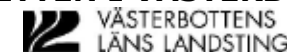


MEDIACIN

Nr 5/16 24 mars

MEDICINSKT MAGASIN UTGIVET AV LÄKEMEDELSKOMMITTÉN I VÄSTERBOTTEN



Utkommer varannan vecka. Sökväg: vll.se och [linda /Vård /Läkemedel/](mailto:linda@vll.se)

REDAKTION: Läkemedelskommitténs kansli
ANSVARIG UTGIVARE: Bo Sundqvist
REDAKTÖR: Magdalena Pettersson 090-785 31 96
Nästa nummer utkommer torsdag 7 april med
calendarieuppgifter för veckorna 15 och 16 2016

Bidrag ska vara redaktionen tillhanda senast måndag 4 april kl 12.00 till magdalena.pettersson@vll.se eller fax: 090-12 04 30 Postadress: Magdalena Pettersson, Läkemedelscentrum, NUS, 901 85 Umeå

Långtidsbehandling med melatonin (Circadin)

FRÅGA

Kan man behandla längre än de 13 veckor som anges i Fass? Kan man öka dosen melatonin från 2 till 4 mg för ökad effekt?

SVAR

Melatonin syntetiseras i epifysen av aminosyran tryptofan och utsöndras i en dygnsbunden rytm, vilket gör att halten av melatonin i kroppen varierar över dygnet. Melatonin spelar en stor roll i reglering av sömn och vakenhet. Insomni är vanligt hos äldre individer och kan orsakas av flera olika fysiologiska, psykologiska eller omgivningsmässiga faktorer. En strategi för att behandla åldersrelaterad insomni kan vara att kompensera den minskade melatoninutsöndringen med exogent melatoninintillskott (1,2).

I USA är melatonin klassat som kosttillskott och kan köpas fritt utan recept. Även i Kanada är melatonin tillgängligt för fri försäljning, under förutsättning att preparaten uppfyller vissa krav avseende t.ex. tillverkning, säkerhet och märkning. Trots att melatonin är en oreglerad substans i bl.a. USA och ofta används i höga doser är ingen allvarlig biverkningsproblematik hittills känd (1).

Circadin 2 mg är ett prolonged-release läkemedel med melatonin, som är godkänt i bl.a. EU för korttidsbehandling av primär insomni hos vuxna från 55 års ålder. Rekommenderad dos är 2 mg och maximal behandlingstid är 13 veckor. Beredningsformen med förlängd frisättning är ett sätt att upprätthålla terapeutiska koncentrationer under längre tid, då melatonin har en mycket kort plasmahalveringstid. I kliniska studier av korttidsbehandling av patienter över 55 år med primär insomni, har Circadin förbättrat sömnkvalitet och sömnlätens, vakenhet på morgonen och hälsorelaterad livskvalitet (1). Läkemedlet har tolererats väl och inte associerats med beroende, toleransutveckling, utsättningssymptom eller reboundeffekt (3).

Godkännandet av Circadin har skett centralt för hela EU via den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA. Vid det första godkännandet 2007 var godkänd behandlingstid endast 3 veckor. Behandlingstiden förlängdes sedan till 13 veckor 2010 baserat på en studie där över 400 patienter behandlades med melatonin i 6 månader. EMA bedömde att studien visade att den effekt som uppnåts efter 3 veckors behandling kvarstod vid 3 månaders behandlingstid. Dessutom hade 10 % fler patienter effekt efter 3 månaders behandling jämfört med efter 3 veckors behandling. EMA's bedömning utifrån studien var att behandling med melatonin upp till 3 månader kan vara gynnsam för vissa patienter, men att motsvarande effekt efter 6 månaders behandling inte var bevisad (4).

Vi har endast funnit långtidsstudier av Circadinbehandling vid primär insomni hos äldre som är finansierade/sponsrade av tillverkaren, Neurim Pharmaceuticals (5,6,7,8). Den längsta var en prospektiv öppen studie, som följde upp 96 patienter vilka behandlades med Circadin 2 mg under 12 månader samt 112 patienter som behandlades under 6 månader. Konklusionen var att Circadin är effektivt och säkert för behandling av primär insomni under 6-12 månaders kontinuerlig behandling, att man inte såg några tecken på toleransutveckling och att man vid utsättning inte såg utsättningssymptom eller försämrad endogen melatoninutsöndring. De flesta biverkningarna var milda utan kliniskt relevanta skillnader jämfört med placebo (5).

Vi har även hittat två mindre studier av långtidsbehandling av insomni med melatonin i annan form än prolonged-release tabletter (9,10).

Den ena var en öppen studie som främst undersökte förändringar i serumhalter av prolaktin, FSH, TSH och estradiol vid behandling av medelålders och äldre patienter med sömnstörningar. Patienterna (n=22) fick melatonin 3 mg per dag i 6 månader. Serumkoncentrationerna av prolaktin, FSH, TSH och estradiol mättes vid baseline samt efter 6 månader, och provresultaten visade inga förändringar i hormonnivåer efter 6 månaders melatoninbehandling. Man såg inte heller några förändringar i hematologiska eller biokemiska parametrar i blodet.

CALENDARIUM

MEDICORUM BOTNIAE OCCIDENTALIS

Calendarium tar upp t.ex. föreläsningar, kurser, disputationer och andra evenemang av medicinskt intresse i hela Västerbotten – bidrag mottages tacksamt!

När inte annat anges är platsen NUS

Effekten av behandlingen undersöktes via sömnloggar och intervjuer. Melatonin förbättrade sömnens kvalitet och varaktighet, minskade sömnlattens och antalet uppvakningar under natten samt förbättrade patienternas funktion dagtid. Effekten varade under hela perioden, 6 månader (9).

Den andra var en retrospektiv studie med 14 patienter (63-79 år) med Alzheimers sjukdom som fått 9 mg melatonin dagligen i 22-35 månader. Man såg signifikant förbättring av sömnkvaliteten hos samtliga patienter och hos 12 patienter fanns inte längre några symptom på "sundowning", vilket kliniskt diagnostiserats hos alla patienterna före behandlingsstart. Inga biverkningar av melatonin sågs hos patienterna (10).

Den rekommenderade dagliga dosen av Circadin är 2 mg. Enligt SPC:n har Circadin administrerats i dygnsdoser på 5 mg i kliniska studier över 12 månader utan några signifikanta förändringar av rapporterade biverkningar (11). I kliniskt material där melatindoser varierat mellan 1-10 mg har man dock inte funnit något klart samband mellan högre dos och ökad effekt (12).

Det finns en diskrepans i resultaten från dubbelblinda placebokontrollerade studier när det gäller dos-responsförhållande, risker och positiva effekter av melatonintillskott vid insomni. Positiva effekter av melatonintillskott vid insomni tycks i princip vara begränsade till två patientgrupper; patienter med försenad sömnfas och patienter med låga melatoninnivåer (13).

SAMMANFATTNING

Circadin är godkänt för behandling av primär insomni hos vuxna från 55 års ålder och uppåt i max 13 veckor. Dokumentation av långtidsbehandling med Circadin är begränsad och de studier som finns är sponsrade/finansierade av företaget som marknadsför Circadin. De flesta biverkningarna var milda och utan kliniskt relevanta skillnader jämfört med placebo i såväl långtids- som korttidsstudier. Kliniska studier har inte visat på något klart samband mellan en högre dos melatonin och en förbättrad effekt.

Utredare Sara Kero
Leg receptarie

Kontrasignerare Ulrika Pettersson Kymmer
Överläkare, Klinisk farmakologi

Detta är en förkortad version av en utredning från Evidensbaserad läkemedelsinformation i norr, Elinor. Om hela utredningen önskas, eller någon av referenserna går det bra att höra av sig till elinor@vll.se

v 14

Onsdag 6 april 12.10 – 12.55

Läkemedelslunch

Nya guidelines för astma och KOL-behandling

Thomas Sandström överläkare Lungmedicin

Bergasalen, NUS samt videokonferens

Anmälan senast 3 april via utbildningsportalen, linda
Läkemedelscentrum

Läkemedelscentrum/Klinisk farmakologi firar 25 år och inbjuder till en givande dag kring prioritering av läkemedel.

Fredagen den 15 april i sal E04, byggnad 6E, Start 9:30 med fika, programmet startar 10.00 Läkemedelscentrum (LMC) 25 år

Hur startade klinisk farmakologi i Umeå?

Vad kan LMC göra för er?

Lunch

Hur fungerar prioriteringsprocessen i en situation med begränsade resurser samt krav på kostnadseffektivitet? Eftermiddagen inleds med korta anföranden, avslutas med paneldebatt:

-Vilka värderingar styr prioriteringar?

-Snart 15 år med hälsoekonomi vid subventions beslut: Hur bra funkar det?

-Läkemedelsbehandling vid MS, vad styr: patent eller evidens?

-Prioriteringar och nationella riktlinjer, teori och praktik?

-Cancer – måste behandlas med många angreppssätt Därefter paneldebatt " När det bästa för de flesta inte är gott nog " Medverkande under em:

Moderator: Sverker Olofsson, Jan Liliemark, prof, SBU och SKL, Douglas Lundin, hälsoekonom, TLV, Anders Svenningsson, prof i neurologi, Neurocentrum, Umeå, Ulf Näslund, prof. i kardiologi, Hjärtcentrum, Umeå, Beatrice Melin, prof. i onkologi, Chef Regionalt cancercentrum Norr, Ann-Christin Sundberg (Hälso- och sjukvårdsdirektör) och Karin Lundström (ordförande i hälso- och sjukvårdsnämnden.)

Deltagande är kostnadsfritt. Anmälan (för lunch/fika) via utbildningsportalen senast 8 april.