

 20. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Melatonin ”2care4”, tabletter (2care4)**

**0. D.SP.NR.**

31101

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Melatonin ”2care4”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

3 mg tabletter: Hver tablet indeholder 3 mg melatonin.

5 mg tabletter: Hver tablet indeholder 5 mg melatonin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter (2care4).

5 mg: Formålet med delekærven er kun at give mulighed for at dele tabletten, hvis det volder besvær at synke den hel.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Melatonin ”2care4” er indiceret til:

Kortvarig behandling af jetlag hos voksne.

Lægemidlet anbefales til voksne rejsende, der flyver over ≥5 tidszoner, navnlig i østlig retning, og navnlig hvis de har oplevet jetlag-symptomer på tidligere rejser. Rejsende, der passerer 2-4 tidszoner, kan også anvende det om nødvendigt.

Søvnløshed hos børn og unge fra 6 til 17 år med ADHD, hvor søvnhygiejniske foranstaltninger har været utilstrækkelige.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Biotilgængeligheden er individuelt forskellig, hvorfor doseringen bør individualiseres. Der bør tilstræbes den laveste effektive dosis.

Jetlag:

Den anbefalede dosis er én 3-5 mg tablet dagligt ved sengetid lokal tid, når rejsen strækker sig over mindst 5 tidszoner, navnlig i østlig retning. Produktet kan også bruges efter behov ved rejser over 2-4 tidszoner. Melatonin bør højst anvendes i 4 dage ved jetlag.

Pædiatrisk population

Børn <6 år: melatonin frarådes til børn under 6 år.

Søvnløshed hos børn og unge på 6-17 år med ADHD: Melatonin bør titreres op til den laveste effektive dosis, der tages 30-60 minutter før sengetid. Melatonin ”2care4” er kun egnet, når den laveste effektive dosis er blevet fastslået til 3-5 mg ved brug af andre produkter med lavere styrke.

Maximal dosis: 5 mg
Der foreligger begrænsede data for op til 3 års behandling. Efter mindst 3 måneders behandling bør lægen evaluere behandlingseffekten og bør overveje seponering, hvis det ikke ses klinisk relevant behandlingseffekt. Patienten bør monitoreres med jævne mellemrum (mindst hver 6. måned) for at kontrollere, at melatonin stadig er den mest hensigtsmæssige behandling. Under behandlingen, især hvis behandlingseffekten er usikker, bør seponering forsøges regelmæssigt, f.eks. en gang årligt.

Hvis søvnforstyrrelsen er sat ind under behandling med lægemidler mod ADHD, bør dosisjustering eller skift til et andet lægemiddel overvejes.

Særlige populationer

*Ældre*

Da farmakokinetikken af eksogent melatonin (med hurtig udløsning) generelt er sammenlignelig hos unge voksne og ældre, gives ingen specifikke doseringsanbefalinger for ældre personer (jf. pkt. 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Der foreligger kun begrænsede erfaringer med brug af melatonin hos patienter med nedsat nyrefunktion. Forsigtighed bør udvises ved anvendelse af melatonin hos patienter med nedsat nyrefunktion. Melatonin ”2care4” frarådes anvendt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (jf. pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Der er ikke erfaringer med anvendelse af melatonin hos patienter med nedsat leverfunktion. Begrænsede data viser, at plasmaclearance af melatonin er væsentligt nedsat hos patienter med levercirrhose. Melatonin ”2care4” frarådes anvendt hos patienter med nedsat leverfunktion (jf. pkt. 4.4 og 5.2).

Administration

Oral anvendelse. Tabletterne synkes med et glas vand. Indtagelse af melatonin sammen med kulhydratrige måltider kan forringe blodsukkerkontrollen i flere timer (jf. pkt. 4.4). Det frarådes at indtage føde ca. 2 timer før til 2 timer efter indtagelse af melatonin (jf. pkt. 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed for det aktive stof eller for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Timingen af doseringen af melatonin er vigtig. Melatonin ”2care4” bør bruges som anvist.

Forsigtighed bør udvises ved epilepsi, da melatonin er beskrevet at øge såvel som reducere anfaldsfrekvensen.

Døsighed

Melatonin kan forårsage døsighed. Lægemidlet bør derfor anvendes med forsigtighed, hvis døsighed forventes at kunne medføre en sikkerhedsrisiko.

Autoimmune sygdomme

Der findes ingen kliniske data om anvendelse af melatonin hos personer med autoimmune sygdomme. Det frarådes derfor at anvende melatonin hos patienter med autoimmune sygdomme.

Nedsat lever- og nyrefunktion

Der er kun begrænsede erfaringer med brug af melatonin hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Melatonin ”2care4” frarådes anvendt hos patienter med nedsat leverfunktion eller svært nedsat nyrefunktion (jf. pkt. 4.4 og 5.2).

Diabetes

Begrænsede data tyder på, at melatonin indtaget tæt på kulhydratrige måltider kan forringe blodsukkerkontrollen i flere timer. Melatonin bør tages mindst 2 timer før eller mindst 2 timer efter et måltid, ved betydeligt nedsat glukosetolerance eller diabetes ideelt mindst 3 timer efter et måltid.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er kun foretaget interaktionsstudier hos voksne.

Farmakokinetiske interaktioner

* Melatonin er iagttaget at inducere CYP3A in vitro ved supraterapeutiske koncentrationer. Den kliniske relevans af dette fund kendes ikke. Hvis induktion forekommer, kan dette medføre nedsat plasmakoncentration af samtidigt administrerede lægemidler.
* Melatonin inducerer ikke enzymerne CYP1A in vitro ved supraterapeutiske koncentrationer. Der er derfor ikke stor sandsynlighed for interaktion mellem melatonin og andre aktive stoffer som følge af melatonins virkning på CYP1A-enzymerne.
* Metaboliseringen af melatonin medieres hovedsagelig af CYP1A-enzymer. Der kan derfor tænkes at forekomme interaktion mellem melatonin og andre aktive stoffer som følge af deres virkning på CYP1A-enzymerne.
* Forsigtighed bør udvises hos patienter på fluvoxamin, som øger koncentrationen af melatonin (med 17 gange større AUC og 12 gange højere Cmax i serum) ved at hæmme dets metabolisering gennem de hepatiske cytokrom P450- (CYP) isoenzymer CYP1A2 og CYP2C19. Denne kombination bør undgås.
* Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der tager 5- eller 8-methoxypsoralen (5- og 8-MOP) som øger melatoninniveauerne, ved at hæmme omsætningen af melatonin.
* Cigaretrygning kan reducere koncentrationen af melatonin som følge af induktion af CYP 1A2.
* Forsigtighed bør udvises hos patienter, som får østrogener (f.eks. som antikonception eller hormonerstatningsbehandling), da de øger koncentrationen af melatonin ved at hæmme dets metabolisering gennem CYP1A1 og CYP1A2.
* CYP1A2-hæmmere som quinoloner kan medføre øget eksponering for melatonin.
* Induktorer af CYP1A2 som carbamazepin og rifampicin kan nedsætte plasmakoncentrationen af melatonin.
* I litteraturen findes en stor mængde data angående effekten på den endogene sekretion af melatonin af adrenerge agonister/antagonister, opiatagonister/-antagonister, antidepressiva, prostaglandinhæmmere, benzodiazepiner, tryptophan og alkohol. Hvorvidt disse aktive stoffer interfererer med de dynamiske eller kinetiske virkninger af Melatonin ”2care4” eller omvendt, er ikke undersøgt.
* Fødevarer kan påvirke plasmakoncentrationen af melatonin (særligt Cmax) (jf. pkt. 4.2 og 5.2).

Farmakodynamiske interaktioner

* Alkohol bør ikke indtages sammen med melatonin, da det reducerer melatonins virkning på søvnen.
* Melatonin kan forstærke den sederende virkning af både benzodiazepiner og andre sovemidler som zaleplon, zolpidem og zopiclon. I et klinisk studie var der klar evidens for forbigående farmakodynamisk interaktion mellem melatonin og zolpidem én time efter samtidig administration. Samtidig administration medførte øget svækkelse af opmærksomhed, hukommelse og koordination i forhold til zolpidem alene.
* Melatonin er blevet koadministreret i studier med de CNS-aktive stoffer thioridazin og imipramin. I ingen af tilfældene fandtes nævneværdig farmakokinetiske interaktion. Koadministration af melatonin førte imidlertid til øget følelse af afslappethed og vanskelighed ved at udføre opgaver i forhold til imipramin alene, og øget omtågethed i forhold til thioridazin alene.
* Samtidig anvendelse af melatonin og warfarin kan medføre øget antikoagulerende virkning – INR bør kontrolleres, når de anvendes sammen.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ingen eller kun begrænsede data om anvendelse af melatonin hos gravide kvinder. Eksogent melatonin kydser let placenta. Dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet. Brug af Melatonin ”2care4” frarådes hos kvinder i den fødedygtige alder, der ikke bruger antikonception (jf. pkt. 5.3)

Amning

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om udskillelse af melatonin og dets metabolitter i modermælk. Risiko for brystbarnet kan ikke udelukkes. Melatonin ”2care4” bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der foreligger meget begrænsede kliniske data om effekterne af melatonin på fertiliteten. Dyreforsøg har vist effekt på spermatogenesen ved doser, der er højere og længerevarende end humane doser (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Melatonin ”2care4” påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Melatonin kan forårsage døsighed og nedsat årvågenhed i flere timer. Det bør derfor anvendes med forsigtighed, hvis døsighed kan være forbundet med en sikkerhedsrisiko.

**4.8 Bivirkninger**

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

I kliniske forsøg, til evaluering af melatonin er der beskrevet meget få bivirkninger. Overordsnet er der ikke tilstrækkelige data til at vurdere forekomsten og hyppigheden af bivirkninger ved kortvarig brug af melatonin.

Potentielle bivirkninger er hovedpine, kvalme, appetitløshed, svimmelhed, søvnighed om dagen og desorientering, både hos børn og voksne.

Når melatonin anvendes modforskellige søvnforstyrrelser, er det beskrevet at medføre et spektrum af bivirkninger. Alle bivirkninger er usædvanlige eller sjældne, eller forekomsten er ukendt.

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter aftagende alvorlighed.

Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), meget sjælden (< 1/10 000), ikke kendt (kan ikke beregnes af de foreliggende data).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | Herpes zoster |  |
| **Blod og lymfesystem** |  | Leukopeni, trombocytopeni |  |
| **Immunsystemet** |  |  | Hypersensitivi­tetsreaktion |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Hypertriglyceridæmi, hypocalcæmi, hyponatriæmi |  |
| **Psykiske lidelser** | Irritabilitet, nervøsitet, uro, søvnløshed, unormale drømme, mareridt, angst | Humørsvingninger, aggression, agitation, gråd, stresssymptomer, desorientering, tidlig opvågning om morgenen, øget libido, nedtrykthed, depression |  |
| **Nervesystemet** | Migræne, hovedpine, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, svimmelhed, somnolens | Synkope, hukommelses­besvær, opmærksomheds­forstyrrelse, drømmende tilstand, restless legs syndrome, dårlig søvnkvalitet, paræstesi |  |
| **Øjne** |  | Nedsat synsstyrke, sløret syn, øget tåredannelse  |  |
| **Øre og labyrint** |  | Positionsvertigo, vertigo |  |
| **Hjerte** |  | Angina pectoris, palpitationer |  |
| **Vaskulære sygdomme** | Hypertension | Hedeture |  |
| **Mave-tarmkanalen** | Abdominalsmerter, dyspepsi, mundsår, mundtørhed, kvalme | Gastroøsofagealt reflukssygdom, gastrointestinal lidelse, blærer i mundslimhinden, ulceration af tungen, maveonde, opkastning, abnorme tarmlyde, flatulens, hypersalivation, halitosis, maveubehag, mavelidelser, gastritis |  |
| **Lever og galdeveje** | Hyperbilirubinæmi |  |  |
| **Hud og subkutane væv** | Dermatitis, nattesved, pruritus, udslæt, generaliseret pruritus, tør hud | Eksem, erytem, hånddermatitis, psoriasis, generaliseret udslæt, pruritisk udslæt, neglelidelse | Angioødem, mundødem, tungeødem |
| **Muskler, knogler og bindevæv** | Ekstremitetssmerter | Artritis, muskelspasmer, nakkesmerter, natlige kramper |  |
| **Nyrer og urinveje** | Glukosuri, proteinuri | Polyuri, hæmaturi, nykturi |  |
| **Det reproduktive system og mammae** | Menopausesymptomer | Priapisme, prostatitis | Galaktorré |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Asteni, brystsmerter | Træthed, smerter, tørst |  |
| **Undersøgelser** | Leverfunktionsprøve unormal, vægtforøgelse | Stigning i leverenzymer, elektrolytforstyrrelser, unormale laboratorietests |  |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Indgivelse af daglige doser på op til 300 mg melatonin uden nævneværdige kliniske bivirkninger er beskrevet i litteraturen.

Ved overdosering må forventes døsighed. Clearance af det aktive stof forventes afsluttet inden for 12 timer efter indtagelse. Der behøves ingen specialbehandling.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psychopleptika, melatoninreceptoragonister, ATC-kode: N 05 CH 01.

Melatonin er et naturligt forekommende hormon, der produceres af corpus pineale og er strukturelt beslægtet med serotonin. Fysiologisk øges sekretionen af melatonin kort efter mørkets indsætten, topper 2-4 om natten og falder i sidste halvdel af natten. Melatonin er forbundet med styringen af den cirkadianske rytme og er årsag til lys-/mørkecyklussen. Det er desuden forbundet med hypnotisk effekt og øget tilbøjelighed til søvn

Virkningsmekanisme

Aktiviteten af melatonin på melatonin-receptorerne (MT1, MT2 og MT3) antages at bidrage til dets søvnfremmende egenskaber, da disse receptorer (hovedsagelig MT1 og MT2) er involveret i reguleringen af den cirkadianske rytme og søvnen.

Rationale for anvendelse

Når melatonin anvendes i henhold til instruktionerne, mindsker det symptomerne på jetlag.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Absorption*

Absorptionen af oralt indtaget melatonin er fuldstændig hos voksne.

Biotilgængeligheden er i størrelsesordenen 15 % Der er en væsentlig first pass-effekt med en skønnet first pass-metabolisering på 80-90 %. Tmax indtræder sædvanligvis ca. 50 minutter (normalområde 15 til 90 minutter) efter administration.

Data om virkningen af indtagelse af fødevarer på eller omkring tidspunktet for indtagelsen af melatonin er begrænsede. Fødeindtagelse synes at have ubetydelig virkning på Tmax for melatonin med øjeblikkelig frigivelse, men øger stærkt variabiliteten i Cmax. Sidstnævnte forventes ikke at påvirke effektiviteten eller sikkerheden af Melatonin ”2care4”, men det anbefales, at der ikke indtages føde ca. 2 timer før eller 2 timer efter indtagelse af melatonin

*Fordeling*

*In vitro*-plasmaproteinbindingen af melatonin er ca. 60 %

*Biotransformation*

Den vigtigste eliminationsvej er metabolisering i leveren. Forsøgsdata viser, at cytokrom P450-isoenzymsystemets CYP1A1 og CYP1A2 og muligvis CYP2C19 er de vigtigste katalysatorer for metaboliseringen af <A. Hovedmetabolitten er den inaktive 6-sulfatoxy melatonin.

*Elimination*

Metabolitterne udskilles renalt, 80 % som 6-sulfatoxy melatonin.

Eliminationshalveringstiden (t½) er ca. 45 minutter.

Der er store interindividuelle forskelle i farmakokinetikken af melatonin.

*Linearitet*

Kinetikken af oralt melatonin er lineær i området 0,1-8 mg

*Køn*

Begrænsede data tyder på, at Cmax og AUC efter indtagelse af melatonin med hurtig udløsning kan være højere (potentielt stort set dobbelt så stor) hos kvinder som hos mænd, men også at forskellen mellem kønnene er mindre end variationen blandt medlemmer af samme køn, navnlig for kvinder, hos hvem Cmax synes at variere med en faktor på adskillige gange. Plasmahalveringstiden ser ikke ud til at afvige væsentligt mellem mænd og kvinder.

*Særlige populationer*

*Ældre*

Metaboliseringen af melatonin aftager med alderen. Den endogene plasmakoncentration af melatonin er lavere hos ældre end hos unge voksne. Begrænsede data for plasma/serum Tmax, Cmax, eliminationshalveringstid (T½) og AUC efter indtagelse af melatonin med hurtig udløsning viser ikke nævneværdige generelle forskelle mellem yngre voksne og ældre, skønt variationsbredden af værdierne (den interindividuelle variabilitet) for hver parameter (navnlig Tmax og AUC) er tilbøjelige til at være større hos ældre

*Nedsat nyrefunktion*

Publicerede data viser, at der ikke er akkumulering af melatonin efter gentagen dosering hos patienter med stabil hæmodialyse. Da melatonin primært udskilles som metabolitter i urinen, kan serum-/plasmaniveauerne af metabolitter af melatonin forventes at være større hos patienter med mere fremskreden nedsættelse af nyrefunktionen.

*Nedsat leverfunktion*

Begrænsede data viser på, at den endogene serum-/plasmakoncentration af melatonin er markant forhøjet hos patienter med levercirrose, sandsynligvis på grund af reduceret clearance af melatonin; serum-T½ hos cirrosepatienter var dobbelt så stor som hos kontrolpersonerne i studiet.

Da leveren er det primære site for metabolisering af melatonin, kan leverinsufficiens forventes at medføre øget eksponering for eksogent melatonin.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af, toksicitet efter enkeltdosis, toksicitet efter gentagen dosering, genotoksicitet, karcinogent potentiale eller reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Der er iagttaget effekt på spermatogenesen i dyreforsøg ved højere og længerevarende doser end de humane doser. Den kliniske relevans af dette kendes ikke. Endvidere blev der i ikke-kliniske studier kun iagttaget virkninger efter eksponering for doser, der anses for at være væsentligt større end de maksimale niveauer, som mennesker udsættes for.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Calciumhydrogenphospatdihydrat

 Cellulose, mikrokrystallinsk

 Magnesiumstearat

 Silica, kolloid vandfri

 Stivelse, pregelatineret

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 mg: 4 år

5 mg: 3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

2care4 ApS

Stenhuggervej 12

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

3 mg: 72225

5 mg: 72226

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

 20. september 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-