

16. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Melatonin "Orion", tabletter**

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

32503

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Melatonin "Orion"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 3 mg melatonin.

Hver tablet indeholder 5 mg melatonin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

3 mg

Runde, bikonvekse tabletter (ca. 6,0×2,5 mm i størrelse) med en hvid eller hvidlig farve.

5 mg

Runde, bikonvekse tabletter (ca. 7,0×3,2 mm i størrelse) med en hvid eller hvidlig farve og delekærv på begge sider. Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Melatonin "Orion" er indiceret til:

* Kortvarig behandling af jetlag hos voksne.
* Søvnløshed 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 tablet på 3 mg ved ankomst til destinationen ved den sædvanlige lokale sengetid i maksimalt 4 dage. 1 tablet på 5 mg kan tages i stedet for 3 mg ved lokal sengetid, hvis standarddosis på 3 mg ikke lindrer symptomerne tilstrækkeligt. 5 mg tabletten bør ikke tages som supplement til 3 mg tabletten, men en højere dosis kan tages de følgende dage. Den maksimale daglige dosis er 5 mg en gang daglig og den fulde behandlingsvarighed er 4 dage.

Dosis skal tages på et tidspunkt svarende til destinationens sengetid på rejser, der krydser 5 tidszoner eller mere, navnlig i østlig retning.

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 ikke tages før kl. 20:00 eller efter kl. 04:00 på destinationen.

*Pædiatrisk population*

Melatonin "Orion"s sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år med jetlag er ikke klarlagt.

*Søvnløshed hos børn og unge med ADHD*

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

Melatoninbehandlingen bør titreres op til den laveste effektive dosis. Melatonin "Orion" kan anvendes, når den laveste effektive dosis er blevet fastlagt til at være 3 mg eller 5 mg taget 30-60 minutter før sengetid.

Den maksimale daglige dosis er 5 mg.

Der foreligger begrænsede data for op til 3 måneders behandling. Lægen skal evaluere behandlingens effekt med regelmæssige intervaller og overveje seponering, hvis der ikke ses nogen klinisk relevant effekt.

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

*Børn under 6 år*

Melatonin " Orion" tabletter frarådes til børn under 6 år med ADHD.

Særlige populationer

*Ældre*

Da farmakokinetikken af eksogen 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*

Der er kun begrænset erfaring med brugen af melatonin til patienter med nedsat nyrefunktion. Der bør udvises forsigtighed, hvis melatonin bliver anvendt af patienter med nedsat nyrefunktion. Melatonin anbefales ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Der er ingen erfaring med brugen af melatonin til patienter med nedsat leverfunktion. Begrænsede data indikerer, at plasmaclearance af melatonin reduceres betydeligt hos patienter med levercirrose. Melatonin anbefales ikke til patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

**Administration**

Oral anvendelse.

Tabletten kan knuses og blandes med koldt 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 blodglucosekontrollen 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 "Orion"-tabletter.

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

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 personer med autoimmune sygdomme. Derfor anbefales melatonin ikke til brug hos 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.

Diabetes

Begrænsede data tyder på, at melatonin, der tages tæt på indtagelse af måltider med højt indhold af kulhydrater, kan svække blodglucosekontrollen 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 signifikant nedsat glucosetolerance eller diabetes.

Unødvendig langvarig brug af melatonin bør undgås på grund af dets virkninger på glukosemetabolismen og øget risiko for type 2-diabetes.

Nedsat lever- og nyrefunktion

Der er kun begrænset erfaring med sikkerhed og effekt vedrørende brugen af melatonin hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Melatonin anbefales ikke til patienter med nedsat leverfunktion eller svær nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Kardiovaskulære tilstande

Der er begrænset data om, at melatonin kan forårsage bivirkninger på blodtrykket og hjertefrekvensen i populationer med kardiovaskulære tilstande og samtidig antihypertensive lægemidler. Det er uklart, om disse bivirkninger kan tilskrives melatonin i sig selv eller melatonin-lægemiddelinteraktioner.

Melatonin anbefales ikke til brug hos patienter med kardiovaskulære tilstande og samtidig antihypertensive lægemidler.

Samtidig brug af antikoagulantia

Forsigtighed tilrådes ved brug af melatonin sammen med antikoagulantia, herunder warfarin og nye direkte virkende antikoagulantia, da melatonin kan forstærke virkningen af disse lægemidler, hvilket resulterer i øget risiko for blødning (se pkt. 4.5).

Langvarig brug hos børn og unge

Der er begrænsede data om sikkerheden ved langvarig brug af melatonin hos den pædiatriske population. Effekterne af langvarig brug på glucosehomeostase, pubertetsudvikling og seksuel modning er på nuværende tidspunkt ukendte.

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 omsættes 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*

CYP1A2-hæmmere kan øge plasmakoncentrationerne af melatonin betydeligt. Samtidig behandling med melatonin og CYP1A2-hæmmeren fluvoxamin (der også er en CYP2C19-hæmmer) skal undgås. Der bør udvises forsigtighed, når melatonin anvendes samtidig med de følgende CYP1A2-hæmmere, såsom ciprofloxacin.

Der bør udvises forsigtighed hos patienter på kombinerede orale præventionsmidler eller hormonsubstitutionsbehandling, da melatoninniveauer kan stige ved hæmning af dets metabolisme af CYP1A1 og CYP1A2.

Via interaktion med moderate CYP1A2-hæmmere 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-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. Alkohol kan forringe søvnen og potentielt forværre visse symptomer på jetlag (f.eks. hovedpine, morgentræthed, nedsat koncentrationsevne).

*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 calcium-antagonister.

*Antikoagulantia*

Case-rapporter har beskrevet, at samtidig brug af melatonin og vitamin K-antagonister, såsom warfarin, kan medføre øget antikoagulation. Kombinationen af warfarin og direkte virkende antikoagulantia (f.eks. dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) med melatonin kan kræve dosisjustering af det antikoagulerende lægemiddel og bør undgås.

*Benzodiazepin-relaterede hypnotika*

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

*NSAID*

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

*Betablokkere*

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

*Thioridazin og imipramin*

Melatonin er blevet administreret samtidigt i studier 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.

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af melatonin til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen og den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Eksogen melatonin passerer hurtigt placenta hos mennesker. På grund af manglen på kliniske data bør melatonin ikke anvendes under graviditeten eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontraception.

Amning

Data fra dyrestudier indikerer maternel overførsel af melatonin til fostret via placenta eller i mælken. Endogen melatonin er også målt i modermælken fra ammende kvinder, og derfor udskilles eksogen melatonin højst sandsynligt også i human mælk. Melatonin frarådes derfor til ammende kvinder.

Fertilitet

Der er ikke tilstrækkelige data, hvad angår effekten af melatonin på menneskelig fertilitet. Dyrestudier er ufuldstændige, hvad angår effekten på fertilitet. Høje doser af melatonin og anvendelse i længere perioder end angivet kan kompromittere fertiliteten hos mennesker.

**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 medføre døsighed og forringe årvågenhed i timevis; derfor skal melatonin anvendes med forsigtighed, hvis det er sandsynligt, at virkningerne af døsighed kan være forbundet med en sikkerhedsrisiko.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

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

Langtidsvirkningen er ringe undersøgt. De rapporterede bivirkninger af melatonin udgør hovedsageligt hovedpine, kvalme og træthed hos både voksne og børn.

Bivirkninger hos voksne er kategoriserede i henhold til MedDRA systemorganklasse og er anført indenfor hver frekvensgruppe 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).

| **System-organklasse** | **Meget**  **almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Infektioner og parasitære sygdomme* |  |  |  | Herpes zoster |  |
| *Blod og lymfesystem* |  |  |  | Leukopeni, trombocytopeni |  |
| *Immunsystemet* |  |  |  |  | Hypersensitiv reaktion |
| *Metabolisme og ernæring* |  |  |  | Hypertriglyceridæmi, hypokalcæmi, hyponatriæmi | Hyperglykæmi |
| *Psykiske forstyrrelser* |  |  | Irritabilitet, nervøsitet, rastløshed, søvnløshed, abnorme drømme, mareridt, angst | Ændret sindsstemning, aggression, agitation, gråd, stresssymptomer, desorientering, tidlig opvågnen, øget libido, nedtrykt sindstilstand, depression |  |
| *Nervesystemet* |  | Hovedpine, somnolens | Migræne, letargi, psykomoto-risk hyper-aktivitet, svimmelhed | Synkope, hukommelses-svækkelse, opmærksomheds-forstyrrelse, drømmende sindstilstand, uro i benene (*restless legs syndrome)*, dårlig søvnkvalitet, paræstesier |  |
| *Øjne* |  |  |  | Nedsat synsskarphed, sløret syn, øget tåresekretion |  |
| *Øre og labyrint* |  |  |  | Positionsvertigo, vertigo |  |
| *Hjerte* |  |  |  | Angina pectoris, palpitationer |  |
| *Vaskulære sygdomme* |  |  | Hypertension | Hedeture |  |
| *Mave-tarm-kanalen* |  |  | Mavesmerter, øvre mave-smerter, dyspepsi, mundsår, mundtørhed, kvalme | Gastroøsofageal reflukssygdom, mave-tarm-sygdom, blister i mundslimhinden, tungeulceration, mave-tarm-forstyrrelse, opkastning, abnorme tarmlyde, flatulens, hypersekretion af spyt, halitose, abdominalt ubehag, gastrisk forstyrrelse, gastritis |  |
| *Lever og galdeveje* |  |  | Hyper-bilirubinæmi |  |  |
| *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 ekstremiteter-ne | Ledsmerter, muskelkramper, nakkesmerter, nattekramper |  |
| *Nyrer og urinveje* |  |  | Glykosuri, proteinuri | Polyuri, hæmaturi, nykturi |  |
| *Det reproduktive system og mammae* |  |  | Menopausale symptomer | Priapisme, prostatitis | Galactorrhoea |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet* |  |  | Asteni, brystsmerter | Træthed, smerter, tørst |  |
| *Undersøgelser* |  |  | Abnorm leverfunk-tionstest, vægtforøgelse | Forhøjet leverenzym, abnorme blodelektrolytter, abnorm laboratorietest |  |

Pædiatrisk population

I den pædiatriske population er der er blevet rapporteret en lav frekvens af generelt milde bivirkninger. Antallet af bivirkninger har ikke været signifikant forskelligt hos børn, der fik placebo, sammenlignet med børn, der fik melatonin. De mest almindelige bivirkninger var hovedpine, hyperaktivitet, svimmelhed og mavesmerter. Der blev ikke 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

**4.9 Overdosering**

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

Daglig dosis op til 300 mg af melatonin er blevet rapporteret i litteraturen, uden at dette har medført klinisk betydende bivirkninger.

Hvis der opstår overdosering, kan døsighed forventes.

Clearence af det aktive stof er forventet indenfor 12 timer efter indtagelse. En læge skal vurdere, om konventionelle overdoseringsforanstaltninger skal tages.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hypnotica og sedativa, melatonin-receptor-agonister, ATC-kode: N 05 CH 01.

Melatonin er et hormon, der produceres i pinealkirtlen og er strukturelt relateret til serotonin. Melatonin-sekretionen øges kort tid efter mørkets frembrud, når sit maksimum ved 2-4-tiden om natten og falder i løbet af anden halvdel af natten. Melatonin er involveret i kontrol af døgnrytmen og tilvænning til lys/mørke-cyklussen. Melatonin er også forbundet med en hypnotisk og søvnfremmende virkning.

Virkningsmekanisme

Melatonins virkning på MT1-, MT2- og MT3-receptorer menes at bidrage til dets søvnfremmende egenskaber, da disse receptorer (hovedsageligt MT1 og MT2) 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 (flyrejse) fremskynder resynkroniseringen af døgnrytmen fra "afgangstid" til "destinationstid" og forbedrer de samlede symptomer, der kendes som jetlag, som er en konsekvens af denne desynkronisering.

Klinisk virkning og sikkerhed

Typiske symptomer på jetlag er søvnforstyrrelser og træthed og udmattelse i dagtimerne, men let nedsatte kognitive funktioner, irritabilitet og mavetarmforstyrrelser kan også forekomme.

Jetlag er værre, jo flere tidszoner man har krydset, og det er typisk værre, når man er rejst mod øst. Melatonin, der blev taget tæt på destinationens sengetid (kl. 22 til midnat), reducerede jetlag fra flyrejser, der krydsede mindst fem 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 tilsvarende effektive, bortset fra at man falder hurtigere i søvn og sover bedre efter 5 mg end 0,5 mg.

I kliniske forsøg er det konstateret, at melatonin reducerer de samlede patientvurderede symptomer på jetlag og forkorter varigheden af jetlag. 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 melatonin-doser på 0,5 til 8 mg, var typisk milde og ofte svære at skelne fra symptomer på jetlag.

Pædiatrisk population

Melatoninbehandling er blevet undersøgt i et 4-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 105 børn i alderen 6-12 år med ADHD og kronisk *Sleep Onset Insomnia* (van der Heijden KB et al. 2007). Deltagerne fik melatonintabletter med øjeblikkelig frigivelse (3 mg, når kropsvægten var < 40 kg [n = 44], eller 6 mg, når kropsvægten var > 40 kg [n = 9]) eller placebo.

Det gennemsnitlige indsovningstid (målt med actigraph) 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 af indsovningstiden med > 30 minutter sammenlignet med 12,8 % af de børn, der fik placebo (p = 0,001). Der var en stigning i den gennemsnitlige samlede sovetid 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).

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

Der var ingen seponeringer eller ophør på grund af bivirkninger.

Der er meget begrænsede data om sikkerheden ved langvarig brug af melatonin-lægemidler med øjeblikkelig frigivelse, især mht. børn og unge med ADHD.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Absorptionen af oralt indtaget melatonin er fuldstændig hos voksne. Den absolutte biotilgængelighed af melatonin er blevet estimeret til gennemsnitligt at være 15 % af den administrerede dosis. Der er en signifikant *first pass*-effekt med en estimeret *first-pass* metabolisme på 80-90 %. Tmax forekommer sædvanligvis ca. 50 minutter (normalt område 15 til 90 minutter) efter administration.

Den maksimale koncentration og eksponering af melatonin efter oral administration af tabletter stiger proportionalt med en dosis fra 0,1 op til 5 mg.

Data for 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 "Orion", men det anbefales, at der ikke indtages mad ca. 2 timer før og 2 timer efter indtagelse af melatonin.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen af melatonin *in vitro* er cirka 60 %. Distributionsvolumen i den terminale elimineringsfase er proportional med kropsvægt og er gennemsnitligt lige over 1 L/kg.

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.

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. Melatonin-metabolitter elimineres primært via urinen, ~90 % som sulfat- og glucuronidkonjugat af 6-hydroxymelatonin. Mindre end ~1 % af en melatonin-dosis udskilles uændret i urinen.

Elimination og akkumulering

Plasmaeliminationens halveringstid (T½) er ~45 minutter (normalområde ~30-60 minutter) for raske voksne. Daglig administrering i kombination med kort halveringstid resulterer i minimal akkumulering af melatonin ved normal behandling.

Særlige populationer

*Ældre*

Metabolismen af melatonin falder med alderen. Den natlige endogene plasmakoncentration af melatonin er lavere blandt ældre sammenlignet med yngre voksne. Begrænsede data for plasma/serum 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 (især Tmax og AUC) 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 eksogen 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 eksogen melatonin.

*Nedsat nyrefunktion*

Publicerede data tyder på, at der ikke er nogen akkumulering af melatonin efter gentagen dosering hos patienter i stabil hæmodialyse. Da melatonin primært udskilles som metabolitter i urinen, kan serum/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 baseret på konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter en enkel og gentagne doser, mutagenicitet, 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 enkel, høj 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.

Der er ikke foretaget sikkerhedsstudier i unge dyr.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Magnesiumstearat (E470b)

Silica, kolloid vandfri (E551)

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)

Croscarmellosenatrium (E468)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Blister: Opbevar blisterpakningen i den ydre æske for at beskytte mod lys.

Beholder: Opbevares i originalforpakningen for at beskytte mod lys.

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PE/PVDC/Aluminium blisterpakning, i æske.

Pakningsstørrelser: 10, 20, 30, 50 og 60 tabletter.

HDPE-beholder:

Pakningsstørrelser: 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

3 mg: 66128

5 mg: 66130

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

24. august 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

16. oktober 2024