

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Melatonin Pharma Nord 3 mg kalvopäällysteiset tabletit

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3 mg melatoniinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti). Pyöreä, kaksoiskupera, kirkaspäällysteinen 7,5 mm:n tabletti, joka on väritään valkoinen tai luonnonvalkoinen.

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Aikuisten aikaerorasituksen lyhytaikainen hoito.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### Annostus

Tavanomainen annos on 3 mg (1 tabletti) päivässä enintään 5 päivän ajan. Jos vakioannos ei lievitä oireita tarpeeksi, annosta voidaan nostaa 6 mg:aan (2 tablettiä, jotka otetaan samaan aikaan). Annosta, joka lievittää oireita riittävästi, on käytettävä mahdollisimman lyhyen aikaa.

Ensimmäinen annos otetaan tavanomaiseen nukkumaanmenoaikaan matkakohteeseen saavuttua.

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

Ruoka voi tehostaa melatoniinin pitoisuuden lisääntymistä plasmassa (ks. kohta 5.2). Melatoniinin ottaminen runsaasti hiilihydraatteja sisältävien aterioiden kanssa voi heikentää veren glukoositasapainoa useiden tuntien ajaksi (ks. kohta 4.4). On suositeltavaa, että ruokaa ei nautita 2 tuntiin ennen Melatonin Pharma Nord -valmisteen ottamista eikä 2 tuntiin valmisteen ottamisen jälkeen.

Alkoholin käyttöä ei suositella Melatonin Pharma Nord -valmisteen käytön aikana, sillä alkoholi voi heikentää unenlaatua ja mahdollisesti pahentaa joitakin aikaerorasituksen oireita (kuten päänsärkyä, aamuväsymystä ja keskittymiskyvyn heikkenemistä).

Melatonin Pharma Nord -valmistetta voidaan ottaa enintään 16 hoitajaksona vuodessa.

#### Iäkkäät

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

Melatonin Pharma Nord -valmisteen käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville on vain vähän kokemusta. Varovaisuutta on noudatettava, jos melatoniinia käyttävällä henkilöllä on munuaisten

vajaatoiminta. Melatonin Pharma Nord -valmisteen käyttöä ei suositella vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (ks. kohta 5.2).

#### Maksan vajaatoiminta

Melatonin Pharma Nord -valmisteen käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville ei ole kokemusta. Vähäiset tiedot viittaavat siihen, että melatoniinin plasmapuhdistuma on merkittävästi pienentynyt maksakirroosia sairastavilla. Melatoniinin käyttöä ei suositella maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

#### Heikentynyt glukoosinsieto

Koska melatoniinin ottaminen runsaasti hiilihydraatteja sisältävien aterioiden kanssa voi heikentää veren glukoositasapainoa useiden tuntien ajaksi (ks. kohta 4.4), on suositeltavaa, että henkilöt, joilla on merkittävästi heikentynyt glukoosinsieto tai diabetes, ottavat Melatonin Pharma Nord -valmisteen vähintään 3 tuntia aterian jälkeen.

#### Pediatriset potilaat

Melatonin Pharma Nord -valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten aikaerorasiituksen lyhytaikaisessa hoidossa ei ole varmistettu. Melatonin Pharma Nord -valmistettä ei pidä käyttää aikaerorasiituksen lyhytaikaiseen hoitoon 0–18 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille turvallisuuteen ja tehoon liittyvien huolenaiheiden takia (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

#### Antotapa

Suun kautta.

Tabletit nielaistaan kokonaisina nesteen kanssa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Melatoniini saattaa aiheuttaa uneliaisuutta. Melatoniinia on käytettävä varoen, jos uneliaisuuteen liittyy todennäköinen riski potilaan turvallisuudelle.

Melatoniini voi lisätä kouristuskohtauksien tiheyttä niitä saavilla potilailla (esim. epilepsiapotilailla). Potilaille, joilla on kouristuskohtauksia, on kerrottava tästä mahdollisuudesta ennen melatoniinin käyttöä. Melatoniini voi edistää tai lisätä kouristuskohtausten esiintyvyyttä lapsilla ja nuorilla, joilla on useita neurologisia häiriöitä.

Autoimmuunisairauden pahenemisesta melatoniinia käyttävillä potilailla on saatu satunnaisia tapauselostuksia. Melatoniinin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on jokin autoimmuunisairaus.

Vähäiset tiedot viittaavat siihen, että melatoniinin ottaminen lähellä runsaasti hiilihydraatteja sisältävää ateriaa saattaa heikentää veren glukoositasapainoa useiden tuntien ajaksi. Melatonin Pharma Nord 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.

Saatavilla on vain vähän tietoja melatoniinin käytön turvallisuudesta ja tehokkuudesta potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Melatoniinin käyttöä ei suositella kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

#### Sydän- ja verisuonisairaudet

Vähäisten tietojen perusteella melatoniini saattaa aiheuttaa verenpaineeseen ja sydämen syketaajuuteen liittyviä haittavaikutuksia henkilöille, joilla on sydän- ja verisuonisairaus sekä verenpainelääkitys. Ei tiedetä, johtuvatko nämä haittavaikutukset melatoniinista itsestään vai

melatoniinin ja muiden lääkkeiden välisistä yhteisvaikutuksista. Melatoniinin käyttöä ei suositella henkilöille, joilla on sydän- ja verisuonisairaus sekä verenpainelääkitys (ks. kohta 4.5).

#### Pediatriset potilaat

Melatoniinin turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten aikaerorasiituksen lyhytaikaisessa hoidossa ei ole varmistettu. Melatoniinia ei näin ollen suositella lasten ja nuorten aikaerorasiituksen hoitoon (ks. kohta 5.1).

#### Natrium

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

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

#### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

- Melatoniini metaboloituu pääosin maksan sytokromi P450 CYP1A -entsyymien, etenkin CYP1A2:n välityksellä (ks. kohta 5.2). Tästä syystä CYP1A-entsyymeihin vaikuttavilla aineilla saattaa olla yhteisvaikutuksia melatoniinin kanssa.
- Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas saa hoitoa fluvoksamiinilla, koska tämä lääkeaine lisää melatoniinin pitoisuutta (17-kertainen AUC-arvo ja 12-kertainen  $C_{max}$ -pitoisuus seerumissa) estämällä melatoniinin CYP1A2:n ja CYP2C19:n kautta tapahtuvaa metaboliaa. Tätä yhteiskäyttöä on vältettävä.
- Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää 5- tai 8-metoksiporsoraleenia (5- tai 8-MOP), koska tämä lääkeaine suurentaa melatoniinin pitoisuutta estämällä melatoniinin metaboliaa.
- Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää simetidiiniä, koska tämä lääkeaine suurentaa melatoniinin pitoisuutta plasmassa estämällä melatoniinin CYP2D:n kautta tapahtuvaa metaboliaa.
- Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas saa estrogeenihoitoa (esim. ehkäisyvalmisteiden tai hormonikorvaushoidon muodossa), koska estrogeenit suurentavat melatoniinin pitoisuutta estämällä melatoniinin metaboliaa, pääasiassa estämällä CYP1A2:ta.
- CYP1A2:n estäjät (kuten kinolonit) saattavat suurentaa melatoniinin systeemistä pitoisuutta.
- CYP1A2:n induktorit (kuten karbamatsepiini ja rifampisiini) saattavat pienentää melatoniinin pitoisuutta plasmassa.
- Tupakointi saattaa pienentää melatoniinin pitoisuutta CYP1A2:n induktion takia.

#### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

- Melatoniini saattaa voimistaa bentsodiatsepiinien (esim. midatsolaami, tematsepaami) ja muiden unilääkkeiden (esim. tsaleploni, tsolpideemi, tsopikloni) sedatiivisia ominaisuuksia. Aikaerorasiituksen hoitoa koskevassa tutkimuksessa melatoniinin ja tsolpideemin yhdistelmä sai aikaan aamu-unisuuden, pahoinvoinnin ja sekavuuden lisääntymistä ja aktiivisuuden vähentymistä heräämistä seuraavan tunnin aikana pelkkään tsolpideemiin verrattuna.
- Melatoniini saattaa kumota verenpainelääkkeiden hyödyllisiä vaikutuksia ja nostaa verenpainetta ja sydämensykettä hypertensiopotilailla, joita hoidetaan tällaisilla lääkevalmisteilla, erityisesti kalsiumkanavan salpaajilla (kuten nifedipiinillä).
- Melatoniini saattaa muuttaa varfariinin antikoagulaatiivista vaikutusta.
- Alkoholilla on sedatiivinen vaikutus, joka pystyy muuttamaan fyysisiä ja psyykkisiä toimintoja. Alkoholien ottaminen yhdessä melatoniinin kanssa saattaa lisätä uneliaisuutta (ks. kohta 4.2).

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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

#### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja melatoniinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eksogeeninen melatoniini läpäisee helposti ihmisen istukan. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3).

Melatonin Pharma Nord -valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

#### Imetys

Ei ole riittävästi tietoa melatoniinin tai sen metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Endogeeninen melatoniini erittyy ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakodynaamiset ja toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet melatoniinin ja sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Melatonin Pharma Nord -valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

#### Hedelmällisyys

Suuret melatoniiniannokset ja suositeltua pidempiaikainen käyttö saattavat heikentää hedelmällisyyttä ihmisillä.

Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita hedelmällisyyteen kohdistuvien vaikutusten selvittämiseksi (ks. kohta 5.3).

Melatonin Pharma Nord -valmisteen käyttöä ei suositella naisille ja miehille, jotka suunnittelevat lapsen hankkimista.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Melatoniinilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Melatoniini saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja heikentää tarkkaavaisuutta tunneiksi, joten Melatonin Pharma Nord -valmisteen käyttöä ei suositella ennen ajamista tai koneiden käyttöä.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Uneliaisuus, päänsärky, heitehuimaus/desorientaatio ovat yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia, kun melatoniinia käytetään lyhytaikaisesti aikaeroräsituksen hoitoon. Uneliaisuus, päänsärky, heitehuimaus ja pahoinvointi ovat yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia myös silloin, kun terveet henkilöt ja potilaat ovat ottaneet tyypillisiä kliinisiä melatoniiniannoksia useiden päivien tai viikkojen ajan.

#### Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavia melatoniinin haittavaikutuksia on yleisesti ottaen raportoitu kliinisissä tutkimuksissa tai spontaaneissa tapauselostuksissa. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Yleinen</b> ( $\geq 1/100$ , < 1/10)	<b>Melko harvinainen</b> ( $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100)	<b>Harvinainen</b> ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1\ 000)	<b>Tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Veri ja imukudos				Leukopenia, trombosytopenia	
Immuunijärjestelmä					Yliherkkyysoire
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Hypertriglyseridemia	Hyperglykemia

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Yleinen</b> ( $\geq 1/100$ , < $1/10$ )	<b>Melko harvinainen</b> ( $\geq 1/1\ 000$ , < $1/100$ )	<b>Harvinainen</b> ( $\geq 1/10\ 000$ , < $1/1\ 000$ )	<b>Tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Psyykkiset häiriöt			Ärtyneisyys, hermostuneisuus, levottomuus, poikkeavat unet, ahdistuneisuus	Mielialan muutos, aggressiivinen käyttäytyminen, desorientaatio, voimistunut libido	
Hermosto		Päänsärky, uneliaisuus	Heitehuimaus	Synkopee, muistin heikentyminen, levottomat jalat-oireyhtymä, parestesia	
Silmät				Heikentynyt näöntarkkuus, näön hämärtyminen, lisääntynyt kyynelnesteen erityys	
Sydän				Sydämentykytys	
Verisuonisto			Hypertensio	Kuumat aallot	
Ruoansulatuselimistö			Vatsakipu, ylävatsakipu, dyspepsia, suun haavauma, kuiva suu, pahoinvointi	Oksentelu, ilmavaivat, syljen liikaeritys, pahanhajuinen hengitys, mahatulehdus	
Iho ja ihonalainen kudος			Kutina, ihottuma, kuiva iho	Kynsien sairaus	Kielen edeema, suun limakalvojen turvotus
Luusto, lihakset ja sidekudos				Niveltulehdus, lihasspasmit	
Munuaiset ja virtsatiet			Glukosuria, proteinuria	Runasvirtsaisuus, hematuria	
Sukupuolielimet ja rinnat				Priapismi, eturauhastulehdus	Maidonvuoto
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Rintakipu, huonovointisuus	Jano	
Tutkimukset			painon nousu	veren elektrolyyttiarvojen poikkeavuudet	

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

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

Enimmillään 300 mg:n melatoniiniannosten ottaminen vuorokautta kohden ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia.

Punoitusta, vatsakouristuksia, ripulia, päänsärkyä ja pälvisokeutta (scotoma lucidum) on raportoitu useiden viikkojen ajan otettujen erittäin suurten melatoniiniannosten (3 000–6 600 mg) jälkeen.

Yleisiä elintoimintoja tukevia hoitotoimenpiteitä on käytettävä.

Vaikuttavan aineen odotetaan puhdistuvan elimistöstä 12 tunnin kuluessa sen ottamisesta.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

Melatoniini on hormoni ja antioksidantti. Käpylisäkkeen tuottama melatoniini osallistuu vuorokausirytmien säätelyyn valo-pimeäsyklin mukaan. Melatoniinin erityis lisääntyä ja melatoniinin pitoisuus plasmassa suurenee pian pimeyden laskeuduttua ja saavuttaa huippunsa noin kello 02–04 sekä aallonpohjansa aamun koittaessa. Melatoniinin erityksen huippu on lähes täysin vastakkainen päivänvalon voimakkuuden kanssa. Päivänvalo on ensisijainen ärsyke, joka ylläpitää melatoniinin erittymisen vuorokausirytmää.

#### Vaikutusmekanismi

Melatoniinin farmakologisen mekanismin uskotaan perustuvan sen vuorovaikutukseen MT1-, MT2- ja MT3-reseptorien kanssa, sillä kyseiset reseptorit (etenkin MT1 ja MT2) osallistuvat yleisesti ottaen vuorokausirytmien ja unen säätelyyn.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Melatoniinilla on hypnoottinen/sedatiivinen vaikutus, ja se lisää nukahtamisalttiutta. Melatoniinin antaminen ennen melatoniinin erityksen yöllistä huippua tai sen jälkeen voi nopeuttaa tai vastaavasti viivyttää melatoniinin erityksen vuorokausirytmää. Melatoniinin antaminen matkakohteessa nukkumaanmenoaikaan (klo 22:00 ja klo 24:00 välisenä aikana) nopean transmeridiaanisen (lento)matkustamisen jälkeen nopeuttaa vuorokausirytmien mukautumista lähtöpaikan ajasta matkakohteen aikaan ja lievittää aikaerorasituksena tunnettuja oireita, joita tällainen vuorokausirytmien sekoittuminen aiheuttaa.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Tyypillisiä aikaerorasituksen oireita ovat unihäiriöt sekä päiväaikainen väsymys ja uupumus. Myös lievää kognitiivista heikentymistä, ärtyneisyyttä ja ruoansulatuskanavan häiriöitä saattaa esiintyä. Aikaerorasitus on sitä voimakkaampaa, mitä useampia aikavyöhykkeitä ylitetään, ja se on tyypillisesti pahempaa itään päin matkustettaessa, koska ihmisten on yleensä vaikeampi siirtää vuorokausirytmää (sisäistä kelloaan) eteenpäin kuin taaksepäin, kuten tehdään länteen päin matkustettaessa. Kliinisissä tutkimuksissa melatoniinin on havaittu vähentävän potilaiden arvioimia aikaerorasituksen kokonaisuireita noin 44 %:lla ja lyhentävän aikaerorasituksen kestoa. Kahdessa tutkimuksessa, joissa lennot ylittivät 12 aikavyöhykettä, melatoniini vähensi tehokkaasti aikaerorasituksen kestoa noin 33 %:lla (Petrie et al. 1989, BMJ. 298: 705–707.; ja Petrie et al. 1993, Biol. Psychiatry 33: 526–530.).

Koska väärään aikaan otetulla melatoniinilla ei välttämättä ole vaikutusta tai sillä voi olla haitallinen vaikutus, melatoniinia ei pidä ottaa vuorokausirytmien sopeuttamiseen / 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. Ohimenevää uneliaisuutta/sedaatiota, päänsärkyä ja heitehuimausta/desorientaatiota on raportoitu. Nämä samat haittavaikutukset, sekä pahoinvointi, ovat tyypillisesti liittyneet melatoniinin lyhytaikaiseen käyttöön melatoniinin turvallisuuskatsauksissa ihmisillä.

#### Pediatriset potilaat

Melatoniinin turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten aikaerorasituksen lyhytaikaisessa hoidossa ei ole varmistettu. Melatoniinia ei näin ollen suositella lasten ja nuorten aikaerorasituksen hoitoon. Tämä johtuu erityisesti siitä, että endogeenisen melatoniinin toimintaan puuttumisen vaikutusta hypotalamus-aivolisäke-sukupuolirauhasakselin kehitykseen ei voida poissulkea.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Melatoniini on pieni, amfifilinen molekyyli (molekyylipaino 232 g/mol), joka on aktiivinen kantamuodossaan. Melatoniinia syntetisoidaan ihmisen elimistössä tryptofaanista syntyvästä serotoniinista. Pieniä määriä melatoniinia saadaan ruokavalion kautta. Jäljempänä olevat yhteenvetotiedot ovat peräisin tutkimuksista, joissa oli yleensä terveitä miehiä ja naisia, pääasiassa nuoria ja keski-ikäisiä aikuisia.

#### Imeytyminen

Suun kautta annettu melatoniini imeytyy lähes täydellisesti. Oraalinen biologinen hyötyosuus on noin 15 %, ensikierron metabolian ollessa noin 85 %. Plasman  $t_{max}$ -aika on noin 50 minuuttia. 3 mg:n annos välittömästi vapautuvaa melatoniinia nostaa melatoniinin huippupitoisuuden plasmassa noin 3 400 pikogrammaan/ml, joka on 60-kertainen yölliseen (endogeeniseen) plasman melatoniinin huippupitoisuuteen nähden, joskin sekä endo- että eksogeenisen melatoniinin huippupitoisuuksissa on tuntuvia eroja eri henkilöiden välillä.

Tiedot samanaikaisen tai lähellä ottoajankohtaa tapahtuvan ruokailun vaikutuksesta melatoniinin farmakokinetiikkaan ovat vähäiset, mutta ne viittaavat siihen, että samanaikainen ruokailu saattaa suurentaa imeytymistä lähes kaksinkertaiseksi. Ruokailulla vaikuttaa olevan vähäinen vaikutus  $t_{max}$ -aikaan välittömästi vapautuvaa melatoniinia käytettäessä. Tällä ei odoteta olevan vaikutusta Melatonin Pharma Nord -valmisteen tehoon tai turvallisuuteen, mutta suositus on, että ruokaa ei nautita noin 2 tuntiin ennen melatoniinin ottamista eikä 2 tuntiin sen jälkeen.

#### Jakautuminen

Melatoniinista noin 50–60 % sitoutuu plasman proteiineihin. 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. Melatoniini läpäisee myös istukan helposti. Täysiaikaisten vauvojen napaveressä oleva pitoisuus korreloi äidin pitoisuuden kanssa 3 mg:n annoksen ottamisen jälkeen ja on vain hieman vähäisempi (n. 15–35 %).

#### Biotransformaatio

Melatoniini metaboloituu pääasiassa maksassa. Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että melatoniinin metaboliasta vastaavat pääasiassa sytokromi P450-entsyymit CYP1A1 ja CYP1A2 sekä vähäisessä määrin CYP2C19. Melatoniini metaboloituu pääasiassa 6-hydroksimelatoniiniksi (joka muodostaa noin 80–90 % virtsaan erittyvistä melatoniinin metaboliiteista). N-asetyyli-serotoniini vaikuttaa olevan pääasiallinen vähäisempi metaboliitti (noin 10 % virtsaan erittyvistä melatoniinin metaboliiteista). Melatoniinin metabolia on hyvin nopeaa. 6-hydroksimelatoniinin pitoisuus plasmassa nousee muutamien minuuttien kuluessa siitä, kun eksogeeninen melatoniini tulee systeemiseen verenkiertoon. 6-hydroksimelatoniini käy läpi sulfaattikonjugaation (n. 70 %) ja glukuronidikonjugaation (n. 30 %) ennen erittymistä.

### Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) plasmassa on noin 45 minuuttia (normaali vaihteluväli noin 30–60 minuuttia) terveillä aikuisilla. Melatoniinin metaboliitit erittyvät valtaosin virtsaan, noin 90 % 6-hydroksimelatoniinin sulfaatti- ja glukuronidikonjugaatteina. Alle 1 % melatoniinannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Melatoniinin huippupitoisuus ja altistus plasmassa suurenevat lineaarisesti suoraan verrannollisesti suun kautta otettaviin välittömästi vapautuvan melatoniinin annoksiin annosalueella 3–6 mg. Plasman  $t_{max}$ - ja  $t_{1/2}$ -ajat sen sijaan pysyvät vakioina.

### Sukupuoli

Vähäiset tiedot viittaavat siihen, että välittömästi vapautuvan melatoniinin ottamisen jälkeinen huippupitoisuus ja AUC-arvo voivat olla suurempia (mahdollisesti noin kaksinkertaisia) naisilla miehiin verrattuna. Farmakokinetikassa havaitaan kuitenkin suurta yksilöllistä vaihtelevuutta. Melatoniinin puoliintumisaika plasmassa ei vaikuta olevan merkittävästi erilainen miehillä ja naisilla.

### Erytisryhmät

#### *Ikäkkäät*

Endogeenisen melatoniinin pitoisuus plasmassa on yöaikaan pienempi iäkkäillä kuin nuorilla aikuisilla. Vähäiset tiedot plasman  $t_{max}$ -ajasta ja huippupitoisuudesta, eliminaation puoliintumisajasta ( $t_{1/2}$ ) ja AUC-arvosta välittömästi vapautuvan melatoniinin ottamisen jälkeen eivät yleisesti ottaen viittaa merkittäviin eroihin nuorten aikuisten ja iäkkäiden henkilöiden välillä. Kunkin parametrin vaihteluväli (yksilöiden välinen vaihtelu) on kuitenkin yleensä suurempi iäkkäillä.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Vähäiset tiedot viittaavat siihen, että endogeenisen melatoniinin pitoisuus veressä on päiväaikaan huomattavasti suurentunut maksakirroosipotilailla, luultavasti melatoniinin vähentyneen puhdistuman (metabolian) vuoksi. Eräissä pienessä tutkimuksessa eksogeenisen melatoniinin seerumin  $t_{1/2}$  oli kirroosipotilailla kaksinkertainen verrokkeihin verrattuna. Koska melatoniini metaboloituu ensisijaisesti maksassa, maksan vajaatoiminnan voidaan odottaa suurentavan altistusta eksogeeniselle melatoniinille.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Julkaistut tiedot viittaavat siihen, ettei toistuvasti (3 mg 5–11 viikon ajan) annettu melatoniini kerry säännöllistä hemodialyysihoitoa saavien potilaiden elimistöön. Koska melatoniini erittyy ensisijaisesti metaboliitteina virtsaan, metaboliittipitoisuuksien plasmassa voidaan odottaa suurenevan potilailla, joilla on vaikea-asteisempi munuaisten vajaatoiminta.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Haittoja on koe-eläimillä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys. Havaintojen merkitys valmisteen kliinisen käytön kannalta on siis vähäinen.

Kun tiineille hiirille annettiin suuri kerta-annos melatoniinia vatsaonteloon, sikiöiden paino ja pituus pienenevät yleensä, mahdollisesti emoon kohdistuvan toksisuuden vuoksi.

Rotan ja palmuoravan uros- ja naaraspuolisten jälkeläisten seksuaalinen kypsyys viivästy, kun ne altistuivat melatoniinille tiineyden aikana ja synnytyksen jälkeen. Näiden tietojen perusteella eksogeeninen melatoniini läpäisee istukan ja erittyy maitoon ja saattaa vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-sukupuolirauhasakselin ontogeneesiin ja aktivoitumiseen. Koska rotta ja palmuorava ovat kausiluonteisia parittelijoita, näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei tiedetä.



## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Tabletin ydin*

Magnesiumstearaatti

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Maltodekstriini

Mikrokiteinen selluloosa

Kroskarmelloosinatrium

*Kalvopäällyste*

Hypromelloosi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

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

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

10 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia läpinäkyvässä PVC/PVdC//Alu-läpipainopakkauksessa ja pahvikotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pharma Nord ApS

Tinglykke 4-6

6500 Vojens

Tanska

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

43330

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: -

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.05.2024

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Melatonin Pharma Nord 3 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 3 mg melatonin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett). Rund, bikonvex, vit till benvit tablett med ofärgad dragering. Storlek 7,5 mm.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Korttidsbehandling av jetlag hos vuxna

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Normal dos är 3 mg (en tablett) om dagen i högst fem dagar. Dosen kan höjas till 6 mg (två tabletter som tas samtidigt) om inte normaldosen ger tillfredsställande symtomlindring. Den dos som ger tillfredsställande symtomlindring ska tas under så kort period som möjligt.

Den första dosen ska tas efter ankomst till resmålet, vid den vanliga tiden för sänggående.

Om melatonin tas vid fel tidpunkt kan det bli verkningslöst eller medföra biverkningar på återsynkroniseringen efter jetlag. Melatonin Pharma Nord ska därför inte tas före klockan 20.00 eller efter klockan 04.00 på resmålet.

Mat kan förstärka ökningen av melatoninkoncentrationen i plasma (se avsnitt 5.2). Melatonin som intas i nära anslutning till kolhydratrika måltider kan försämra blodglukoskontrollen under flera timmar (se avsnitt 4.4). Intag av föda är inte rekommenderat två timmar före och två timmar efter intag av Melatonin Pharma Nord.

Eftersom alkohol kan försämra sömnen och eventuellt förvärra vissa jetlagsymtom (exempelvis huvudvärk, morgontrötthet och försämrad koncentration) är intag av alkohol inte rekommenderat vid användning av Melatonin Pharma Nord.

Melatonin Pharma Nord får tas under högst 16 behandlingsperioder per år.

#### Äldre

Eftersom farmakokinetiken hos melatonin (med omedelbar frisättning) i allmänhet är jämförbar mellan unga vuxna och äldre, ges inga särskilda doseringsrekommendationer för äldre personer (se avsnitt 5.2).

#### Nedsatt njurfunktion

Det finns endast begränsad erfarenhet av användning av Melatonin Pharma Nord till patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet ska iakttas om melatonin används av patienter med nedsatt njurfunktion. Melatonin Pharma Nord rekommenderas inte till patienter med allvarligt nedsatt

njurfunktion (se avsnitt 5.2).

#### Nedsatt leverfunktion

Det finns ingen erfarenhet av användning av Melatonin Pharma Nord till patienter med nedsatt leverfunktion. Begränsade data tyder på att plasmaclearance för melatonin är signifikant nedsatt hos patienter med levercirros. Melatonin rekommenderas inte till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

#### Försämrad glukostolerans

Intag av melatonin i nära anslutning till kolhydratrika måltider kan försämra blodglukoskontrollen under flera timmar (se avsnitt 4.4). Det rekommenderas därför att Melatonin Pharma Nord tas minst tre timmar efter måltid av personer med signifikant nedsatt glukostolerans eller diabetes.

#### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Melatonin Pharma Nord vid korttidsbehandling av jetlag hos barn och ungdomar i åldrarna 0 till 18 år har inte fastställts. Melatonin Pharma Nord ska inte användas vid behandling av jetlag hos barn och ungdomar i åldrarna 0 till 18 år på grund av problem med säkerhet och effekt (se avsnitt 4.4 och 5.1).

#### Administreringssätt

Oral användning

Tabletterna ska sväljas hela tillsammans med vätska.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Melatonin kan orsaka dåsighet. Melatonin ska därför användas med försiktighet om det är sannolikt att dåsigheten kan vara förenad med en säkerhetsrisk för patienten.

Melatonin kan öka krampfrekvensen hos patienter som får krampanfall (till exempel patienter med epilepsi). Patienter som lider av krampanfall måste informeras om denna möjlighet innan de börjar använda melatonin. Melatonin kan främja eller öka förekomsten av krampanfall hos barn och ungdomar med multipla neurologiska defekter.

Enstaka fallrapporter har beskrivit försämring av autoimmun sjukdom hos patienter som tar melatonin. Melatonin rekommenderas inte till patienter med autoimmuna sjukdomar.

Begränsade data tyder på att melatonin som intas i nära anslutning till kolhydratrika måltider kan försämra blodglukoskontrollen under flera timmar. Melatonin Pharma Nord ska tas minst två timmar före och minst två timmar efter måltid, helst minst tre timmar efter måltid av personer med signifikant nedsatt glukostolerans eller diabetes.

Det finns endast begränsade data angående säkerhet och effekt för melatonin till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Melatonin rekommenderas inte till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion eller måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion.

#### Hjärt-kärlsjukdomar

Det finns begränsade data som tyder på att melatonin kan orsaka biverkningar på blodtryck och hjärtfrekvens i populationer med hjärt-kärlsjukdom och samtidig behandling med blodtryckssänkande läkemedel. Det är oklart om dessa biverkningar kan tillskrivas själva melatonin eller interaktioner med andra läkemedel. Melatonin rekommenderas inte för användning till patienter med hjärt-kärlsjukdomar och samtidig behandling med blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.5).

### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för melatonin vid korttidsbehandling av jetlag hos barn och ungdomar i åldrarna 0 till 18 år har inte fastställts. Melatonin rekommenderas därför inte för behandling av jetlag hos barn och ungdomar (se avsnitt 5.1).

### Natrium

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Farmakokinetiska interaktioner

- Melatonin metaboliseras företrädesvis via leverenzymerna P450 CYP1A, huvudsakligen CYP1A2 (se avsnitt 5.2). Det kan därför förekomma interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser till följd av deras effekt på CYP1A-enzymerna.
- Försiktighet ska iakttas för patienter som behandlas med fluvoxamin, vilket ökar melatoninhalterna (17-faldigt högre AUC och 12-faldigt högre  $C_{max}$  i serum) genom att hämma metabolismen av melatonin via CYP1A2 och CYP2C19. Denna kombination ska undvikas.
- Försiktighet ska iakttas för patienter som behandlas med 5- eller 8-metoxipsoralen (5- eller 8-MOP), vilket ökar melatoninhalterna genom att hämma metabolismen av melatonin.
- Försiktighet ska iakttas hos patienter som behandlas med cimetidin, vilket ökar plasmakoncentrationerna av melatonin genom att hämma dess metabolism via CYP2D.
- Försiktighet ska iakttas för patienter som behandlas med östrogener (till exempel preventivmedel eller hormonersättningsbehandling), vilka ökar halterna av melatonin genom att hämma dess metabolism, primärt genom hämning av CYP1A2.
- CYP1A2-hämmare (såsom kinoloner) kan orsaka förhöjda systemiska melatoninnivåer.
- CYP1A2-inducerare (såsom karbamazepin och rifampicin) kan sänka plasmakoncentrationerna av melatonin.
- Cigarettrökning kan sänka melatoninnivåerna genom induktion av CYP1A2.

### Farmakodynamiska interaktioner

- Melatonin kan förstärka de sederande egenskaperna hos bensodiazepiner (såsom midazolam och temazepam), liksom hos andra slags hypnotika (såsom zaleplon, zolpidem och zopiklon). I en studie av jetlagbehandling medförde kombinationen av melatonin och zolpidem en ökad förekomst av morgontrötthet, illamående och konfusion under den första timmen efter uppstigandet, jämfört med enbart zolpidem.
- Melatonin kan upphäva de gynnsamma effekterna av blodtryckssänkande läkemedel och höja blodtryck och hjärtfrekvens hos hypertona patienter som behandlas med dessa. Detta gäller särskilt kalciumkanalblockerare (såsom nifedipin).
- Melatonin kan påverka den antikoagulerande effekten hos warfarin.
- Alkohol är ett sedativt medel som kan förändra fysisk och psykisk funktion. Dåsigheten kan förvärras hos patienter som tar alkohol samtidigt med melatonin (se avsnitt 4.2.)

### Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av melatonin hos gravida kvinnor.

Exogent melatonin passerar moderkakan med lätthet hos människa.

Data från djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Melatonin Pharma Nord rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

### Amning

Det finns inte tillräckligt med information om melatonin/metaboliter från melatonin utsöndras i

bröstmjolk. Endogent melatonin utsöndras i modersmjolk.

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att metaboliter från melatonin utsöndras i mjölk (angående detaljer se avsnitt 5.3).

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Melatonin Pharma Nord ska inte användas under amning.

#### Fertilitet

Höga doser av melatonin och användning under längre perioder än de indikerade kan äventyra fertiliteten hos människa.

Data från djurstudier är otillräckliga vad gäller effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

Melatonin Pharma Nord rekommenderas inte för kvinnor och män som planerar en graviditet.

### **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 vakenheten kan försämrats i flera timmar efter intaget. Att använda Melatonin Pharma Nord före framförande av fordon eller användning av maskiner är därför inte rekommenderat.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Dåsighet/sömnighet, huvudvärk och yrsel/desoriering är de vanligast rapporterade biverkningarna när melatonin används vid korttidsbehandling av jetlag. Dåsighet, huvudvärk, yrsel och illamående är också de vanligast rapporterade biverkningarna när friska individer eller patienter har tagit typiska kliniska doser av melatonin under flera dagar till flera veckor.

#### Tabell över biverkningar

Följande biverkningar av melatonin i allmänhet har rapporterats i kliniska prövningar eller spontana fallrapporter. Biverkningarna presenteras inom respektive frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

<b>Organsystem</b>	<b>Mycket vanliga</b> (≥ 1/10)	<b>Vanliga</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Mindre vanliga</b> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<b>Sällsynta</b> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<b>Ingen känd frekvens</b> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet				Leukopeni, trombocytopeni	
Immunsystemet					Överkänslighetsreaktion
Metabolism och nutrition				Hypertriglyceridemi	Onormalt höga blodsockernivåer
Psykiatriska tillstånd			Irritabilitet, nervositet, rastlöshet, onormala drömmar, ångest	Förändrat stämningsläge, aggressivt beteende, desorientering, ökad libido	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, somnolens	yrsel	Synkope, minnesfunktionsnedsättning, rastlösa ben-	

				syndrom, parestesi	
Ögon				Nedsatt synskärpa, dimsyn, ökad tårproduktion	
Hjärtat				Palpitationer	
Blodkärl			Hypertension	Blodvallningar	
Magtarmkanalen			Buksmärtor, högt sittande buksmärtor, dyspepsi, oral sårbildning, muntorrhet, illamående	Kräkningar, gasbildning, hypersekretion av saliv, halitos, gastrit	
Hud och subkutan vävnad			Pruritus, hudutslag, torr hud	Nagelsjukdom	Tungödem, svullen munslimhinna
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Artrit, muskelspasmer	
Njur- och urinvägar			Glukosuri, proteinuri	Polyuri, hematuri	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Priapism, prostatit	Rinnande bröst
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Bröstsmärta, sjukdoms- känsla	Törst	
Undersökningar och provtagningar			Viktökning	Onormala blodelektrolyter	

#### 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. Hälsa- 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 peroralt melatonin.

Intag av dygnsdoser på upp till 300 mg melatonin har inte medfört några kliniskt signifikanta biverkningar.

Rodnad, magkramper, lös avföring, huvudvärk och *scotoma lucidum* har rapporterats efter intag av extremt höga melatoninindoser (3 000 till 6 600 mg) under flera veckor.

Generella understödande åtgärder ska sättas in.

Clearance av den aktiva substansen kan förväntas inom 12 timmar efter intag.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Melatonin är ett hormon och en antioxidant. Melatonin utsöndras från tallkottkörteln och bidrar till att synkronisera dygnsrytmen till dygnets växlingar mellan ljus och mörker. Melatoninutsöndringen liksom plasmakoncentrationen av melatonin ökar strax efter mörkrets inbrott, har sin högsta nivå mellan klockan 02.00 och 04.00 och sin lägsta dygnsnivå vid gryningen. Den maximala utsöndringen av melatonin är nästan diametralt motsatt dagsljusets intensitet, med dagsljuset som främsta stimulus för att bibehålla kopplingen mellan melatoninutsöndringen och dygnets växlingar.

#### Verkningsmekanism

Melatoninets farmakologiska verkningsmekanismer tros bygga på dess interaktion med MT1-, MT2- och MT3-receptorer, eftersom dessa (särskilt MT1 och MT2) är inblandade i regleringen av sömn och dygnsrytm i allmänhet.

#### Farmakodynamisk effekt

Melatonin har hypnotisk/sederande verkan och ökar sömnbenägenheten. Melatonin som administreras före eller efter melatoninutsöndringens nattliga höjdpunkt kan leda till en tidigareläggning respektive senareläggning av melatoninutsöndringen i förhållande till dygnets växlingar. Administrering av melatonin vid sänggåendet (mellan klockan 22.00 och klockan 24.00) på resmålet efter en hastig resa (med flygplan) till annan tidszon påskyndar återsynkroniseringen av dygnsrytmen från ”avgångstid” till ”ankomsttid”. Detta lindrar den uppsättning av symtom som kallas jetlag och uppstår till följd av att denna synkronisering gått förlorad.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Typiska symtom på jetlag är sömnstörningar, dagtrötthet och utmattning, även om också lindrig kognitiv funktionsnedsättning, irritabilitet och mag-tarmstörningar kan förekomma. Jetlag blir värre ju fler tidszoner som passeras, och vanligtvis värre när man reser österut, eftersom det brukar vara svårare att justera fram sin dygnsrytm (den biologiska klockan) än att justera tillbaka den, vilket krävs när man reser västerut. I kliniska prövningar medförde melatonin en minskning av patienternas självskattade övergripande jetlagsymtom med cirka 44 % liksom en kortare period av jetlag. I två studier av flygresor över tolv tidszoner medförde melatonin en effektiv minskning av jetlagperioden med cirka 33 % (Petrie m.fl. 1989, BMJ. 298: 705-707.; och Petrie m.fl. 1993, Biol. Psychiatry 33: 526-530.). Om melatonin tas vid fel tidpunkt kan det bli verkningslöst eller ge biverkningar vid återsynkroniseringen av dygnsrytmen efter jetlag. Melatonin ska därför inte tas före klockan 20.00 eller efter klockan 04.00 på resmålet.

De biverkningar som rapporterats i studier av jetlag med melatindoser på 0,5 till 8 mg var vanligtvis lindriga och ofta svåra att skilja från jetlagsymtomen. Övergående dåsighet/sedering, huvudvärk och yrsel/desorientering har rapporterats. I säkerhetsgranskningar av melatonin till människa är det dessa biverkningar som, tillsammans med illamående, brukar förknippas med kortvarig melatoninanvändning.

#### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för melatonin vid behandling av jetlag hos barn och ungdomar i åldrarna 0 till 18 år har inte fastställts. Melatonin rekommenderas därför inte för behandling av jetlag hos barn och ungdomar i åldrarna 0 till 18 år. Detta beror specifikt på att det inte går att utesluta en störning av det endogena melatoninets funktion för hypotalamus–hypofys–gonad-axelns utveckling.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Melatonin är en liten amfifil molekyll (molekylvikt 232 g/mol) som är verksamt i sin moderssubstans. I människokroppen syntetiseras melatonin från tryptofan via serotonin. Mindre mängder erhålls via födan. De data som sammanfattas nedan är hämtade från studier som i allmänhet omfattat friska män



och kvinnor, företrädesvis unga och medelålders vuxna.

### Absorption

Absorptionen av peroralt administrerat melatonin är nästan fullständig. Den orala biotillgängligheten är cirka 15 % till följd av en förstapassageeffekt på cirka 85 %. Inom cirka 50 minuter uppnås  $t_{max}$  i plasma. En dos på 3 mg melatonin med omedelbar frisättning höjer  $C_{max}$  för plasmamelatonin till cirka 3 400 pg/ml, vilket är cirka 60 gånger högre än det nattliga (endogena)  $C_{max}$  för plasmamelatonin, även om både endogent och exogent  $C_{max}$  uppvisar en avsevärd interindividuell variation.

Det finns begränsade data för hur födointag vid samma eller närliggande tidpunkt som melatoninintaget inverkar på melatoninets farmakokinetik. Dock antyds att samtidigt intag av mat kan öka absorptionen till nästan det dubbla. Mat förefaller ha begränsad effekt på  $t_{max}$  för melatonin med omedelbar frisättning. Detta förväntas inte påverka effekt eller säkerhet för Melatonin Pharma Nord. Det rekommenderas dock att mat inte ska intas cirka två timmar före och två timmar efter intag av melatonin.

### Distribution

Proteinbindningen hos melatonin är cirka 50–60 %. Melatonin binder främst till albumin, men även till surt alfa-1-glykoprotein. Bindningen till andra plasmaproteiner är begränsad. Melatonin distribueras snabbt från plasma till och från de flesta vävnader och organ, och det passerar blod–hjärnbarriären med lätthet. Melatonin passerar moderkakan med lätthet. Koncentrationen i navelsträngsblod hos fullgångna spädbarn är starkt korrelerad och endast något lägre (cirka 15–35 %) än koncentrationen i moderns blod efter intag av en dos på 3 mg.

### Metabolism

Melatonin metaboliseras huvudsakligen i levern. Experimentella data tyder på att cytokrom P450-enzymerna CYP1A1 och CYP1A2 har det primära ansvaret för melatoninmetabolismen och att CYP2C19 har underordnad betydelse. Melatonin metaboliseras primärt till 6-hydroxymelatonin (som utgör cirka 80–90 % av de melatoninmetaboliter som återfinns i urinen). N-acetylerotonin förefaller vara den huvudsakliga mindre metaboliten (och utgör cirka 10 % av de melatoninmetaboliter som återfinns i urinen). Melatoninmetabolismen är mycket hastig, i och med att halten av 6-hydroxymelatonin i plasma stiger minuter efter att det exogena melatoninet har inträtt i systemkretsloppet. Före utsöndring genomgår 6-hydroxymelatonin sulfatkonjugering (cirka 70 %) och glukuronidkonjugering (cirka 30 %).

### Eliminering

Halveringstiden för eliminering i plasma ( $t_{1/2}$ ) är cirka 45 minuter (normalintervall cirka 30–60 minuter) hos friska vuxna. Melatoninets metaboliter elimineras huvudsakligen via urinen, varav cirka 90 % som sulfat- och glukuronidkonjugat av 6-hydroxymelatonin. Mindre än cirka 1 % av en melatoninidos utsöndras oförändrad i urinen.

### Linjäritet/icke-linjäritet

$C_{max}$  och AUC för plasmamelatonin ökar på ett direkt proportionellt, linjärt sätt för peroralt melatonin med omedelbar frisättning i dosintervallet 3–6 mg, medan  $t_{max}$  och  $t_{1/2}$  för plasma förblir konstanta.

### Kön

Begränsade data tyder på att  $C_{max}$  och AUC efter intag av melatonin med omedelbar frisättning kan vara högre (potentiellt cirka dubbelt högre) hos kvinnor jämfört med män, även om det finns stora variationer i den observerade farmakokinetiken. Melatoninets halveringstid i plasma tycks inte skilja sig signifikant mellan män och kvinnor.

### Speciella patientgrupper

#### *Äldre*

Plasmakoncentrationerna av endogent melatonin under natten är lägre hos äldre jämfört med unga vuxna. Begränsade data för  $t_{max}$ ,  $C_{max}$ , halveringstid för eliminering ( $t_{1/2}$ ) och AUC, uppmätta i plasma efter intag av melatonin med omedelbar frisättning, uppvisar inga signifikanta skillnader i allmänhet mellan yngre vuxna och äldre personer, även om intervallet för de uppmätta värdena (interindividuell

variabilitet) för respektive parameter tenderar att vara större hos äldre.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Begränsade data tyder på att koncentrationen av endogent melatonin i blodet under dagtid är markant förhöjd hos patienter med levercirros, antagligen på grund av minskad clearance (metabolism) av melatonin. I en mindre studie var  $t_{1/2}$  för exogent melatonin i serum hos patienter med levercirros dubbelt så högt som hos kontrollerna. Eftersom melatoninet metaboliseras företrädesvis i levern kan nedsatt leverfunktion förväntas leda till en ökad exponering för exogent melatonin.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Publicerade data tyder på att det inte sker någon ackumulering av melatonin efter upprepad dosering (3 mg under 5–11 veckor) hos patienter med stabil hemodialysbehandling. Eftersom melatonin utsöndras främst som metaboliter i urinen kan halterna av melatoninmetaboliter i plasma förväntas öka hos patienter med mer framskriden nedsättning av njurfunktionen.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I icke-kliniska studier sågs effekter endast vid exponeringar bedömda som tillräckligt mycket högre än maximal exponering hos människa, varför dessa effekter bedöms ha liten relevans vid klinisk användning.

Efter intraperitoneal administrering av en enstaka, större melatoninindos till dräktiga möss tenderade fostrets vikt och längd att bli lägre, möjligen på grund av maternell toxicitet.

Försenad könsmodnhet hos han- och honavkommor till råttor och palmekorre inträffade vid exponering för melatonin under dräktigheten och efter förlossningen. Dessa data ger vid handen att melatonin passerar moderkakan och utsöndras i bröstmjolk, vilket också kan inverka på hypotalamus–hypofys–gonad-axelns ontogeni och aktivering. Eftersom råttor och palmekorre har en säsongsbaserad fortplantning är det oklart vad detta fynd har för relevans för människor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tabletkärna*

magnesiumstearat  
kolloidal vattenfri kiseldioxid  
maltodextrin  
mikrokristallin cellulosa  
kroskarmellosnatrium

#### *Filmdragering*

hypromellos

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

10 eller 30 filmdragerade tabletter i blister av genomskinlig PVC/PVdC/aluminium samt kartong. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Pharma Nord ApS  
Tinglykke 4-6  
6500 Vojens  
Danmark

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

43330

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

Datum för det första godkännandet:

Datum för den senaste förnyelsen: –

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

16.05.2024