

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Melatonin Unimedic Pharma 1 mg/ml oraaliliuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml oraaliliuosta sisältää 1 mg melatoniinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

1 ml oraaliliuosta sisältää 1 mg metyyliiparahydroksibentsoaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Kirkas, väritön tai hiukan kellertävä liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Melatonin Unimedic Pharma on tarkoitettu:

- aikaerorasituksen lyhytaikaishoitoon aikuisille  
Lääkevalmistetta suositellaan aikuisille matkustajille  $\geq 5$  aikavyöhykettä ylittävän lentomatkan yhteydessä, etenkin itään lennettäessä, ja varsinkin, jos aiemmilla matkoilla on esiintynyt aikaerorasituksen oireita. Myös 2–4 aikavyöhykettä ylittävät matkustajat voivat käyttää sitä tarvittaessa.
- 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 1–5 mg tuntia ennen nukkumaanmenoa matkakohteessa.

Suosittelun aloitusannos:

2 ml (vastaa 2 mg:aa).

Koska väärään aikaan otetulla melatoniinilla ei välttämättä ole vaikutusta tai sillä voi olla haitallinen vaikutus, Melatonin Unimedic Pharma -oraaliliuosta ei pidä ottaa vuorokausirytmien uudelleensynkronointiin matkakohteessa ennen klo 20:00 eikä klo 04:00 jälkeen.

Suurin suositeltu vuorokausiannos:

5 ml (vastaa 5 mg:aa) enintään 5 vuorokauden ajan.

Hoitojaksoja saa olla vuoden aikana enintään 16.

*Pediatriset ADHD-potilaat*

Suosittelun aloitusannos:

1–2 ml (vastaa 1–2 mg:aa) 30–60 minuuttia ennen nukkumaanmenoa.

Annos säädetään yksilöllisesti enintään 5 ml:aan (vastaa 5 mg:aa) vuorokaudessa iästä riippumatta. Hoidossa on pyrittävä käyttämään pienintä tehokasta annosta.

Suurin suositeltu vuorokausiannos:  
5 ml (vastaa 5 mg:aa).

Tietoa on saatavilla niukasti enintään 3 vuotta kestäneestä hoidosta. Vähintään 3 kuukauden hoidon jälkeen lääkärin on arvioitava hoitovaikutus ja harkittava hoidon lopettamista, jos kliinisesti merkittävää hoitovaikutusta ei ole saavutettu. Potilasta on seurattava säännöllisin väliajoin (vähintään 6 kuukauden välein) sen tarkistamiseksi, että Melatonin Unimed Pharma on edelleen potilaalle sopivin hoito. Jatkuvan hoidon aikana valmisteen käytön lopettamista on yritettävä säännöllisesti, esim. kerran vuodessa, etenkin jos hoitovaikutus on epävarma.

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

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät*

Koska (välittömästi vapautuvan) melatoniinin 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 melatoniinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Julkaistut tiedot ovat osoittaneet suurentuneita endogeenisen melatoniinin pitoisuuksia kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Varovaisuutta on siis noudatettava, jos melatoniinia annetaan munuaisten vajaatoimintapotilaille (ks. kohta 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Tutkimuksia melatoniinin käytöstä maksan vajaatoimintapotilaille ei ole tiedossa. Julkaistut tiedot ovat osoittaneet huomattavasti suurentuneita endogeenisen melatoniinin pitoisuuksia maksan vajaatoimintapotilaille.

Tästä syystä Melatonin Unimedica Pharmaa ei suositella, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

#### *Alle 6-vuotiaat lapset*

Melatonin Unimedica Pharmaa ei suositella alle 6-vuotiaille lapsille, joilla on ADHD.

### Antotapa

Suun kautta.

Oraalimesteen lisäksi pakkauksessa on mittalaite, oraaliruisku ja pullon sovitinosa. Ruiskun tilavuus on 5 ml, ja ruiskussa on asteikkomerkit 0,2 ml:n välein.

### Käyttöohje

1. Poista pullon korkki. Paina liitinosa pullon suulle.
2. Aseta ruisku liitinosan aukkoon ja käännä pullo ylösalaisin. Mittaa annos vetämällä mäntää hitaasti ulos oikean tilavuuden kohdalle. Lue annos männän yläosan kohdalta. Käännä pullo oikein päin ja irrota ruisku.
3. Lapsen on istuttava suorassa. Kohdistu ruiskun kärki posken sisäpintaan. Paina mäntää hitaasti ja anna lapsen niellä luonnollisesti. Lääkkeen liian nopea anto nieluun voi aiheuttaa epämukavuutta.
4. Puhdista ruiskun sisäosa jokaisen käyttökerran jälkeen.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Melatoniniin mahdollisia pitkäaikaisvaikutuksia ei ole tutkittu riittävästi. Melatoniniin liittyy teoreettisia riskejä, jotka perustuvat biologisiin vaikutuksiin (esim. immunologinen säätely, kouristuskyynykseen kohdistuvat vaikutukset ja endokrinologiset vaikutukset) ja jotka voivat vaikuttaa murrosiän kehittymiseen ja hedelmällisyyteen.

#### *Iäkkäät*

Suun kautta tapahtuneen annon jälkeen melatoniniinialtistus nuorilla aikuisilla ja kohtalaisesti vanhemmilla aikuisilla on samaa luokkaa. Ei tiedetä varmasti, ovatko merkittävästi iäkkäämmät henkilöt erityisen herkkiä eksogeeniselle melatoninille. Siksi tämän ikäryhmän hoidossa on noudatettava varovaisuutta, ja yksilöllistä annostusta suositellaan.

#### *Epilepsia*

Melatoniniin on käytettävä epilepsiapotilailla varoen, sillä melatoniniin on ilmoitettu sekä lisäävän että vähentävän kohtauksia.

#### *Immunologiset sairaudet*

Autoimmuunisairauden pahenemisesta melatoniniin käyttävillä potilailla on saatu satunnaisia tapauselostuksia. Melatoniniin käytöstä autoimmuunisairauksien yhteydessä ei ole tietoja. Melatoniniin ei suositella potilaille, joilla on jokin autoimmuunisairaus.

#### *Uneliaisuus*

Melatonini voi aiheuttaa uneliaisuutta. Tästä syystä lääkettä on käytettävä varoen, jos uneliaisuuteen liittyy todennäköisesti turvallisuusriski.

#### *Diabetes*

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

Tämä lääkevalmiste sisältää metyyli parahydroksibentsoattia, joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

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

### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa. Melatoniniin metaboloituu pääosin CYP1A2-entsyymillä välityksellä. Tästä syystä CYP1A-entsyymeihin vaikuttavilla aineilla saattaa olla yhteisvaikutuksia melatoniniin kanssa.

#### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

#### Aineet, jotka voivat suurentaa melatoniniin pitoisuutta plasmassa

#### *CYP1A:n estäjät*

Melatoniniin anto yhdessä CYP1A2:n estäjien kuten fluvoksamiinin, kinolonien, simetidiinin ja 5- ja 8-metoksiporsoraleenin (5- ja 8-MOP) kanssa voi estää melatoniniin metaboliaa ja suurentaa näin altistusta melatoninille.

### *Fluvoksamiini*

Fluvoksamiini estää tehokkaasti CYP1A2:ta ja vähäisemmässä määrin CYP2C:tä. Fluvoksamiinin on osoitettu suurentavan suun kautta annetun melatoniinin pitoisuuksia seerumissa (17-kertainen AUC ja 12-kertainen  $C_{max}$ ). Yhdistelmän käyttöä on vältettävä.

### *Simetidiini*

Simetidiini on heikko CYP1A2:n estäjä. Simetidiinin on ilmoitettu suurentavan plasman melatoniinipitoisuuksia. Simetidiinihoitoa saavilla potilailla on noudatettava varovaisuutta.

### *Estrogeenit*

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. hormonaalisia ehkäisyvalmisteita tai hormonikorvaushoitoa) käyttävillä potilailla on noudatettava varovaisuutta.

### *Kofeiini*

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

### Aineet, jotka voivat pienentää melatoniinin pitoisuutta plasmassa

#### *CYP1A:n induosorit*

Melatoniinin anto yhdessä CYP1A2:n induosorien kuten karbamatsepiinin, rifampisiinin ja fenytoiinin kanssa voi lisätä melatoniinin metaboliaa ja pienentää näin altistusta melatoniinille. Annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

#### *Tupakointi*

Tupakointi saattaa indusoida melatoniinin metaboliaa ja pienentää näin melatoniinipitoisuuksia. Melatoniinin AUC oli tupakoinnin aikana merkittävästi pienempi kuin tupakoimattomuuden jälkeen (2,9-kertaa pienempi AUC).

#### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

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

#### *Alkoholi*

Alkoholia ei pidä käyttää yhdessä melatoniinin kanssa, sillä se voi heikentää melatoniinin vaikutusta nukkumiseen.

#### *Bentsodiatsepiinin kaltaiset unilääkkeet*

Melatoniini saattaa voimistaa bentsodiatsepiinien ja muiden unilääkkeiden (kuten tsaleplonin, tsolpideemin ja tsopiklonin) sedatiivisia ominaisuuksia. Eräessä kliinisessä tutkimuksessa saatiin selvää näyttöä melatoniinidepottablettien ja tsolpideemin tilapäisestä farmakodynaamisesta yhteisvaikutuksesta tunnin kuluttua samanaikaisesta annosta. Valmisteiden samanaikainen anto heikensi tarkkaavuutta, muistia ja koordinaatiokykyä voimakkaammin kuin pelkkä tsolpideemi.

#### *Nifedipiini*

Melatoniini saattaa heikentää nifedipiinin hypotensiivistä vaikutusta, minkä takia yhdistelmän käytössä on noudatettava varovaisuutta ja nifedipiinin annosta voi olla tarpeen muuttaa.

#### *Varfariini*

Tapausselostusten perusteella melatoniinia ja varfariinia käyttävillä potilailla on esiintynyt samanaikaisia INR- ja protrombiinajan muutoksia. Jos varfariinia tai jotakin muuta K-vitamiiniantagonistia käytetään yhdessä melatoniinin kanssa, antikoagulantin annosta voi olla tarpeen muuttaa. Samanaikaista käyttöä on vältettävä.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja melatoniinin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Eksogeeninen melatoniini läpäisee ihmisen istukan helposti. Melatonin Unimedice Pharmedin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten ja nuorten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

### Imetys

Ei ole riittävästi tietoa melatoniinin/metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Endogeeninen melatoniini erittyy ihmisen rintamaitoon. Imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Melatonin Unimedice Pharmedia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

### Hedelmällisyys

Melatoniinin vaikutuksesta hedelmällisyyteen on rajallisesti kliinistä tietoa. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita hedelmällisyysvaikutusten selvittämiseksi.

## 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

Melatoniini aiheuttaa lyhytaikaisen käytön (enintään 3 kuukauden) aikana vähän haittavaikutuksia, eivätkä ne ole vakavia. Pitkäaikaisesta melatoniinihoidosta on rajallisesta dokumentaatiota. Ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat pääasiassa väsymys, huimaus ja päänsärky. Nämä haittavaikutukset ovat kuitenkin yleisiä myös lumelääkettä saaneilla potilailla.

### Haittavaikutustaulukko

Jäljempänä olevassa taulukossa kaikki haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan: 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).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1		
Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Harvinainen	Vyöruusu
Veri ja imukudos	Harvinainen	Leukopenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Yliherkkyysreaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Harvinainen	Hypertriglyseridemia, hypokalsemia, hyponatremia
Psykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Ärtyneisyys, hermostuneisuus, levottomuus, unettomuus, poikkeavat unet, painajaiset, ahdistuneisuus
	Harvinainen	Mielialan vaihtelu, aggressiivisuus, kiihtyneisyys, itkuisuus, stressioireet, desorientaatio, herääminen varhain aamulla, libidon

		voimistuminen, matala mieliala, masennus
Hermosto	Yleinen	Päänsärky, uneliaisuus
	Melko harvinainen	Migreeni, letargia, psykomotorinen yliaktiivisuus, huimaus
	Harvinainen	Pyörtyminen, muistihäiriö, tarkkaavuuden häiriö, unenomainen tila, levottomat jalat -oireyhtymä, huono unen laatu, parestesiat
Silmät	Harvinainen	Heikentynyt näöntarkkuus, näön hämärtyminen, kyynelvuodon lisääntyminen
Kuulo ja tasapainoelin	Harvinainen	Asentohuimaus, kiertoahuimaus
Sydän	Harvinainen	Angina pectoris, sydämentykytys
Verisuonisto	Melko harvinainen	Hypertensio
	Harvinainen	Kuumat aallot
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen	Vatsakipu, ylävatsakipu, dyspepsia, suun haavaumat, suun kuivuus, pahoinvointi
	Harvinainen	Ruokatorven refluksitauti, ruoansulatuskanavan häiriö, suun limakalvon rakkulamuodostus, kielen haavaumat, ruoansulatuskanavan vaivat, oksentelu, poikkeavat suoliäänet, ilmavaivat, syljen liikaeritys, halitoosi, epämukava tunne vatsassa, mahalaukun häiriö, gastriitti
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	Dermatiitti, yöhikoilu, kutina, ihottuma, yleistynyt kutina, ihon kuivuus
	Harvinainen	Ekseema, punoitus, käsi-ihottuma, psoriaasi, yleistynyt ihottuma, kutiava ihottuma, kynsihäiriö
	Tuntematon	Angioedeema, suun turvotus, kielen turvotus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Ääreisosien kipu
	Harvinainen	Artriitti, lihasspasmit, niskakipu, yölliset lihaskouristukset
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Glukosuria, proteinuria
	Harvinainen	Polyuria, hematuria, nokturia
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Vaihdevuosisoireet
	Harvinainen	Priapismi, prostatiitti
	Tuntematon	Galaktorea
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen	Astenia, rintakipu
	Harvinainen	Väsymys, kipu, jano
Tutkimukset	Melko harvinainen	Maksan toimintakoetulosten poikkeavuudet, painonnousu

	Harvinainen	Maksaentsyymiarvojen kohoaminen, veren elektrolyyttiarvojen poikkeavuudet, laboratorioarvojen poikkeavuudet
--	-------------	---

#### *Pediatriset potilaat*

Pediatrisilla potilailla on ilmoitettu vähän haittavaikutuksia, ja ne ovat olleet yleensä lieviä. Lumelääkettä saaneilla lapsilla havaitut haittatapahtumat eivät ole eronneet merkitsevästi melatoniinia saaneilla lapsilla havaituista. Yleisimmät haittavaikutukset olivat päänsärky, yliaktiivisuus, kiertohuimaus ja vatsakipu. Vakavia haittavaikutuksia ei ole havaittu.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Kirjallisuudessa on ilmoitettu tapauksista, joissa potilaille on annettu toistuvia, enintään 300 mg vuorokausiannoksia melatoniinia ilman kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia.

Yliannostus aiheuttanee uneliaisuutta. Lyhyen puoliintumisajan perusteella melatoniini on eliminoitunut elimistöstä täydellisesti todennäköisesti 12 tunnin kuluessa ottamisesta. Lääkäriin on arvioitava, käytetäänkö tavanomaisia yliannostuksen yhteydessä tehtäviä toimenpiteitä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

Melatoniini (N-asetyyl-5-metoksitryptamiini) on käpylisäkkeen tuottama, endogeeninen hormoni, joka muistuttaa rakenteeltaan serotoniinia. Melatoniini osallistuu vuorokausirytmien säätelyyn ja valo-pimeärytmiin sopeutumiseen. Se vaikuttaa myös unettavasti ja lisää nukahtamisalttiutta.

Endogeenisen melatoniinin pitoisuudet seerumissa vaihtelevat vuorokauden aikana. Melatoniinipitoisuudet suurenevat vuorokauden pimeänä aikana, ja seerumin pitoisuudet ovat huipussaan kello 2–4 aamulla (Srinivasan 2009; Tordjman 2017). Tämän jälkeen seerumin melatoniinipitoisuudet pienenevät vähitellen. Vuorokauden valoisana aikana erittyä vain pieni määrä melatoniinia.

#### 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

Melatoniniinilla on hypnoottinen/sedatiivinen vaikutus, ja se lisää nukahtamistaipumusta. Melatoniniin antaminen ennen melatoniniin erityksen yöllistä huippua tai sen jälkeen voi nopeuttaa tai vastaavasti viivyttaa melatoniniin erityksen vuorokausirytmää. Melatoniniin antaminen matkakohteessa nukkumaanmenoaikaan (klo 22:00 ja klo 24:00 välisenä aikana) nopean transmeridiaanisen matkustamisen (lentomatkustamisen) jälkeen nopeuttaa vuorokausirytmän mukautumista lähtömaan ajasta matkakohteen aikaan ja lievittää aikaerorasituksena tunnettuja oireita, joita tällainen vuorokausirytmän sekoittuminen aiheuttaa.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Tyypillisiä aikaerorasituksen oireita ovat unihäiriöt, päiväväsytys 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 nukkumaanmenoaikaa (klo 22:00 ja keskiyön välillä) otettu melatonini 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 melatoniniannosten 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 melatoniniin on havaittu vähentävän potilaiden arvioimia aikaerorasituksen kokonaisuireita noin 44 % ja lyhentävän aikaerorasituksen kestoa. Kahdessa tutkimuksessa, joissa lentomatkan aikana ylitettiin 12 aikavyöhykettä, melatonini lyhensi aikaerorasituksen kestoa tehokkaasti noin 33 %. Koska väärään aikaan otetulla melatoniniinilla ei välttämättä ole vaikutusta tai sillä voi olla haitallinen vaikutus, melatoniniin ei pidä ottaa vuorokausirytmän uudelleensynkronointiin / aikaerorasituksen tasaamiseen matkakohteessa ennen klo 20:00 eikä klo 04:00 jälkeen.

Aikaerorasitusta koskevissa tutkimuksissa melatoniniinannoksilla 0,5–8 mg raportoidut haittavaikutukset olivat tyypillisesti lieviä, ja niitä oli usein vaikea erottaa aikaerorasituksen oireista. Ohimenevää uneliaisuutta/sedaatiota, päänsärkyä ja huimausta / desorientaatiota raportoitiin. Näitä samoja haittavaikutuksia ja pahoinvointia on tyypillisesti liittynyt melatoniniin lyhytaikaiseen käyttöön ihmisillä tehdyissä melatoniniin turvallisuuskatsauksissa.

### Pediatriset potilaat

Melatoninihoitoa 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 melatoniniin (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.

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

Merkitseviä muutoksia käyttäytymiseen, kognitioon ja elämänlaatuun ei todettu. Yksikään tutkittavista ei keskeyttänyt tutkimusta tai vetäytynyt tutkimuksesta haittatapahtumien takia.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Jäljempänä mainitut farmakokineettiset parametrit perustuvat aikuisia koskevaan dokumentaatioon.



### Imeytyminen

Suun kautta otettu melatoniini imeytyy aikuisilla lähes täydellisesti. Voimakkaan ensikierron metabolian takia melatoniinin biologinen hyötyosuus on 10–35 %. Suun kautta annetun melatoniinin pitoisuus on huipussaan 15–90 minuutin kuluttua ( $t_{\max}$ -arvon mediaani = 52 min). Sellaisten rajallisten tietojen perusteella, joissa yksilöiden välinen vaihtelu oli suurta, ruokailu voi suurentaa altistusta melatoniinille ja melatoniinin huippupitoisuutta plasmassa, mutta ei todennäköisesti kuitenkaan kliinisesti merkittävästi.

### Jakautuminen

Melatoniinista noin 60% sitoutuu plasman proteiineihin *in vitro*. Melatoniinia 10 mg laskimoon saavilla tutkittavilla keskimääräinen jakautumistilavuus on 1,2 l/kg (84 litraa 70 kg painavalla tutkittavalla) ja 0,5 µg/kg laskimoon saavilla 1,8 l/kg (126 litraa 70 kg painavalla tutkittavalla).

### Biotransformaatio

Melatoniini eliminoiduu 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

Melatoniinin puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) on lyhyt, 30–60 minuuttia. Keskimääräinen puoliintumisaika lapsilla on samaa luokkaa tai hieman lyhyempi kuin aikuisilla.

### 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 merkitsevästi erilainen miehillä ja naisilla. Naisten annosta ei ole tarpeen muuttaa.

### Lineaarisuus

Melatoniinin huippupitoisuus ja altistus suun kautta tapahtuneen annon jälkeen suurenee suhteessa annokseen alueella 0,25–10 mg.

### Eriyisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta annetun melatoniinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Julkaistut tiedot ovat kuitenkin osoittaneet suurentuneita endogeenisen melatoniinin pitoisuuksia kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta annetun melatoniinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Julkaistut tiedot ovat osoittaneet suurentuneita endogeenisen melatoniinin pitoisuuksia maksan vajaatoimintapotilailla. Melatoniini eliminoiduu pitkälti maksametabolian kautta, joten melatoniinialtistus on todennäköisesti suurempi maksan vajaatoimintapotilailla (ks. kohta 4.2).

#### *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.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, yleistä toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tämänhetkisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Toksikologisissa tutkimuksissa vaikutuksia havaittiin vain suurten altistusten yhteydessä / kliinisiä altistuksia merkitsevästi suurempien altistusten yhteydessä. Näin ollen vaikutuksilla ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa melatoniinin anto suun kautta tiineille naarasrotille ei aiheuttanut jälkeläisille sikiöiden elossaoloon, luuston ja sisäelinten poikkeavuuksiin tai syntymäpainoon liittyviä vaikutuksia. Melatoniinin anto hiirille tiineyden varhaisvaiheessa ei aiheuttanut ilmeisiä lisääntymishaittoja.

Nuorilla eläimillä ei ole tehty turvallisuustutkimuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Glyseroli (E422)  
Sorbiinihappo  
Metyyli parahydroksibentsoaatti (E218)  
Natriumhydroksidi (pH:n säätelyyn)  
Puhdistettu vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

1 vuosi. Kestoaika avaamisen jälkeen: 6 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispullossa. Herkkä valolle.

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

Kullanruskea 100 ml:n lasipullo, jossa on valkoinen polypropeenikorkki. Pakkauksessa on pullon lisäksi oraaliruisku ja pullon sovitinosa. Ruiskun tilavuus on 5 ml, ja ruiskussa on asteikkomerkit 0,2 ml:n välein.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Unimedica Pharma AB  
Box 6216  
102 34 Tukholma

Ruotsi

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

37523

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.11.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Melatonin Unimedic Pharma 1 mg/ml oral lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 1 mg melatonin.

#### Hjälpämne(n) med känd effekt

1 ml lösning innehåller 1 mg metylparahydroxibensoat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Oral lösning

Klar, färglös till lätt gulaktig lösning

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Melatonin Unimedic Pharma är indicerat för:

- Korttidsbehandling av jetlag hos vuxna.  
Läkemedlet rekommenderas för vuxna som flyger över minst 5 tidszoner, i synnerhet österut, och särskilt om de har upplevt symptom på jetlag under tidigare resor. Vid behov kan det också användas av resenärer som passerar 2–4 tidszoner.
- 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 1-5 mg en timme före tiden för sänggåendet på destinationen.

Rekommenderad startdos:

2 ml (motsvarande 2 mg)

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

Maximal rekommenderad daglig dos:

5 ml (motsvarande 5 mg) i högst 5 dagar.

Melatonin Unimedic Pharma får tas högst 16 behandlingsperioder per år.

##### *Pediatrisk population med ADHD*

Rekommenderad startdos:

1-2 ml (motsvarande 1-2 mg) 30 till 60 minuter före sänggåendet.

Dosen ska anpassas individuellt till högst 5 ml (motsvarande 5 mg) dagligen, oberoende av ålder. Lägsta effektiva dos bör eftersträvas.

Maximal rekommenderad daglig dos:  
5 ml (motsvarande 5 mg)

Det finns en begränsad mängd data för upp till 3 års behandling. Efter minst 3 månaders behandling ska läkaren utvärdera behandlingseffekten och överväga att avbryta behandlingen om ingen kliniskt relevant behandlingseffekt ses. Patienten ska övervakas regelbundet (minst var 6:e månad) för att kontrollera att Melatonin Unimedic Pharma fortfarande är den lämpligaste behandlingen. Under pågående behandling, särskilt om behandlingseffekten är osäker, bör utsättningsförsök göras regelbundet, till exempel en gång om året.

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

### 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 melatoninens farmakokinetik vid något stadium av nedsatt njurfunktion. Publicerade data visar ökade nivåer av endogent melatonin hos patienter med kronisk njursvikt. Försiktighet bör därför iaktas när melatonin administreras till patienter med nedsatt Njurfunktion (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Det finns inga studier på användningen av melatonin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Publicerade data visar markant ökade nivåer av endogent melatonin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Melatonin Unimedic Pharma rekommenderas därför inte till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

#### *Barn under 6 år*

Melatonin Unimedic Pharma rekommenderas inte till barn under 6 år med ADHD.

### Administreringssätt

Oral användning.

Doseringshjälpmedel bestående av: en doseringsspruta och flaskadapter medföljer förpackningen av oral lösning.

Sprutans storlek är 5 ml med en 0,2 ml graderingsskala.

#### Användarinstruktioner

1. Ta bort flaskans lock. Tryck fast adaptern i flaskans öppning.
2. Sätt sprutan i adapterns öppning och vänd flaskan upp och ner. Mät upp dosen genom att långsamt dra ut kolven till korrekt volym. Läs av dosen mot kolvens översta kant. Vänd flaskan rätt och ta bort sprutan.
3. Barnet ska sitta upprätt. Rikta sprutan mot insidan av kinden. Tryck långsamt in kolven och låt dig själv eller barnet svälja naturligt. En för snabb administrering av läkemedlet kan orsaka obehag.
4. Rengör insidan av sprutan efter varje användning.

### 4.3 Kontraindikationer

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

Möjliga långtidseffekter av melatonin har inte studerats tillräckligt. Det finns teoretiska risker baserade på biologiska effekter av melatonin, såsom immunologisk reglering, effekter på tröskeln för epileptiska anfall och endokrinologiska effekter, vilka skulle kunna påverka pubertal utveckling respektive fertilitet.

#### *Äldre*

Exponeringsnivån av melatonin efter oral administrering till unga och måttligt äldre vuxna är jämförbar. Det är oklart om väsentligt äldre personer är särskilt känsliga för exogent melatonin. Försiktighet bör därför iakttas vid behandling av denna ålderskategori och individuell dosering rekommenderas.

#### *Epilepsi*

Försiktighet bör iakttas vid användning hos personer med epilepsi då melatonin har rapporterats att både öka och minska anfallsfrekvensen.

#### *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 rekommenderas inte till patienter med autoimmuna sjukdomar.

#### *Dåsighet*

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

#### *Diabetes*

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

Detta läkemedel innehåller metylparahydroxybenzoat vilket kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dvs väsentligen "natriumfritt".

### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna. Melatonin metaboliseras huvudsakligen via CYP1A2-enzym. Interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser som påverkar CYP1A-enzym är därför möjliga.

#### Farmakokinetiska interaktioner

##### Substanser som kan öka plasmakoncentrationerna av melatonin

#### *CYP1A-hämmare*

Samtidig administrering av melatonin och CYP1A2-hämmare såsom fluvoxamin, kinoloner, cimetidin, och 5- och 8-metoxypsoralen (5- och 8-MOP) kan leda till ökad melatoninexponering genom hämning av melatoninmetabolismen.

### *Fluvoxamin*

Fluvoxamin är en stark CYP1A2-hämmare och mindre hämmare av CYP2C. Fluvoxamin har visats öka serumkoncentrationer av oralt administrerat melatonin (17 gånger högre AUC och 12 gånger högre  $C_{max}$ .) Kombinationen ska undvikas.

### *Cimetidin*

Cimetidin är en svag CYP1A2-hämmare. Cimetidin har rapporterats öka plasmakoncentrationerna av melatonin. Försiktighet ska iaktas hos patienter behandlade med cimetidin.

### *Östrogener*

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*

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

## Substanser som kan minska plasmakoncentrationen av melatonin

### *CYP1A2-inducerare*

Samtidigt administrering av melatonin och CYP1A2-inducerare, såsom karbamazepin, rifampicin och fenytoin, kan leda till minskad melatoninexponering genom ökning av melatoninmetabolismen. Dosjustering kan bli nödvändig.

### *Rökning*

Metabolismen av melatonin kan öka genom rökning, vilket kan leda till minskade melatoninkoncentrationer. Melatonins AUC var signifikant lägre under rökning jämfört med efter upphörande av rökning (2,9 gånger lägre AUC).

## Farmakodynamiska interaktioner

Adrenerga agonister/antagonister, opiatagonister/antagonister, antidepressiva läkemedel, prostaglandininhibitorer, tryptofan och alkohol påverkar den endogena sekretionen av melatonin i epifysen. 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.

### *Bensodiazepinbesläktade hypnotica*

Melatonin kan förstärka de sederande egenskaperna hos bensodiazepin- och icke-bensodiazepinbesläktade hypnotika, såsom zaleplon, zolpidem och zopiklon. En klinisk studie visar tydligt på en övergående farmakodynamisk interaktion mellan melatonin tabletter med förlängd frisläppning och zolpidem en timme efter samtidigt administrering. Samtidig administrering ledde till en ökad minskning av uppmärksamhet, minne och koordination, jämfört med administrering av endast zolpidem.

### *Nifedipin*

Melatonin kan minska den hypotensiva effekten av nifedipin. Försiktighet måste iakttagas vid samtidig behandling med melatonin och dosanpassning av nifedipin kan behövas.

### *Warfarin*

Fallrapporter har rapporterat att patienter behandlade med melatonin och warfarin fick samtidigt förändringar i INR och protrombintid. Kombinationen warfarin och andra vitamin K-antagonister med melatonin kan kräva dosanpassning av de antikoagulativa läkemedlen och bör undvikas.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Data saknas eller begränsade data finns för behandling av gravida kvinnor med melatonin. Djurstudier är ofullständiga avseende reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Exogent melatonin passerar lätt genom human placenta. Melatonin Unimedica Pharma rekommenderas ej som behandling under graviditet eller till kvinnor och ungdomar i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

##### Amning

Det finns inte tillräckligt med information om melatonin/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Endogent melatonin utsöndras i bröstmjolk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Melatonin Unimedica Pharma ska därför inte användas av kvinnor som ammar.

##### Fertilitet

Det finns begränsad kliniska data om effekten av melatonin på human fertilitet. Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på fertilitet.

#### 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 en säkerhetsrisk.

#### 4.8 Biverkningar

Melatonin orsakar få och inga allvarliga biverkningar på kort sikt, upp till tre månader. Det finns begränsad dokumentation om långtidsbehandling av melatonin. Rapporterade biverkningar är främst trötthet, yrsel och huvudvärk. Dessa biverkningar är dock även vanliga för placebobehandlade patienter.

##### Tabell över risk för biverkningar

I tabellen nedan listas alla biverkningar enligt klassificering av organsystem och frekvens: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1		
Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Sällsynta	Herpes Zoster
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Leukopeni, trombocytopeni
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Överkänslighetsreaktion
Metabolism och nutrition	Sällsynta	Hypertriglyceridemi, hypokalcemi, hyponatremi
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Irritabilitet, nervositet, rastlöshet, insomni, onormala drömmar, mardrömmar, ångest



	Sällsynta	Förändrad sinnesstämning, aggressivitet, agitation, gråtmildhet, stressymptom, desorientering, tidigt uppvaknande på morgonen, ökad libido, nedstämdhet, depression
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, somnolens
	Mindre vanliga	Migrän, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, yrsel
	Sällsynta	Synkope, minnesnedsättning, uppmärksamhetsstörning, drömmande tillstånd, rastlösa bensyndrom, dålig sömnkvalitet, parestesi
Ögon	Sällsynta	Försämrade synskärpa, dimsyn, ökat tårflöde
Öron och balansorgan	Sällsynta	Lägesyrsel, yrsel
Hjärtat	Sällsynta	Angina pectoris, palpitationer
Blodkärll	Mindre vanliga	Hypertoni
	Sällsynta	Blodvallningar
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Buksmärtor, smärtor i övre delen av buken, dyspepsi, sår i munnen, muntorrhet, illamående
	Sällsynta	Gastroesofagal refluxsjukdom, magtarmsjukdom, blåsor i munslemhinnan, sår på tungan, orolig magtarmkanal, kräkningar, onormala tarmljud, flatulens, hypersalivation, halitos, bukobehag, magbesvär, gastrit
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Dermatit, nattliga svettningar, klåda, utslag, generell klåda, torr hud
	Sällsynta	Eksem, erytem, handdermatit, psoriasis, generella utslag, kliande utslag, nagelrubbningar
	Ingen känd frekvens	Angioödem, svullnad av munnen, svullnad av tungan
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Mindre vanliga	Smärtor i extremiteterna
	Sällsynta	Artrit, muskeltkramp, nacksmärtor, nattliga kramper
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Glykosuri, proteinuri
	Sällsynta	Polyuri, hematuri, nokturi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Menopausala symptom
	Sällsynta	Priapism, prostatit
	Ingen känd frekvens	Galaktorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga	Asteni, bröstsmärtor
	Sällsynta	Trötthet, smärtor, törst
Undersökningar	Mindre vanliga	Onormalt leverfunktionsprov, viktökning

	Sällsynta	Förhöjt leverenzym, onormala blodelektrolyter, onormala laboratorievärden
--	-----------	---

#### *Pediatrisk population*

Hos den pediatrika populationen har en låg frekvens av generellt milda biverkningar rapporterats. Biverkningarna 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.

#### 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

#### **Finland**

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
 Biverkningsregistret  
 PB 55  
 00034 FIMEA

#### **Sverige**

Läkemedelsverket  
 Box 26  
 751 03 Uppsala  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

Administration av upprepade dagliga doser på upp till 300 mg melatonin utan några kliniskt signifikanta biverkningar har rapporterats i litteraturen.

Dåsighet kan förväntas vid överdosering. På grund av den korta halveringstiden för melatonin, förväntas fullständig eliminering av melatonin i kroppen ske inom 12 timmar efter intag. Läkare bör bedöma om gängse åtgärder vid överdosering bör sättas in.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

Melatonin (N-acetyl-5-metoxitryptamin) är ett endogent hormon som produceras av epifysen och är strukturellt besläktat med serotonin. Melatonin är involverat i kontroll av dygnsrytmen och anpassningen till ljus-mörkercykeln. Melatonin är också förenat med en sövande effekt och en ökad benägenhet till sömn.

Serumkoncentrationer av endogent melatonin varierar under dagen. Melatoninnivåerna ökar strax efter mörkrets inbrott och når sin topp mellan klockan 02 och 04 på morgonen (Srinivasan 2009, Tordjman 2017). Därefter avtar melatoninnivåerna stegvist. Endast en liten mängd melatonin utsöndras under den ljusa delen av dagen.

### Verkningsmekanism

Melatoninets aktivitet på MT1, MT2 och MT3-receptorer anses bidra till dess effekt på sömn eftersom dessa receptorer (särskilt MT1 och MT2) är involverade i regleringen av dygnsrytm och sömn.

### 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. Administrering av melatonin vid sänggåendet (mellan kl. 22.00 och kl. 00.00) på destinationen efter snabba resor över flera meridianer (flygplansresor) påskyndar omställningen av dygnsrytmen från "avgångstid" till "ankomsttid" och lindrar de symtom som kallas jetlag som följer på en sådan störning av dygnsrytmen.

### Klinisk effekt och säkerhet

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

Jetlag blir värre ju fler tidszoner som passeras 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 flygningar i västlig riktning. Dagliga doser av melatonin mellan 0,5 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. 20.00 eller efter kl. 04.00 destinationstid.

De rapporterade biverkningarna vid jetlagsstudier med melatoninindoser 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.

### Pediatrisk 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 mg [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 med melatonin och minskade med  $13,6 \pm 50,6$  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  $1,2 \pm 1,3$  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.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

De farmakokinetiska parametrarna beskrivna nedan är baserade på dokumentation på vuxna.

### Absorption

Oralt melatonin absorberas nästan helt hos vuxna. Biotillgängligheten är 10–35% på grund av omfattande förstapassage metabolism av melatonin. Maximal koncentration av oralt administrerat melatonin infaller efter 15–90 minuter (median  $T_{max} = 52$  min). Baserat på begränsade data, med hög variation mellan försökspersonerna, kan matintag öka exponeringen och maximal plasmakoncentration av melatonin, dock sannolikt inte i kliniskt relevant utsträckning.

### Distribution

Plasmaproteinbindningen av melatonin in vitro är cirka 60%. Medeldistributionsvolymen är 1,2 respektive 1,8 l/kg (84 respektive 126 l för en försöksperson som väger 70 kg) hos försökspersoner som får 10 mg respektive 0,5 µg/kg intravenösa doser av melatonin.

### Metabolism

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

Melatonin har en kort halveringstid ( $T_{1/2}$ ) på mellan 30–60 minuter. Halveringstiden är i genomsnitt jämförbar eller något kortare hos barn jämfört med vuxna.

### Kön

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

### Linjäritet

Maximal koncentration och exponering av melatonin efter oral dosering ökar proportionerligt i förhållande till dos från 0,25 upp till 10 mg.

### Särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt njurfunktion*

Inga studier har gjorts på effekten av nedsatt njurfunktion på melatonins farmakokinetik. Publicerade data visar dock ökade nivåer av endogent melatonin hos patienter med kronisk njursvikt (se avsnitt 4.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Det finns inga studier på effekten av nedsatt leverfunktion på melatonins farmakokinetik. Publicerade data visar markant ökade nivåer av endogent melatonin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom melatonin primärt metaboliseras i levern kan nedsatt leverfunktion förväntas leda till ökad exponering för exogent melatonin (se avsnitt 4.2).

#### *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 under behandling var inte statistiskt signifikant; samma dosering kan rekommenderas till måttligt äldre som till yngre vuxna.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

Reproduktionstoxikologiska studier, oral administrering av melatonin till dräktiga råttor, visade inte på skadliga effekter på avkomman med avseende på fosteröverlevnad, skelett- och invärtesmissbildningar eller födelsevikt. Administration av melatonin till möss tidigt i dräktigheten, genererade inte reproduktionstoxicitet.

Säkerhetsstudier på juvenila djur saknas.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Glycerol (E422)

Sorbinsyra

Metylparahydroxibenzoat (E218)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Renat vatten

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

1 år. Hållbarhet efter första öppnandet: 6 månader

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Detta läkemedel behöver inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalflaskan.  
Ljuskänsligt

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Brungul glasflaska 100 ml, med vitt polypropenlock. En doseringsspruta och flaskadapter, medföljer förpackningen av flaskan. Sprutans storlek är 5 ml med en 0,2 ml graderingsskala.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Unimedica Pharma AB

Box 6216

102 34 Stockholm

Sverige

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

37523

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

Datum för det första godkännandet:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

27.11.2020