

 23. januar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Melatonin "AGB Pharma", tabletter**

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

33161

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Melatonin "AGB Pharma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 tablet indeholder 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg eller 5 mg melatonin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Alle styrker: Hvide til råhvide, runde, bikonvekse tabletter, diameter 8 mm.

Melatonin "AGB Pharma" 0,5 mg: mærket 0.5 på den ene side

Melatonin "AGB Pharma" 1 mg: mærket 1 på den ene side

Melatonin "AGB Pharma" 2 mg: mærket 2 på den ene side

Melatonin "AGB Pharma" 3 mg: mærket 3 på den ene side

Melatonin "AGB Pharma" 4 mg: mærket 4 på den ene side

Melatonin "AGB Pharma" 5 mg: mærket 5 på den ene side

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Melatonin "AGB Pharma" er indiceret til:

Kortvarig behandling af jetlag hos voksne (se pkt. 5.1).

Insomni hos børn og unge i alderen 6-17 år med opmærksomhedsforstyrrelses- og hyperaktivitetslidelse (ADHD), hvor søvnhygiejniske foranstaltninger har været utilstrækkelige.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne med jetlag*

Standarddosis af Melatonin "AGB Pharma" tabletter er 3 mg dagligt i højst 5 dage. Den daglige dosis af melatonin, i intervallet 0,5-5 mg, og kan gradvist justeres op til 5 mg i højst 5 dage, hvis symptomerne ikke lindres tilstrækkeligt med standarddosen. Den dosis, der er tilstrækkelig til at lindre symptomerne, skal tages i kortest mulig tid.

Den første dosis skal tages ved ankomst til destinationen ved den sædvanlige sengetid (lokal tid).

Hvis melatonin indtages på det forkerte tidspunkt, er der risiko for udebleven effekt, eller der kan opstå en bivirkning ved gensynkronisering efter jetlag. Derfor må Melatonin "AGB Pharma" ikke tages før kl. 20:00 eller efter kl. 04:00 på destinationen.

Da alkohol kan forringe søvnen og potentielt forværre visse symptomer på jetlag (f.eks. hovedpine, morgentræthed, koncentrationsbesvær), bør alkohol ikke indtages sammen med Melatonin "AGB Pharma" tabletter (se pkt. 4.5).

Melatonin "AGB Pharma" må tages i højst 16 behandlingsperioder pr. år.

*Insomni hos børn og unge med ADHD*

Behandlingen bør påbegyndes af læger, der har erfaring med ADHD og/eller sovemedicin til børn. Ved behandling af insomni hos børn og unge bør melatonin kun administreres, efter andre behandlingsbare årsager til søvnløshed er blevet udelukket af passende undersøgelser foretaget af specialister, og ikke-farmakologiske foranstaltninger har været utilstrækkelige.

Den anbefalede startdosis af Melatonin "AGB Pharma", uafhængigt af alder, er 0,5‑2 mg én gang dagligt, 30-60 minutter før sengetid.

Dosis af melatonin kan gradvist øges med hver uge, indtil der opnås tilstrækkelig effekt. Den laveste effektive dosis bør anvendes. Den maksimale dosis må ikke overtige 5 mg.

Der foreligger kun begrænsede data for op til 3 års behandling. Efter mindst 3 måneders behandling skal lægen evaluere behandlingens effekt og seponering overvejes, hvis ingen klinisk relevant effekt er set. Patienten skal monitoreres i regelmæssige intervaller (mindst hver 6. måned) for at undersøge om Melatonin "AGB Pharma" stadig er den mest relevante behandling. Under igangværende behandling, specielt hvis behandlingens effekt er usikker, bør der foretages seponeringsforsøg regelmæssigt, f.eks. en gang årligt.

Hvis søvnforstyrrelsen er startet under behandling med andre lægemidler til ADHD, skal der overvejes dosisjustering eller skift til et andet lægemiddel.

Særlige populationer

*Ældre*

Da farmakokinetikken af melatonin (umiddelbar udløsning) generelt er sammenlignelig hos yngre voksne og moderat ældre voksne, er der ingen specifikke doseringsanbefalinger til ældre mennesker (se pkt. 4.4 og 5.2). Der bør udvises forsigtighed ved behandling af væsentligt ældre patienter og individuel dosering anbefales.

*Nedsat nyrefunktion*

Der er kun begrænset erfaring med brugen af melatonin hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der bør udvises forsigtighed, når melatonin administreres til denne population. Melatonin frarådes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Begrænsede data indikerer, at plasmaclearance af melatonin er væsentligt reduceret hos patienter med levercirrose. Melatonin "AGB Pharma" frarådes til patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

*Nedsat gulcose-tolerance*

Indtag af melatonin sammen med måltider, der er rige på kulhydrater, kan svække blodglucose-kontrollen i flere timer (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Melatonins sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år til indikationen jetlag er ikke klarlagt.

Melatonins sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0‑6 år med ADHD er ikke klarlagt.

Administration

Oral anvendelse.

Tabletten kan knuses og blandes med vand umiddelbart inden administration.

Mad kan øge stigningen i plasmakoncentrationen af melatonin. Det anbefales, at der ikke indtages mad 2 timer før indtagelse af Melatonin "AGB Pharma" og 2 timer efter indtagelse af Melatonin "AGB Pharma" (se pkt. 5.2). Indtag af melatonin sammen med måltider, der er rige på kulhydrater, kan svække blodglucose-kontrollen i flere timer (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Melatonin kan medføre døsighed. Melatonin-tabletter skal anvendes med forsigtighed, hvis effekten af døsigheden kan indebære en risiko for patientsikkerheden.

Ældre

Eksponeringen af melatonin efter oral administration er sammenlignelig hos unge og moderat ældre voksne. Det er uklart om væsentligt ældre personer er specielt sensitive over for eksogent melatonin. Der bør derfor udvises forsigtighed ved behandling af denne aldersgruppe og individuel dosering anbefales.

Autoimmune sygdomme

Lejlighedsvise rapporteringer har beskrevet en forværring af en autoimmun sygdom hos patienter, der tager melatonin. Der findes ingen data vedrørende anvendelse af melatonin-tabletter hos personer med autoimmune sygdomme. Melatonin-tabletter bør ikke anvendes til patienter med autoimmune sygdomme.

Epilepsi

Det er blevet rapporteret, at melatonin øger, mindsker og ingen effekt har på anfaldsfrekvensen. På grund af usikkerheden af effekten af melatonin på epileptiske anfald, skal der udvises forsigtighed hos personer med epilepsi.

Nedsat glucosetolerance

Begrænsede data tyder på, at melatonin, der tages tæt på indtagelse af måltider med højt indhold af kulhydrater, kan svække blodglucose-kontrollen i flere timer. Melatonin-tabletter bør tages mindst 2 timer før og mindst 2 timer efter et måltid, og ideelt set mindst 3 timer efter et måltid hos personer med betydeligt nedsat glucosetolerance eller diabetes.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

Farmakokinetiske interaktioner

Melatonin metaboliseres hovedsageligt af CYP1A-enzymer. Der kan derfor forekomme interaktioner mellem melatonin og andre aktive stoffer som følge af deres indvirkning på CYP1A-enzymerne.

*CYP1A2‑hæmmere*

Samtidig behandling med melatonin og CYP1A2‑hæmmeren fluvoxamin (der også er en CYP2C19‑hæmmer) øgede melatonin-eksponeringen 17 gange. Denne kombination bør undgås.

Der bør udvises forsigtighed, når melatonin anvendes samtidig med de følgende CYP1A2‑hæmmere: ciprofloxacin, norfloxacin og verapamil.

Østrogen-behandling: Østrogener øger melatonin-niveauet ved at hæmme metabolismen af melatonin, primært ved hæmning af CYP1A2. Samtidig administration af prævention, der indeholder ethinylestradiol og gestagen, leder til en 4-5 gange øgning af melatonin-koncentrationen. Det kan være nødvendigt at reducere dosis af melatonin.

Via interaktion med moderate hæmmere af CYP1A2 forventes øgning af plasmakoncentrationen af melatonin. Der skal derfor udvises forsigtighed hos patienter, der tager 5- eller 8‑methoxypsoralen (5- eller 8-MOP), cimetidin eller koffein.

CYP1A2‑hæmmere (såsom quinoloner) kan øge systemiske melatonin-niveauer.

*CYP1A2‑induktorer*

CYP1A2‑induktorer kan nedsætte plasmakoncentrationen af melatonin.

Dosisjustering af melatonin kan være nødvendigt, hvis det tages samtidig med de følgende CYP1A2‑induktorer: carbamazepin, phenytoin, rifampicin, omeprazol og cigaretrygning (halveret eksponering sammenlignet med efter 7 dages rygestop).

Farmakodynamiske interaktioner

Adrenerge agonister/antagonister, opioide agonister/antagonister, antidepressiva, prostaglandin-hæmmere, tryptophan og alkohol påvirker den endogene sekretion af melatonin i epifysen, men påvirker ikke metabolismen af melatonin. Den kliniske betydning af disse interaktioner er ukendt.

*Alkohol*

Alkohol bør ikke indtages sammen med melatonin, da alkohol nedsætter melatonins effekt på søvnen (se pkt. 4.2).

*Nifedipin*

Melatonin kan reducere den hypotensive effekt af nifedipin. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig brug af melatonin og dosisjustering af nifedipin kan være nødvendig. Da det er ukendt om dette er en klasseeffekt, bør forsigtighed udvises ved kombination af melatonin og kalciumantagonister.

*Warfarin*

Caserapporter har beskrevet, at samtidig brug af melatonin og vitamin K-antagonister, såsom warfarin, kan medføre enten øget eller nedsat protrombin-niveau, og et studie har vist et nedsat niveau af faktor VIII:C og fibrinogen. Kombinationen af warfarin og andre vitamin K-antagonister med melatonin kan kræve dosisjustering af det antikoagulerende lægemiddel og bør undgås.

*Benzodiazepin-relaterede hypnotika*

Melatonin kan forstærke de beroligende egenskaber af benzodiazepin-relateret hypnotika, f.eks. zolpidem. Samtidig behandling med melatonin bør undgås.

*NSAID’er*

Inhibitorer af prostaglandin-syntesen (NSAID’er), såsom acetylsalicylsyre og ibuprofen, taget om aftenen, kan undertrykke niveauet af endogent melatonin. Hvis muligt, skal administration af NSAID’er undgås om aftenen.

*Betablokkere*

Betablokkere kan undertrykke den endogene melatonin, og bør derfor administreres om morgenen.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af melatonin til gravide kvinder. Dyrestudier er utilstrækkelige, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Eksogent melatonin passerer let placenta hos mennesker. På grund af manglen på kliniske data frarådes Melatonin "AGB Pharma" under graviditeten eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker prævention.

Amning

Endogent melatonin udskilles i modermælk hos mennesker. Tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyrestudier har vist, at eksogent melatonin/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3).

En risiko for barnet, der ammes, kan ikke udelukkes. Melatonin "AGB Pharma" bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Høje doser af melatonin nedsatte fertiliteten hos han- og hundyr. Relevansen af disse data for fertiliteten hos mennesker er ukendt.

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

Mærkning.

Melatonin påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Melatonin kan forårsage døsighed, og skal derfor anvendes med forsigtighed, hvis det er sandsynligt, at virkningerne af døsighed kan være forbundet med en sikkerhedsrisiko.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Døsighed/søvnighed, hovedpine og svimmelhed/desorientering er de hyppigst indberettede bivirkninger, når melatonin tages kortvarigt til behandling af jetlag og primær insomni. Døsighed, hovedpine, svimmelhed og kvalme er også de bivirkninger, der indberettes hyppigst, når typiske kliniske doser af melatonin er indtaget af raske personer og patienter i perioder på flere dage til flere uger.

Bivirkninger i tabelform

Bivirkninger hos voksne er kategoriserede i henhold til MedDRA systemorganklasse og er anført inden for hver hyppighedsgruppe på følgende måde: 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 estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **Systemorgan­klasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt**(kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  |  |  | Herpes zoster |  |
| Blod og lymfesystem |  |  |  | Leukopeni, trombocytopeni |  |
| Immunsystemet |  |  |  |  | Overfølsomheds­reaktion |
| Metabolisme og ernæring |  |  |  | Hypertriglyceridæmi, hypocalcæmi, hyponatriæmi | Hyperglykæmi |
| Psykiske forstyrrelser |  |  | Irritabilitet, nervøsitet, rastløshed, insomnia, abnorme drømme, mareridt, angst | Humørforandringer, aggression, agitation, gråd, stresssymptomer, desorientering, tidlig opvågnen, øget libido, nedtrykthed, depression | Hallucinationer |
| Nervesystemet |  | Hovedpine, somnolens | Migræne, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, svimmelhed | Synkope, nedsat hukommelse, opmærksomhedsforstyrrelse, drømmende tilstand, uro i benene (*restless legs* syndrom), dårlig søvnkvalitet, paræstesi | Døsighed, sedation |
| Øjne |  |  |  | Nedsat synsskarphed, sløret syn, øget tåredannelse |  |
| Øre og labyrint |  |  |  | Positionsvertigo, vertigo |  |
| Hjerte |  |  |  | Angina pectoris, palpitationer |  |
| Vaskulære sygdomme |  |  | Hypertension | Hedeture |  |
| Mave-tarm-kanalen |  |  | Mavesmerter, øvre mavesmerter, dyspepsi, mundsår, mundtørhed, kvalme | Gastroøsofageal reflukssygdom, forstyrrelser i mave-tarm-kanalen, blister i mundslimhinden, sår på tungen, ubehag i mave-tarm-kanalen, opkastning, abnorme tarmlyde, flatulens, hypersekretion af spyt, halitose, ubehag i mave-tarm-kanalen, gastrisk forstyrrelse, gastritis |  |
| Lever og galdeveje |  |  | Hyper­bilirubinæmi |  |  |
| Hud og subkutane væv |  |  | Dermatitis, natlige svedeture, pruritus, udslæt, generaliseret pruritus, tør hud | Eksem, erytem, hånddermatitis, psoriasis, generaliseret udslæt, kløende udslæt, neglelidelser | Angioødem, mundødem, tungeødem |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  | Smerter i ekstremiteterne | Artritis, muskelspasmer, nakkesmerter, natlige kramper |  |
| Nyrer og urinveje |  |  | Glykosuri, proteinuri | Polyuri, hæmaturi, nykturi |  |
| Det reproduktive system og mammae |  |  | Menopausale symptomer | Priapisme, prostatitis | Galaktoré |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet |  |  | Asteni, brystsmerter | Træthed, smerte, tørst |  |
| Undersøgelser |  |  | Abnorm leverfunktions­test, vægtøgning | Forhøjet leverenzym, abnorme blodelektrolytter, abnorm laboratorietest |  |

Pædiatrisk population

En lav frekvens af generelt lette bivirkninger er blevet reporteret i den pædiatriske population. Antallet af bivirkninger har ikke været signifikant forskelligt imellem børn, der fik placebo, sammenlignet med melatonin. De mest almindelige bivirkninger var hovedpine, hyperaktivitet, svimmelhed og mavesmerter. Der er ikke blevet observeret alvorlige bivirkninger.

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**

Døsighed, hovedpine, svimmelhed og kvalme er de mest almindeligt indberettede tegn og symptomer på overdosering med oral melatonin.

Daglige doser på 20-50 mg såvel som 300 mg i op til 2 år er blevet rapporteret i litteraturen, uden at dette har medført klinisk signifikante bivirkninger.

Det er blevet rapporteret, at doser på 250 mg taget 4 gange dagligt i 25-30 dage medførte døsighed/søvnighed. I flere rapporterede tilfælde af overdosering var let til moderat svær somnolens den mest almindeligt rapporterede bivirkning.

Efter doser på 3.000-6.600 mg i 15-36 dage er der blevet rapporteret somnolens i dagtimerne, mavekramper, migrænehovedpiner, hudrødme og scotoma lucidum.

Clearance af det aktive stof forventes inden for 12 timer efter indtagelse. En læge skal vurdere om der skal foretages konventionelle overdoseringsforanstaltninger.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hypnotica og sedativa, melatoninreceptor-agonister, ATC-kode: N05CH01

Melatonin er et hormon, der produceres i pinealkirtlen og strukturelt er relateret til serotonin.

Melatonin-sekretionen øges kort tid efter mørkets frembrud, når sit maksimum mellem kl. 2 og 4 om natten, og falder i løbet af anden halvdel af natten. Melatonin er involveret i kontrollen af døgnrytmen og tilvænning til lys/mørke-cyklussen. Melatonin forbindes også med en sedativ og søvnfremmende virkning.

Virkningsmekanisme

Melatonins virkning på MT1- og MT2-receptorer menes at bidrage til dets virkning på søvn, da disse receptorer er involveret i reguleringen af døgnrytmen og søvnen.

Farmakodynamisk virkning

Melatonin har en hypnotisk/sedativ virkning og øger tilbøjeligheden til søvn. Melatonin kan, hvis det administreres tidligere eller senere end det natlige højdepunkt i melatonin-udskillelsen, henholdsvis fremme eller forsinke døgnrytmen for melatonin-udskillelsen. Administration af melatonin ved sengetid (mellem kl. 22.00 og 24.00) ved destinationen efter hurtig transmeridian rejse (flyrejser) fremskynder resynkroniseringen af døgnrytmen fra "afgangstid" til "destinationstid", og forbedrer de samlede symptomer, der kendes som jetlag, som er en konsekvens ved denne desynkronisering.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Jetlag hos voksne*

Typiske symptomer ved jetlag er søvnforstyrrelser og træthed og udmattethed i dagtimerne, men let nedsatte kognitive funktioner, irritabilitet og mave-tarm-forstyrrelser kan også forekomme.

Jetlag er værre jo flere tidszoner, man har krydset, og det er typisk værre, når man rejser mod øst. I otte ud af ti kliniske studier blev det konstateret, at melatonin, der blev taget tæt på destinationens sengetid (kl. 22 til midnat), reducerede jetlag fra flyrejser, der krydsede mindst seks tidszoner. Fordelen er sandsynligvis større, jo flere tidszoner der krydses, og mindre for rejser vestpå. Daglige doser af melatonin på mellem 0,5 og 5 mg er lige effektive, bortset fra at man falder hurtigere i søvn og sover bedre efter 5 mg end 0,5 mg.

I kliniske studier er det konstateret, at melatonin reducerer de samlede patientvurderede symptomer på jetlag med ca. 44 % og forkorter varigheden af jetlag. I 2 studier af flyrejser over 12 tidszoner reducerede melatonin effektivt varigheden af jetlag med ca. 33 %. På grund af muligheden for forkert timet indtagelse af melatonin, således at det ikke har nogen effekt, eller så det giver en bivirkning, ved resynkronisering af døgnrytmen/jetlag, bør melatonin ikke tages før kl. 20:00 eller efter kl. 04:00 på destinationen.

De bivirkninger, der blev rapporteret i jetlagstudier, der involverede melatonindoser på 0,5 til 8 mg, var typisk lette, og ofte svære at skelne fra symptomer på jetlag. Forbigående døsighed/sedation, hovedpine og svimmelhed/desorientation blev rapporteret; de samme bivirkninger, plus kvalme, er dem, som typisk forbindes med kortvarig brug af melatonin ved gennemgang af sikkerheden af melatonin hos mennesker.

Pædiatrisk population

Melatonin-behandling er blevet undersøgt i et 4-ugers randomiseret dobbeltblindet, placebokontrolleret studie hos 105 børn i alderen 6‑12 år med ADHD og kronisk insomni, når de lagde sig til at sove. Deltagerne fik melatonin (3 mg, når kropsvægten var < 40 kg [n = 44], eller 6 mg, når kropsvægten var > 40 kg [n = 9]) i tabletter med hurtig frigivelse eller placebo.

Det gennemsnitlige actigrafiske estimat af søvnindtræden blev forbedret med 26,9 ± 47,8 minutter med melatonin, hvorimod der var en forsinkelse på 10,5 ± 37,4 minutter med placebo (p < 0,0001). 48,8 % af de børn, der fik melatonin, viste en forbedring i søvnindtræden med > 30 minutter sammenlignet med 12,8 % med placebo (p = 0,001). Der var en stigning i den gennemsnitlige samlede søvnperiode på 19,8 ± 61,9 minutter med melatonin og et fald på 13,6 ± 50,6 minutter med placebo (p = 0,01). Sammenlignet med placebo viste melatonin-gruppen et fald i søvnlatens (p = 0,001) og en stigning i søvneffektivitet (p = 0,01). Den gennemsnitlige score for søvnloggens punkt vedrørende problemer med at falde i søvn faldt med 1,2 ± 1,3 point (35,3 % i forhold til *baseline*) med melatonin og med 0,1 ± 0,8 point (4,3 % i forhold til *baseline*) med placebo (p < 0,0001).

Der var ingen signifikant virkning på adfærd, kognition og livskvalitet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed af melatonin er i to studier blevet estimeret til gennemsnitligt at være 13 % af dosis administreret som opløsning og 14-16 % af dosis administreret som tablet. Der blev observeret en relativt stor interindividuel variabilitet med hensyn til den absolutte biotilgængelighed af melatonin. En generelt lav biotilgængelighed kan tilskrives *first-pass*-metabolismen af melatonin.

Den maksimale koncentration af oralt administreret melatonin indtræder efter 15-90 minutter (median for Tmax = 52 min).

Den maksimale koncentration og eksponering af melatonin efter oral administration af tabletter stiger proportionalt med en dosis fra 0,25 op til 10 mg.

Data om virkningen af indtagelse af mad på eller omkring tidspunktet for indtagelsen af melatonin på dets farmakokinetik er begrænsede, men tyder på, at samtidig indtagelse af mad kan øge absorptionen næsten 2 gange. Mad synes at have en begrænset virkning på Tmax for melatonin med øjeblikkelig frigivelse. Dette forventes ikke at påvirke virkningen eller sikkerheden af Melatonin "AGB Pharma", det anbefales imidlertid, at der ikke indtages mad ca.2 timer før og 2 timer efter indtagelse af melatonin.

Fordeling

Proteinbindingen af melatonin *in vitro* er ca. 60 %. Distributionsvolumen i den terminale elimineringsfase er proportional med kropsvægt, og er gennemsnitligt lige over 1 l/kg.

Biotransformation

Melatonin elimineres hovedsageligt via hydroxylering til 6-hydroxymelatonin i leveren, dette foregår primært via CYP1A2 (og i mindre grad via CYP1A1). Derudover sker en kvantitativt mindre betydelig O-demethylering til N-acetyl-5-hydroxytryptamin medieret af CYP2C19. Metabolitter af melatonin elimineres primært via urinen, ca. 90 % som sulfat- og glucuronidkonjugat af 6‑hydroxymelatonin. Mindre end ca. 1 % af en melatonin-dosis udskilles uændret i urinen.

Elimination

Plasmahalveringstiden (t½) er ca. 45 minutter (normalt interval ca. 30‑60 minutter) hos raske voksne. Den gennemsnitlige halveringstid er sammenlignelig eller lidt kortere hos børn (0,67 ± 0,12 t før puberteten og 0,78 ± 0,11 t under puberteten) sammenlignet med voksne (0,79 ± 0,10 t). Daglig dosering i kombination med kort halveringstid resulterer i minimal akkumulering af melatonin ved normal behandling.

Linearitet

Cmax og AUC for melatonin i plasma stiger direkte proportionelt og lineært ved orale doser af umiddelbart udløst melatonin i intervallet 1‑10 mg, hvorimod Tmax og plasma t½ forbliver konstante.

Køn

Begrænsede data tyder på, at Cmax og AUC efter indtagelse af melatonin med umiddelbar udløsning kan være højere (potentielt omtrent det dobbelte) hos kvinder sammenlignet med mænd, der er imidlertid observeret en stor variation i farmakokinetikken. Melatonins halveringstid i plasma ser ikke ud til at være signifikant forskellig hos mænd og kvinder. Dosisjustering hos kvinder er ikke nødvendig.

Særlige populationer

*Ældre*

I et sammenligningsstudie af serum-melatonin med og uden eksogen supplering blev der fundet lavere koncentration hos moderat ældre voksne uden behandling, imens der blev observeret en tendens til en højere koncentration sammenlignet med raske yngre voksne efter behandlingen. Forskellen under behandling var ikke statistik signifikant, og der anbefales den samme dosis til moderat ældre som til unge voksne.

*Nedsat leverfunktion*

Begrænsede data tyder på, at den endogene koncentration af melatonin i blodet i dagtimerne er markant forhøjet hos patienter med levercirrose, sandsynligvis på grund af reduceret clearance (metabolisme) af melatonin.

Serum t½ for eksogent melatonin hos cirrosepatienter var det dobbelte af kontrollerne i et mindre studie. Da leveren er det primære organ for metabolisering af melatonin, kan nedsat leverfunktion forventes at medføre øget eksponering for eksogent melatonin.

*Nedsat nyrefunktion*

Nedsat nyrefunktion forventes ikke at påvirke eliminationen af melatonin, da mindre end 1 % af dosis udskilles uændret i urinen efter en oral dosis.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra studier af toksicitet efter enkelte og gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale. Data vedrørende reproduktionstoksicitet er begrænsede.

Embryo-føtale udviklingsstudier hos rotter og kaniner viste hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger på drægtighed, fosteroverlevelse, fødselsvægt eller tilfælde af føtale misdannelser/variationer. Resultater fra studier af prænatal og postnatal udvikling hos rotter indikerer, at administration af melatonin påvirker hormonniveauet og den seksuelle modning hos afkommet.

Data fra dyrestudier indikerer, at melatonin overføres til fostret via placenta og udskilles i brystmælk.

Der er ikke foretaget sikkerhedsstudier hos unge dyr.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)

Mannitol (E 412)

Silica, kolloid vandfri (E 551)

Croscarmellosenatrium (E 468)

Magnesiumstearat (E 470b)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE-beholder med polyethylen-låg (anbrudssikret) indeholdende 30 eller 100 tabletter.

HDPE-beholder med polyethylen-låg (anbrudssikret, børnesikret) indeholdende 30 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**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**

AGB-Pharma AB

Scheeletorget 1, Medicon Village

223 81 Lund

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

0,5 mg: 68451

1 mg: 68452

2 mg: 68453

3 mg: 68454

4 mg: 68455

5 mg: 68457

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

23. januar 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-