

 10. juli 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Melatonin "Glenmark", oral opløsning**

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

32662

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Melatonin "Glenmark"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml oral opløsning indeholder 1 mg melatonin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

1 ml oral opløsning indeholder 1,6 mg natriummethylparahydroxybenzoat, 150 mg propylenglycol og 140 mg sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Oral opløsning

Farveløs til let gullig, opaliserende opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Melatonin "Glenmark" er indiceret til:

* Kortvarig behandling af jetlag hos voksne.
* Insomni hos børn og unge i alderen 6‑17 år med ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder), hvor søvnhygiejniske foranstaltninger har været utilstrækkelige.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Kortvarig behandling af jetlag hos voksne*

Den anbefalede dosis er 0,5‑5 mg (0,5‑5 ml) dagligt i maksimalt 5 dage. Den dosis, der er tilstrækkelig til at lindre symptomerne, skal tages i kortest mulig tid.

Den første dosis bør tages ved ankomst til destinationen ved den lokale sengetid.

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

*Insomni hos børn og unge i alderen 6‑17 år med ADHD*

Behandlingen bør påbegyndes af læger, der har erfaring med ADHD og/eller med sovemedicin til pædiatriske patienter.

Den anbefalede startdosis er 1‑2 mg (1‑2 ml) 30‑60 minutter før sengetid.

Melatonin-dosen bør justeres individuelt i trin på 1 mg (1 ml) hver uge indtil effekt op til maksimalt 5 mg (5 ml) dagligt, uafhængigt af alder. Den laveste effektive dosis, der kontrollerer symptomerne, bør anvendes.

Der foreligger begrænsede data for op til 3 måneders behandling, og der er meget begrænsede data herefter. Under alle omstændigheder bør lægen vurdere virkningen af behandlingen med jævne mellemrum og overveje at seponere behandlingen, hvis der ikke ses nogen klinisk relevant virkning af behandlingen. Patienten bør overvåges med jævne mellemrum for at undersøge, om Melatonin "Glenmark" stadig er den mest hensigtsmæssige behandling.

Under vedvarende behandling bør der regelmæssigt gøres forsøg på at seponere lægemidlet, f.eks. en gang om året, især hvis der er usikkerhed om behandlingens virkning.

Hvis søvnløsheden er startet under behandling med lægemidler mod ADHD, bør dosisjustering eller ændring af behandlingen overvejes.

Særlig populationer

*Børn og unge*

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til børn og unge til indikationen jetlag. Melatonin "Glenmark"s sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen under 18 år til jetlag er ikke klarlagt.

Melatonin "Glenmark" anbefales ikke til børn under 6 år med ADHD. Melatonins sikkerhed og virkning hos børn under 6 år er ikke klarlagt.

*Ældre*

Da farmakokinetikken af melatonin (øjeblikkelig frigivelse) generelt er sammenlignelig hos yngre voksne og ældre mennesker, gives der ingen specifikke doseringsanbefalinger for ældre mennesker (se pkt. 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Effekten af enhver grad af nedsat nyrefunktion på farmakokinetikken af melatonin er ikke blevet undersøgt. Der bør udvises forsigtighed, hvis melatonin anvendes af patienter med nedsat nyrefunktion. Melatonin "Glenmark" frarådes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Der er ingen erfaringer med anvendelse af Melatonin "Glenmark" hos patienter med nedsat leverfunktion. Begrænsede data indikerer, at plasmaclearance af melatonin er væsentligt reduceret hos patienter med levercirrose. Melatonin "Glenmark" anbefales ikke til patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Administration

Oral anvendelse. Der leveres en 5 ml-sprøjte med gradueringer for hver 0,1 ml og en adapter til sprøjten sammen med produktet.

Brugsanvisning:

1. Sørg for, at hætten lukker tæt til, før du ryster flasken.
2. Åbn hætten ved at trykke den ned og dreje den mod uret.
3. Første gang lægemidlet anvendes, sæt adapteren fast i flaskens hals ved at holde flasken på en plan overflade med adapterens flade overflade opad og tryk den ned. Herefter skal adapteren altid sidde i flasken.
4. Sørg for, at stemplet er placeret helt nede i sprøjten, før du sætter sprøjten i adapteren.
5. Vend flasken på hovedet, og træk langsomt stemplet helt tilbage, så sprøjten fyldes med lægemiddel. Tryk stemplet helt ned igen for at fjerne eventuelle store luftbobler, der kan være fanget inde i den orale sprøjte. Træk derefter stemplet langsomt tilbage til den mængde, du skal bruge for at få din dosis.
6. Vend hele flasken, stadig med sprøjten påsat, den rigtige vej (opretstående), før du tager sprøjten ud af flasken.
7. Sid oprejst, og tøm langsomt sprøjtens indhold ud i munden, og synk lægemidlet.
8. Skyl sprøjten, og sæt hætten på flasken igen (adapteren forbliver i flasken).

Alkohol bør ikke indtages sammen med Melatonin "Glenmark" (se pkt. 5.2).

**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**

*Døsighed*

Melatonin kan medføre døsighed. Melatonin "Glenmark" bør anvendes med forsigtighed, hvis effekten af døsigheden kan indebære en risiko for patientsikkerheden.

*Epilepsi*

Der skal udvises forsigtighed hos personer med epilepsi, da det er blevet rapporteret, at melatonin både kan øge og mindske anfaldsfrekvensen.

*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 hos patienter med autoimmune sygdomme. Melatonin "Glenmark" frarådes til patienter med autoimmune sygdomme.

*Diabetes*

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 "Glenmark" 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.

*Dette lægemiddel indeholder natriummethylparahydroxybenzoat*

Kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen).

*Dette lægemiddel indeholder sorbitol*

Patienter med hereditær fructoseintolerans (HFI) bør ikke tage/få dette lægemiddel. Den additive virkning af samtidigt administrerede produkter indeholdende sorbitol (eller fructose) og indtagelse af sorbitol (eller fructose) i kosten bør tages i betragtning. Indholdet af sorbitol i lægemidler til oral brug kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler til oral brug hvis indgivet samtidig.

*Dette lægemiddel indeholder propylenglycol*

Melatonin "Glenmark" indeholder 150 mg propylenglycol pr. ml.

*Dette lægemiddel indeholder natrium*

Melatonin "Glenmark" indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne. Melatonin metaboliseres primært via CYP1A2‑enzymet. Derfor er der mulighed for interaktioner mellem melatonin og andre aktive stoffer med indvirkning på CYP1A‑enzymer.

Farmakokinetiske interaktioner

* Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der behandles med fluvoxamin, da dette stof øger melatonin-niveauerne (med 17 gange højere AUC og 12 gange højere serum Cmax) ved at hæmme melatonins metabolisering via CYP1A2 og CYP2C19. Denne kombination bør undgås.
* Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der tager 5‑ eller 8‑methoxypsoralen (5 eller 8‑MOP), da dette stof øger melatonin-niveauerne ved at hæmme metaboliseringen af melatonin.
* Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der tager cimetidin, da dette stof øger plasmakoncentrationen af melatonin ved at hæmme metaboliseringen af melatonin via CYP2D.
* Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der får østrogenbehandling (f.eks. i form af prævention eller hormonsubstitutionsbehandling), da østrogener øger koncentrationen af melatonin med op til 5 gange ved at hæmme metaboliseringen af melatonin, primært via hæmning af CYP1A2.
* CYP1A2-hæmmere (såsom quinoloner) kan øge systemiske melatonin-niveauer.
* CYP1A2-induktorer (såsom carbamazepin og rifampicin) kan nedsætte plasmakoncentrationen af melatonin. Dosisjustering kan være nødvendig.
* Cigaretrygning kan nedsætte niveauet af melatonin på grund af induktion af CYP1A2.
* Koffein er et CYP1A2-substrat. Det er påvist, at koffein øger serumkoncentrationen af oralt administreret melatonin (AUC er 2,2 gange højere og Cmax er 2,4 gange højere).

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 kan nedsætte 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 andre kalciumantagonister.

*Antikoagulantia*

Case-rapporter 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 eller andre vitamin K-antagonister og melatonin kan kræve dosisjustering af det antikoagulerende lægemiddel og bør undgås.

*Benzodiazepin-relaterede hypnotika*

Melatonin kan forstærke de sederende egenskaber af benzodiazepiner og andre hypnotika udover benzodiazepiner, såsom zaleplon, zolpidem og zopiclon. I et klinisk studie var der tydelige tegn på forbigående farmakodynamisk interaktion mellem melatonin depottabletter og zolpidem én time efter samtidig dosering. Samtidig administration resulterede i øget svækkelse af opmærksomhed, hukommelse og koordination i forhold til zolpidem alene.

*Thioridazin/imipramin*

Melatonin kan forstærke følelsen af døsighed og manglende evne til at udføre opgaver, når det administreres sammen med thioridazin eller imipramin.

*NSAID’er*

Inhibitorer af prostaglandin-syntesen (NSAID’er), såsom acetylsalicylsyre og ibuprofen, taget om aftenen, kan undertrykke niveauet af endogen melatonin. Hvis muligt, skal administation 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 eller begrænsede data fra anvendelse af melatonin til gravide kvinder. Dyrestudier er utilstrækkelige, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Eksogent melatonin passerer hurtigt placenta hos mennesker. Melatonin "Glenmark" bør ikke anvendes under graviditeten eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontraception.

Amning

Der er begrænsede data vedrørende udskillelse af melatonin/metabolitter i modermælk hos mennesker. Endogen melatonin udskilles i modermælk hos mennesker. En risiko for barnet, der ammes, kan ikke udelukkes. Melatonin frarådes under amning.

Fertilitet

Der er begrænsede data, hvad angår effekten af melatonin på fertilitet. Dyrestudier er utilstrækkelige, hvad angår effekten på fertilitet (se pkt. 5.3).

Melatonin "Glenmark" frarådes til kvinder og mænd, der planlægger graviditet.

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

Mærkning.

Melatonin påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Melatonin kan medføre døsighed og forringe årvågenheden i flere timer; derfor frarådes brug af Melatonin "Glenmark" før der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Melatonin forårsager få, og ingen alvorlige, bivirkninger på kort sigt, i op til tre måneder.

Døsighed/søvnighed, hovedpine og svimmelhed/desorientering er de hyppigst indberettede bivirkninger, når melatonin tages kortvarigt til behandling af jetlag.

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.

Der er begrænset dokumentation for langtidsbehandling med melatonin.

Bivirkninger i tabelform

I tabellen nedenfor er alle bivirkninger opført i henhold til systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne er defineret som: 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). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Sjælden  | Herpes zoster |
| Blod og lymfesystem | Sjælden | Leukopeni, trombocytopeni |
| Immunsystemet | Ikke kendt | Overfølsomhedsreaktion |
| Metabolisme og ernæring | Sjælden | Hypertriglyceridæmi, hypokalcæmi, hyponatriæmi |
| Ikke kendt | Hyperglykæmi |
| Psykiske forstyrrelser | Ikke almindelig | Irritabilitet, nervøsitet, rastløshed, søvnløshed, abnorme drømme, mareridt, angst |
| Sjælden | Ændret sindsstemning, aggression, agitation, gråd, stresssymptomer, desorientering, tidlig opvågnen om morgenen, øget libido, nedtrykt sindstilstand, depression |
| Nervesystemet | Almindelig | Hovedpine, somnolens |
| Ikke almindelig | Migræne, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, svimmelhed |
| Sjælden | Synkope (besvimelse), hukommelsesbesvær, opmærksomhedsforstyrrelse, drømmende sindstilstand, *restless legs* syndrom, dårlig søvnkvalitet, paræstesi |
| Ikke kendt | Døsighed, sedation |
| Øjne | Sjælden | Nedsat synsskarphed, sløret syn, øget tåresekretion |
| Øre og labyrint  | Sjælden | Positionsvertigo, vertigo |
| Hjerte | Sjælden | Angina pectoris, palpitationer |
| Vaskulære sygdomme | Ikke almindelig | Hypertension |
| Sjælden | Hedeture |
| Mave-tarm-kanalen | Ikke almindelig | Mavesmerter, øvre mavesmerter, dyspepsi, mundsår, mundtørhed, kvalme |
| Sjælden | Gastroøsofageal reflukssygdom, mave-tarm-sygdom, blister i mundslimhinden, tunge-ulceration, forstyrrelse i mave-tarm-kanalen, opkastning, abnorme tarmlyde, flatulens, hypersekretion af spyt, halitose, abdominalt ubehag, gastrisk forstyrrelse, gastritis |
| Lever og galdeveje | Ikke almindelig | Hyperbilirubinæmi |
| Hud og subkutane væv | Ikke almindelig | Dermatitis, natlige svedeture, pruritus, udslæt, generaliseret pruritus, tør hud |
| Sjælden | Eksem, erytem, hånddermatitis, psoriasis, generaliseret udslæt, kløende udslæt, neglelidelser |
| Ikke kendt | Angioødem, mundødem, tungeødem |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ikke almindelig | Smerter i ekstremiteterne |
| Sjælden | Artritis, muskelspasmer, nakkesmerter, nattekramper |
| Nyrer og urinveje | Ikke almindelig | Glukosuri, proteinuri |
| Sjælden | Polyuri, hæmaturi, nykturi |
| Det reproduktive system og mammae | Ikke almindelig | Menopausale symptomer |
| Sjælden | Priapisme, prostatitis |
| Ikke kendt | Galactorré |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Ikke almindelig | Asteni, brystsmerter |
| Sjælden | Træthed, smerter, tørst |
| Undersøgelser | Ikke almindelig | Abnorm leverfunktionstest, vægtforøgelse |
| Sjælden | Forhøjet leverenzym, abnorme blodelektrolytter, abnorm laboratorietest |

Pædiatrisk population

Der er blevet indberettet en lav hyppighed af generelt lette bivirkninger i den pædiatriske population. Antallet af bivirkninger har ikke været signifikant forskelligt imellem børn, der fik placebo, og børn, der fik melatonin. De mest almindelige bivirkninger var hovedpine, hyperaktivitet, svimmelhed og mavesmerter. Der blev ikke observeret nogen 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

**4.9 Overdosering**

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

Indtagelse af daglige doser på op til 300 mg melatonin medførte ikke klinisk signifikante bivirkninger.

Rødmen, mavekramper, diarré, hovedpine og scotoma lucidum er rapporteret efter indtagelse af ekstremt høje melatonin-doser (3.000‑6.600 mg) i flere uger.

Generelle understøttende foranstaltninger bør anvendes. På grund af melatonins korte halveringstid forventes clearance af det aktive stof inden for 12 timer efter indtagelse.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Melatonin er et hormon og en antioxidant. Melatonin, der udskilles af pinealkirtlen, er involveret i synkroniseringen af døgnrytmen og tilvænning til lys-/mørkecyklussen. Melatonin-udskillelsen/plasmaniveauet af melatonin stiger kort efter mørkets frembrud, når sit maksimum omkring kl. 02:00-04:00 om natten og aftager omkring daggry til dagtimernes niveau. Den højeste udskillelse af melatonin er næsten diametralt modsat dagslysets højeste intensitet, da dagslyset er den primære stimulus for opretholdelse af døgnrytmen for melatonin-udskillelse.

Virkningsmekanisme

Den farmakologiske virkningsmekanisme for melatonin menes at være baseret på melatonins interaktion med MT1‑, MT2‑ og MT3‑receptorer, da disse receptorer (særligt MT1 og MT2) er involveret i regulering af søvn og døgnrytmen generelt.

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 forstyrrelser i mave-tarm-kanalen kan også forekomme. Jetlag er værre jo flere tidszoner, man har krydset, og det er typisk værre, når man rejser mod øst, da folk generelt oplever, at det er sværere at fremskynde deres døgnrytme (det biologiske ur) end det er at forsinke den, som er tilfældet, når man rejser mod vest.

Kliniske studier viste, at melatonin reducerer patientopfattelsen af samlede symptomer på jetlag med ca. 44 %, og at det forkorter varigheden af jetlag. I 2 studier af flyrejser over 12 tidszoner reducerede melatonin effektivt varigheden af jetlag med ca. 33 %. På grund af potentialet 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 melatonin-doser på 0,5 til 8 mg, var typisk lette og ofte svære at skelne fra symptomer på jetlag.

Forbigående døsighed/sedation, hovedpine og svimmelhed/desorientering blev rapporteret; de samme bivirkninger, plus kvalme, er dem, som typisk associeres 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 med 105 børn i alderen 6‑12 år med ADHD og kronisk søvnløshed, når de lagde sig til at sove (van der Heijden KB et al. 2007). 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 ikke nogen signifikant virkning på adfærd, kognition og livskvalitet. Der var ingen seponeringer eller ophør på grund af bivirkninger.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Melatonin er et lille, amfifilt molekyle (molekylvægt 232 g/mol), der er aktivt i sin grundform. Melatonin dannes i den menneskelige krop af tryptofan via serotonin. Der indtages små mængder via kosten. De nedenfor opsummerede data stammer fra studier, der generelt inkluderede raske mænd og kvinder, primært yngre og midaldrende voksne.

Absorption

Oralt administreret melatonin absorberes næsten fuldstændigt. Oral biotilgængelighed er ca. 15 % på grund af *first-pass*-metabolisering på ca. 85 %. Plasma Tmax er ca. 50 minutter (interval 15‑90 minutter).

Baseret på begrænsede data med høj inter-individuel variation kan fødeindtag øge eksponering og melatonins maksimale plasmakoncentration, dog sandsynligvis ikke i et klinisk relevant omfang.

Fordeling

Proteinbindingen af melatonin er ca. 50‑60 %. Melatonin binder sig primært til albumin, men binder også alfa1‑syre-glykoprotein; binding til andre plasmaproteiner er begrænset. Melatonin fordeles hurtigt fra plasma ind i og ud af de fleste væv og organer, og passerer nemt blod-hjerne-barrieren. Fordelingsvolumenet under den terminale eliminationsfase er proportionalt med kropsvægten og har et gennemsnit på lidt over 1 l/kg. Melatonin passerer nemt placenta. Niveauet i navlestrengsblodet hos fuldbårne spædbørn korrelerer tæt med og er kun en smule lavere (ca. 15‑35 %) end det hos deres mødre efter indtagelse af en dosis på 3 mg.

Biotransformation

Melatonin elimineres hovedsageligt via hydroxylering til 6‑hydroxymelatonin i leveren, dette er primært medieret via CYP1A2 (og i mindre grad via CYP1A1). Derudover sker en kvantitativt mindre betydningsfuld O‑demethylering til N‑acetyl-5‑hydroxytryptamin medieret af CYP2C19. 6‑hydroxymelatonin undergår sulfatkonjugering (ca. 70 %) og glucuronidkonjugering (ca. 30 %) før udskillelse. Melatonin-metabolitter elimineres hovedsageligt via urinen, ca. 90 % som sulfat‑ og glucuronidkonjugater af 6‑hydroxymelatonin. Under 1 % af en melatonin-dosis udskilles uomdannet i urinen.

Elimination

Plasmahalveringstiden (T½) er ca. 45 minutter (normalt interval ca. 30‑60 minutter) hos raske voksne. Gennemsnitligt er halveringstiden sammenlignelig med eller lidt kortere hos børn sammenlignet med voksne. Dosering én gang dagligt 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 melatonin med øjeblikkelig frigivelse i intervallet 0,25‑10 mg, hvorimod Tmax og plasma T½ forbliver konstante.

Køn

Begrænsede data tyder på, at Cmax og AUC efter indtagelse af melatonin med øjeblikkelig frigivelse kan være højere hos kvinder sammenlignet med mænd, men der er observeret stor variation i farmakokinetikken. Plasmahalveringstid for melatonin synes ikke at være signifikant forskellig hos mænd og kvinder. Dosisjustering hos kvinder er ikke nødvendig.

Særlige populationer

*Ældre*

Den natlige endogene plasmakoncentration af melatonin er lavere hos ældre sammenlignet med yngre voksne. Begrænsede data for plasma Tmax, Cmax, eliminationshalveringstid (T½) og AUC efter indtagelse af melatonin med øjeblikkelig frigivelse viser ikke nævneværdige forskelle mellem yngre voksne og ældre personer generelt, selvom intervallet af værdierne (den inter-individuelle variation) for hver parameter er tilbøjelige til at være større hos ældre.

*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*

Effekten af nedsat nyrefunktion på farmakokinetikken af administreret melatonin er ikke blevet undersøgt. Da melatonin imidlertid primært udskilles som metabolitter i urinen, kan plasmaniveauet af metabolitter af melatonin forventes at være større hos patienter med mere fremskreden nedsat nyrefunktion.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter enkelte og gentagne doser, mutagenicitet, genotoksicitet og karcinogent potentiale. Der blev kun observeret effekter ved eksponeringer, der anses for at være væsentligt større end de maksimale niveauer, som mennesker udsættes for, hvilket tyder på ringe klinisk relevans.

Efter intra-peritoneal administration af en enkel, høj dosis melatonin til drægtige mus, var den føtale kropsvægt og længde lavere, muligvis på grund af maternel toksicitet. Der forekom en forsinkelse i seksuel modning hos han‑ og hun‑rotteafkom og ‑jordlevende egern ved eksponering for melatonin under drægtigheden og post-partum. Disse data indikerer, at eksogen melatonin krydser placenta og udskilles i mælk, samt at det kan have indflydelse på ontogeni og aktivering af hypothalamus-hypofyse-gonadal-aksen. Da rotten og jordlevende egern er sæsonynglere er implikationerne af disse fund for mennesker uvisse.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriummethylparahydroxy-benzoat (E 219)

Sorbitol, flydende (ikke-krystalliserende) (E 420)

Propylenglycol (E 1520)

Xanthangummi

Citronsyre

Appelsinsmag

Natriumcitrat

Saccharinnatrium

Vand, renset

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

18 måneder

Melatonin "Glenmark" bør ikke anvendes længere end 6 måneder efter anbrud.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Melatonin "Glenmark" fås i:

Flaske af ravfarvet (type III) glas med 100 ml eller 150 ml oral opløsning, forseglet med en børne‑ og anbrudssikret HDPE-hætte, med en LDPE-sprøjteadapter og en dosimetrisk LDPE-sprøjte på 5 ml (med 0,1 ml gradueringer).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Glenmark Arzneimittel GmbH

Industriestr. 31

82194 Gröbenzell

Tyskland

**Repræsentant**

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB

Propellergatan 2

SE-211 15 Malmø

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

70709

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. april 2024 (filmovertrukne tabletter)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-