

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Melatonin Vitabalans 3 mg töflur.

Melatonin Vitabalans 5 mg töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

3 mg: Hver tafla inniheldur 3 mg af melatonini.

5 mg: Hver tafla inniheldur 5 mg af melatonini.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

3 mg: hvít eða drapplit, kringlótt, kúpt tafla merkt með „7“, þvermál 7 mm.

5 mg: hvít eða drapplit, hylkislega tafla með deiliskoru á annarri hliðinni, 10 mm x 5 mm að stærð. Deiliskoran er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo auðveldara sé að kyngja henni en ekki til þess að skipta henni í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Melatonin Vitabalans er ætlað:

- Til skammtíma meðferðar við flugþreytu hjá fullorðnum.
- Við svefnleysi hjá börnum og unglíngum á aldrinum 6 til 17 ára með ADHD, ef tilraunir til að bæta svefnvenjur hafa ekki dugað.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Flugþreyta hjá fullorðnum: Venjulegur skammtur er ein 3 mg tafla tekin fyrir svefn á staðartíma frá þeim degi sem komið er á áfangastað og í að hámarki 4 daga. Taka má eina 5 mg töflu í stað 3 mg, fyrir svefn á staðartíma ef venjulegur 3 mg skammtur nægir ekki til að draga úr einkennum. Ekki á að taka 5 mg töflu til viðbótar við 3 mg töflu, en taka má stærri skammt næstu daga.

Hámarksdagskammtur er 5 mg einu sinni á dag.

Taka á þann skammt sem slær nægilega á einkennum í eins skamman tíma og kostur er. Þar sem að hugsanlegt er að ranglega tímasett inntaka melatonins hafi engin áhrif eða valdi aukaverkunum við tímaaðlögun vegna flugþreytu á ekki að taka melatonin fyrir kl. 20:00 eða eftir kl. 04:00 á áfangastað.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun við notkun melatonins til meðferðar við flugþreytu hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára.

Svefnleysi hjá börnum og unglíngum á aldrinum 6-17 ára með ADHD: 3 mg skammtur af melatonini er tekinn 30-60 mínútum áður en gengið er til náða. Melatonin Vitabalans hentar eingöngu ef sýnt hefur verið fram á að minnsti skammtur sem hefur áhrif sé 3 mg eða 5 mg.

Hámarksskammtur: 5 mg.

Takmörkuð gögn liggja fyrir um meðferð í allt að 3 mánuði. Læknirinn á að meta áhrif af meðferðinni reglulega og íhuga að hætta meðferðinni ef ekki sjást nein áhrif af meðferðinni sem skipta klínískt máli.

Ef svefnvandamál hafa komið fram meðan á lyfjameðferð við ADHD stóð á að íhuga að breyta skömmtum eða skipta yfir í annað lyf.

Börn yngri en 6 ára

Ekki er ráðlagt að gefa börnum yngri en 6 ára með ADHD Melatonin Vitabalans. Öryggi og verkun við notkun melatonins handa börnum yngri en 6 ára eru ekki þekkt.

Aldraðir

Þar sem lyfjahlörf utanaðkomandi melatonins (hraðverkandi) eru almennt sambærileg hjá öldruðum og yngri fullorðnum, eru ekki gefnar sérstakar ráðleggingar um skammta fyrir aldraða (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Aðeins takmörkuð reynsla er af notkun melatonins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar ef melatonin er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Melatonin Vitabalans er ekki ráðlagt fyrir sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Engin reynsla er af notkun melatonins hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að úthreinsun melatonins úr plasma sé verulega minnkuð hjá sjúklingum með skorpulífur. Melatonin Vitabalans er ekki ráðlagt fyrir sjúklinga með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Lyfjagjöf

Til inntöku. Töflurnar skal gleypa með glasi af vatni. Ekki er búist við að neysla fæðu á sama tíma eða um það leyti sem melatonin er tekið inn, hafi áhrif á verkun eða öryggi Melatonin Vitabalans, þó er ráðlagt að fæðu sé ekki neytt í u.þ.b. 2 klst. áður en melatonin er tekið inn eða í 2 klst. eftir inntöku (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Tímasetning skammts af melatonini er mikilvæg. Melatonin Vitabalans skal notað samkvæmt leiðbeiningum.

Flog

Melatonin getur aukið tíðni floga hjá sjúklingum sem fá flog (t.d. sjúklingum með flogaveiki). Upplýsa á sjúklinga sem fá flog um þennan möguleika áður en þeir nota melatonin 3 mg filmuhúðaðar töflur.

Melatonin getur aukið líkur eða tíðni floga hjá börnum og unglingum með margvíslega taugakvilla.

Syfja

Melatonin getur valdið syfju. Því ber að nota lyfið með varúð ef afleiðingar syfju eru líklegar til að stofna öryggi í hættu.

Sjálfsnæmissjúkdómur

Engar klínískar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun melatonins hjá einstaklingum með sjálfsnæmissjúkdóm. Því er notkun Melatonin Vitabalans ekki ráðlögð fyrir sjúklinga með sjálfsnæmissjúkdóm.

Skert lifrar- og nýrnastarfsemi

Takmörkuð reynsla er fyrirbyggjandi um öryggi og verkun notkunar melatonins hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi. Melatonin Vitabalans er ekki ráðlagt fyrir sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi eða verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Hjarta- og æðakvillar

Takmörkuð gögn sýna að melatonin geti valdið aukaverkunum á blóðþrýsting og hjartsláttartíðni hjá einstaklingum með hjarta- og æðakvilla sem nota blóðþrýstingslækkandi lyf samhliða. Ekki er ljóst hvort þessar aukaverkanir eru bein áhrif af melatonini eða stafi af milliverkunum melatonins við önnur lyf. Notkun melatonins handa einstaklingum með hjarta- og æðakvilla sem nota blóðþrýstingslækkandi lyf er ekki ráðlögð.

Samhliða notkun segavarnarlyfja

Gæta skal varúðar ef melatonin er notað samhliða segavarnarlyfjum, þ.m.t. warfarini og nýjum beinverkandi segavarnarlyfjum, þar sem melatonin getur aukið áhrif þessara lyfja, sem leiðir til aukinnar hættu á blæðingu (sjá kafla 4.5).

Börn og unglingar

Öryggisnið melatonins hjá börnum og unglungum er ekki að fullu þekkt, einkum við langtímanotkun. Langtímanotkun melatonins getur haft neikvæð áhrif á blóðsykursstjórn, þroska á unglingsárum og kynþroska.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Lyfjahvarfamilliverkanir

- Melatonin er aðallega umbrotið fyrir tilstilli CYP1A ensíma. Því er mögulegt að milliverkanir verði milli melatonins og annarra virkra efna vegna áhrifa efnanna á CYP1A ensím.
- Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem nota fluvoxamin, sem eykur gildi melatonins (17-föld aukning á AUC og 12-föld aukning á C_{max} í sermi) með því að hamla umbroti þess fyrir tilstilli cytochrom P450 (CYP) ísóensímanna CYP1A2 og CYP2C19 í lifur. Forðast skal þessa samsetningu.
- Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem nota 5- eða 8-methoxypsoralen (5- og 8-MOP) sem hækka gildi melatonins með því að hamla umbroti þess.
- Sígarettureykingar geta lækkað gildi melatonins vegna CYP1A2 virkjunar.
- Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem nota cimetidin, CYP1A2-hemil sem eykur plasmagildi melatonins með því að hamla umbroti þess.
- Koffín eykur þéttni bæði innræns melatonins og melatonins sem gefið er til inntöku, með því að hamla umbroti melatonins vegna CYP1A2 hvata.
- Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem nota estrógen (t.d. sem getnaðarvörn eða hormónauppbótarmeðferð), sem hækkar gildi melatonins með því að hamla umbroti þess fyrir tilstilli CYP1A1 og CYP1A2.
- CYP1A2 hemlar, eins og kínólónar, geta leitt til aukinnar útsetningar fyrir melatonini.
- CYP1A2 virkjar, eins og carbamazepin og rifampicin, geta minnkað þéttni melatonins í plasma.
- Mikið magn upplýsinga hefur verið birt í ritrýndum tímaritum um áhrif adrenvirkra örva/hemla, ópíumörva/-hemla, þunglyndislyfja, prostaglandínhemla, benzódíazepína, tryptophans og áfengis á innræna seytingu melatonins. Ekki hefur verið rannsakað hvort þessi virku efni hafi áhrif á lyfhrif eða lyfjahvörf Melatonin Vitabalans eða öfugt.
- Fæða getur haft áhrif á plasmáþéttni melatonins (einkum C_{max}) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Lyfhrifamilliverkanir

- Ekki skal að neyta áfengis með melatonini, þar sem það dregur úr verkun melatonins á svefn. Áfengi getur haft slæm áhrif á svefn og hugsanlega valdið því að ákveðin einkenni flugþreytu versni (t.d. höfuðverkur, morgunþreyta, skert einbeiting).
- Melatonin getur aukið slævandi eiginleika benzódíazepína og svefnlyfja sem ekki eru

benzodiazepín, eins og zaleplons, zolpidems og zopiclons. Í klínískri rannsókn sáust skýr sannindamerki um skammvinna lyfhrifamiliverkun milli melatonins og zolpidems einni klukkustund eftir samtímis gjöf. Samhliða gjöf leiddi til aukinnar skerðingar á athygli, minni og samhæfingu samanborið við zolpidem eitt sér.

- Í rannsóknum hefur melatonin verið gefið samtímis thioridazini og imipramini, virkum efnum sem hafa áhrif á miðtaugakerfið. Engar klínískt marktækar lyfjahvarfamilliverkanir sáust í hvorugu þessara tilvika. Hins vegar olli samtímis gjöf melatonins því að sjúklingum fannst aukin ró færast yfir sig og að þeir ættu erfiðara með að sinna verkefnum samanborið við þegar imipramin var notað eitt sér, og sjúklingum fannst þeir vera „vankaðri“ samanborið við þegar thioridazin var notað eitt sér.
- Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem nota nifedipin, þar sem samhliða notkun melatonins og nifedipins getur hækkað blóðþrýsting. Samhliða notkun melatonins og warfarins getur leitt til aukinnar blóðþynningar – fylgjast skal með INR-gildi við samhliða notkun. Melatonin getur einnig aukið áhrif beinverkandi segavarnarlyfja (t.d. dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar klínískar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun melatonins á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska, got eða þroska eftir got (sjá kafla 5.3). Vegna skorts á klínískum upplýsingum er notkun hvorki ráðlögð á meðgöngu né hjá konum sem hyggja á þungun.

Brjóstgjöf

Innrænt melatonin hefur mælt í brjóstamjólk og því er líklegt að utanaðkomandi melatonin berist í brjóstamjólk. Til eru upplýsingar sem fengist hafa með notkun dýralíkana, þ.m.t. nagdýra, sauðfjár, nautgripa og prímata, sem benda til þess að melatonin berist frá móður til fósturs um fylgjuna eða með mjólk. Því er brjóstgjöf ekki ráðlögð þegar konur eru á meðferð með melatonini.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um möguleg áhrif á frjósemi hjá mönnum í tengslum við notkun melatonins í skamman tíma.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Melatonin Vitabalans hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Melatonin Vitabalans getur valdið syfju og minnkað árverkni í margar klukkustundir; því skal gæta varúðar við notkun ef líklegt er að áhrif syfju geti stofnað öryggi í hættu.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanir hjá fullorðnum sem greint hefur verið frá þegar melatonin er tekið í skamman tíma til meðferðar við flugþreytu eru syfja/svefnhöfgi, höfuðverkur og sundl/vanáttun. Algengustu aukaverkanir þegar heilbrigðir einstaklingar og sjúklingar, þ.m.t. börn og unglingar, hafa tekið dæmigerða klíniska skammta af melatonini í nokkra daga til nokkrar vikur eru syfja, höfuðverkur, sundl og ógleði.

Tafla yfir aukaverkanir

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir af völdum melatonins í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu lyfsins. Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Mjög algengar (≥1/10)	Algengar (≥1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000)	Tíðni ekki þekkt: (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra				ristill (herpes zoster)	
Blóð og eitlar				hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð	
Ónæmiskerfi					Ofnæmisviðbrögð
Efnaskipti og næring				þríglýseríðdreyri, blóðkalsíum-lækkun, blóðnatríum-lækkun	
Geðræn vandamál			pirringur, taugaóstyrkur, eirðarleysi, svefnleysi, óeðlilegir draumar, martraðir, kvíði	skapbreytingar, árásarhneigð, æsingur, grátur, streitueinkenni, vanáttun, vaknað snemma að morgni, aukin kynhvöt, depurð, þunglyndi	
Taugakerfi			mígreni, höfuðverkur, svefnhöfgi, skynhreyfi- ofvirkni (psychomotor hyperactivity), sundl, syfja	yfirlið, skert minni, athyglisbrestur, draumkennt ástand, fótaóeirð, lítil svefngæði, náladofi	
Augu				minnkuð sjónskerpa, þokusjón, aukin táraseyting	
Eyru og völungar hús				réttstöðu- svimi, svimi	
Hjarta				hjartaöng, hjartsláttar- ónot	
Æðar			háþrýstingur	hitasteypur	
Meltingarfæri			kviðverkir, verkur í efri hluta kviðarhols, meltingar- trufanir, sár í munni, munnþurrkur, ógleði	vélindabakflæði, meltingarfæra- kvilli, blöðrur í munnslímhúð, sár á tungu, óróleiki í meltingarfærum, uppköst, óeðlilegt garnagaul, vindgangur, mikil munnvatnsseyting, andremma, óþægindi í	

				kviðarholi, magakvilli, magabólga	
Lifur og gall			gallrauðadreyri		
Húð og undirhúð			húðbólga, nætursviti, kláði, útbrot, útbreiddur kláði, húðþurrkur	exem, hörundsroði, húðbólga á höndum, psoriasis, útbreidd útbrot, útbrot með kláða, naglakvilli	ofnæmisbjúgur, bjúgur í munni, bjúgur í tungu
Stoðkerfi og bandvefur			verkur í útlimum	liðbólga, vöðvakippir, verkur í hálsi, næturkrampar	
Nýru og þvaggfæri			glúkósi í þvagi, prótein í þvagi	ofsamiga, blóð í þvagi, næturmiga	
Æxlunarfæri og brjóst			einkenni tíðahvarfa	standpína, bólga í blöðruhálskirtli	mjólkurflæði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			þröttleysi, brjóstverkur	þreyta, verkur, þorsti	
Rannsóknaniðurstöður			óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, aukin líkamsþyngd	hækkuð gildi lifrarensíma, óeðlileg gildi blóðsalta, óeðlilegar rannsóknaniðurstöður	

Börn

Tilkynnt hefur verið um lága tíðni aukaverkana, sem yfirleitt voru vægar, í birtum vísindagreinum og við skammtímanotkun handa börnum (í allt að 4 vikur). Ekki var marktækur munur á fjölda aukaverkana hjá börnum sem fengu lyfleysu og börnum sem fengu melatonin. Algengustu aukaverkanirnar voru höfuðverkur, ofvirkni, sundl og kviðverkir. Engar alvarlegar aukaverkanir hafa komið fram. Langtímaáhrif hafa lítið verið rannsökuð (sjá kafla 5.1).

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

Í birtum vísindagreinum hefur verið greint frá gjöf allt að 300 mg dagskammta af melatonini án þess að af því hafi hlotist klínískt marktækar aukaverkanir.

Ef ofskömmun verður má búast við syfju. Búist er við að úthreinsun virka efnisins sé lokið innan 12 klst. eftir inntöku. Ekki er þörf á neinni sérstakri meðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf, melatónín-viðtakaörvar, ATC flokkur: N05C H01

Melatonin er náttúrulegt hormón sem framleitt er í heilaköngli og er byggingarlega skylt serótóníni. Lífeðlisfræðilega eykst seyting melatonins stuttu eftir að dimmir, nær hámarki kl. 2-4 eftir miðnætti og minnkar síðari hluta nætur. Melatonin tengist stjórnun á dægursveiflum og aðlögun að birtu-myrkurs hringrásinni. Það hefur einnig svæfandi áhrif og eykur svefnhneigð. Melatonin sem gefið er fyrir hámarks seytingu melatonins um nóttina getur flýtt dægursveiflum í seytingu melatonins, en melatonin sem gefið er eftir hámarks seytingu melatonins um nóttina getur seinkað þeim.

Verkunarháttur

Virgni melatonins á 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.

Klínísk verkun og öryggi

Dæmigerð einkenni flugþreytu eru svefntruflanir, dagþreyta og þreyta, en væg vitsmunaleg skerðing, skapstyggð og meltingarfæratrufnanir geta einnig komið fyrir. Flugþreyta er verri eftir því sem farið er yfir fleiri tímabelti og er yfirleitt verri ef ferðast er til austurs, þar sem flestum reynist erfiðara að flýta dægursveiflunni (líkamsklukkunni) en seinka henni, eins og gerist ef ferðast er til vesturs.

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í rannsóknum á flugþreytu þar sem notaðir voru 0,5 mg til 0,8 mg skammtar af melatonini voru yfirleitt vægar og oft var erfitt að greina þær frá einkennum flugþreytu.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun við notkun melatonins til skammtímameðferðar við flugþreytu hjá börnum og unglíngum á aldrinum 0 – 18 ára.

Meðferð með melatonini hefur verið rannsökuð í 4 vikna slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu, sem gerð var hjá 105 börnum á aldrinum 6–12 ára með ADHD og langvarandi svefnleysi (van der Heijden KB *et al.* 2007). Þátttakendur fengu melatonin (3 mg ef líkamspýngd var <40 kg [n=44]; eða 6 mg ef líkamspýngd var >40 kg [n=9]) í hraðverkandi töflum, eða lyfleysu.

Tími þar til þátttakandi sofnaði, metinn með hreyfímæli, var að meðaltali $26,9 \pm 47,8$ mínútum styttri hjá þeim sem fengu melatonin, en $10,5 \pm 37,4$ mínútum lengri hjá þeim sem fengu lyfleysu ($p < 0,0001$). Hjá 48,8% þeirra barna sem fengu melatonin styttist tími þar til þau sofnuðu um >30 mínútur, borið saman við 12,8% þeirra sem fengu lyfleysu ($p = 0,001$). Heildartími sem þátttakandi var sofandi lengdist að meðaltali um $19,8 \pm 61,9$ mínútur hjá þeim sem fengu melatonin, en styttist að meðaltali um $13,6 \pm 50,6$ mínútur hjá þeim sem fengu lyfleysu ($p = 0,01$). Hjá hópnum sem fékk melatonin styttist tími þar til þátttakandi sofnaði ($p = 0,001$) og svefnnýting batnaði ($p = 0,01$), borið saman við þá sem fengu lyfleysu. Meðalstig fyrir hversu erfitt var að sofna í svefndagbók þátttakenda lækkuðu um $1,2 \pm 1,3$ stig (35,3% af upphafsgildi) hjá þeim sem fengu melatonin og um $0,1 \pm 0,8$ stig (4,3% af upphafsgildi) hjá þeim sem fengu lyfleysu ($p < 0,0001$).

Engin marktæk áhrif sáust á atferli, vitsmunastarfsemi eða lífsgæðum. Enginn hætti notkun lyfsins eða þátttöku í rannsókninni vegna aukaverkana.

Mjög lítið liggur fyrir af gögnum um öryggi við langtímanotkun hraðverkandi lyfja sem innihalda melatonin, einkum hjá börnum og unglíngum með ADHD.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku er melatonin frásogað að fullu hjá fullorðnum.

Aðgengi er u.þ.b. 15%. Áhrif fyrstu umferðar um lifur eru veruleg, um 80-90% af umbroti. Tíminn

fram að hámarksþéttni í plasma (T_{max}) er yfirleitt u.þ.b. 50 mín. (venjulega á bilinu 15 til 90 mín.) eftir gjöf.

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um áhrif fæðuinntöku á sama tíma eða um það leyti þegar melatonin er tekið inn. Fæða virðist hafa óveruleg áhrif á T_{max} fyrir hraðverkandi melatonin, en eykur verulega breytileika C_{max} . Ekki er búst við að hið síðara hafi áhrif á verkun eða öryggi Melatonin Vitabalans, þó er ráðlagt að fæðu sé ekki neytt í u.þ.b. 2 klst. áður en melatonin er tekið inn eða í 2 klst. eftir inntöku.

Melatonin berst auðveldlega yfir fylgju. Magn í naflastrengsblóði fullburða nýbura fylgir náíð magni í blóði móður eftir inntöku 3 mg skammts og er aðeins lítillega minna (sem nemur ~15 – 35%).

Dreifing

In vitro er binding melatonins við plasmaprótein u.þ.b. 60%. Melatonin binst einkum við albúmín, þó það bindist einnig við alpha1-acid glýkóprótein; binding við önnur plasmaprótein er takmörkuð. Melatonin dreifist hratt úr plasma inn í og úr flestum vefjum og líffærum og berst auðveldlega yfir blóð-heila þröskuld.

Umbrot

Brotthvarf verður aðallega með umbroti í lifur. Upplýsingar úr tilraunum benda til þess að cytochrom P450 ísóensímín CYP1A1 og CYP1A2 séu aðalhvatar umbrots melatonins, en í minni mæli CYP2C19. Aðalumbrotsefnið er hið óvirka 6-sulphatoxy-melatonin. Umbrot eru mjög hröð og gildi umbrotsefna hækka innan nokkurra mínútna.

Brotthvarf

Umbrotsefni eru skilin út um nýru, 80% sem 6-sulphatoxy-melatonin.

Helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) er u.þ.b. 45 mín.

Mikill einstaklingsbundinn breytileiki er á lyfjahvörfum melatonins.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf melatonins til inntöku eru línuleg á bilinu 0,1-8 mg.

Kyn

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að eftir inntöku hraðverkandi melatonins geti C_{max} og AUC verið meira (mögulega u.þ.b. tvöfalt) hjá konum samanborið við hjá körlum, en einnig að munur á milli kynjanna sé minni en breytileiki á milli einstaklinga af sama kyni, einkum konum þar sem margfaldur munur getur verið á C_{max} . Helmingunartími í plasma virðist ekki vera marktækt frábrugðinn hjá körlum og konum.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Umbrot melatonins minnka með aldrinum. Plasmáþéttni innræns melatonins að nóttu til er minni hjá öldruðum samanborið við hjá yngri fullorðnum einstaklingum. Takmarkaðar upplýsingar um T_{max} , C_{max} , helmingunartíma brotthvarfs ($T_{1/2}$) og AUC í plasma/sermi eftir inntöku hraðverkandi melatonins benda almennt ekki til marktæks munar á milli yngri fullorðinna og aldraðra, þó svo að bilið fyrir hverja breytu (einstaklingsbundinn breytileiki) sé stærra (einkum T_{max} og AUC) hjá öldruðum.

Skert nýrnastarfsemi

Birtar upplýsingar benda til þess að engin uppsöfnun verði á melatonini eftir endurtekna skammta hjá sjúklingum í stöðugri blóðskilun. Þar sem melatonin er aðalega skilið út sem umbrotsefni í þvagi má búast við hækkan á gildum melatonins í serum/plasma hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að yfir daginn sé þéttni innræns melatonins í sermi/plasma marktækt meiri hjá sjúklingum með skorpulifur, líklega vegna minnkaðs útskilnaðar melatonins; helmingunartími brotthvarfs ($T_{1/2}$) í sermi var tvöfaldur hjá sjúklingum með skorpulifur samanborið við viðmið í rannsókn. Þar sem umbrot melatonins verða aðallega í lifur má búast við að skerðing á lifrarstarfsemi leiði til aukinnar útsetningar fyrir utanaðkomandi melatonini.

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 erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Í forklínískum rannsóknum sáust eiturverkanir einungis við útsetningu sem talin er vera það langt yfir hámarks útsetningu hjá mönnum að það hafi litla þýðingu fyrir klíníska notkun.

Rannsóknin á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum leiddi ekki í ljós nein áhrif sem hafa þýðingu hjá mönnum.

Eftir gjöf staks, stórs skammts af melatonini í kviðarhol hjá þunguðum músum sást tilhneiging til minni fósturþyngdar og -lengdar, hugsanlega vegna eituráhrifa á móðurina. Einnig seinkaði kynþroski karlkyns og kvenkyns afkvæma hjá rottum og jarðikornum eftir útsetningu fyrir melatonini á meðgöngu og eftir got. Þessi gögn benda til þess að útrænt melatonin berist yfir fylgju og sé skilið út í mjólk og að það geti haft áhrif á þroskun og virkjun undirstúku-heiladinguls-kynkirtla ássins. Þar sem rottur og jarðikornar fjölga sér aðeins á tilteknum árstíma er ekki ljóst hvort þessar niðurstöður hafi þýðingu fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Vatnsfrítt kalsíumhýdrógenfosfat
Örkristallaður sellulósi
Magnesíum sterat
Vatnsfrí kísilkvoða
Forgelatíneruð sterkja

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Þynnupakkningar: 3 mg töflur 3 ár, 5 mg töflur 4 ár.
Töfluflát: 4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkningar (PVC/ál):

3 mg og 5 mg: 10, 30, 50 og 100 töflur

Töfluflát (flát úr HDPE plasti og lok úr LDPE plasti):

3 mg og 5 mg: 10, 30 og 50 töflur

3 mg: 1000 töflur eingöngu fyrir lyfjaskömmun og sjúkrahúsapótek

5 mg: 300 og 500 töflur eingöngu fyrir lyfjaskömmun og sjúkrahúsapótek

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Vitabalans Oy
Varastokatu 7-9
13500 Hämeenlinna
Finnland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/19/001/01-02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. janúar 2019.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. apríl 2022.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

5. febrúar 2025.