

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Produktresumé Rikslicens

Melatonin AGB 0,5 mg, tabletter

Melatonin AGB 1 mg, tabletter

Melatonin AGB 2 mg, tabletter

Melatonin AGB 3 mg, tabletter

Melatonin AGB 4 mg, tabletter

Melatonin AGB 5 mg, tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg eller 5 mg melatonin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vita, runda bikonvexa tabletter utan mittskåra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sömnstörningar (insomningssvårigheter) hos vuxna.

Sömnstörningar till följd av störning av den biologiska dygnsrytmen (tex vid dygnsrytmstörningar hos barn, ungdomar eller vuxna och vid jet lag).

Sömnsvårigheter och dygnsrytmstörningar hos barn med neuropsykiatriska funktionshinder (t ex ADHD och autismspektrumtillstånd).

Dygnsrytmstörningar hos blinda och personer med nedsatt synförmåga utan/med nedsatt styrning av melatoninutsöndring via dagsljuset.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Biotillgängligheten skiljer sig mellan individer varför doseringen ska individualiseras. Lägsta effektiva dos bör eftersträvas.

Vuxna

Insomningssvårigheter och dygnsrytmstörningar: Den rekommenderade dosen är 0,5-5 mg på kvällen före sänggåendet.

Jet lag: Den rekommenderade dosen är 0,5-5 mg vid tiden för sänggåendet på destinationen (destination bedtime) vid resor över minst 5 tidszoner, särskilt vid resor i östlig riktning. Kan vid behov användas av resenärer som reser över 2-4 tidszoner.

Maximal dos: 5 mg.

Pediatrisk population:

Barn < 2 år: Melatonin rekommenderas inte till barn < 2 år.

Barn 2-4 år: Initialt 0,5-1 mg.

Barn > 4 år: Initialt 1-5 mg.

Maximal dos: 5 mg.

Rekommenderad utredning inför långtidsbehandling med melatonin:

Eftersom melatonin har uppvisat mer pålitliga data som reglerare av tiden för insomnande i relation till dygnet (kronobiologisk effekt) jämfört med rent hypnotisk effekt (sömngivande effekt) bör en basal utredning för att konstatera försenad eller störd dygnsrytm utföras inför eventuell långtidsbehandling med melatonin p.g.a. störd dygnsrytm. Denna utredning bör inkludera fastställande av tiden för dim light melatonin onset (DLMO), d.v.s. den tidpunkt vid skymningen som melatonin-nivån i kroppen stiger, vilket lämpligen mäts med upprepade salivkoncentrationsprover av melatonin på kvällen. Dessutom bör objektiva mätningar av sömnen utföras i form av aktigrafi och polysomnografi.

Rekommenderad monitorering av behandlingseffekt av melatonin vid långtidsbehandling (ej Jet-lag):

Patienten eller dennes föräldrar bör föra sömndagbok under minst 1-2 vecka/or före insättning t.o.m. minst 1-2 vecka/or efter det att slutdos uppnåtts. Under pågående långtidsbehandling bör utsättningsförsök göras regelbundet, t.ex. 1 gång per år. Om möjligt bör detta göras under årets ljusa tid.

Dosering vid dygnsrytmstörning med senarelagd sömnfas:

Om man vill använda melatoninets kronobiologiska effekt bör intaget ske 3-6 timmar före sänggåendet, alternativt 2-4 timmar före Dim Light Melatonin Onset (DLMO) tiden.

Administreringsätt

Oral användning. Tabletterna kan krossas.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Eventuella långtidseffekter av melatonin är otillräckligt studerade. Det finns teoretiska risker utifrån biologiska effekter av melatonin, t.ex. immunologisk reglering, påverkan på kramptröskeln och endokrinologisk påverkan, som skulle kunna påverka pubertetsutveckling respektive fertilitet.

Försiktighet vid användning hos personer med epilepsi, då melatonin har rapporterats såväl kunna öka som minska anfallsfrekvensen.

Långtidsbehandling hos prepubertala barn kan ej rekommenderas p.g.a. teoretiska risker för påverkan på pubertetsutvecklingen.

Kliniska data för användning av melatonin hos patienter med autoimmuna sjukdomar saknas. Därför rekommenderas ej melatonin till patienter med autoimmuna sjukdomar.

Nedsatt njurfunktion: Effekten av någon grad av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för melatonin har ej studerats. Försiktighet bör därför iakttas när melatonin administreras till patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion: Det finns ingen erfarenhet av användning av melatonin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Publicerade data visar markant förhöjda endogena melatoninhalt dagtid till följd av minskad clearance hos patienter med nedsatt leverfunktion. Därför rekommenderas melatonin ej till patienter med nedsatt leverfunktion.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Melatonin metaboliseras huvudsakligen via CYP1A-enzym. Interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser som påverkar CYP1A-enzym är därför möjliga. Fluvoxamin inhiberar

CYP1A-enzymerna och plasmakoncentrationen av melatonin kan därför öka hos patienter som behandlas med fluvoxamin.

CYP1A2-hämmare	Behandlingsrekommendation
Kinoloner	Kombinationen bör undvikas
Fluvoxamin	Kombinationen bör undvikas
Verapamil	Kombinationen bör undvikas
8-Metoxypsoralen	Kombinationen bör undvikas
5-Metoxypsoralen	Kombinationen bör undvikas
Cimetidin	Försiktighet bör iakttas
Östrogeninnehållande antikonceptionsmedel	Försiktighet bör iakttas
Hormonell substitutionsterapi	Försiktighet bör iakttas

CYP1A2-inducerare	Behandlingsrekommendation
Karbamazepin	Dos Anpassning av melatonin kan behövas
Rifampicin	Dos Anpassning av melatonin kan behövas
Fenytoin	Dos Anpassning av melatonin kan behövas
Cigarettökning	Kan sänka melatoninhalten

CYP1A2 substrat

CYP1A2 substrat såsom teofyllin, klozapin, amitryptil, haloperidol, imipramin, klomipramin, koffein, olanzapin, ropivakain och tamoxifen kan också ge interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Adrenerga agonister/antagonister, opiatagonister/antagonister, antidepressiva läkemedel, prostaglandininhämmare, bensodiazepiner, tryptofan och alkohol påverkar den endogena sekretionen av melatonin i epifysen men påverkar ej melatoninets metabolism. Huruvida dessa interaktioner har klinisk betydelse är ej känt.

Alkohol

Alkohol bör ej intas tillsammans med melatonin eftersom det kan minska melatoninets effekt på sömnen.

Hypnotika av benzodiazepinliknande typ

Melatonin kan förstärka de sederande egenskaperna hos hypnotika av benzodiazepinliknande typ, t.ex. zolpidem.

Nifedepin

Melatonin kan minska den hypotensiva effekten av nifedepin, varför försiktighet bör iakttas vid denna kombination och dosanpassning av nifedepin kan behövas.

Warfarin

I fallrapporter har rapporterats att vitamin K antagonister som warfarin kan medföra antingen ökade eller minskade protrombinnivåer och en studie har visat minskade nivåer av faktor VII och fibrinogen. Kombinationen av warfarin eller andra vitamin-K antagonister med melatonin kan kräva dosanpassning av de antikoagulatoriska läkemedlen och bör undvikas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data saknas för behandling av gravida kvinnor med melatonin. En studie i dräktiga råttor tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter avseende graviditet, fosteröverlevnad eller fosterutveckling. Med hänsyn till bristen på kliniska data rekommenderas ej att gravida kvinnor behandlas med melatonin.

Amning

Melatonin har uppmätts i bröstmjolk och således utsöndras sannolikt exogent melatonin i bröstmjolk. Eftersom det föreligger data från djurstudier som tyder på överföring av melatonin från modern till fostret via placenta eller med bröstmjölken rekommenderas att ammande kvinnor ej behandlas med melatonin.

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 produkten ska därför användas med försiktighet om det är sannolikt att dåsigheten kan vara förenad med en säkerhetsrisk.

4.8 Biverkningar

Melatonin orsakar få och inga allvarliga biverkningar på kort sikt, upp till tre månader. Långtidseffekter är dåligt studerade. Rapporterade biverkningar av melatonin är främst huvudvärk, illamående och trötthet hos både vuxna och barn. Dessa biverkningar är dock även vanliga för placebobehandlade patienter i redovisade kliniska studier och någon signifikant skillnad mellan patienter som fått aktiv substans och placebo föreligger generellt sett inte i dessa studier.

Biverkningar melatonin depottablett

Inga vanliga eller mycket vanliga biverkningar rapporterades.

Biverkningar (mindre vanliga) hos vuxna, som fått oral behandling med melatonin 2 mg depottablett, är nedan sammanställda enligt MedDra-klassificering av organsystem. Förekomsten av biverkningar samt frekvensen kan vara annorlunda hos barn.

Melatonin AGB är tabletter med snabb upplösning, som bör ge en snabbare insättande effekt samt mindre kvarstående trötthet jämfört med melatonin depottablett.

Biverkningarna har rapporterats i kliniska studier och i spontana rapporter efter marknadsintroduktion av melatonin depottablett. I de kliniska studierna rapporterades totalt 9,5% av patienterna som fick melatonin depottablett en biverkning, jämfört med 7,4% av patienterna som fick placebo. Endast de biverkningar som rapporterades i kliniska studier och som förekom i minst samma frekvens som hos patienter på placebo har inkluderats nedan.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad med användning av följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Psykiska störningar

Mindre vanliga: Irritabilitet, nervositet, rastlöshet, insomni, onormala drömmar, mardrömmar, ångest.

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga: Migrän, huvudvärk, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, yrsel, somnolens.

Blodkärl

Mindre vanliga: Hypertoni.

Magtarmkanalen

Mindre vanliga: Buksmärtor, smärtor i övre delen av buken, dyspepsi, sår i munnen, muntorrhet, illamående.

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: Hyperbilirubinemi.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Dermatit, nattliga svettningar, klåda, utslag, generell klåda, torr hud.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Smärtor i extremiteterna.

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: Glukosuri, proteinuri.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: Menopausala symtom.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: Asteni, bröstsmärtor.

Undersökningar

Mindre vanliga: Onormalt leverfunktionsprov, viktökning.

Melatonin medför ej risk för tillvänjning.

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 (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

I en klinisk studie med syfte att studera biverkningar av melatonin har en dygnsdos på 10 mg administrerats under 28 dagar. Inga kliniskt signifikanta biverkningar redovisades i denna studie.

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

Vid eventuell överdosering kan dåsigthet förväntas. Clearance av den aktiva substansen kan 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: Sömnmedel och lugnande medel, melatoninreceptoragonister, ATC-kod: N05CH01

Melatonin är ett naturligt förekommande hormon som produceras av epifysen och som är strukturellt besläktat med serotonin. Melatoninsekretionen ökar strax efter mörkrets inbrott, når sin topp mellan klockan 02 och 04 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 sömnbefrämjande egenskaper eftersom dessa receptorer (speciellt MT1 och MT2) är inblandade i regleringen av dygnsrytm och sömnreglering.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av peroralt intaget melatonin är fullständig hos vuxna och kan sjunka med stigande ålder. Kinetiken för melatonin är linjär inom området 4–8 mg. Biotillgängligheten är ca 15 %. Förstapassagemetabolismen uppskattas till ca 85-90%. T_{max} infaller efter 20-90 minuter och påverkas av födointag.

Metabolism

Experimentella data tyder på att isoenzymerna CYP1A1 och CYP1A2 i cytokrom P450-systemet reglerar metabolismen av melatonin. Ca 90% av det cirkulerande melatoninmetaboliseras i levern. Melatonin hydroxyleras i levern till huvudmetaboliten 6-hydroxymelatonin och utsöndras sedan i urinen som sulfat- och glucuronidkonjugat. 3-hydroxymelatonin är en annan melatoninmetabolit som utsöndras i urinen. Urinutsöndringsmängden av 6-sulfatoxymelatonin speglar plasmamelatoninivån. Ca 1% ometaboliserat melatonin utsöndras i urinen.

Melatonin kan även till en mindre del metaboliseras till N-acetylserotonin och på motsvarande sätt som 6-sulfatoxymelatonin utsöndras i urinen som sulfat- eller glukuronidkonjugat.

Eliminering

Halveringstiden ($t_{1/2}$) visar stora individuella skillnader och varierar mellan 32 och 48 minuter.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Det är känt att melatoninmetabolismen sjunker med åldern.

Nedsatt leverfunktion

Melatoninmetabolismen sker främst i levern, och nedsatt leverfunktion leder därför till högre endogena melatoninhalter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Begränsade studier avseende allmän toxicitet, genotoxicitet och reproduktionstoxicitet tyder inte på några risker för människa. Säkerhetsstudier i unga djur saknas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Kalciumvätefosfatdihydrat
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

1 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit burk av polyeten: 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Tillverkare:

Apoteksgruppen i Borrby Nr1 AB
Spolegtatan 16A
222 20 Lund

www.extemp.se