

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Melatonin Teva 2 mg forðatöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver forðatafla inniheldur 2 mg af melatóníni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver forðatafla inniheldur 80 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla.

Hvítar til beinhvítar, sporöskjulaga tvíkúptar töflur með „A6“ ígreipt á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Melatonin Teva er ætlað sem einlyfjameðferð til skamms tíma við frumkomnu svefnleysi sem einkennist af litlum svefngæðum hjá sjúklingum á aldrinum 55 ára eða eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 2 mg einu sinni á dag, 1-2 klst. fyrir háttatíma og eftir mat. Halda má áfram með þann skammt í allt að þrettán vikur.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Melatonin Teva hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Önnur lyfjaform/styrkleikar geta hentað betur til notkunar hjá þessum hópi. Fyrirliggjandi gögnum er lýst í kafla 5.1.

Skert nýrnastarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum skertrar nýrnastarfsemi, á hvaða stigi sem er, á lyfjahvörf melatóníns. Gæta ber varúðar þegar melatónín er gefið sjúklingum sem þannig er ástatt um.

Skert lifr starfsemi

Engin reynsla er af notkun melatóníns hjá sjúklingum með skerta lifr starfsemi. Upplýsingar hafa verið birtar um umtalsverða hækkun innrænna melatónínigilda (endogenous melatonin levels) yfir daginn vegna minnkaðrar úthreinsunar hjá sjúklingum með skerta lifr starfsemi. Því er ekki mælt með notkun Melatonin Teva fyrir sjúklinga með skerta lifr starfsemi.

Lyfjagjöf

Til inntöku. Kyngja skal töflunum heilum til að lyfið losni út í líkamann yfir lengri tíma. Ekki skal mylja eða tryggja töflurnar til að auðveldara sé að kyngja.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Melatonín getur valdið svefndruna. Því ber að nota Melatonin Teva með varúð ef afleiðingar svefndruna eru líklegar til að stofna öryggi í hættu.

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun melatóníns hjá einstaklingum með sjálfsofnæmissjúkdóma. Því er ekki mælt með notkun Melatonin Teva fyrir sjúklinga með sjálfsofnæmissjúkdóma.

Hjálparefni

Laktósi

Melatonin Teva inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Lyfjahvarfamilliverkanir

- Melatónín hefur reynst virkja CYP3A *in vitro* þegar þéttni er yfir meðferðarþéttni. Ekki er vitað hvort þessi niðurstaða er mikilvæg í klínísku tilliti. Ef virkjun verður getur það leitt til þess að plasmabéttni lyfja sem gefin eru samhliða minnki.
- Melatónín virkjar ekki CYP1A-ensím *in vitro* þó þéttni sé yfir meðferðarþéttni. Því er ekki talið líklegt að nokkrar milliverkanir sem máli skipta verði milli melatóníns og annarra virkra efna af völdum áhrifa melatóníns á CYP1A-ensím.
- Melatónín umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP1A-ensíma. Þess vegna geta komið fram milliverkanir milli melatóníns og annarra virkra efna vegna áhrifa þeirra á CYP1A-ensím.
- Gæta skal varúðar ef sjúklingar nota flúvoxamín sem hækkar mæligildi melatóníns (þannig að AUC hækkar 17-falt og C_{max} í sermi hækkar 12-falt) með því að hamla umbrotum þess fyrir tilstilli cýtókróm P450 (CYP) ísóensímanna CYP1A2 og CYP2C19 í lifur. Fordast ber þá samsetningu.
- Gæta skal varúðar ef sjúklingar nota 5- eða 8-metoxýpsóralen (5 og 8-MOP) sem hækka melatóníngildi með því að hamla umbrotum þess.
- Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem taka címetidín, CYP2D-hemil sem hækkar plasmagildi melatóníns með því að hamla umbrotum þess.
- Sígarettureykingar geta lækkað melatóníngildi vegna virkjunar á CYP1A2.
- Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem taka estrógen (t.d. sem getnaðarvörn eða hormónauppbótarmeðferð) vegna þess að það hækkar melatóníngildi með því að hamla umbrotum þess fyrir tilstilli CYP1A1 og CYP1A2.
- CYP1A2-hemlar á borð við kínólóna geta leitt til aukinnar útsetningar fyrir melatóníni.
- CYP1A2-virkjar á borð við karbamazepín og rífampísín geta lækkað þéttni melatóníns í plasma.
- Birt hefur verið mikið magn upplýsinga um áhrif adrenvirkra örva/hemla, ópíumörva/-hemla, þunglyndislyfja, prostaglandínhemla, benzódiazepína, trýptófans og áfengis á innræna melatónínseytingu. Ekki hefur verið rannsakað hvort þessi virku efni trufla lyfhrif eða lyfjahvörf melatóníns eða öfugt.

Lyfhrifamiliverkanir

- Ekki á að neyta áfengis með melatóníni því það dregur úr áhrifum melatóníns á svefn.
- Melatónín gæti aukið slævandi eiginleika benzodíazepína og svefnlyfja sem ekki innihalda benzodíazepín, á borð við zaleplon, zolpídem og zópíklón. Í klínískri prófun komu fram skýrar vísbendingar um skammvinna lyfhrifamiliverkun milli melatóníns og zolpídemis einni klukkustund eftir samhliðatöku. Samhliðagjöf olli aukinni skerðingu á athygli, minnisgáfu og samhæfingu miðað við að gefa zolpídem eitt sér.
- Í rannsóknnum hefur melatónín verið gefið samhliða tíoríðazíni og ímípramíni, virkum efnum sem hafa áhrif á miðtaugakerfið. Í hvorugu þessara tilvika fundust klínískt marktækar lyfjahvarfamilliverkanir. Hins vegna olli samhliðagjöf melatóníns því að sjúklingum fannst aukin ró færast yfir sig og að þeir ættu erfiðara með að sinna verkefnum miðað við ímípramín eitt sér, og sjúklingum fannst þeir vera „vankaðri“ miðað við tíoríðazín eitt sér.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun melatóníns á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Vegna skorts á klínískum upplýsingum er ekki mælt með að lyfið sé notað á meðgöngu eða fyrir konur sem hyggja á þungun.

Brjóstgjöf

Innrænt melatónín hefur mælt í brjóstamjólk og þess vegna seytist utanaðkomandi melatónín líklega í mjólk hjá konum. Fyrirliggjandi eru upplýsingar, sem fengist hafa með notkun dýralíkana, þ.m.t. nagdýra, sauðfjár, nautgripa og primata, sem benda til þess að melatónín berist frá móður til fósturs um fylgjuna eða í mjólk. Því er ekki mælt með að konur sem eru að taka melatónín hafi barn sitt á brjósti.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Melatónín hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Melatónín getur valdið svefndruna og því ber að nota lyfið með varúð ef afleiðingar svefndruna eru líklegar til þess að stofna öryggi í hættu.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Í klínískum prófunum (þar sem alls 1.931 sjúklingur tók melatónín og 1.642 sjúklingar tóku lyfleysu) tilkynntu 48,8% sjúklinga sem fengu melatónín um aukaverkun samanborið við 37,8% þeirra sem tóku lyfleysu. Sé borið saman hlutfall sjúklinga sem fékk aukaverkanir á hverjum 100 sjúklingavikum var hlutfallið hærra hjá þeim sem tóku lyfleysu en þeim sem tóku melatónín (5,743 - lyfleysa á móti 3,013 - melatónín). Algengustu aukaverkanir voru höfuðverkur, nefkoksbólga, bakverkur og liðverkir, og töldust þær algengar samkvæmt skilgreiningu MedDRA, bæði hjá hópnum sem fékk melatónín og hópnum sem fékk lyfleysu.

Tafla yfir aukaverkanir

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu. Í klínískum rannsóknum tilkynntu alls 9,5% sjúklinga sem fengu melatónín um aukaverkun samanborið við 7,4% sjúklinga sem tóku lyfleysu. Hér fyrir neðan eru eingöngu þær aukaverkanir sem varð jafnoft eða oftar vart en við notkun lyfleysu hjá sjúklingum í klínískum rannsóknum.

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra				Ristill	
Blóð og eitlar				Hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð	
Ónæmiskerfi					Ofnæmisviðbrögð
Efnaskipti og næring				Þriglýseríðhækkun, blóðkalsíumlækkun, blóðnatríumlækkun	
Geðræn vandamál			Skapstygð, taugaveiklun, órói, svefnleysi, óeðlilegir draumar, martraðir, kvíði	Breytt skaplyndi, árásargirni, æsingur, grátur, streitueinkenni, vistarfiring, vöknun snemma morguns, aukin kynhvöt, depurð, þunglyndi	
Taugakerfi			Mígreni, höfuðverkur, svefnhöfgi, skynhreyfiofvirkni, sundl, syfja	Yfirlið, minnisskerðing, athyglisbrestur, draumkennt ástand, fótaóeirð, lítil svefngæði, náladofi	
Augu				Minnkuð sjónskerpa, óskýr sjón, aukin táraseyting	
Eyru og vöndurhús				Svimi bundinn líkamsstöðu, svimi	
Hjarta				Hjartaöng, hjartsláttarónot	
Æðar			Háþrýstingur	Hitakóf	
Meltingarfæri			Kviðverkur, verkur í efri hluta kviðar, meltingartruflun, sár í munni, munnþurrkur, ógleði	Vélindabakflæði, kvillar í meltingarfærum, blöðrur á munnslímhúð, sár á tungu, meltingartruflanir, uppköst, óeðlilegt garnagaul, vindgangur, ofseyting munnvatns, andremma, óþægindi í kvið, magakvillar, magabólga	
Lifur og gall			Gallrauðadreyri		

Húð og undirhúð			Húðbólga, nætursviti, kláði, útbrot, almennur kláði, húðþurrkur	Exem, hörundsroði, húðbólga á höndum, psoriasis, almenn útbrot, útbrot með kláða, naglakvillar	Ofnæmis-bjúgur (angioedema) bjúgur í munni, bjúgur á tungu
Stoðkerfi og stoðvefur			Verkir í útlimum	Liðbólga, vöðvakrampar, hálsverkur, sinadrættir að nóttu	
Nýru og þvaghæri			Sykurmiga, próteinmiga	Ofsamiga, blóðmiga, næturmiga	
Æxlunarfæri og brjóst			Tíðahvarfaeinkenni	Sístaða reðurs, bólga í blöðruhálskirtli	Mjólkurflæði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			Þröttleysi, brjóstverkur	Þreyta, verkir, þorsti	
Rannsóknaniðurstöður			Óeðlileg lifrarpróf, þyngdaraukning	Aukin lifrarensím, óeðlileg blóðsölt, óeðlilegar rannsóknaniðurstöður	

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Tilkynnt hefur verið um fáein tilfelli ofskömmunar eftir markaðssetningu. Syfja var það meintilvik sem oftast var tilkynnt um. Flest tilfelli voru væg til miðlungi alvarleg. Melatónín hefur verið gefið í 5 mg dagskömmum í klínískum rannsóknum í 12 mánuði án þess að marktækar breytingar yrðu á eðli þeirra aukaverkana sem tilkynnt var um.

Birtar hafa verið upplýsingar um gjöf allt að 300 mg dagskammta af melatóníni án þess að af því hafi hlotist klínískt marktækar aukaverkanir.

Við ofskömmun má búast við svefndruna. Búist er við að úthreinsun virka efnisins sé lokið 12 klukkustundum eftir inntöku. Ekki er þörf á neinni sérstakri meðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf, melatónín-viðtakaörvar, ATC flokkur: N05CH01

Melatonín er náttúrulegt hormón sem framleitt er af heilaköngli (pineal gland) og er skylt serótóníni í uppbyggingu. Lífeðlisfræðilega eykst seyting melatóníns stuttu eftir að dimmir, nær hámarki kl. 2-4 eftir miðnætti og minnkar síðari hluta nætur. Melatónín tengist stjórnun á dægursveiflum og tengslum þeirra við hringrás birtu og myrkurs. Það hefur einnig svæfandi áhrif og eykur svefnhneigð.

Verkunarháttur

Virgni melatóníns við MT1, MT2 og MT3 viðtaka er talin eiga þátt í svefnhvetjandi eiginleikum þess þar sem þessir viðtakar (einkum MT1 og MT2) eiga þátt í að stjórna dægursveiflum og svefni.

Rök fyrir notkun

Vegna þess að melatónín gegnir hlutverki í stjórn á svefni og dægursveiflu, og vegna þess að eigin melatónínframleiðsla minnkar með aldrinum, getur melatónín gagnast vel til að bæta svefngæði, og þá einkum hjá sjúklingum sem eru eldri en 55 ára og haldnir frumkomnu svefnleysi.

Verkun og öryggi

Í klínískum prófunum, þar sem sjúklingar sem haldnir voru frumkomnu svefnleysi fengu 2 mg af melatóníni á hverju kvöldi í 3 vikur, var sýnt fram á ávinning hjá meðhöndluðum sjúklingum samanborið við þá sem fengu lyfleysu að því er varðar biðtíma eftir svefni (bæði mældan á hlutlægan og huglægan hátt) og huglæg svefngæði og starfsgetu yfir daginn (endurnærandi svefn) án þess að nokkur skerðing yrði á árvekni yfir daginn.

Í svefnritarannsókn (PSG) með tveggja vikna undirbúningstímabili (einblindu með lyfleysu meðferð), því næst þriggja vikna meðferðartímabili (tvíblindu, með samanburði við lyfleysu og samsíðahópum) og loks þriggja vikna fráhrarfstímabili styttist biðtími eftir svefni um 9 mínútur samanborið við lyfleysu. Melatónín breytti á engan hátt uppbyggingu svefnins og hafði engin áhrif á lengd REM-svefnins. Engrar réunar varð vart á starfsgetu yfir daginn við notkun melatóníns 2 mg.

Í rannsókn hjá göngudeildarsjúklingum með tveggja vikna grunntímabili með lyfleysu, því næst þriggja vikna slembiröðuðu, tvíblindu meðferðartímabili með samanburði við lyfleysu hjá samsíðahópum og loks tveggja vikna fráhrarfstímabili með lyfleysu var hlutfall sjúklinga sem sýndi klínískt marktækan bata bæði á svefngæðum og árvekni í morgunsárið 47% í melatónín-hópnum samanborið við 27% í lyfleysuhópnum. Þar að auki bötnuðu svefngæði og árvekni í morgunsárið marktækt við notkun melatóníns samanborið við lyfleysu. Svefnbreytur færðust smátt og smátt aftur í grunnildi, án þess að vart yrði afturkasts, aukinna aukaverkana né aukinna fráhrarfseinkenna.

Í annarri rannsókn hjá göngudeildarsjúklingum með tveggja vikna grunntímabili með lyfleysu og því næst þriggja vikna slembiröðuðu, tvíblindu meðferðartímabili með samanburði við lyfleysu hjá samsíðahópum var hlutfall sjúklinga sem sýndi klínískt marktækan bata bæði á svefngæðum og árvekni í morgunsárið 26% í melatónín-hópnum samanborið við 15% í lyfleysuhópnum. Melatónín stytta biðtíma eftir svefni að sögn sjúklinganna sjálfra um 24,3 mínútur samanborið við 12,9 mínútur hjá þeim sem fengu lyfleysu. Að sögn sjúklinganna sjálfra færðust svefngæði, fjöldi vöknunartilvika og árvekni í morgunsárið marktækt til betri vegar við notkun melatóníns samanborið við lyfleysu. Lífsgæði bötnuðu marktækt við notkun melatóníns 2 mg samanborið við lyfleysu.

Í annarri slembiraðaðri klínískri rannsókn (n=600) voru áhrif melatóníns borin saman við lyfleysu í allt að sex mánuði. Sjúklingum var slembiraðað á ný eftir 3 vikur. Rannsóknin sýndi fram á breytingu til batnaðar hvað varðar biðtíma eftir svefni, svefngæði og árvekni að morgni, án fráhrarfseinkenna eða að svefnleysi taki sig upp að nýju eftir að lyfjagjöf er hætt. Rannsóknin sýndi að ávinningur sem sást eftir 3 vikur viðhélst í allt að 3 mánuði, en uppfyllti ekki grunnskilyrðin eftir 6 mánuði. Eftir 3 mánuði sýndu u.þ.b. 10% fleiri í melatónín-hópnum svörun en í lyfleysuhópnum.

Börn

Rannsókn hjá börnum (n=125) með 2, 5 eða 10 mg skömmtum af melatóníni með forðaverkun í margfeldum af 1 mg smátöflum (lyfjaform sem hentar aldurshópnum), með tveggja vikna grunntímabili með lyfleysu og með samhliða hópi sem var slembiraðað á tvíblinda meðferð með samanburði við lyfleysu yfir 13 vikna tímabil, sýndi fram á bættan heildarsvefntíma (TST) eftir 13

vikna tvíblinda meðferð; þátttakendur sváfu lengur með virkri meðferð (508 mínútur) samanborið við lyfleysu (488 mínútur).

Einnig minnkaði biðtími eftir svefni með virkri meðferð (61 mínútur) samanborið við lyfleysu (77 mínútur) eftir 13 vikur í tvíblindri meðferð, án þess að valda því að vöknun ætti sér stað fyrr.

Auk þess var minna brottfall þátttakenda í virka meðferðarhópnum (9 sjúklingar; 15,0%) samanborið við lyfleysuhópinn (21 sjúklingur; 32,3%). Greint var frá aukaverkunum við meðferðina hjá 85% sjúklinga í virka hópnum og 77% í lyfleysuhópnum. Truflanir í taugakerfi voru algengari í virka hópnum, 42% sjúklinga samanborið við 23% í lyfleysuhópnum, aðallega í formi tíðari svefnhöfuga og höfuðverkja í virka hópnum.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásog

Frásog eftir inntöku melatóníns er algjört hjá fullorðnum en getur minnkað um allt að 50% hjá eldra fólki. Lyfjahlvörf melatóníns eru línuleg á bilinu 2-8 mg.

Aðgengi er um það bil 15%. Umtalsvert umbrot verður við fyrstu umferð í lifur og áætlað er að það sé 85%. Tíminn fram að hámarksþéttni í plasma (T_{max}) eftir neyslu á mat er 3 klst. Frásogshraði og C_{max} melatóníns eftir inntöku melatóníns 2 mg breytist við neyslu á mat. Þegar fyrir hendi var matur hægðist á frásogi melatóníns og því kom hámarksþéttni í plasma seinna fram ($T_{max}=3,0$ klst á móti $T_{max}=0,75$ klst) og var lægri ($C_{max}=1020$ pg/ml á móti $C_{max}=1176$ pg/ml) eftir neyslu á mat.

Dreifing

Binding melatóníns við plasmaprótein *in vitro* er um það bil 60%. Melatónín binst aðallega við albúmin, alfal-sýru glúkóprótein og eðlisþungt lípóprótein.

Umbrot

Upplýsingar úr tilraunum benda til þess að ísóensímín CYP1A1, CYP1A2 og hugsanlega CYP2C19, sem tilheyra cytókrom P450-kerfinu, taki þátt í umbrotum melatóníns. Helsta umbrotsefnið er 6-súlfatoxý-melatónín (6-S-MT), sem er óvirkt. Umbrotin fara fram í lifur. Útskilnaði umbrotsefnisins er lokið 12 klst. eftir inntöku.

Brotthvarf

Lokahelmingunartími ($t_{1/2}$) er 3,5-4 klst. Brotthvarf verður með útskilnaði umbrotsefnanna um nýru, 89% sem súlfat- og glúkóróníðsamtengingar 6-hýdroxýmelatóníns, og 2% eru skilin út sem melatónín (óbreytt virkt innihaldsefni).

Kyn

Vart verður þre- til fjórfaldrar hækkunar á hámarksþéttni í plasma (C_{max}) hjá konum samanborið við karla. Einnig hefur sést fimmfaldur munur á C_{max} milli einstaklinga af sama kyni. Enginn mismunur reyndist hins vegar vera á lyfhrifum hjá körlum og konum þrátt fyrir mismunandi blóðgildi.

Sérstakir sjúklingahópar

Eldra fólk

Vitað er að umbrot melatóníns minnka með aldrinum. Við prófun á ýmsum skömmtum hefur verið greint frá hærri AUC- og C_{max} -gildum hjá eldri sjúklingum samanborið við þá sem yngri eru, sem endurspeglar minni umbrot melatóníns hjá eldra fólki. C_{max} -gildi nema u.þ.b. 500 pg/ml hjá fullorðnum (18-45 ára) samanborið við 1200 pg/ml hjá eldra fólki (55-69 ára); AUC-gildi nema u.þ.b. 3.000 pg*klst/ml hjá fullorðnum samanborið við 5.000 pg*klst/ml hjá eldra fólki.

Skert nýrnastarfsemi

Upplýsingar innan fyrirtækisins benda til þess að engin uppsöfnun verði á melatóníni eftir endurtekna skammta. Sú niðurstaða samræmist stuttum helmingunartíma melatóníns hjá mönnum.

Blóðgildi sem mæld voru hjá sjúklingum kl. 23:00 (2 klst. eftir lyfjagjöf) voru $411,4 \pm 56,5$ pg/ml eftir 1 viku af daglegri lyfjagjöf og $432,00 \pm 83,2$ pg/ml eftir 3 vikur af daglegri lyfjagjöf og eru svipuð blóðgildum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir stakan skammt af melatóníni 2 mg.

Skert lifrarstarfsemi

Umbrot melatóníns fara aðallega fram í lifur og því leiðir skert lifrarstarfsemi til þess að innræn melatóníngildi hækka.

Plasmagildi melatóníns hjá sjúklingum með skorpulifur voru marktækt hærri yfir daginn.

Hjá sjúklingunum kom fram marktækt minni heildarútskilnaður 6-súlfatoxýmelatóníns miðað við samamburðarhóp.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Í forklínískum rannsóknum komu eiturverkanir einungis fram við skammta sem taldir eru vera það langt yfir hámarksskömmun fyrir menn að litlu skipti fyrir klínísku notkun.

Rannsóknin á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum leiddi ekki í ljós nein áhrif er skipta máli hjá mönnum.

Hvað varðar eiturverkanir á æxlun olli inntaka melatóníns hjá ungafullum kvenmúsum, rottum eða kanínum engum skaðlegum áhrifum á afkvæmi með tilliti til lífvænleika fóstura, frábrigði í beinagrind og líffærum, kynjahlutfall, fæðingarþyngd og síðari líkamsþroska, starfrænan þroska og kynþroska. Smávægilegra áhrifa á vöxt og lífvænleika eftir fæðingu varð vart hjá rottum, en þó einungis þegar notaðir voru mjög stórir skammtar sem jafngilda u.þ.b. 2000 mg/sólarhring fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Ammoníómetakrýlat-samfjöllíða af gerð B

Kalsíumvetnisfosfátvíhýdrat

Laktósaeinhýdrat

Vatnsfrí kísilkvoða

Talkúm

Magnesiumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Þynnupakkningar (PVC/PVDC/ál)

3 ár

Þynnupakkningar (PVC/PE/PVDC/PE/PVC/ál)

2 ár

HDPE-töfluilát

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Þynnur

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ílát

Geymið við lægri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkningar (PVC/PVDC/ál)

20, 21, 30, 60 eða 90 forðatöflur

Þynnupakkningar (PVC/PE/PVDC/PE/PVC/ál)

20, 21, 30 eða 90 forðatöflur

HDPE-töfluílát með loki úr pólýprópýleni (PP):

100 forðatöflur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/18/098/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29. ágúst 2018.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 1. mars 2023.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

6. október 2025.