

 12. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Melatonin "Orifarm", filmovertrukne tabletter**

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

31461

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Melatonin "Orifarm"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En filmovertrukket tablet indeholder 2 mg, 3 mg, 4 mg eller 5 mg melatonin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Melatonin "Orifarm" 2 mg:

Hvid/råhvid til beige, bikonveks, rund, filmovertrukket tablet med delekærv og "2" på den ene side. Diameter: 8 mm. Tabletten kan deles i to lige store doser.

Melatonin "Orifarm" 3 mg:

Hvid/råhvid til beige, bikonveks, rund, filmovertrukket tablet med delekærv på den ene side. Diameter: 8 mm. Tabletten kan deles i to lige store doser.

Melatonin "Orifarm" 4 mg:

Hvid/råhvid til beige, bikonveks, rund, filmovertrukket tablet med delekærv og "4" på den ene side. Diameter: 8 mm. Tabletten kan deles i to lige store doser.

Melatonin "Orifarm" 5 mg:

Hvid/råhvid til beige, bikonveks, rund, filmovertrukket tablet med delekærv og "5" på den ene side. Diameter: 8 mm. Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Melatonin "Orifarm" er indiceret til:

* Kortvarig behandling af jetlag hos voksne (se pkt. 5.1).
* Insomni hos børn og unge i alderen 6-17 år med ADHD, hvor søvnhygiejniske foranstaltninger har været utilstrækkelige.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne med jetlag*

Den anbefalede dosis er 1-5 mg dagligt i maksimalt 5 dage. Den laveste dosis, der er tilstrækkelig til at lindre symptomerne, skal tages i kortest mulig tid.

Første dosis skal tages ved ankomst til destinationen ved den sædvanlige 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 må Melatonin "Orifarm" ikke tages før kl. 20 eller efter kl. 4 på destinationen.

Melatonin "Orifarm" må tages i maksimalt 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.

Den anbefalede startdosis af Melatonin "Orifarm": 1-2 mg 30-60 minutter før sengetid.

Doseringen af melatonin kan øges med 1 mg hver uge, indtil det har en virkning, til et maksimum af 5 mg per dag, uafhængigt af alder. Den laveste effektive dosis bør anvendes.

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 "Orifarm" 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.

Særlige populationer

*Ældre*

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

*Nedsat nyrefunktion*

Der er kun begrænsede erfaringer med anvendelse af melatonin hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der bør udvises forsigtighed, hvis melatonin anvendes af patienter med nedsat nyrefunktion. Melatonin "Orifarm" anbefales ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

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

*Pædiatrisk population*

Melatonin "Orifarm" anbefales ikke til børn eller unge under 18 år til behandling af jetlag.

Melatonin "Orifarm" anbefales ikke til børn under 6 år med ADHD.

Administration

Oral anvendelse.

Tabletten kan knuses og blandes med vand umiddelbart inden indtagelse.

Mad kan øge stigningen i plasmakoncentrationen af melatonin (se pkt. 5.2). Indtag af melatonin sammen med måltider, der er rige på kulhydrater, kan svække blodsukkerkontrollen i flere timer (se pkt. 4.4). Det anbefales, at der ikke indtages mad i 2 timer inden og 2 timer efter indtag af Melatonin "Orifarm".

Der bør ikke indtages alkohol sammen med Melatonin "Orifarm" (se pkt. 4.5).

**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 "Orifarm" skal anvendes med forsigtighed, hvis effekten af døsigheden kan forbindes med en risiko for patientsikkerheden.

Melatonin kan øge hyppigheden af krampeanfald hos patienter, der oplever krampeanfald (f.eks. epileptiske patienter). Patienter, der lider af krampeanfald skal informeres om denne risiko, før de bruger Melatonin "Orifarm". Melatonin kan fremme eller øge forekomsten af krampeanfald hos børn og unge med multiple neurologiske defekter.

Sporadiske rapporter har beskrevet forværring af en autoimmun sygdom hos patienter, der tog melatonin. Der foreligger ingen data om brug af melatonin hos patienter med autoimmune sygdomme. Melatonin "Orifarm" frarådes til patienter med autoimmune sygdomme.

Kvinder i den fertile alder skal bruge kontraception under behandling med Melatonin "Orifarm". Niveauet af melatonin kan påvirkes af visse kontraceptiva (se pkt. 4.5 og 4.6).

Begrænsede data tyder på, at melatonin, der tages tæt på indtagelse af måltider med højt indhold af kulhydrater, kan svække blodsukkerkontrollen i flere timer. Melatonin "Orifarm" bør tages mindst 2 timer før og mindst 2 timer efter et måltid; ideelt mindst 3 timer efter et måltid hos personer med signifikant nedsat glucosetolerance eller diabetes.

Der er kun begrænsede tilgængelige data om sikkerhed og virkning af melatonin hos patienter med nedsat nyrefunktion eller nedsat leverfunktion. Melatonin "Orifarm" anbefales ikke til patienter, der lider af svært nedsat nyrefunktion eller moderat til svært nedsat leverfunktion.

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

Farmakokinetiske interaktioner

* Melatonin metaboliseres hovedsageligt af de hepatiske cytochrom P450 CYP1A-enzymer, primært CYP1A2. Derfor er interaktioner mellem melatonin og andre aktive stoffer mulige som følge af deres virkning på CYP1A-enzymer.
* Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der behandles med fluvoxamin, som øger melatoninniveauerne (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 disse stoffer øger melatoninniveauerne 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 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 ved at hæmme metaboliseringen af melatonin, primært via inhibering af CYP1A2.
* CYP1A2‑hæmmere (såsom quinoloner) kan øge systemiske melatoninniveauer.
* Induktorer af CYP1A2 (såsom carbamazepin og rifampicin) kan nedsætte plasmakoncentrationen af melatonin.
* Cigaretrygning kan sænke niveauet af melatonin på grund af induktion af CYP1A2.

Farmakodynamiske interaktioner

* Melatonin kan forstærke den sederende virkning af benzodiazepiner (f.eks. midazolam, temazepam) og hypnotika, der ikke indeholder benzodiazepin (f.eks. zaleplon, zolpidem, zopiclon). I et studie af behandling af jetlag resulterede kombinationen af melatonin og zolpidem i en højere forekomst af morgentræthed, kvalme og konfusion og reducerede aktiviteten i den første time efter at personen var stået op, sammenlignet med zolpidem alene.
* Alkohol kan forringe søvnen og kan potentielt forværre visse symptomer ved jetlag (f.eks. hovedpine, morgentræthed, koncentrationsbesvær). Det anbefales, at der ikke indtages alkohol, når der tages Melatonin "Orifarm".
* Melatonin kan påvirke warfarins antikoagulerende effekt.
* 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.
* Inhibitorer af prostaglandin-syntesen (NSAIDer), såsom acetylsalicylsyre og ibuprofen, taget om aftenen, kan undertrykke niveauet af endogen melatonin. Hvis muligt, skal administrering af NSAID undgås om aftenen.
* Betablokkere kan undertrykke den endogene melatonin, og bør derfor administreres om morgenen.
* I studier er melatonin blevet administreret sammen med thioridazin og imipramin, aktive stoffer, som påvirker centralnervesystemet. Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner blev fundet i hvert enkelt tilfælde. Imidlertid resulterede samtidig administration af melatonin i øget følelse af ro og besvær med at udføre opgaver sammenlignet med imipramin alene, og øget følelse af "omtåget hoved" sammenlignet med thioridazin alene.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af melatonin til gravide kvinder. Eksogent melatonin passerer let placenta. Dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Melatonin "Orifarm" bør ikke anvendes under graviditeten eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception. Niveauet af melatonin kan påvirkes af visse kontraceptiva (se pkt. 4.4 og 4.5).

Amning

Data for udskillelse af melatonin/metabolitter i human mælk er utilstrækkelige. Endogen melatonin udskilles i human mælk.

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at melatonin/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer).

En risiko for nyfødte/spædbørn og børn som ammes kan ikke udelukkes. Melatonin "Orifarm" bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Høje doser af melatonin og brug i længere tid end anbefalet kan påvirke fertiliteten hos mennesker.

Der er ikke udført tilstrækkelige dyrestudier, der viser virkningen på fertiliteten (se pkt. 5.3). Melatonin "Orifarm" frarådes hos kvinder og mænd, der planlægger graviditet.

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

Mærkning.

Melatonin "Orifarm" påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Melatonin kan medføre døsighed og kan reducere agtpågivenhed i flere timer, så derfor frarådes brug af Melatonin "Orifarm" før kørsel og betjening af maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Døsighed/sedation, 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.

Bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger af melatonin generelt er blevet rapporteret i kliniske studier eller spontane indberetninger. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter aftagende alvorlighed.

|  |  |
| --- | --- |
| **Blod og lymfesystem**Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) | Leukopeni, trombocytopeni |
| **Immunsystemet**Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Hypersensitivitetsreaktion |
| **Metabolisme og ernæring**Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data) | HypertriglyceridæmiHyperglykæmi |
| **Psykiske forstyrrelser**Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) | Irritabilitet, nervøsitet, rastløshed, abnorme drømme, angstHumørforandringer, aggressiv adfærd, desorientering, øget libido |
| **Nervesystemet** Almindelig (≥1/100 til <1/10)Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) | Hovedpine, somnolensSvimmelhedSynkope, hukommelsesbesvær, restless legs syndrom, paræstesi |
| **Øjne**Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) | Nedsat synsskarphed, sløret syn, øget tåredannelse |
| **Hjerte**Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) | Palpitationer |
| **Vaskulære sygdomme**Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) | HypertensionHedeture |
| **Mave‑tarm‑kanalen** Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) | Abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, dyspepsi, mundsår, mundtørhed, kvalmeOpkastning, flatulens, hypersalivation, halitose, gastritis |
| **Hud og subkutane væv** Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data) | Pruritus, udslæt, tør hudNeglelidelserTungeødem, hævede slimhinder i munden |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv**Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) | Artritis, muskelkramper |
| **Nyrer og urinveje**Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) | Glykosuri, proteinuriPolyuri, hæmaturi |
| **Det reproduktive system og mammae**Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Priapisme, prostatitisGalaktorré |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) | Brystsmerter, utilpashed Tørst |
| **Undersøgelser**Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) | VægtøgningElektrolytforstyrrelser i blodet |

Pædiatrisk population

En lav frekvens af generelt milde 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. Ingen seriøse bivirkninger var observeret.

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.

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

Generelle understøttende foranstaltninger bør anvendes. Maveskylning og administration af aktiv kul kan overvejes.

Clearance af det aktive stof forventes inden for 12 timer efter indtagelse.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Melatoninreceptoragonister, ATC-kode: N05CH01.

Melatonin er et hormon og en antioxidant. Melatonin, der udskilles af pinealkirtlen, er medvirkende til synkronisering af døgnrytme og tilvænning til lys-/mørkecyklussen. Melatoninudskillelsen/plasmaniveauet af melatonin stiger kort efter mørkets frembrud, når sit maksimum omkring kl. 2‑4 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 melatoninudskillelse.

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 melatonin­udskillelsen, henholdsvis fremme eller forsinke døgnrytmen for melatoninudskillelsen. 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

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, 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 med forsøgspersoner, der fløj over mere end 5 tidszoner, viste at melatonin reducerer patientopfattelsen af samlede symptomer på jetlag med ca. 44 %, og at det forkorter varigheden af jetlag. Virkningen er mere udtalt efter rejser mod øst end mod vest. I to 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. 4.00 på destinationen.

De bivirkninger, der blev rapporteret i jetlagstudier, der involverede melatonindoser på 0,5 til 8 mg, var typisk milde 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 associeres med kortvarig brug af melatonin ved gennemgang af sikkerheden af melatonin hos mennesker.

Pædiatrisk population

Melatoninbehandling er blevet undersøgt i et 4-ugers randomiseret dobbeltblindet, placebokontrolleret forsøg med 105 børn i alderen 6‑12 år med ADHD og kronisk insomni, 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 cirka 50 minutter. En dosis på 3 mg melatonin med umiddelbar udløsning hæver Cmax for melatonin i plasma til ca. 3.400 pg/ml, som er ca. 60 gange det natlige (endogene) niveau for Cmax for melatonin i plasma, selvom både endogent og eksogent Cmax viser betydelig interindividual variation.

Data om virkningen af indtagelse af fødevarer på eller omkring tidspunktet for indtagelse af melatonin på melatonins farmakokinetik er begrænsede, men tyder på, at samtidig indtagelse af føde kan øge absorptionen næsten 2 gange. Fødeindtagelse synes at have en begrænset virkning på tmax for melatonin med umiddelbar udløsning. Dette forventes ikke at påvirke sikkerhed eller virkning af Melatonin "Orifarm", men det anbefales, at der ikke indtages føde ca. 2 timer før og 2 timer efter indtagelse af melatonin.

Fordeling

Proteinbindingen af melatonin er ca. 50‑60 %. Melatonin binder sig primært til albumin, men binder også alfa1-syreglykoprotein; 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. 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 metaboliseres primært i leveren. Eksperimentelle data tyder på, at det primært er cytochrom P450‑enzymerne CYP1A1 og CYP1A2, der er ansvarlige for melatonins metabolisme og CYP2C19 som er mindre vigtig. Melatonin metaboliseres primært til 6-hydroxymelatonin (udgør ca. 80‑90 % af de melatoninmetabolitter, der genfindes i urinen). N-acetylserotonin synes at være den primære af de mindre metabolitter (udgør ca. 10 % af de melatoninmetabolitter, der genfindes i urinen). Metaboliseringen af melatonin sker meget hurtigt, hvor plasmaniveauet af 6-hydroxymelatonin stiger inden for minutter, når eksogent melatonin kommer ind i det systemiske kredsløb. 6-hydroxymelatonin undergår sulfatkonjugering (ca. 70 %) og glucuronidkonjugering (ca. 30 %) før udskillelse.

Elimination

Plasmahalveringstiden (t½) er ca. 45 minutter (normalt interval ca. 30‑60 minutter) hos raske voksne. Den gennemsnitlige t½ er sammenlignelig eller lidt kortere hos børn sammenlignet med voksne. Melatoninmetabolitter elimineres hovedsageligt via urinen, ca. 90 % som sulfat‑ og glucuronidkonjugater af 6-hydroxymelatonin. Under 1 % af en melatonindosis udskilles uomdannet i urinen.

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 ca. dobbelt så høj) hos kvinder sammenlignet med mænd, men der observeres stor variation i farmakokinetikken. Plasmahalveringstid for melatonin synes ikke at være signifikant forskellig hos mænd og kvinder.

Særlige populationer

*Ældre*

Den natlige endogene plasmakoncentration af melatonin er lavere blandt ældre sammenlignet med yngre voksne. Begrænsede data for plasma tmax, Cmax, eliminations­halveringstid (t½) og AUC efter indtagelse af melatonin med umiddelbar udløsning viser ikke nævneværdige forskelle mellem yngre voksne og ældre personer generelt, selvom intervallet af værdierne (den interindividuelle 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 leverinsufficiens forventes at medføre øget eksponering for eksogent melatonin.

*Nedsat nyrefunktion*

Publicerede data tyder på, at der ikke er nogen akkumulering af melatonin efter gentagen dosering (3 mg i 5‑11 uger) hos patienter i stabil hæmodialyse. Da melatonin primært udskilles som metabolitter i urinen, kan plasmaniveauet af metabolitter af melatonin forventes at være større hos patienter med mere fremskreden nedsat nyrefunktionen.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

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 enkelt, stor dosis melatonin til drægtige mus, var den føtale legemsvægt og længde lavere, muligvis på grund af maternal 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**

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)

Maltodextrin

Silica, kolloid vandfri (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Hypromellose (E464)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE‑beholder (hvid polyethylenflaske) med HPDE/LDPE‑låg indeholdende tørremiddel.

Pakningsstørrelser

10, 15, 20, 30, 50, 60, 90 og 100 filmovertrukne tabletter.

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**

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

2 mg: 68311

3 mg: 62142

4 mg: 68312

5 mg: 68313

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

15. januar 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

12. november 2024