, näön hämärtyminen, lisääntynyt kyynelnesteen 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, ruoansulatuska-navan häiriöt, suun limakalvon rakkulat, kielen haavaumat, ruoansulatuska-navan vaivat, oksentelu, poikkeavat suoliäänet, ilmavaivat, poikkeavan voimakas syljeneritys, pahanhajuinen hengitys, vatsavaivat, mahatauti, mahatulehdus	
Maksa ja sappi	Hyperbilirubinemia		
Iho ja ihonalainen kudος	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	Vaihdevuosisioireet	Priapismi, eturauhastulehdus	Galaktorrea
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus, rintakipu	Väsymys, kipu, jano	
Tutkimukset	Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet, painon nousu	Suurentuneet maksaentsyymi-arvot, veren elektrolyyttien poikkeavuudet, laboratorioskokeiden poikkeavuudet	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen 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

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 lisääntyä 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 melatoniinituotanto 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.

Polikliinisessa tutkimuksessa, johon kuului 2 viikon aloitusjakso lumelääkkeellä lähtötilanteessa, 3 viikkoa kestänyt satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontroloitu, rinnakkaisryhmissä toteutettu hoitojakso 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 polikliinisessa tutkimuksessa, johon kuului 2 viikon aloitusjakso lumelääkkeellä lähtötilanteessa ja 3 viikkoa kestänyt satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontroloitu, rinnakkaisryhmissä toteutettu hoitojakso, 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.

Pediatriset potilaat

Pediatrisessa tutkimuksessa (n=125) tutkittiin 2, 5 ja 10 mg:n melatoniiniannoksia annettuna 1 mg:n minidepottabletteina (ikään nähden soveltuva lääkemuoto). Tutkimukseen kuului 2 viikon aloitusjakso lumelääkkeellä lähtötilanteessa ja 13 viikkoa kestänyt satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontroloitu, rinnakkaisryhmissä toteutettu hoitojakso. Tutkimuksessa kokonaisuniaika (total sleep time, TST) parani 13 viikon kaksoissokkoutetun hoidon jälkeen; aktiivista hoitoa saaneet nukkuivat enemmän (508 minuuttia) kuin lumelääkettä saaneet (488 minuuttia).

Myös unilatenssi lyheni aktiivista hoitoa saaneilla (61 minuuttia) lumelääkkeeseen verrattuna (77 minuuttia) 13 viikon kaksoissokkoutetun hoidon jälkeen ilman, että heräämisaika aikaistui.

Sen lisäksi aktiivista hoitoa saaneiden ryhmässä oli vähemmän tutkimuksen keskeyttäneitä (9 potilasta; 15,0 %) kuin lumelääkeryhmässä (21 potilasta; 32,3 %). Aktiiviryhmän potilaista 85 % ja lumelääkeryhmän potilaista 77 % ilmoitti saaneensa hoidosta johtuneita haittavaikutuksia. Hermosto-oireet olivat yleisempiä aktiiviryhmän potilailla (42 %) kuin lumelääkeryhmän potilailla (23 %). Tämä johtui pääosin aktiiviryhmässä yleisemmin esiintyneistä uneliaisuudesta ja päänsärystä.

5.2 Farmakokineetiikka

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 erittyy 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.

Erytisryhmät

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 kokonaiseritys 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 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (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
Tanska
info@orifarm.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35462

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.03.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.04.2021