

**Produktresumé (SPC):** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

## **1 LÄKEMEDLETS NAMN**

Melatonin Orifarm 2 mg filmdragerade tabletter

Melatonin Orifarm 3 mg filmdragerade tabletter

Melatonin Orifarm 4 mg filmdragerade tabletter

Melatonin Orifarm 5 mg filmdragerade tabletter

## **2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

En filmdragerad tablett innehåller 2 mg, 3 mg, 4 mg eller 5 mg melatonin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3 LÄKEMEDELSFORM**

Filmdragerad tablett.

Melatonin Orifarm 2 mg:

Vit/benvit till beige, bikonvex, rund filmdragerad tablett med brytskåra, märkt "2" på den ena sidan. Diameter: 8 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Melatonin Orifarm 3 mg:

Vit/benvit till beige, bikonvex, rund filmdragerad tablett med en brytskåra på den ena sidan. Diameter: 8 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Melatonin Orifarm 4 mg:

Vit/benvit till beige, bikonvex, rund filmdragerad tablett med brytskåra, märkt "4" på den ena sidan. Diameter: 8 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Melatonin Orifarm 5 mg:

Vit/benvit till beige, bikonvex, rund filmdragerad tablett med brytskåra, märkt "5" på den ena sidan. Diameter: 8 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

## **4 KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Melatonin Orifarm är indicerat för:

- Korttidsbehandling av jetlag hos vuxna ( se avsnitt 5.1).
- Insomni hos barn och ungdomar 6-17 år med ADHD där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga.

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

#### Dosering

##### *Vuxna med jetlag*

Den rekommenderade dosen är 1-5 mg dagligen i högst 5 dagar. Den lägsta dos som lindrar symtomen tillräckligt bör tas under kortast möjliga tid.

Den första dosen ska tas vid ankomsten till destinationen vid den vanliga tidpunkten för sänggående.

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

Melatonin Orifarm får tas högst 16 behandlingsperioder per år.

### *Sömnlöshet hos barn och ungdomar med ADHD*

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

Rekommenderad startdos av Melatonin Orifarm: 1-2 mg 30-60 minuter före sänggåendet.

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

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

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

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

### *Nedsatt njurfunktion*

Det finns endast begränsad erfarenhet när det gäller användning av melatonin hos patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet måste iakttas om melatonin används av patienter med nedsatt njurfunktion. Melatonin Orifarm rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

### *Nedsatt leverfunktion*

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

### *Pediatrik population*

Melatonin Orifarm rekommenderas inte till barn eller ungdomar under 18 år mot symtom på jetlag.

Melatonin Orifarm rekommenderas inte till barn under 6 år med ADHD.

### Administreringssätt

Oral användning.

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

Matintag kan öka plasmakoncentrationen av melatonin (se avsnitt 5.2). Intag av melatonin med 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 Melatonin Orifarm.

Alkohol ska inte konsumeras när Melatonin Orifarm tas (se avsnitt 4.5).

### **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 Orifarm ska därför användas med försiktighet om det är sannolikt att effekterna av dåsighet medför säkerhetsrisker.

Melatonin kan öka anfallsfrekvensen hos patienter som får anfall (t.ex. epilepsipatienter). Patienter som får anfall måste informeras om denna risk innan de använder Melatonin Orifarm. Melatonin kan främja eller öka incidensen av anfall hos barn och ungdomar med flera neurologiska defekter.

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

Fertila kvinnor bör använda preventivmedel under behandling med Melatonin Orifarm. Melatoninhalten kan påverkas av vissa preventivmedel (se avsnitt 4.5 och 4.6).

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

Endast begränsade data är tillgängliga om melatonins säkerhet och effektivitet hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Melatonin Orifarm rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion.

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

### Farmakokinetiska interaktioner

- Melatonin metaboliseras huvudsakligen av hepatiska cytokrom P450 CYP1A-enzym, främst CYP1A2. Därför är interaktioner möjliga mellan melatonin och andra aktiva substanser som en konsekvens av deras effekt på CYP1A-enzym.
- Försiktighet måste iaktas hos patienter som behandlas med fluvoxamin eftersom detta läkemedel ökar melatoninhalten (17-faldigt högre AUC och 12-faldigt högre  $C_{max}$  i serum) genom att hämma dess metabolism via CYP1A2 och CYP2C19. Denna kombination ska undvikas.

- Försiktighet måste iakttas hos patienter som tar 5- eller 8-metoxipsoalen (5- eller 8-MOP) eftersom detta medel ökar melatoninhalten genom att hämma dess metabolism.
- Försiktighet måste iakttas hos patienter som tar cimetidin eftersom detta medel ökar halten av melatonin i plasma genom att hämma dess metabolism av CYP2D.
- Försiktighet måste iakttas hos patienter som får östrogenbehandling (t.ex. i form av preventivmedel eller hormonersättningsbehandling) eftersom östrogener ökar melatoninhalten genom att hämma dess metabolism, främst via hämning av CYP1A2.
- CYP1A2-hämmare (såsom kinoloner) kan öka den systemiska melatoninhalten.
- CYP1A2-inducerare (såsom karbamazepin och rifampicin) kan minska koncentrationen av melatonin i plasma.
- Cigarettrökning kan minska melatoninhalten på grund av induktion av CYP1A2.

### Farmakodynamiska interaktioner

- Melatonin kan förstärka den lugnande effekten av bensodiazepiner (t.ex. midazolam och temazepam) och icke-bensodiazepinhypnotika (t.ex. zaleplon, zolpidem och zopiklon). I en studie av jetlagsbehandling resulterade kombinationen av melatonin och zolpidem i en högre incidens av morgontrötthet, illamående och förvirring samt minskad aktivitet under den första timmen efter uppstigning jämfört med enbart zolpidem.
- Alkohol kan försämra sömnen och potentiellt förvärra vissa symtom på jetlag (t.ex. huvudvärk, morgontrötthet och koncentrationssvårigheter). Rekommendationen är att inte konsumera alkohol medan Melatonin Orifarm tas.

- Melatonin kan påverka warfarins antikoagulationsaktivitet.
- Melatonin kan minska den hypotensiva effekten av nifedipin. Försiktighet måste iakttagas vid samtidig behandling med melatonin och dosanpassning av nifedipin kan behövas. Eftersom det inte är känt om detta är en klasseffekt bör försiktighet också iakttagas vid kombination av melatonin och andra kalciumantagonister.
- 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 kan hämma frisättningen av endogent melatonin och bör därför administreras på morgonen.
- 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.

### Pediatrik 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 av gravida kvinnor. Exogent melatonin passerar lätt genom human placenta. Djurstudier avseende reproduktionstoxikologi är otillräckliga (se avsnitt 5.3).



Melatonin Orifarm rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Melatoninhalten kan påverkas av vissa preventivmedel (se avsnitt 4.4 och 4.5).

### Amning

Det finns inte tillräckligt med information om melatonin/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Endogent melatonin utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat utsöndring av melatonin/metaboliter i mjölk (angående detaljer se avsnitt 5.3).

En risk för det ammade nyfödda barnet, spädbarnet och barnet kan inte uteslutas. Melatonin Orifarm ska inte användas under amning.

### Fertilitet

Höga doser av melatonin och användning under längre perioder än vad som är indicerat kan försämra fertiliteten hos människor. Djurstudier är otillräckliga med avseende på effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3). Melatonin Orifarm rekommenderas inte till kvinnor och män som planerar graviditet.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Melatonin Orifarm har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Melatonin kan orsaka dåsighet och sänka vakenheten i flera timmar. Av den anledningen rekommenderas inte användning av Melatonin Orifarm före körning eller användning av maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Dåsighet/sömnighet, huvudvärk och yrsel/desorientering är de vanligast rapporterade biverkningarna vid kortvarigt intag av melatonin för att behandla jetlag. Dåsighet, huvudvärk, yrsel och illamående är också de biverkningar som rapporterats mest frekvent när friska personer och patienter har intagit typiska kliniska doser av melatonin under perioder på 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 varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Leukopeni, trombocytopeni
<b>Immunsystemet</b>	
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Överkänslighetsreaktion
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Hypertriglyceridemi
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Hyperglykemi
<b>Psykiska störningar</b>	
Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Irritabilitet, nervositet, rastlöshet, onormala drömmar, ångest
Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Humörsvängningar, aggressivt beteende, desorientering, ökad libido
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	

Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Huvudvärk, somnolens
Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Yrsel
Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Synkope, minnesnedsättning, restless legs syndrom, parestesi
<b>Ögon</b>	
Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Försämrad synskärpa, dimsyn, ökat tårflöde
<b>Hjärtat</b>	
Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Hjärtklappning
<b>Blodkärl</b>	
Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Hypertoni
Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Värmevallningar
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Buksmärtor, smärta i övre delen av buken, dyspepsi, orala sår, muntorrhet, illamående
Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Kräkningar, flatulens, hypersalivation, dålig andedräkt, gastrit
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Klåda, hudutslag, torr hud
Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Nagelrubbningar
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Tungödem, svullen munslemhinna
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Artrit, muskelspasmer

<b>Njuror och urinvägar</b>	
Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Glykosuri, proteinuri
Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Polyuri, hematuri
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Priapism, prostatit
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Galaktorré
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Bröstsmärta, sjukdomskänsla
Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Törst
<b>Undersökningar</b>	
Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Viktökning
Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Onormala blodelektrolyter

### 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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta

biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## 4.9 Överdoser

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

Intag av dygnsdoser på upp till 300 mg melatonin orsakade inte kliniskt signifikanta biverkningar.

Vallningar, magkramper, diarré, huvudvärk och scotoma lucidum har rapporterats efter intag av mycket höga melatoninindoser (3 000–6 600 mg) i flera veckor.

Allmänt understödjande åtgärder bör vidtas. Magsköljning och administrering av aktivt kol kan övervägas.

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

## 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: melatoninreceptoragonister, ATC-kod: N05CH01.

Melatonin är ett hormon och en antioxidant. Melatonin utsöndras av tallkottkörteln och är involverat i synkronisering av dygnsrytmen till den dagliga ljus- och mörkercykeln. Sekretionen av

melatonin/halten av melatonin i plasma ökar kort efter mörkrets inträde, är som högst kring kl. 02.00-04.00 och minskar till dygnets lägsta vid gryningen. Toppmelatoninsekretionen är nästan diametralt motsatt toppdagsljusintensiteten, och dagsljus är den primära stimulansen för att upprätthålla dygnsrytmen av melatoninsekretion.

### Verkningsmekanism

Melatonins farmakologiska verkningsmekanism tros vara baserad på dess interaktion med MT1-, MT2- och MT3-receptorerna eftersom dessa receptorer (särskilt MT1 och MT2) är inblandade i regleringen av sömn och dygnsrytm i allmänhet.

### Farmakodynamisk effekt

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

### Klinisk effekt och säkerhet

Typiska symtom på jetlag är sömnstörningar, dagtrötthet och trötthet, men även lindriga kognitiva symtom, irritabilitet och mag-tarmstörningar kan förekomma. Jetlag blir värre ju fler tidszoner som passeras och blir vanligtvis sämre efter resa österut eftersom människor i allmänhet har svårare att tidigarelägga

dygnsrytmen (den biologiska klockan) än att fördröja den, vilket krävs efter resa västerut. Vid kliniska prövningar av personer som har flugit över fler än 5 tidszoner har man funnit att melatonin minskar de övergripande patientbedömda symtomen på jetlag med cirka 44 % och förkortar jetlagens varaktighet. Effekten är mer uttalad efter resa österut än efter resa västerut. I 2 studier av flygningar över 12 tidszoner minskade melatonin effektivt jetlagens varaktighet med cirka 33 %. Intag av melatonin vid felaktig tidpunkt innebär en risk för att läkemedlet inte har någon effekt eller har negativ inverkan på omställningen av dygnsrytmen efter jetlag. Därför ska inte melatonin tas före kl. 20.00 eller efter kl. 04.00 destinationstid.

De rapporterade biverkningarna vid jetlagsstudier med melatonindoser på 0,5–8 mg har vanligtvis varit lindriga och ofta svåra att särskilja från symtomen på jetlag. Övergående dåsighet/sedering, huvudvärk och yrsel/desorientering har rapporterats. Dessa biverkningar, plus illamående, är de som vanligtvis har förknippats med kortvarig användning av melatonin i granskningar av melatonins säkerhet för människor.

### Pediatrisk population

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

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

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

Ingen pausade eller avbröt sin behandling på grund av biverkning ar.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Melatonin är en liten, amfifil molekyll (molekylvikt 232 g/mol) som är aktiv i sin ursprungliga form. I människokroppen syntetiseras melatonin från tryptofan via serotonin. Små mängder erhålls via kosten. De data som sammanfattas nedan är från studier av i allmänhet friska män och kvinnor, främst unga och medelålders vuxna.

### Absorption

Oralt administrerat melatonin absorberas nästan fullständigt. Den orala biotillgängligheten är cirka 15 % till följd av en förstapassagemetabolism på cirka 85 %. Plasmas  $t_{max}$  är cirka 50



minuter. En dos på 3 mg melatonin med omedelbar frisättning höjer C<sub>max</sub> av melatonin i plasma till cirka 3 400 pg/ml, vilket är cirka 60 gånger högre än nattligt (endogent) C<sub>max</sub> av melatonin i plasma, även om både endogen och exogen C<sub>max</sub> visar betydande interindividuell variation.

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<sub>max</sub> för melatonin med omedelbar frisättning. Detta förväntas inte påverka effekten eller säkerheten för Melatonin Orifarm, men rekommendationen är att mat inte ska konsumeras cirka 2 timmar före eller 2 timmar efter intag av melatonin.

### Distribution

Melatoninets proteinbindning 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 in i och ut ur de flesta vävnader och organ och korsar lätt blod-hjärnbarriären. Melatonin passerar lätt genom moderkakan. Halten melatonin i navelsträngsblod från fullgångna barn korrelerar nära med, och är endast något lägre (cirka 15–35 %) än, halten hos modern när hon har intagit en dos på 3 mg.

### Metabolism

Melatonin metaboliseras huvudsakligen i levern. Experimentella data tyder på att cytokrom P450-enzymerna CYP1A1 och CYP1A2 är primärt ansvariga för metabolismen av melatonin. CYP2C19 är av mindre betydelse. Melatonin metaboliseras främst till

6-hydroximelatonin (utgör cirka 80–90 % av melatoninmetaboliterna i urinen). N-acetylserotonin verkar vara den primära mindre betydande metaboliten (utgör cirka 10 % av melatoninmetaboliterna i urinen). Melatoninmetabolismen är mycket snabb, 6-hydroximelatoninhalten i plasma stiger inom några minuter efter inträdet av exogent melatonin i den systemiska cirkulationen. 6-hydroximelatonin genomgår sulfatkonjugering (cirka 70 %) och glukuronidkonjugering (cirka 30 %) före utsöndringen.

### Eliminering

Halveringstiden i plasma ( $t_{1/2}$ ) är ungefär 45 minuter (det normala intervallet är runt 30–60 minuter) hos friska vuxna.  $T_{1/2}$  är i genomsnitt jämförbar eller något kortare hos barn jämfört med vuxna. Melatoninmetaboliterna elimineras huvudsakligen via urinen, runt 90 % som sulfat- och glukuronidkonjugat av 6-hydroximelatonin. Mindre än 1 % av en melatoninindos utsöndras oförändrad i urinen.

### Linjäritet

$C_{max}$  och AUC för melatonin i plasma ökar på ett direkt proportionellt, linjärt sätt vid orala doser av melatonin med omedelbar frisättning i intervallet 1–10 mg där  $t_{max}$  och  $t_{1/2}$  i plasma förblir konstant.

### Kön

Begränsade data tyder på att  $C_{max}$  och AUC efter intag av melatonin med omedelbar frisättning kan vara större (potentiellt ungefär dubbelt så stora) hos kvinnor jämfört med hos män. Emellertid observeras en stor variation i farmakokinetiken.

Halveringstiden för melatonin i plasma verkar inte skilja sig avsevärt mellan män och kvinnor.

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

Koncentrationen av endogent melatonin i plasma är lägre hos äldre jämfört med hos unga vuxna. Begränsade data för plasmas  $t_{\max}$ ,  $C_{\max}$ , 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 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*

Litteraturdata indikerar att det inte sker någon ackumulering av melatonin efter upprepad dosering (3 mg i 5–11 veckor) hos patienter på stabil hemodialys. Eftersom melatonin främst utsöndras som metaboliter i urinen kan emellertid halten av melatonin i plasma förväntas öka hos patienter med mer avancerad njurfunktionsnedsättning.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visar inga särskilda risker för människa baserat på konventionella studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, gentoxicitet och karcinogenicitet.

Effekter sågs endast vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Efter intraperitoneal administrering av en enda, stor dos melatonin till dräktiga möss tenderade fostrets vikt och längd att bli lägre, möjligen på grund av maternal 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 indikerar att exogent melatonin passerar moderkakan och utsöndras i mjölk, och att det kan påverka hypotalamus-hypofys-gonadaxelns ontogeni och aktivering. Eftersom råttor och jordekorre har en särskild fortplantningstid är konsekvenserna av dessa fynd för människor osäkra.

## 6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Maltodextrin

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Hypromellos (E464)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

## 6.3 Hållbarhet

2 år

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalburken. Ljuskänsligt.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-behållare (vit polyetenburk) med HDPE/LDPE-lock innehållande torkmedel.

### Förpackningsstorlekar

10, 15, 20, 30, 50, 60, 90 och 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

DK-5260 Odense S

Danmark

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

2 mg: 63775

3 mg: 58666

4 mg: 63776

5 mg: 63777

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

Första godkännandet: 3 mg: 2020-01-15 2 mg, 4 mg, 5 mg:  
2024-06-18

Förnyat godkännande: 3 mg: 2024-09-19

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

2024-10-01