

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Melatonin Evolan 1 mg/ml mixtúra, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

1 ml af mixtúru, lausn inniheldur 1 mg af melatonini.

Hjálparefni með þekkta verkun

Bensýlalkóhól 6 mg/ml

Própýlenglýkól 52 mg/ml

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, lausn

Tær, ljósgul eða gulleit lausn með jarðarberjabragði.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Skammtímameðferð við flugþreytu (jetlag) hjá fullorðnum.

Svefnleysi hjá börnum og unglingum 6-17 ára með ADHD þar sem aðgerðir til að bæta svefnvenjur hafa ekki dugað.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir með flugþreytu

Ráðlagður skammtur er 1-5 mg (1-5 ml) og er tekinn áður en gengið er til náða, í 4-7 daga.

Auka má skammtinn í 5 mg (5 ml) ef ekki dregur nóg úr einkennum við minni skammta.

Fyrsti skammtur er tekinn við komu á áfangastað, á þeim tíma sem venjulega er gengið til náða.

Þar sem taka melatonins á röngum tíma getur leitt til þess að áhrif komi ekki fram eða valdið aukaverkunum þegar flugþreyta batnar á ekki að taka Melatonin Evolan fyrir kl. 20.00 eða eftir kl. 04.00 á áfangastað.

Ekki má veita meðferð við flugþreytu með Melatonin Evolan oftari en í 16 meðferðarlotum á hverju ári.

Svefnleysi hjá börnum og unglingum með ADHD

Læknir með reynslu af ADHD og/eða meðferð við svefnvandamálum hjá börnum á að hefja meðferðina.

Venjulegur skammtur er 1-2 mg (jafngildir 1-2 ml) 30 til 60 mínútum áður en gengið er til náða.

Auka má skammtinn af melatonini um 1 mg (1 ml) á viku þar til áhrif koma fram, að hámarki í 5 mg (5 ml) á sólarhring, óháð aldri. Notað á minnsta skammt sem hefur áhrif.

Takmörkuð gögn liggja fyrir um meðferð í allt að 3 ár. Eftir meðferð í a.m.k. 3 mánuði á lækningunni að meta áhrif af meðferðinni og íhuga hvort hætta eigi meðferðinni ef engin meðferðaráhrif sem skipta máli klínískt koma fram. Fylgjast á reglulega með sjúklingnum (a.m.k. á 6 mánaða fresti) til að fylgjast með því hvort Melatonin Evolan sé enn sú meðferð sem hentar best.

Meðan á meðferð stendur á reglulega að gera tilraun með að hætta henni, t.d. einu sinni á ári, einkum ef áhrif af meðferðinni eru óljós.

Ef svefntruflanir hafa komið fram meðan á meðferð með lyfi við ADHD stóð á að íhuga að breyta skömmtum af því lyfi eða skipta yfir í annað lyf.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Þar sem lyfjagjöf melatonins (tafarlaus losun) eru yfirleitt sambærileg hjá ungum fullorðnum einstaklingum og eldri einstaklingum eru engar sérstakar ráðleggingar um skömmtun handa öldruðum einstaklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Áhrif melatonins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsökuð. Gæta skal varúðar þegar slíkum sjúklingum er gefið melatonin. Ekki er ráðlagt að gefa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi Melatonin Evolan (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum melatonins hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Birt gögn sýna að þéttni melatonins sem líkaminn myndar sjálfur eykst verulega hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Því er ekki ráðlagt að gefa sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega skerta lifrastarfsemi Melatonin Evolan (sjá kafla 5.2).

Börn yngri en 6 ára

Ekki er ráðlagt að nota Melatonin Evolan handa börnum yngri en 6 ára með ADHD.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Matur getur aukið þéttni melatonins í plasma (sjá kafla 5.2). Inntaka melatonins með máltíð sem inniheldur mikið af kolvetnum getur skert blóðsykurstjórn í nokkrar klukkustundir (sjá kafla 4.4).

Forðast á að neyta áfengis meðan Melatonin Evolan er notað (sjá kafla 4.5).

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

Syfja

Melatonin getur valdið syfju. Því skal gæta varúðar við notkun melatonins ef líklegt er að áhrif syfju geti valdið hættu.

Aldraðir

Útsetning fyrir melatonini eftir inntöku er sambærileg hjá ungum einstaklingum og yngri öldruðum einstaklingum. Óljóst er hvort mjög aldraðir einstaklingar eru sérstaklega næmir fyrir utanaðkomandi melatonini. Því skal gæta varúðar við meðferð hjá þessum aldurshóp og ráðlagt er að beita einstaklingsbundinni skömmtun.

Flogaveiki

Gæta skal varúðar við meðferð einstaklinga með flogaveiki, þar sem tilkynnt hefur verið um að melatonin hafi ýmist aukið eða minnkað tíðni kasta.

Sjálfsöfnæmissjúkdómar

Í einstökum tilvikum hefur verið lýst versnun sjálfsöfnæmissjúkdóma hjá sjúklingum sem taka melatonin. Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun melatonins hjá einstaklingum með sjálfsöfnæmissjúkdóma. Því er ekki ráðlagt að nota melatonin handa sjúklingum með sjálfsöfnæmissjúkdóma.

Sykursýki

Takmörkuð gögn benda til þess að ef melatonin er tekið inn nálægt máltíð sem inniheldur mikið af kolvetnum geti það raskað blóðsykurstjórn í nokkrar klukkustundir. Taka á melatonin a.m.k. 2 klukkustundum fyrir eða a.m.k. 2 klukkustundum eftir máltíð, helst a.m.k. 3 klukkustundum eftir máltíð hjá einstaklingum með marktækt skert glúkósaþol eða sykursýki.

Melatonin Evolan inniheldur própýlenglýkól og bensýlalkóhól

Lyfið inniheldur 52 mg af própýlenglýkóli í hverjum ml og 6 mg af bensýlalkóhóli í hverjum ml. Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisvibrögðum. Ekki skal nota mikið magn nema með varúð og aðeins ef nauðsyn krefur, sérstaklega hjá einstaklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi vegna hættu á uppsöfnun og eiturverkunum (efnaskiptablóðsýring).

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum. Melatonin er einkum umbrotið af CYP1A2-ensímum. Milliverkanir milli melatonins og annarra virkra efna sem hafa áhrif á CYP1A-ensím eru því hugsanlegar.

Milliverkanir á lyfjahvörf

Fluvoxamin

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá meðferð með fluvoxamini, sem eykur þéttni melatonins (17-falt hærra AUC og 12-falt hærra C_{max} í sermi). Forðast á samhliða meðferð.

5- eða 8-metoxypsoralen

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá meðferð með 5- eða 8-metoxypsoraleni (5- og 8-MOP), sem auka þéttni melatonins með því að hindra umbrot melatonins.

Cimetidin

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá meðferð með cimetidini, sem er vægur hemill á virkni CYP1A2. Greint hefur verið frá því að cimetidin auki þéttni melatonins í plasma.

Estrógen

Sýnt hefur verið fram á að estrógen auki þéttni melatonins með því að hindra virkni CYP1A1 og CYP1A2 (4-5 föld aukning á þéttni melatonins við samhliða notkun hormónagetnaðarvarnalyfja). Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá meðferð með estrógeni (t.d. samsettum hormónagetnaðarvarnalyfjum eða hormónauppbótarmeðferð).

CYP1A2-hemlar

CYP1A2-hemlar, svo sem kínólón, geta valdið aukinni útsetningu fyrir melatonini.

Koffein

Koffein er hvarfefni fyrir CYP1A2. Sýnt hefur verið fram á að koffein eykur sermisþéttni melatonins sem tekið er inn (2,2-falt hærra AUC og 2,4-falt hærra C_{max}).

CYP1A2-örvar

CYP1A2-örvar, svo sem karbamazepin og rifampicin, geta leitt til minnkaðrar þéttni melatonins í sermi.

Reykingar

Sígarettureykingar geta minnkað þéttni melatonins með því að örva virkni CYP1A2.

Milliverkanir á lyfhrif

Áfengi

Ekki á að neyta áfengis samhliða töku melatonins, þar sem slík samsetning getur dregið úr áhrifum melatonins á svefn.

Svefnlyf úr flokki bensodiazepína

Melatonin getur aukið slævandi áhrif svefnlyfja, bæði lyfja úr flokki benzodiazepína og annarra, svo sem zaleplons, zolpidems og zopiklons. Forðast á samhliða meðferð með melatonini.

Nifedipín

Melatonin getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum nifedipíns. Gæta skal varúðar við samhliða meðferð með melatonini og nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta af nifedipíni. Þar sem ekki er vitað hvort þessi áhrif eiga við allan lyfjaflokkinn skal einnig gæta varúðar við samhliða notkun melatonins og annarra kalsíumblokka.

Warfarín

Í einstökum tilvikum hefur verið greint frá því að sjúklingar sem fengu meðferð með melatonini og warfaríni fundu samtímis fyrir breytingum á INR og prótrombín tíma. Við samhliða meðferð með melatonini og warfaríni eða öðrum K-vítamínhemlum gæti þurft að aðlaga skammta af segavarnarlyfjunum og ber að forðast hana.

Bólqueyðandi gigtarlyf (NSAID-lyf)

Ef hemlar á myndun prostaglandína (NSAID-lyf) svo sem asetýlsalisýlsýra og íbúprófen eru teknir að kvöldi getur það dregið úr þéttni melatonins sem líkaminn myndar sjálfur um allt að 75% fyrri hluta nætur. Ef kostur er á að forðast að taka NSAID-lyf að kvöldi.

Betablokkar

Betablokkar geta hindrað losun líkamans á melatonini að nóttu til og á því að taka þá að morgni.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Lítill eða engin gögn liggja fyrir um meðferð með melatonini á meðgöngu. Dýrarannsóknir á eituráhrifum á æxlun eru ekki fullnægjandi (sjá kafla 5.3). Utanaðkomandi melatonin berst auðveldlega yfir fylgju hjá mönnum. Ekki er ráðlagt að veita meðferð með Melatonin Evolan á meðgöngu eða hjá konum á frjósemisaldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um hvort melatonin/umbrotsefni skilst út í brjóstamjólk. Melatonin sem líkaminn myndar sjálfur skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn á brjósti þar sem gögn liggja ekki fyrir. Því er ekki ráðlagt að veita meðferð með Melatonin Evolan hjá konum með börn á brjósti.

Frjósemi

Takmörkuð klínísk gögn liggja fyrir um áhrif melatonins á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir á áhrifum á frjósemi eru ekki fullnægjandi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Melatonin Evolan hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Melatonin getur valdið syfju og skertri eftirtekt í nokkrar klukkustundir og því er ekki ráðlagt að taka Melatonin Evolan fyrir akstur eða notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Við skammtímanotkun við flugþreytu og frumkomnu svefnleysi eru syfja/svefndrungi, höfuðverkur og svimi/vanáttun algengustu aukaverkanirnar.

Syfja, höfuðverkur, svimi og ógleði eru einnig algengustu aukaverkanirnar þegar heilbrigðir einstaklingar og sjúklingar nota klíníska skammta af melatonini í nokkra daga eða vikur.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp eftir eftirfarandi tíðniflokkum:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög sjaldgæfar	Herpes zoster sýking
Blóð og eitlar	Mjög sjaldgæfar	Hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	Tíðni ekki þekkt	Ofnæmisviðbrögð
Efnaskipti og næring	Mjög sjaldgæfar	Blóðþríglyseríðhækkun, blóðkalsíumlækkun, blóðnatríumlækkun
	Tíðni ekki þekkt	Blóðsykurshækkun

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Geðræn vandamál	Sjaldgæfar	Pírringur, taugaveiklun, eirðarleysi, svefnleysi, óeðlilegir draumar, martraðir, kvíði
	Mjög sjaldgæfar	Breytt skapferli, árásarhneigð, æsingur, gráthneigð, vanáttun, að vakna snemma á morgnana, aukin kynhvöt, depurð, þunglyndi
Taugakerfi	Algengar	Höfuðverkur, syfja
	Sjaldgæfar	Mígreni, svefnhöfði, skynhreyfiofþingni (psychomotor hyperactivity), svimi
	Mjög sjaldgæfar	Yfirlið, minnisskerðing, athyglisbrestur, fótaóeirð, lélegur svefn, náladofi
Augu	Mjög sjaldgæfar	Versnun sjónskerpu, þokusjón, aukið táraflæði
Eyru og vöndarhús	Mjög sjaldgæfar	Stöðusvimi, svimi
Hjarta	Mjög sjaldgæfar	Hjartaöng, hjartsláttarónot
Æðar	Sjaldgæfar	Hár blóðþrýstingur
	Mjög sjaldgæfar	Hitapot
Meltingarfæri	Sjaldgæfar	Kviðverkur, verkur í efri hluta kviðarhols, meltingartruflanir, munnsár, munnþurrkur, ógleði
	Mjög sjaldgæfar	Vélindabakflæði, meltingarfærakvilli, blóðrur á slímhúð í munni, sár á tungu, óþægindi í meltingarvegi, uppköst, óeðlileg hljóð frá meltingarvegi, vindgangur, aukin munnvatnsmyndun, andremma, óþægindi í kvið, magaónot, magabólga
Lifur og gall	Sjaldgæfar	Blóðgallrauðahækkun
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Húðbólga, nætursviti, kláði, útbrot, húðþurrkur
	Mjög sjaldgæfar	Exem, húðroði, handaexem, psoriasis, almenn útbrot, útbrot með kláða, naglakvilli
	Tíðni ekki þekkt	Ofnæmisbjúgur, þroti í tungu, þroti í munni
Stoðkerfi og bandvefur	Sjaldgæfar	Verkir í útlimum
	Mjög sjaldgæfar	Liðbólga, vöðvakrampar, verkir í hálsi, næturkrampar
Nýru og þvaggfæri	Sjaldgæfar	Glúkósi í þvagi, prótein í þvagi
	Mjög sjaldgæfar	Mikil þvagmyndun, blóð í þvagi, næturþvaglát
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar	Tíðahvarfaeinkenni
	Mjög sjaldgæfar	Standpína, bólga í blóðruhálskirtli
	Tíðni ekki þekkt	Mjólkurseyting
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sjaldgæfar	Þróttleysi, brjóstverkur
	Mjög sjaldgæfar	Þreyta, verkur, þorsti

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Rannsóknaniðurstöður	Sjaldgæfar	Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, þyngdaraukning
	Mjög sjaldgæfar	Hækkuð gildi lifrarensíma, óeðlileg gildi blóðsalta, óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Börn

Hjá börnum hefur verið tilkynnt um aukaverkanir með lítilli tíðni, sem voru yfirleitt vægar. Ekki hefur sést marktækur munur á aukaverkunum hjá börnum sem fengu lyfleysu og börnum sem fengu melatonin. Algengustu aukaverkanirnar voru höfuðverkur, ofvirkni, svimi og kviðverkir. Engar alvarlegar aukaverkanir komu fram.

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

Syfja, höfuðverkur, svimi og ógleði eru algengustu einkenni ofskömmtnunar melatonins til inntöku. Í birtum vísindagreinum hefur verið greint frá gjöf dagskammta sem námu allt að 300 mg af melatonini, án aukaverkana sem skiptu máli kínískt.

Tilkynnt hefur verið um hitaþot, magakrampa, niðurgang, höfuðverk og blettablindu eftir inntöku mjög stórra skammta af melatonini (3.000 – 6.600 mg) í margar vikur.

Beita á almennri stuðningsmeðferð. Ef þörf krefur er hægt að beita magatæmingu og lyfjakolum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Svefnlyf og slævandi lyf, melatónín-viðtakaörvar, ATC-flokkur: N05CH01.

Melatonin er náttúrulegt hormón sem er framleitt í heilaköngli og líkist serotoninini að byggingu. Seyting melatonins eykst strax eftir að dimmir, nær hámarki milli klukkan 2 og 4 að nóttu og minnkar síðan seinni hluta nætur. Melatonin tengist stjórn á dægurtakti og aðlögun að dægursveiflum dagsbirtu.

Verkunarháttur

Talið er að verkun melatonins á MT1- og MT2-viðtaka eigi þátt í svefnvaldandi áhrifum þess, þar sem þessir viðtakar koma við sögu í stjórn á dægurtakti og svefni.

Lyfhrif

Melatonin hefur svæfandi/slævandi áhrif og eykur svefntilhneigingu. Ef melatonin er gefið fyrir eða eftir hámarksseytingu melatonins að nóttu er hægt að flýta eða seinka dægursveiflum í seytingu melatonins. Taka melatonins þegar gengið er til náða (á milli kl 22.00 og 24.00) á áfangastað eftir hraða ferð milli

tímabelta (flugferð) flýtir breytingu á dægurtakti frá tíma á brottfararstað í tíma á áfangastað og dregur úr þeim einkennum sem saman einkenna flugþreytu og eru afleiðing slíkra breytinga á dægurtakti.

Verkun og öryggi

Dæmigerð einkenni flugþreytu eru svefntruflanir og dagþreyta, en væg skerðing vitsmunavirkni, pirringur og meltingarfæravandamál geta einnig komið fram. Flugþreyta er meiri eftir því sem farið er yfir fleiri tímabelti og er yfirleitt verri við ferðir í austurátt.

Klínískar rannsóknir hafa sýnt að taka melatonins þegar gengið er til náða samkvæmt staðartíma (milli kl. 22:00 og miðnættis) dregur úr flugþreytu eftir flugferðir sem ná yfir 5 eða fleiri tímabelti. Líklegt er að ávinningurinn sé meiri eftir því sem farið er yfir fleiri tímabelti og sé minni við ferðir í vesturátt.

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í rannsóknum á flugþreytu, þar sem skammtar af melatonini námu 0,5 til 8 mg, voru yfirleitt vægar og oft var erfitt að greina þær frá einkennum flugþreytu. Tilkynnt var um tímabundna syfju/værð, höfuðverk og svima/vanáttun. Sömu neikvæðu áhrif, auk ógleði, eru yfirleitt tengd skammtúmanotkun melatonins í rannsóknum á öryggi við notkun melatonins hjá mönnum.

Börn

Meðferð með melatonini var metin í 4 vikna slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá 105 börnum á aldrinum 6 til 12 ára með greininguna ADHD og langvinna erfiðleika við að sofna (van der Heijden KB *et al.* 2007). Þátttakendur fengu melatonin töflur með tafarlausri losun (3 mg fyrir líkamsþyngd <40 kg [n = 44], eða 6 mg fyrir líkamsþyngd >40 kg [n = 9]) eða lyfleysu.

Tími þar til þátttakandi sofnaði, mældur með hreyfímæli, styttest að meðaltali um $26,9 \pm 47,8$ mínútur hjá þeim sem fengu melatonin, en hjá þeim sem fengu lyfleysu lengdist tími þar til þátttakandi sofnaði um $10,5 \pm 37,4$ mínútur ($p < 0,0001$). Hjá 48,8% barna sem fengu melatonin styttest tími þar til þau söfnuðu um >30 mínútur, en hjá 12,8% þeirra sem fengu lyfleysu ($p = 0,001$). Heildarsvefntími lengdist að meðaltali um $19,8 \pm 61,9$ mínútur hjá þeim sem fengu melatonin en styttest um $13,6 \pm 50,6$ mínútur hjá þeim sem fengu lyfleysu ($p = 0,01$). Borið saman við þá sem fengu lyfleysu styttest tími þar til djúpsvefni var náð hjá þeim sem fengu melatonin ($p = 0,001$) og svefnnýting batnaði ($p = 0,01$). Meðalstig á svefnmatskvarða fyrir vandamál við að sofna lækkuðu um $1,2 \pm 1,3$ stig (35,3% frá upphafsgildi) hjá þeim sem fengu melatonin en um $0,1 \pm 0,8$ stig (4,3% frá upphafsgildi) hjá þeim sem fengu lyfleysu ($p < 0,0001$).

Engin marktæk áhrif sáust á hegðun, vitsmunastarfsemi eða lífsgæði. Enginn gerði hlé á þátttöku eða hætti henni vegna aukaverkana.

5.2 Lyfjahvörf

Melatonin er lítil tvíleysin (amphiphilic) sameind (mólþungi 232 g/mól) sem er virk í óbreyttri mynd. Gögnin hér fyrir neðan eru úr rannsóknum sem yfirleitt voru gerðar á heilbrigðum körlum og konum, aðallega ungum og miðaldra einstaklingum.

Frásög

Melatonin sem tekið er inn frásogast nær algerlega. Vegna mikils umbrots við fyrstu ferð gegnum lifur er aðgengi af stærðargráðunni 15% (á bilinu 1-56%). 3 mg skammtur af Melatonin Evolan mixtúru, lausn hækkar $C_{\max}$ fyrir melatonin í plasma í ~ 7.200 pg/ml og er $T_{\max}$ u.þ.b. 24 mínútur, en mikill einstaklingsbreytileiki er í $C_{\max}$.

Samkvæmt takmörkuðum gögnum með miklum einstaklingsbreytileika hjá þátttakendum getur neysla matar aukið útsetningu og hámarksþéttni melatonins í plasma, en líklega ekki í þeim mæli að það skipti máli klínískt.

Dreifing

Binding melatonins við plasmaprótein *in vitro* er talin vera 60–80%. Melatonin binst einkum við albúmín, en einnig við alfa-1-glýkóprótein; binding við önnur prótein í plasma er takmörkuð. Melatonin dreifist hratt úr plasma og fer auðveldlega yfir blóð-heila þröskuld. Melatonin berst auðveldlega yfir fylgju.

Umbrot

Brotthvarf melatonins verður aðallega með umbroti í lifur, einkum með hýdroxýleringu sem myndar 6-hýdroxýmelatonin, mest fyrir tilstilli CYP1A2 (í minna mæli CYP1A1). Einnig verður O-afmetýlering sem myndar N-asetýl-5- hýdroxýtryptamín, af völdum CYP2C19, en í mun minna mæli. Umbrotsefni melatonins eru aðallega skilin út í þvagi, u.þ.b. 90% sem súlfat- og glúkúróníðafleiður 6-hýdroxýmelatonins. Minna en 1% af hverjum skammti af melatonini skilst út óbreytt í þvagi.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs úr plasma ($T_{1/2}$) er ~45 mínútur (mörk eðlilegra gilda ~30-60 mínútur) hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum. Helmingunartími er að jafnaði sambærilegur eða litlu styttri hjá börnum en hjá fullorðnum.

Línulegt/ólínulegt samband

Hámarksþéttni og útsetning fyrir melatonini eftir inntöku eykst í hlutfalli við skammtastærð á bilinu 0,25 til 10 mg.

Kyn

Tilkynnt hefur verið um meiri útsetningu og hámarksþéttni í plasma hjá konum en körlum sem hafa fengið melatonin til inntöku, en mikill breytileiki hefur sést í lyfjahvörfum. Helmingunartími melatonins í plasma virðist ekki vera marktækt mismunandi hjá körlum og konum. Ekki þarf að breyta skömmtum fyrir konur.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Í samanburðarrannsókn á melatonini í sermi, með og án viðbótarskammta, var þéttni minni hjá yngri öldruðum einstaklingum sem ekki fengu viðbótarskammta en tilhneiging var til aukinnar þéttni borið saman við heilbrigða unga fullorðna einstaklinga hjá þeim sem fengu viðbótarskammta. Munur á gildum við meðferð með melatonini var ekki marktækur; sömu skammtar eru ráðlagðir handa yngri öldruðum einstaklingum og ungum fullorðnum einstaklingum.

Skert lifrarstarfsemi

Takmörkuð gögn benda til þess að þéttni melatonins sem líkaminn framleiðir sjálfur í sermi/plasma að degi til sé marktækt hækkuð hjá sjúklingum með skorpulifur, líklega vegna minnkaðrar úthreinsunar melatonins. Þar sem melatonin er einkum umbrotið í lifur má búast við því að skert lifrarstarfsemi leiði til aukinnar útsetningar fyrir utanaðkomandi melatonini (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum skerðingar á nýrnastarfsemi á lyfjahvörf melatonins. Birt gögn hafa þó sýnt hækkað gildi melatonins sem líkaminn framleiðir sjálfur hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, almennum eiturverkunum, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Í rannsóknum á eituráhrifum komu áhrif einungis fram við stóra skammta/skömmun sem er langt yfir klínískri útsetningu. Því er ekki talið að þessi áhrif hafi klíniska þýðingu.

Rannsóknir á eituráhrifum af inntöku melatonins hjá ungafullum rottum á æxlun bentu ekki til skaðlegra áhrifa á afkvæmi með tilliti til lifunar fóstura, vanskapana á beinagrind eða innyflum eða fæðingarþyngd. Gjöf melatonins hjá músum snemma á meðgöngu olli ekki eituráhrifum á æxlun.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á öryggi hjá ungum dýrum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Vatn
Súkralósi (E955)
Bensýlalkóhól
Natríumaskorbat
Própýlenglýkól (E1520)
Jarðarberjabragðefni

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

18 mánuðir
Eftir að umbúðir eru rofnar: 3 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.
Eftir að umbúðir eru rofnar: Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Brúnt glerglas með skrúfloki (pólýetýlen) og innleggi (pólýetýlen). 5 ml skammtaskeið (pólýprópýlen), kvörðuð 1-2-3-4-5 ml fylgir.
Pakkningastærðir: 100 ml, 150 ml og 200 ml.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Evolan Pharma AB
Box 120
182 12 Danderyd
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/23/004/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. janúar 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

19. janúar 2023