

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Melatonin Bluefish 2 mg forðatöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver forðatafla inniheldur 2 mg melatónín.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver forðatafla inniheldur 85 mg laktósaeinhýdrat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla.

Hvítar til beinhvítar, 8 mm þvermál, kringlóttar, tvíkúptar óhúðaðar töflur sléttar á báðum hliðum.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Melatonin Bluefish 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 melatonins 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 melatonins. Gæta ber varúðar þegar melatonin er gefið sjúklingum sem þannig er ástatt um.

Skert lifrastarfsemi

Engin reynsla er af notkun melatonins hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Upplýsingar hafa verið birtar um umtalsverða hækkun á eigin framleiddu melatonini yfir daginn vegna minnkaðrar úthreinsunar hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Því er ekki mælt með notkun Melatonin Bluefish fyrir sjúklinga með skerta lifrastarfsemi.

Lyfjagjöf

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

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

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

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun melatonins fyrir fólk með sjálfsnæmissjúkdóma. Því er ekki mælt með notkun Melatonin Bluefish fyrir sjúklinga með sjálfsnæmissjúkdóma.

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Lyfjahvarfamilliverkanir

- Melatonin hefur reynst virkja CYP3A *in vitro* þegar þéttni er meiri en við meðferðaraðstæður. 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.
- Melatonin virkjar ekki CYP1A-ensím *in vitro* þótt þéttni sé meiri en við meðferðaraðstæður. Því er ekki talið líklegt að nokkrar milliverkanir sem máli skipta verði milli melatonins og annarra virkra efna af völdum áhrifa melatonins á CYP1A-ensím.
- Melatonin umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP1A-ensíma. Þess vegna geta komið fram milliverkanir milli melatonins og annarra virkra efna vegna áhrifa þeirra á CYP1A-ensím.
- Gæta skal varúðar ef sjúklingar nota fluvoxamin sem hækkar mæligildi melatonins (þannig að AUC hækkar 17-falt og C_{max} í sermi hækkar 12-falt) með því að hefta umbrot þess fyrir tilstilli cýtókróm P450 (CYP) ísóensímanna CYP1A2 og CYP2C19 í lifur. Forðast ber þá samsetningu.
- Gæta skal varúðar ef sjúklingar nota 5- eða 8-metoxypsoralen (5 og 8-MOP) sem hækka melatoningildi með því að hefta umbrot þess.
- Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem taka cimetidin, CYP2D-hemil sem eykur plasmagildi melatonins með því að hefta umbrot þess.
- Sígarettureykingar geta lækkað melatoningildi vegna virkunar á CYP1A2.
- Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem taka estrógen (t.d. sem getnaðarvörn eða hormónauppbótarmeðferð) þar sem það eykur mæligildi melatonins með því að hefta umbrot þess fyrir tilstilli CYP1A1 og CYP1A2.
- CYP1A2-hemlar á borð við kinolona geta leitt til aukinnar útsetningar fyrir melatonini.
- CYP1A2-virkjar á borð við carbamazepin og rifampicin geta dregið úr þéttni melatonins í plasma.
- Birt hefur verið mikið magn upplýsinga um áhrif adrenvirkra örva/hemla, ópíumörva/- hemla, þunglyndislyfja, prostaglandinhemla, benzodiazepína, tryptophans og áfengis á innræna melatoninseytingu. Ekki hefur verið rannsakað hvort þessi virku efni trufla lyfhrif eða lyfjahvörf melatonins eða öfugt.

Lyfhrifamilliverkanir

- Ekki ber að neyta áfengis með Melatonin Bluefish því að það dregur úr verkun melatonins á svefn.
- Melatonin gæti aukið slævandi eiginleika benzodiazepína og jafnframt svefnlyfja sem ekki innihalda benzodiazepin, á borð við zaleplon, zolpidem og zopiklon. Í klínískri prófun komu fram skýrar vísbendingar um skammvinna lyfhrifamilliverkun milli melatonins og zolpidem einni klukkustund eftir samhliða skammtagjöf. Samhliða gjöf olli aukinni skerðingu á athygli, minnisgáfu og samhæfingu miðað við að gefa zolpidem eitt sér.

- Í rannsóknnum hefur melatonin verið gefið samhliða thioridazini og imipramini, virkum efnum sem hafa áhrif á miðtaugakerfið. Engar klínískt marktækar lyfjahvarfamilliverkanir fundust í hvorugu þessara tilvika. Hins vegna olli samhliða gjöf melatonins því að sjúklingum fannst aukin ró færast yfir sig og að þeir ættu erfiðara með að sinna verkefnum miðað við imipramin eitt sér, og sjúklingum fannst þeir vera „vankaðri“ miðað við thioridazin eitt sér.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun melatonins á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/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.

Brjóstagjöf

Innrænt melatonin hefur mælt í brjóstamjólk og þess vegna seyntist utanaðkomandi melatonin líklega í mjólk hjá konum. Fyrirliggjandi 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 í mjólk. Því er ekki mælt með að konur sem eru að taka melatonin hafi barn sitt á brjósti.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Öryggisyfirlit

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

Tafla yfir aukaverkanir

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir í klínískum prófunum og utan þeirra eftir markaðssetningu. Í klínískum prófunum tilkynntu alls 9,5% sjúklinga sem fengu melatonin um aukaverkun samanborið við 7,4% sjúklinga sem tóku lyfleysu. Að því er varðar aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum prófunum eru eingöngu þær aukaverkanir sem vart varð hjá sjúklingum jafnoft eða oftar en við notkun lyfleysu taldar með hér fyrir neðan.

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				Ristill	

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
og sníkjudýra					
Blóð og eitlar				Hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð	
Ónæmiskerfi					Ofnæmisviðbrögð
Efnaskipti og næring				Þríglýseríðdreyri, kalsíumlækkun í blóði, natríumlækkun í blóði	
Geðræn vandamál			Bráðlyndi, taugaveiklun, eirðarleysi, svefnleysi, óeðlilegir draumar, martraðir, kvíði	Breytt skaplyndi, árásargirni, óróleiki, grátur, streitueinkenni, vistarfirring, vöknun snemma morguns, aukin kynhvöt, depurð, þunglyndi	
Taugakerfi			Mígreni, höfuðverkur, svefnhöfgi, skynhreyfiofviðirrkni, sundl, svefnhöfgi	Yfirlið, minnisskerðing, athyglisbrestur, draumkennt ástand, fótaóeirð, lítil svefngæði, náladofi	
Augu				Minnkuð sjónskerpa, óskýr sjón, aukin táraseyting	
Eyru og völundarhús				Svimi bundinn við líkamsstöðu, svimi	
Hjarta				Hjartaöng, hjartsláttarónot	
Æðar			Háþrýstingur	Hitakóf	
Meltingar-færi			Kviðverkur, verkur í efri hluta kviðar, meltingartruflun, munnsár, munnþurrkur, ógleði	Vélindabakflæði, kvillar í meltingarfærum, blöðrur á munnslímhúð, tungusár, meltingartruflanir, uppköst, óeðlilegt garnagaul, uppþemba, ofseyting munnvatns, andremma, óþægindi í kviði, 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	Ofsabjúgur, munnbjúgur, tungubjúgur

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og stoðvefur			Verkur í útlím	Liðbólga, vöðvakrampar, hálsverkur, sinadrættir að nóttu	
Nýru og þvagfæri			Sykur í þvagi, prótein í þvagi	Of mikið þvaglát, blóð í þvagi, þvaglát að nóttu	
Æxlunarfæri og brjóst			Tíðalokaeinkenni	Sístinning, bólga í blöðruhálskirtli	Mjólkurflæði (galactorrhea)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			Þröttleysi, brjóstverkur	Þreyta, verkir, þorsti	
Rannsóknaniðurstöður			Óeðlileg lifrarpróf, þyngdaraukning	Aukin lifrarendím, 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 Ofskömmtnun

Tilkynnt hefur verið um fáein tilfelli ofskömmtnunar eftir markaðssetningu. Svefnhöfgi var það meintilvik sem oftast var tilkynnt um. Flest tilfelli voru væg til miðlungi alvarleg. Melatonin hefur verið gefið í 5 mg dagskömmtnum í klínískum prófunum 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 melatonini án þess að af því hafi hlotist klínískt marktækar aukaverkanir.

Í tilvikum um ofskömmtnun má búast við svefnþrunga. Búist er við að úthreinsun virka efnisins ljúki á 12 klst. eftir inntöku. Ekki er þörf á neinni sérstakri meðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Melatonin er hormón sem fyrirfinnst í náttúrunni og framleitt er af heilaköngli (*glandula pinealis*) og er skylt serotonin í uppbyggingu. Lífeðlisfræðilega eykst seyting melatonin stuttu eftir að dimmir, nær hámarki kl. 2-4 eftir miðnætti og minnkar síðari helming nætur. Melatonin tengist stjórnum á dægursveiflum og lengdaraðlögun þeirra að birtu-myrkurshringrásinni. Það hefur einnig svæfandi áhrif og eykur svefnhneigð.

Verkunarháttur

Virkni melatonins 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

Þar sem melatonin gegnir hlutverki í stjórn á svefni og dægursveiflu, og þar sem eigin melatoninframleiðsla minnkar með aldrinum, getur melatonin 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 melatonin 2 mg 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 lyfleysumeðferð), því næst þriggja vikna meðferðartímabili (tvíblindu, með samanburði við lyfleysu og samsíða hópum) og loks þriggja vikna fráhvarfstímabili styttest biðtími eftir svefni um 9 mínútur samanborið við lyfleysu. Melatonin breytti á engan hátt uppbyggingu svefnsins og hafði engin áhrif á lengd REM-svefns (svefnbliks). Engrar rénnar varð vart á starfsgetu yfir daginn við notkun melatonin 2 mg.

Í rannsókn á göngudeildarsjúklingum með tveggja vikna grunntímabili með lyfleysu, því næst þriggja vikna slembiröðuðu, tvíblindu meðferðartímabili með samanburði við lyfleysu hjá samsíða hópum og loks tveggja vikna fráhvarfstímabili með lyfleysu var hlutfall sjúklinga sem sýndi klínískt marktækan bata bæði á svefngæðum og árvekni í morgunsárið 47% í melatoninhópnum samanborið við 27% í lyfleysuhópnum. Þar að auki bötundu svefngæði og árvekni í morgunsárið marktækt við notkun melatonin samanborið við lyfleysu. Svefnbreytur færðust smátt og smátt aftur í grunngildi, án þess að vart yrði afturkasts, aukinna aukaverkana og aukinna fráhvarfseinkenna.

Í annarri rannsókn á göngudeildarsjúklingum með tveggja vikna grunntímabili með lyfleysu og því næst þriggja vikna slembiröðuðu, tvíblindu meðferðartímabili með samanburði við lyfleysu hjá samsíða hópum var hlutfall sjúklinga sem sýndi klínískt marktækan bata bæði á svefngæðum og árvekni í morgunsárið 26% í melatoninhópnum samanborið við 15% í lyfleysuhópnum. Melatonin stytsti 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 melatonin samanborið við lyfleysu. Lífsgæði bötundu marktækt við notkun melatonin 2 mg samanborið við lyfleysu.

Í annarri slembiraðaðri klínískri rannsókn (n=600) voru áhrif melatonins 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 þann tíma sem það tekur að sofna, svefngæði og árvekni að morgni, án fráhvarfseinkenna 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 melatoninhópnum svörun en í lyfleysuhópnum.

Börn

Rannsókn hjá börnum (n=125) með 2, 5 eða 10 mg skömmtum af melatonini 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 bætta 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 svefnhöfða og höfuðverkja í virka hópnum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Frásög eftir inntöku melatonins er algjört hjá fullorðnum en getur minnkað um allt að 50% hjá eldra fólki. Lyfjahvörf 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 hámarksþéttni (C_{max}) melatonins eftir inntöku melatonin 2 mg breytist við neyslu á mat. Þegar fyrir hendi var matur hægðist á frásogi melatonins og því kom hámarksþéttni í plasma seinna fram ($T_{max}=3,0$ klst. á móti $T_{max}=0,75$ klst.) og var lægri ($C_{max}=1020$ á móti $C_{max}=1176$ pg/ml) eftir neyslu á mat.

Dreifing

Binding melatonins við plasmaprótein *in vitro* er um það bil 60%. Melatonin binst aðallega við albúmin, alfa1-sýru glýkóprótein og eðlisþungt lípóprótein.

Umbrot

Upplýsingar úr tilraunum benda til þess að ísóensímin CYP1A1, CYP1A2 og hugsanlega CYP2C19, sem tilheyra cýtókróm P450 kerfinu, taki þátt í umbrotum melatonins. Helsta umbrotsefnið er 6-súlfatoxý-melatonin (6-S-MT), sem er óvirkt. Umbrotin fara fram í lifur. Útskilnaði umbrotsefnisins lýkur á 12 klst. eftir inntöku.

Brothvarf

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

Kyn

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

Sérstök þýði

Aldraðir

Vitað er að umbrot melatonins 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 melatonins hjá öldruðum. C_{max} -gildi nema u.þ.b. 500 pg/ml hjá fullorðnum (18-45) samanborið við 1.200 pg/ml hjá öldruðum (55-69); AUC-gildi nema u.þ.b. 3.000 pg*klst./ml hjá fullorðnum samanborið við 5.000 pg*klst./ml hjá öldruðum.

Skert nýrnastarfsemi

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

Blóðgildi sem mæld voru hjá sjúklingum kl. 23:00 (2 klst eftir lyfjagjöf) voru $411,4 \pm 56,5$ 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 sjálfbóðaliðum eftir stakan skammt af melatonini 2 mg.

Skert lifrarstarfsemi

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

Plasmagildi melatonins hjá sjúklingum með skorpulifur voru marktækt hærri yfir daginn. Hjá sjúklingunum kom fram marktækt minni heildarútskilnaður 6-súlfatoxymelatonins miðað við samanburðarhóp.

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 skömmtun sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmtun 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 þunguðum kvenmúsum, rottum eða kanínum engum skaðlegum áhrifum á afkvæmi, en sem mælikvarði á þau var stuðst við lífvæni fóstura, frábrigði í beinagrind og líffærum, kynjahlutfall, fæðingarþyngd og síðari líkams-, starfs- og kynþroska. Smávægilegra áhrifa á vöxt og lífvæni eftir fæðingu varð vart hjá rottum, en þó einungis þegar notaðir voru mjög stórir skammtar sem jafngilda u.þ.b. 2.000 mg/dag fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósaeinhýdrat

Kalsíumhýdrógenfosfat tvíhýdrat (E 341)

Ammoníómetakrýlat hjá fjöliliða af gerð B

Talkúm (E 553b)

Vatnsfrí kísilkvoða (E 551)

Magnesiumsterat (E 470b)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Melatonin 2 mg forðatöflur eru í PVC/PE/PVDC-ál þynnupakkningum.

Pakkningastærð: 30 töflur

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

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Stockholm
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/23/144/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. desember 2023.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

12. ágúst 2024.