

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orimelan 3 mg tabletit  
Orimelan 5 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 3 mg melatoniinia.  
Yksi tabletti sisältää 5 mg melatoniinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

3 mg: Pyöreä, kaksoiskupera tabletti (koko noin 6,0 x 2,5 mm), joka on väriltään valkoinen tai melkein valkoinen.

5 mg: Pyöreä, kaksoiskupera tabletti (koko noin 7,0 x 3,2 mm), joka on väriltään valkoinen tai melkein valkoinen ja jonka kummallakin puolella on jakouurre. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Orimelan on tarkoitettu:

- aikuisten aikaerorasiituksen (jet lag) lyhytaikaiseen hoitoon
- unettomuuden hoitoon 6–17-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on ADHD, kun terveellisistä nukkumisrutiineista ei ole ollut riittävästi apua.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

##### *Aikuisten aikaerorasiitus*

Tavanomainen annos on yksi 3 mg:n tabletti paikallista aikaa nukkumaan mennessä aikaerolennon jälkeen, enintään 4 vuorokauden ajan. Jos 3 mg:n vakioannos ei lievitä oireita riittävästi, 3 mg tabletin sijaan voidaan ottaa yksi 5 mg:n tabletti paikallista aikaa nukkumaan mennessä. 5 mg:n tablettia ei saa ottaa 3 mg:n tabletin lisäksi, vaan suurempi annos voidaan ottaa seuraavina päivinä. Suurin sallittu annos on 5 mg vuorokaudessa kerta-annoksena, ja hoidon kokonaiskesto 4 vuorokautta.

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, melatoniinia ei pidä ottaa vuorokausirytmien sopeutumiseksi matkakohteessa ennen klo 20:00 eikä klo 04:00 jälkeen.

### *Pediatriset potilaat*

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

### *Unettomuus lapsilla ja nuorilla, joilla on ADHD*

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

Melatoniiinihoidossa on käytettävä pienintä tehokasta annosta. Orimelan-valmistetta voi käyttää, kun pienimmän tehokkaan annoksen on määritetty olevan 3 mg tai 5 mg otettuna 30–60 minuuttia ennen nukkumaanmenoa.

Suurin sallittu annos on 5 mg vuorikaudessa.

Tietoa on saatavilla niukasti enintään 3 kuukautta kestäneestä hoidosta. Lääkärin on arvioitava hoitovaikutus säännöllisin välein ja harkittava hoidon lopettamista, jos kliinisesti merkittävää hoitovaikutusta ei ole saavutettu.

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

### *Alle 6-vuotiaat lapset*

Orimelan-tabletteja ei suositella alle 6-vuotiaille lapsille, joilla on ADHD.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Melatoniiinin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville on vain vähän kokemusta. Varovaisuutta on noudatettava, jos melatoniiinia käyttävällä potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Melatoniiinin käyttöä ei suositella vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Melatoniiinin käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville ei ole kokemusta. Vähäiset tiedot viittaavat siihen, että melatoniiinin puhdistuma plasmasta on merkittävästi pienentynyt maksakirroosia sairastavilla. Melatoniiinin käyttöä ei suositella, jos potilaalla on vaikea tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### Antotapa

Suun kautta.

Tabletin voi murskata ja sekoittaa kylmään veteen juuri ennen annoksen ottamista.

Ruokailu voi voimistaa plasman melatoniiinipitoisuuden suurenemista (ks. kohta 5.2). Melatoniiinin ottaminen lähellä runsaasti hiilihydraatteja sisältävää ateriaa saattaa heikentää veren glukoositasapainoa useiden tuntien ajan (ks. kohta 4.4). Ruokaa ei suositella nautittavaksi 2 tuntiin ennen Orimelan-tablettien ottoa eikä kahteen tuntiin sen jälkeen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Uneliaisuus

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

##### Autoimmuunisairaudet

Autoimmuunisairauden pahenemisesta melatoniinia käyttävillä potilailla on saatu satunnaisia tapausselostuksia. Melatoniinin käytöstä autoimmuunisairauksien yhteydessä ei ole tietoja. Melatoniinin käyttöä ei siksi 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 veren glukoositasapainoa useiden tuntien ajan. Melatoniinitabletit pitää ottaa vähintään 2 tuntia ennen ateriaa tai vähintään 2 tuntia aterian jälkeen, ja mieluiten vähintään 3 tuntia aterian jälkeen, jos henkilöllä on merkittävästi heikentynyt glukoosinsieto tai diabetes.

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

##### Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Saataavilla on vain vähän tietoja melatoniinin käytön turvallisuudesta ja tehokkuudesta potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Melatoniinia ei suositella maksan vajaatoimintaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

##### Sydän- ja verisuonisairaudet

Joidenkin tietojen mukaan melatoniini voi aiheuttaa haittavaikutuksia verenpaineeseen ja sydämen syketaajuuteen henkilöille, joilla on sydän- ja verisuonisairaus sekä verenpainelääkitys. Sitä ei tiedetä, johtuvatko nämä haitat melatoniinista vai ovatko ne melatoniinin ja muiden lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia. Melatoniinin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on sydän- ja verisuonisairaus sekä verenpainelääkitys.

##### Samanaikainen antikoagulanttien käyttö

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).

##### Pitkäaikaiskäyttö lapsille ja nuorille

Melatoniinin pitkäaikaisturvallisuudesta lapsille on vain vähän tietoa. Pitkäaikaiskäytön vaikutuksia glukoositasapainoon, puberteettikehitykseen ja sukupuoliseen kypsymiseen ei tällä hetkellä tunneta.

##### Apuaineet

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

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

##### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

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

### *CYP1A2:n estäjät*

CYP1A2:n estäjät voivat suurentaa plasman melatoniinipitoisuuksia huomattavasti. Melatoniinin samanaikaista käyttöä CYP1A2:n estäjä fluvoksamiini (myös CYP2C19:n estäjä) kanssa on vältettävä. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä melatoniinia samanaikaisesti CYP1A2:n estäjien, kuten siprofloksasiini, kanssa.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää oraalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita tai hormonikorvaushoitoa, koska melatoniinipitoisuudet saattavat suurentua, kun melatoniinin metaboloituminen CYP1A1:n ja CYP1A2:n välityksellä estyy.

Kohtalaisen voimakkaiden CYP1A2:n estäjien kanssa esiintyvän yhteisvaikutuksen vuoksi plasman melatoniinipitoisuuden odotetaan suurentuvan. Varovaisuutta on siksi noudatettava, jos potilas käyttää 5- tai 8-metoksisporaleenia (5- tai 8-MOP), simetidiiniä tai kofeiinia.

### *CYP1A2:n induktorit*

CYP1A2:n induktorit voivat pienentää plasman melatoniinipitoisuuksia.

Melatoniiniansiirron muuttaminen voi olla tarpeen, jos samaan aikaan käytetään seuraavia CYP1A2:n induktoreita: karbamatsiini, 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 ne eivät vaikuta melatoniin 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, 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 voimistuneeseen antikoagulaatioon. Jos varfariinia tai jotakin suoraa antikoagulanttia (esim. dabigatrania, rivaroksabaania, apiksabaania, edoksabaania) käytetään yhdessä melatoniinin kanssa, antikoagulantin annosta voi olla tarpeen muuttaa. Samanaikaista käyttöä on vältettävä.

### *Bentsodiatsepiinin kaltaiset unilääkkeet*

Melatoniini saattaa voimistaa bentsodiatsepiinin kaltaisten unilääkkeiden, kuten tsolpideemin, sedatiivisia ominaisuuksia. Samanaikaista käyttöä melatoniinin kanssa on vältettävä.

### *Tulehduskipulääkkeet*

Prostaglandiinisynteesin estäjät (tulehduskipulääkkeet), kuten asetyylisalisyylihappo ja ibuprofeeni, illalla annettuina voivat vähentää endogeenisen melatoniinin pitoisuuksia. Tulehduskipulääkkeiden antamista illalla on vältettävä mahdollisuuksien mukaan.

### *Beetasalpaajat*

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

### *Tioridatsiini ja imipramiini*

Joissakin tutkimuksissa melatoniinia on annettu yhdessä keskushermostoon vaikuttavien tioridatsiinin ja imipramiinin kanssa. Yhdessäkään tutkimuksessa ei todettu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Samanaikainen käyttö melatoniinin kanssa lisäsi kuitenkin potilaiden rauhallisuuden tunnetta ja vaikeutti tehtävien suorittamista enemmän kuin pelkkä imipramiini. Samanaikainen käyttö voimisti myös pyöräytyksen tunnetta enemmän kuin pelkkä tioridatsiini.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja melatoniinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläintutkimuksissa ei ole osoitettu raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen kohdistuvia suoria tai välillisiä haitallisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Eksogeeninen melatoniini läpäisee ihmisen istukan helposti. Kliinisten tietojen puuttuessa, melatoniinin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten 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

Melatoniinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole riittävästi tietoa. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita hedelmällisyysvaikutusten selvittämiseksi. Suuret melatoniiniannokset ja pidempiaikainen käyttö voivat heikentää hedelmällisyyttä ihmisillä.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Melatoniinilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Melatoniini saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja heikentää tarkkaavaisuutta tunneiksi, joten melatoniinin 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. Pitkäaikaisia vaikutuksia on tutkittu vain vähän. Ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat pääasiassa päänsärky, pahoinvointi ja väsymys sekä aikuisilla että lapsilla.

Aikuisilla esiintyneet haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan seuraavasti: 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).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<i>Infektiot</i>				Vyöruusu	
<i>Veri ja imukudos</i>				Leukopenia, trombosytopenia	

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<i>Immuuni-järjestelmä</i>					Yliherkkyysreaktio
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>				Hypertriglyseridemia, hypokalsemia, hyponatremia	Hyperglykemia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>			Ärtyneisyys, hermostuneisuus, levottomuus, unettomuus, poikkeavat unet, painajaiset, ahdistuneisuus	Mielialan vaihtelu, aggressiivisuus, kiihtyneisyys, itkuisuus, stressioireet, desorientaatio, herääminen varhain aamulla, libidon voimistuminen, matala mieliala, masennus	
<i>Hermosto</i>		Päänsärky, uneliaisuus	Migreeni, letargia, psykomotorinen yliaktiivisuus, heitehuimaus	Pyörtyminen, muistihäiriö, tarkkaavuuden häiriö, unenomainen tila, levottomat jalat -oireyhtymä, huono unen laatu, parestesiat	
<i>Silmät</i>				Heikentynyt näöntarkkuus, näön hämärtyminen, kyynelvuodon lisääntyminen	
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				Asentohuimaus, kiertoahuimaus	
<i>Sydän</i>				Angina pectoris, sydämentykytys	
<i>Verisuonisto</i>			Hypertensio	Kuumat aallot	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>			Vatsakipu, ylävatsakipu, dyspepsia, suun haavaumat, suun kuivuus, pahoinvointi	Ruokatorven refluksitauti, ruoansulatuskanavan häiriö, suun limakalvon rakkulamuodostus, kielen haavaumat, ruoansulatuskanavan vaivat, oksentelu, poikkeavat suoliläänet, ilmavaivat, syljen liikaeritys, halitoosi, epämukava tunne vatsassa, vatsatauti, gastriitti	

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<i>Maksa ja sappi</i>			Hyperbilirubinemia		
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>			Dermatiitti, yöhikoilu, kutina, ihottuma, yleistynyt kutina, ihon kuivuus	Ekseema, punoitus, käsi-ihottuma, psoriaasi, yleistynyt ihottuma, kutiava ihottuma, kynsihäiriö	Angioedeema, suun turvotus, kielen turvotus
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>			Raajakipu	Artriitti, lihasspasmit, niskakipu, yölliset lihaskouristukset	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			Glukosuria, proteinuria	Polyuria, hematuria, nokturia	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			Vaihdevuosi oireet	Priapismi, prostatiitti	Galaktorrea
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>			Astenia, rintakipu	Väsytys, kipu, jano	
<i>Tutkimukset</i>			Maksan toimintakoe-tulosten poikkeavuudet, painonnousu	Maksaentsyymi-arvojen kohoaminen, veren elektrolyyttiarvojen poikkeavuudet, laboratorioarvojen poikkeavuudet	

#### Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden haittavaikutuksia on ilmoitettu vähän, ja ne ovat olleet yleensä lieviä. Lumelääkettä saaneilla lapsilla havaitut haittatapahtumat eivät ole eronneet merkitsevästi melatoniinia saaneilla lapsilla havaituista. Yleisimmät haittavaikutukset olivat päänsärky, yliaktiivisuus, heitehuimaus 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. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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**

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 jopa 300 mg:n vuorokausiannoksia melatoniinia ilman kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia.

Yliannostuksen yhteydessä on odotettavissa uneliaisuutta.

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: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, melatoniinireseptoriagonistit, ATC-koodi: N05CH01.

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

#### Vaikutusmekanismi

Melatoniini vaikuttaa MT1-, MT2- ja MT3-reseptoreihin. Tämän on arveltu olevan yhteydessä 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 nukahtamistaipumusta. Melatoniinin antaminen ennen melatoniinin erityksen yöllistä huippua tai sen jälkeen voi nopeuttaa tai vastaavasti viivyttaa melatoniinin erityksen vuorokausirytmisiä. Melatoniinin antaminen matkakohteessa nukkumaanmeno-aikaan (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. Matkakohteessa lähellä nukkumaanmeno-aikaa (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 ja lyhentävän aikaerorasituksen kestoa. Koska väärään aikaan otetulla melatoniinilla ei välttämättä ole vaikutusta tai sillä voi olla haitallinen vaikutus, melatoniinia ei pidä ottaa vuorokausirytmien sopeutumiseen / aikaerorasituksen tasaamiseen matkakohteessa ennen klo 20:00 eikä klo 04:00 jälkeen.

Aikaerorasitusta koskevissa tutkimuksissa melatoniiniannoksilla 0,5–8 mg raportoidut haittavaikutukset olivat tyypillisesti lieviä, ja niitä oli usein vaikea erottaa aikaerorasituksen oireista.



### Pediatriset potilaat

Melatoninihoitoa on tutkittu 4 viikon pituisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 105 ältään 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.

Aktigrafiamittaukseen perustuvan keskimääräisen arvion mukaan nukahtaminen nopeutui  $26,9 \pm 47,8$  minuutilla melatoniinia saaneilla ja viivästyi  $10,5 \pm 37,4$  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  $19,8 \pm 61,9$  minuutilla melatoniiniryhmässä ja lyheni  $13,6 \pm 50,6$  minuutilla lumeryhmässä ( $p = 0,01$ ). Lumelääkkeeseen verrattuna melatoniiniryhmässä nukahtamisviive lyheni ( $p = 0,001$ ) ja unen tehokkuus parani ( $p = 0,01$ ).

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

Välittömästi vapauttavista melatoniinivalmisteista on hyvin vähän pitkäaikaista turvallisuustietoa ADHD:tä sairastavilla lapsilla ja nuorilla.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Aikuisilla suun kautta annettu melatoniini imeytyy täydellisesti. Melatoniin absoluuttisen hyötyosuuden on arvioitu olevan keskimäärin 15 %. Ensikierron metabolian vaikutus on huomattava, ja ensikierron metabolian arvellaan olevan noin 80–90 %. Yleensä  $t_{max}$  saavutetaan suunnilleen 50 minuuttia (normaali vaihteluväli 15–90 minuuttia) lääkkeen ottamisen jälkeen.

Melatoniinin huippupitoisuus ja altistus melatoniinille suurenevat annosriippuvaisesti suun kautta otettujen tablettien annoksilla 0,1–5 mg.

Tiedot samanaikaisen tai lähellä ottoaajankohtaa tapahtuvan ruokailun vaikutuksista melatoniinin farmakokineetiikkaan ovat vähäiset, vaikkakin tiedot viittaavat siihen, että samanaikainen ruokailu saattaa suurentaa imeytymistä lähes kaksinkertaisesti. Ruokailulla näyttäisi olevan vähäinen vaikutus  $t_{max}$ -arvoon välittömästi melatoniinia vapauttavia valmistetta käytettäessä. Tällä ei odoteta olevan vaikutusta Orimelan-valmisteen tehoon tai turvallisuuteen, mutta suositus on, että ruokaa ei nautita noin 2 tuntiin ennen melatoniin ottamista eikä 2 tuntiin sen jälkeen.

### 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, noin 90 % 6-hydroksimelatoniinin sulfaatti- ja glukuronidikonjugaatteina. Alle 1 % melatoniinannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

### Eliminaatio ja kertyminen

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. Kerran vuorokaudessa anto ja lyhyt puoliintumisaika viittaavat vain vähäiseen melatoniinin kertymiseen tavanomaisen hoidon aikana.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

Vähäiset tiedot viittaavat siihen, että endogeenisen melatoniinin pitoisuus veressä on päiväaikaan huomattavasti suurentunut maksakirroosipotilailla, luultavasti melatoniinin puhdistuman (metabolian) pienenemisen vuoksi: eräässä 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*

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Kun tiineille hiirille annettiin suuri kerta-annos melatoniinia intraperitoneaalisesti, sikiön paino ja pituus olivat yleensä pienemmät, mahdollisesti emoon kohdistuvan toksisuuden vuoksi. Rotan ja maaoravan uros- ja naaraspuolisten jälkeläisten seksuaalinen kypsyys viivästyi, kun ne altistuiivat melatoniinille tiineyden aikana ja synnytyksen jälkeen. Näiden tietojen perusteella melatoniini läpäisee istukan ja erittyy rintamaitoon. Se voi myös vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-sukupuolirauhasakselin ontogeneesiin ja toimintaan. Koska rotta ja maaorava ovat kausiluonteisia parittelijoita, näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei tiedetä.

Nuorilla eläimillä ei ole tehty turvallisuustutkimuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Magnesiumstearaatti (E470b)  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)  
Selluloosa, mikrokiteinen (E460)  
Kroskarmelloosinatrium (E468)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.  
Läpipainopakkaus: Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.  
Purkki: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Orimelan 3 mg ja 5 mg tabletit on pakattu pahvikoteloon PVC/PE/PVDC/Alu-läpipainopakkauksiin, joissa on 10, 30, 50 tai 60 tablettia.

Orimelan 3 mg ja 5 mg tabletit on pakattu HDPE-purkkeihin, joissa on HDPE-suljin.

Pakkauskoot:

3 mg: 100 tablettia.

5 mg: 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

3 mg: 39243

5 mg: 39245

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.7.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Orimelan 3 mg tabletter

Orimelan 5 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 3 mg melatonin.

Varje tablett innehåller 5 mg melatonin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

3 mg: Runda, bikonvexa tabletter (ca. 6,0 x 2,5 mm i storlek) med vit eller vitaktig färg.

5 mg: Runda, bikonvexa tabletter (ca. 7,0 x 3,2 mm i storlek) med vit eller vitaktig färg och en brytskåra på båda sidorna. Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Orimelan 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*

Standarddosen är en tablett på 3 mg vid sänggåendet lokal tid med start vid ankomst till destinationen i högst 4 dagar. En tablett på 5 mg kan tas istället för 3 mg vid sänggåendet i lokal tid om standarddosen på 3 mg inte lindrar symtomen tillräckligt. 5 mg tablett ska inte tas som tillägg till 3 mg tablett, men en högre dos kan tas på de efterföljande dagarna. Den maximala dygnsdosen är 5 mg en gång dagligen och total behandlingstid är 4 dagar.

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 melatonin inte tas före kl. 20.00 eller efter kl. 04.00 på destinationstid.

##### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Orimelan vid 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.

Behandling med melatonin ska titreras upp till lägsta effektiva dos. Orimelan kan användas när den lägsta effektiva dosen fastställts till 3 eller 5 mg som tas 30-60 minuter före sänggåendet.

Maximal dygnsdos är 5 mg.

Det finns en begränsad mängd data för upp till 3 månaders behandling. Läkaren ska utvärdera behandlingseffekten med regelbundna intervall och överväga att avbryta behandlingen om ingen kliniskt relevant behandlingseffekt ses.

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

### *Barn under 6 år*

Orimelan tabletter rekommenderas inte till barn under 6 år med ADHD.

### *Särskilda populationer*

#### *Äldre*

Eftersom farmakokinetiken för exogent 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*

Det finns endast begränsad erfarenhet av användning av melatonin hos patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet bör iaktas när melatonin administreras till patienter med nedsatt njurfunktion. Melatonin rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Det finns ingen erfarenhet av användning av melatonin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Begränsade data indikerar att plasmaclearance av melatonin är signifikant reducerad hos patienter med levercirros. Melatonin rekommenderas inte till patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### Administreringssätt

Oral användning.

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

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

Rekommendationen är att mat inte ska konsumeras 2 timmar före eller 2 timmar efter intag av Orimelan tabletter.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

## 4.4 Varningar och försiktighet

### Dåsighet

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

### Autoimmuna 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 därför inte för användning 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 iakttas 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.

### Nedsatt lever- och njurfunktion

Det finns endast begränsad erfarenhet av säkerhet och effekt vid användning av melatonin till patienter med nedsatt lever- och njurfunktion. Melatonin rekommenderas inte till patienter med nedsatt leverfunktion eller gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

### Hjärt-kärlsjukdom

Det finns begränsade data som tyder på att melatonin kan orsaka negativa effekter på blodtrycket och hjärtrytmen i populationer med hjärt-kärlsjukdom som tar blodtryckssänkande läkemedel. Det är inte fastställt om dessa negativa effekter orsakas av melatonin i sig eller av interaktioner mellan melatonin och andra läkemedel. Melatonin rekommenderas inte för användning hos patienter med hjärt-kärlsjukdom som tar blodtryckssänkande läkemedel.

### Samtidig användning av antikoagulantia

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).

### Långtidsanvändning hos barn och vuxna

Det finns begränsad säkerhetsdata avseende långtidssäkerhet för melatonin i den pediatrika populationen. Effekter av långtidsanvändning på glukoshomeostas, pubertetsutveckling och sexuell mognad är för närvarande okända.

### Hjälpämnen

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

## 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-hämmare kan öka plasmakoncentrationen av melatonin betydligt. 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.

Försiktighet ska vidtas hos patienter som använder kombinerade orala preventivmedel eller hormonersättningsterapi eftersom melatoninnivåerna kan öka p.g.a. hämning av dess metabolism via CYP1A1 och CYP1A2.

Genom interaktion med måttligt uttalade hämmare av CYP1A2 förväntas en ökning i plasmakoncentrationen av melatonin. Försiktighet bör därför iakttagas hos patienter som tar 5- eller 8-metoxypsoralen (5- eller 8-MOP), cimetidin eller koffein.

### *CYP1A2-inducerare*

CYP1A2-inducerare kan minska plasmakoncentrationen av melatonin.

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

### Farmakodynamiska interaktioner

Adrenerga agonister/antagonister, opiatagonister/antagonister, antidepressiva läkemedel, prostaglandinhibitörer, tryptofan och alkohol påverkar den endogena sekretionen av melatonin i epifysen men påverkar ej melatoninets 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).

### *Nifedepin*

Melatonin kan minska den hypotensiva effekten av nifedepin. Försiktighet måste iakttagas vid samtidig behandling med melatonin och dosanpassning av nifedepin kan behövas. Eftersom det inte är känt om detta är en klasseffekt bör försiktighet också iakttagas 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 ökad antikoagulation. Kombinationen av warfarin eller direktverkande antikoagulantia (t.ex. dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) med melatonin kan kräva dosanpassning av de antikoagulativa läkemedlen och bör undvikas.

### *Bensodiazepinbesläktade hypnotika*

Melatonin kan förstärka de sederande egenskaperna hos bensodiazepinbesläktade hypnotika, t.ex. zolpidem. Samtidig behandling med melatonin bör undvikas.

### *NSAID*

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

### *Beta-blockerare*

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

#### *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.

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

#### Graviditet

Data saknas för behandling av gravida kvinnor med melatonin. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller 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 melatonin under graviditet eller till fertila kvinnor 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

Inga adekvata data om effekten av melatonin på human fertilitet finns tillgängliga. Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på fertilitet. Höga doser av melatonin och användning under längre perioder än vad som är indicerat kan försämra fertiliteten hos människor.

### **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 sänka vakenheten i flera timmar. Melatonin ska därför användas med försiktighet om det är sannolikt att dåsigheten kan vara förenad med en säkerhetsrisk.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Melatonin orsakar få biverkningar på kort sikt, upp till tre månader. Långtidseffekter är dåligt studerade. Rapporterade biverkningar av melatonin är främst huvudvärk, illamående och trötthet hos både vuxna och barn.

Biverkningar hos vuxna sammanställda enligt MedDRA-klassificering av organsystem presenteras inom varje frekvensområde enligt följande: 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).

<b>Organ-systemklass</b>	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Sällsynta</b>	<b>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
<i>Infektioner och infestationer</i>				Herpes zoster	



<b>Organ-systemklass</b>	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Sällsynta</b>	<b>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
<i>Blodet och lymfsystemet</i>				Leukopeni, trombocytopeni	
<i>Immunsystemet</i>					Överkänslighetsreaktioner
<i>Metabolism och nutrition</i>				Hypertriglyceridemi, hypokalcemia, hyponatremi	Hyperglykemi
<i>Psykiska störningar</i>			Irritabilitet, nervositet, rastlöshet, insomni, onormala drömmar, mardrömmar, ångest	Förändrad sinnesstämning, aggressivitet, agitation, gråtmildhet, stressymptom, desorientering, tidigt uppvaknande på morgonen, ökad libido, nedstämdhet, depression	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Huvudvärk, somnolens	Migrän, letargi, psyko-motorisk hyperaktivitet, svindel	Synkope, minnesnedsättning, uppmärksamhetsstörning, drömmande tillstånd, rastlösa bensyndrom, dålig sömnkvalitet, parestesi	
<i>Ögon</i>				Försämrad synskärpa, dimsyn, ökat tårflöde	
<i>Öron och balansorgan</i>				Lägesyrsel, yrsel	
<i>Hjärtat</i>				Angina pectoris, palpitationer	
<i>Blodkärl</i>			Hypertoni	Blodvallningar	

<b>Organ-systemklass</b>	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Sällsynta</b>	<b>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
<i>Mag-tarmkanalen</i>			Buksmärter, smärter i övre delen av buken, dyspepsi, sår i munnen, muntorrhet, illamående	Gastroesofagal refluxsjukdom, magtarmsjukdom, blåsor i munslemhinnan, sår på tungan, orolig magtarmkanal, kräkningar, onormala tarmljud, flatulens, hypersalivation, halitos, bukobehag, magbesvär, gastrit	
<i>Lever och gallvägar</i>			Hyperbilirubinemi		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>			Dermatit, nattliga svettningar, klåda, utslag, generell klåda, torr hud	Eksem, erytem, handdermatit, psoriasis, generella utslag, kliande utslag, nagelrubbningar	Angioödem, svullnad av munnen, svullnad av tungan
<i>Muskulo-skeletala systemet och bindväv</i>			Smärter i extremiteterna	Artrit, muskelkramper, nacksmärter, nattliga kramper	
<i>Njurar och urinvägar</i>			Glukosuri, proteinuri	Polyuri, hematuri, nokturi	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			Menopausala symtom	Priapism, prostatit	Galaktorré
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>			Asteni, bröstsmärter	Trötthet, smärter, törst	
<i>Undersökningar</i>			Onormalt leverfunktions prov, 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.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://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 tecknen och symtomen på överdosering av oralt melatonin.

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

Vid överdosering kan dåsighet förväntas.

Clearance av den aktiva substansen förväntas 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: Neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel, melatoninreceptoragonister, ATC-kod: N05CH01.

Melatonin är ett hormon som produceras av epifysen. Det är strukturellt besläktat med serotonin. Melatoninsekretionen ökar strax efter mörkrets inbrott, når sin topp mellan klockan 02.00 och 04.00 på morgonen och avtar under den 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 till sömn.

#### Verkningsmekanism

Melatoninets aktivitet på MT1, MT2 och MT3-receptorer anses bidra till dess sömnfrämjande egenskaper eftersom dessa receptorer (främst MT1 och MT2) är involverade 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. Administrering av melatonin vid sänggåendet (mellan kl. 22.00 och kl. 00.00) på destinationen efter snabba (flygplans)resor över flera meridianer påskyndar omställningen av dygnsrytmen från "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 passeras och blir vanligtvis sämre efter resa österut. 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 och förkortar jetlagens varaktighet. 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 melatonindoser på 0,5–8 mg har vanligtvis varit lindriga och ofta svåra att särskilja från symtomen på jetlag.

### 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 ( $p = 0,01$ ).

Det sågs ingen signifikant effekt på beteende, kognition eller livskvalitet. Ingen pausade eller avbröt sin behandling på grund av biverkningar.

Det finns mycket lite säkerhetsdata avseende långtidssäkerhet för melatoninläkemedel med omedelbar frisättning, särskilt hos barn och ungdomar med ADHD.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Absorptionen av peroralt intaget melatonin är fullständig hos vuxna. Absolut biotillgänglighet för melatonin har skattats till i genomsnitt 15 % av given dos. Det finns en avsevärd förstapassageeffekt med en förstapassagemetabolism som uppskattas till 80–90 %.  $T_{max}$  inträffar vanligen ungefär 50 minuter efter administrering (det normala intervallet är 15 till 90 minuter).

Maximal koncentration och exponering av melatonin efter oral dosering av tabletter ökar proportionellt mot dosen från 0,1 upp till 5 mg.

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 Orimelan, men rekommendationen är att mat inte ska konsumeras cirka 2 timmar före eller 2 timmar efter intag av melatonin.

### Distribution

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

Melatonin binder främst till albumin, men även till surt alfa-1-glykoprotein. Bindningen till andra plasmaproteiner är begränsad. Melatonin distribueras snabbt från plasma in och ut ur de flesta vävnader och organ, och korsar lätt blodhjärnbarriären.

#### 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-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 och ackumulation

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. Administrering en gång per dag i kombination med den korta halveringstiden innebär minimal ackumulation av melatonin vid regelbunden behandling.

#### Särskilda patientgrupper

##### *Äldre*

Melatoninmetabolismen sjunker med åldern. Plasmakoncentrationen av nattligt endogent melatonin är lägre hos äldre jämfört med unga vuxna. Begränsade data för plasma/serum  $t_{max}$ ,  $C_{max}$ , elimineringshalveringstid ( $t_{1/2}$ ) och AUC efter intag av melatonin med omedelbar frisättning visar inte på några betydande skillnader mellan unga vuxna och äldre i allmänhet, men värdeintervallet (den interindividuella variationen) för varje parameter (särskilt  $t_{max}$  och AUC) tenderar att vara större hos äldre.

##### *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*

Litteratordata indikerar att det inte sker någon ackumulering av melatonin efter upprepad dosering till patienter på stabil hemodialys. Eftersom melatonin främst utsöndras som metaboliter i urinen kan serum-/plasmanivåer av melatoninmetaboliter förväntas öka hos patienter med mer avancerad njurfunktionsnedsättning.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid enkeldos och upprepad dosering, mutagenicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Effekter sågs endast vid exponeringar avsevärt högre än den maximala humana exponeringen vilket tyder på liten relevans för klinisk användning.

Efter intraperitoneal administrering av en enda, stor dos melatonin till dräktiga möss, tenderade fostrets vikt och längd att bli lägre, möjligen på grund av maternell toxicitet. Försening av sexuell mognad hos han- och honavkommor till råttor och jordekorre inträffade vid exponering för melatonin under dräktigheten och efter förlossningen. Dessa data tyder på att melatonin passerar placentan och utsöndras i mjölk, och att det kan påverka hypotalamus-hypofys-gonadaxelns ontogeni och aktivering.

Eftersom råttor och jordekorre har en särskild fortplantningstid är relevansen av dessa fynd för människor osäkra.

Säkerhetsstudier på juvenila djur saknas.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Magnesiumstearat (E470b)  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)  
Mikrokristallin cellulosa (E460)  
Kroskarmellosnatrium (E468)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar.  
Blister: Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.  
Burk: Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Orimelan 3 mg och 5 mg tabletter finns tillgängliga i en kartong med PVC/PE/PVDC/Al-blisterkartor i förpackningsstorlekar på 10, 30, 50 och 60 tabletter.

Orimelan 3 mg och 5 mg tabletter finns tillgängliga i HDPE-burkar med HDPE-förslutningar.  
Förpackningsstorlekar:  
3 mg: 100 tabletter.  
5 mg: 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finland

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

3 mg: 39243

5 mg: 39245

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

Datum för det första godkännandet:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

20.7.2022