

 27. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Melatonin "Unimedic Pharma", oral opløsning**

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

31821

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Melatonin "Unimedic Pharma"

**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 mg methylparahydroxybenzoat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Oral opløsning

Klar, farveløs til gul opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Melatonin "Unimedic Pharma" er indiceret til:

* Kortvarig behandling af jetlag hos voksne. Dette lægemiddel er anbefalet til voksne i forbindelse med flyvninger på tværs af ≥ 5 tidszoner, særligt i østlig retning, og især hvis de har haft symptomer på jetlag i forbindelse med tidligere rejser. Kan også anvendes ved krydsning af 2-4 tidszoner, om nødvendigt.
* Insomni hos børn og unge i alderen 6-17 år med ADHD, hvor søvnhygiejniske tiltag har været utilstrækkelige.

**4.2** **Dosering og administration**

**Dosering**

Voksne med jetlag

Den anbefalede dosis er 1-5 mg en time før sengetid på destinationen.

Anbefalet startdosis: 2 ml (svarende til 2 mg).

Hvis melatonin ikke tages på det korrekte tidspunkt, kan det medføre manglende eller uønsket virkning på re-synkroniseringen efter jetlag. Derfor bør Melatonin "Unimedic Pharma" oral opløsning ikke tages før kl. 20.00 eller efter kl. 04.00 på destinationen.

Anbefalet daglig maksimumdosis: 5 ml (svarende til 5 mg) i højst 5 dage.

Der må højst gives 16 behandlingscyklusser om året.

Pædiatrisk population med ADHD

Anbefalet startdosis: 1-2 ml (svarende til 1-2 mg) 30 til 60 minutter før sengetid.

Dosen bør justeres individuelt til højst 5 ml (svarende til 5 mg) dagligt, uanset alder. Det bør tilstræbes at anvende den laveste effektive dosis.

Anbefalet daglig maksimumdosis: 5 ml (svarende til 5 mg).

Der er begrænsede data vedrørende behandling i op til 3 år. Efter mindst 3 måneders behandling bør lægen vurdere virkningen af behandlingen og overveje at stoppe behandlingen, hvis der ikke ses nogen klinisk relevant virkning af behandlingen. Patienten bør monitoreres med jævne mellemrum (minimum hver 6. måned) for at undersøge, om Melatonin "Unimedic Pharma" 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 søvnforstyrrelserne er startet under behandling med lægemidler mod ADHD, bør dosisjustering eller skift til et andet præparat overvejes.

Særlige populationer

*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*

Indvirkningen af nedsat nyrefunktion af en hvilken som helst grad på farmakokinetikken af melatonin er ikke blevet undersøgt. Publicerede data viser øgede endogene melatoninniveauer hos patienter med kronisk nyresvigt. Derfor bør der udvises forsigtighed ved administration af melatonin til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Der er ingen offentliggjorte studier med brug af melatonin hos patienter med nedsat leverfunktion. Publicerede data viser markant øgede endogene melatoninniveauer hos patienter med nedsat leverfunktion. Derfor er Melatonin "Unimedic Pharma" ikke anbefalet til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

*Børn under 6 år*

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

**Administration**

Oral anvendelse.

Den orale opløsning leveres sammen med et måleredskab, en oral sprøjte. Sprøjten har en kapacitet på 5 ml og har målemærker for hver 0,2 ml.

Brugsanvisning

1. Tag hætten af flasken.
2. Sæt sprøjten i hullet i den integrerede adapter i flaskeåbningen, og vend flasken på hovedet. Afmål dosen ved at trække stemplet forsigtigt ud til den korrekte volumen. Aflæs dosen ved stemplets top. Vend flasken rigtigt, og tag sprøjten ud.
3. Barnet bør sidde ret op. Ret sprøjtespidsen mod indersiden af kinden. Tryk forsigtigt stemplet i bund, og lad barnet synke naturligt. For hurtig indgivelse af lægemidlet i svælget kan forårsage ubehag.
4. Rengør indersiden af sprøjten efter brug.

**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**

De potentielle langsigtede virkninger af melatonin er ikke blevet tilstrækkeligt undersøgt. Vurderet ud fra melatonins biologiske virkninger er der teoretiske risici, .f.eks. immunologisk regulering, virkninger på krampetærsklen og endokrine virkninger, som kan påvirke henholdsvis pubertetsudviklingen og fertiliteten.

Ældre

Eksponeringsniveauerne for melatonin efter oral administration hos unge og moderat ældre voksne er sammenlignelige. Det er uklart, om signifikant ældre personer er særligt følsomme over for eksogen melatonin. Der bør derfor udvises forsigtighed i behandling af denne aldersgruppe, og individuel dosering anbefales.

Epilepsi

Anvendes med forsigtighed hos epileptikere, da der både er indberetninger om, at melatonin øger og nedsætter hyppigheden af krampeanfald.

Immunologiske sygdomme

Lejlighedsvise rapporteringer har beskrevet en forværring af en autoimmun sygdom hos patienter, der tager melatonin. Der er ingen data vedrørende brug af melatonin hos patienter med autoimmune sygdomme. Melatonin anbefales ikke hos patienter med autoimmune sygdomme.

Døsighed

Melatonin kan forårsage døsighed. Derfor bør lægemidlet anvendes med forsigtighed i tilfælde, hvor døsighed kunne være forbundet med en sikkerhedsrisiko.

Diabetes

Begrænsede data tyder på, at melatonin, der tages tæt på indtagelse af måltider med et højt indhold af kulhydrater, kan svække blodglucosekontrollen i flere timer. Melatonin 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.

Dette lægemiddel indeholder methylparahydroxybenzoat, som kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen).

Dette lægemiddel 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**

Midler, der kan øge plasmakoncentrationen af melatonin

*CYP1A-hæmmere*

Samtidig administration af melatonin og CYP1A2-hæmmere, såsom fluvoxamin, quinoloner, cimetidin og 5- og 8-methoxypsoralen (5- og 8-MOP), kan medføre øget eksponering for melatonin som følge af nedsat melatoninmetabolisme.

*Fluvoxamin*

Fluvoxamin er en potent CYP1A2-hæmmer og en mindre potent CYP2C-hæmmer. Det er påvist, at fluvoxamin øger serumkoncentrationen af oralt administreret melatonin (17 gange højere AUC og 12 gange højere Cmax). Samtidig brug bør undgås.

*Cimetidin*

Cimetidin er en svag CYP1A2-hæmmer. Der er indberetninger om, at cimetidin øger plasmakoncentrationen af melatonin. Der bør udvises forsigtighed hos patienter i behandling med cimetidin.

*Østrogener*

Det er påvist, at østrogener øger koncentrationen af melatonin via CYP1A1- og CYP1A2-hæmning (melatoninkoncentrationen er 4-5 gange højere ved samtidig brug af hormonelle kontraceptiva). Der skal udvises forsigtighed hos patienter i behandling med østrogener (f.eks. hormonelle kontraceptiva eller hormonsubstitutionsbehandling).

*Koffein*
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).

Midler, der kan nedsætte plasmakoncentrationen af melatonin

*CYP1A-induktorer*

Samtidig administration af melatonin og CYP1A2-induktorer, såsom carbamazepin, rifampicin og phenytoin, kan resultere i nedsat eksponering for melatonin som følge af øget melatoninmetabolisme. Dosisjustering kan være nødvendig.

*Rygning*

Rygning kan inducere melatoninmetabolismen, hvilket kan føre til lavere melatoninkoncentrationer. AUC for melatonin var signifikant lavere, hvis patienten røg, end hvis patienten ikke røg (AUC var 2,9 gange lavere).

**Farmakodynamiske interaktioner**

Adrenerge agonister/antagonister, opioidagonister/-antagonister, antidepressiva, prostaglandinhæmmere, tryptophan og alkohol påvirker den endogene udskillelse af melatonin i epifysen. Det vides ikke, om disse interaktioner er af klinisk signifikans.

*Alkohol*

Alkohol bør undgås ved brug af melatonin, da det kan reducere melatonins virkning på søvnen.

*Benzodiazepinlignende hypnotika*

Melatonin kan forstærke de sedative egenskaber af benzodiazepin og andre hypnotika, såsom zaleplon, zolpidem og zopiclon. I et klinisk studie var der tydelig evidens for en forbigående farmakodynamisk interaktion mellem melatonin i form af depottabletter og zolpidem en time efter samtidig dosering. Samtidig administration medførte øget opmærksomheds-, hukommelses- og koordinationshæmning i forhold til zolpidem alene.

*Nifedipin*

Melatonin kan reducere nifedipins hypotensive virkning, og derfor bør der udvises forsigtighed med denne kombination, og det kan være nødvendigt at justere nifedipindosen.

*Warfarin*

Der er rapporteret om tilfælde, hvor patienter i behandling med melatonin og warfarin fik samtidige forandringer i INR og protrombintiden. Kombination af warfarin eller andre vitamin K-antagonister og melatonin kan nødvendiggøre dosisjustering af antikoagulantia og bør undgås.

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

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af melatonin til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Eksogent melatonin krydser nemt den humane placenta. Melatonin "Unimedic Pharma" bør ikke anvendes under graviditeten eller hos kvinder og unge i den fertile alder, der ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Data for udskillelse af melatonin/metabolitter i human mælk er utilstrækkelige. Endogen melatonin udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Melatonin "Unimedic Pharma" bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der er ikke tilstrækkelige data, hvad angår effekten af melatonin på fertilitet. Dyrestudier er ufuldstændige, hvad angår effekten på fertilitet.

**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. Derfor bør lægemidlet anvendes med forsigtighed i situationer, hvor døsighed kan være forbundet med en sikkerhedsrisiko.

**4.8 Bivirkninger**

Melatonin forårsager få bivirkninger, som ikke er alvorlige, ved kortvarig brug op til tre måneder. Der er begrænset dokumentation for langvarig behandling med melatonin. De hyppigst indberettede bivirkninger er træthed, svimmelhed og hovedpine. Disse bivirkninger var imidlertid også almindelige hos de patienter, der fik placebo.

Bivirkningstabel

Bivirkningerne i nedenstående tabel er angivet efter organklasse og hyppighed: 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) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne angivet efter faldende alvorlighed.

|  |
| --- |
| Tabel 1 |
| **Systemorganklasse**  | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Sjælden | Herpes zoster |
| Blod og lymfesystem | Sjælden | Leukopeni, trombocytopeni |
| Immunsystemet | Ikke kendt | Overfølsomhedsreaktioner |
| Metabolisme og ernæring | Sjælden | Hypertriglyceridæmi, hypokalcæmi, hyponatriæmi |
| Psykiske forstyrrelser  | Ikke almindelig | Irritabilitet, nervøsitet, rastløshed, insomni, abnorme drømme, mareridt, angst |
| Sjælden | Humørforandringer, aggressivitet, agitation, gråd, stress-symptomer, desorientering, tidlig opvågning om morgenen, øget libido, nedtrykthed, depression |
| Nervesystemet | Almindelig | Hovedpine, døsighed |
| Ikke almindelig | Migræne, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, svimmelhed |
| Sjælden | Synkope, hukommelsessvækkelse, opmærksomhedsforstyrrelser, drømmende tilstand, rastløse ben, dårlig søvnkvalitet, paræstesi |
| Øjne | Sjælden | Synsnedsættelse, sløret syn, øget tåresekretion |
| Øre og labyrint | Sjælden | Positionel vertigo, 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, gastrointestinal sygdom, blisterdannelse i mundslimhinden, sår på tungen, gastrointestinale gener, opkastning, abnorme tarmlyde, flatulens, øget spytafsondring, halitose, abdominale gener, gastriske forstyrrelser, gastritis |
| Lever og galdeveje | Ikke almindelig | Hyperbilirubinæmi |
| Hud og subkutane væv | Ikke almindelig | Dermatitis, nattesved, pruritus, udslæt, generaliseret pruritus, tør hud |
| Sjælden | Eksem, erythem, håndeksem, psoriasis, generaliseret udslæt, pruritisk udslæt, negleforstyrrelser |
| Ikke kendt  | Angioødem, ødem i munden, tungeødem |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ikke almindelig  | Ekstremitetssmerter |
| Sjælden | Arthritis, muskelspasmer, nakkesmerter, natlige kramper |
| 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 | Galaktorré |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Ikke almindelig | Asteni, brystsmerter |
| Sjælden | Træthed, smerter, tørst |
| Undersøgelser | Ikke almindelig | Abnorme leverværdier, vægtøgning  |
| Sjælden | Øgede leverenzymer, abnorme elektrolytniveauer i blodet, abnorme laboratorieværdier |

Pædiatrisk population

I den pædiatriske population er der rapporteret om en lav hyppighed af generelt milde bivirkninger. Bivirkningerne var ikke signifikant anderledes hos de børn, der fik placebo, end hos de børn, der fik melatonin. De hyppigste bivirkninger var hovedpine, hyperaktivitet, vertigo og mavesmerter. Der er ikke set 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**

I litteraturen er der rapporteret om administration af gentagne doser på op til 300 mg melatonin uden klinisk signifikante bivirkninger.

Der kan forventes døsighed i tilfælde af overdosering. Som følge af melatonins korte halveringstid forventes det, at melatonin er fuldstændigt elimineret fra kroppen i løbet af 12 timer efter indtagelse. Lægen bør vurdere, om der er behov for almindelige foranstaltninger til håndtering af overdosering.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psycholeptica, melatoninreceptor-agonister.

ATC-kode: N 05 CH 01.

Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamin) er et endogent hormon, der dannes i epifysen, og som er strukturelt beslægtet med serotonin. Melatonin er med til at regulere døgnrytmen og tilpasningen til lys/mørke-cyklussen. Det er også forbundet med en sedativ og søvnfremkaldende virkning.

Serumkoncentrationen af endogen melatonin varierer i løbet af døgnet. Melatoninniveauet stiger i døgnets mørke timer, og serumkoncentrationen er højest mellem klokken 2 og 4 om natten (Srinivasan 2009; Tordjman 2017). Derefter falder serumniveauet af melatonin gradvist. Der udskilles kun en lille mængde melatonin i løbet af døgnets lyse timer.

Virkningsmekanisme

Melatonins virkning på MT1-, MT2- og MT3-receptorerne formodes at bidrage til de søvnfremkaldende egenskaber, eftersom disse receptorer (især MT1 og MT2) medvirker til reguleringen af døgnrytmen og søvnen.

Farmakodynamisk virkning

Melatonin har en hypnotisk/sedativ virkning og virker søvnfremkaldende. Indgivelse af melatonin før eller efter det natlige peak i melatoninudskillelsen kan henholdsvis fremme eller forsinke døgnrytmen for melatoninudskillelse. Administration af melatonin ved sengetid (mellem 22.00 og 24.00) på destinationen efter hurtige rejser på tværs af længdegrader (flyrejser) fremskynder re-synkronisering af døgnrytmen fra ’afgangstiden’ til ’destinationstiden’ og forbedrer det symptomkompleks, der kaldes for jetlag, og som skyldes en sådan de-synkronisering.

Klinisk virkning og sikkerhed

De typiske symptomer på jetlag er søvnforstyrrelser og træthed i dagtimerne og udmattelse, men milde kognitive forstyrrelser, irritabilitet og gastrointestinale forstyrrelser kan også forekomme.

Sværhedsgraden af jetlag stiger i takt med antal krydsede tidszoner og er typisk værst efter rejser i østgående retning. I otte ud af ti kliniske studier medførte indtagelse af melatonin tæt på den ønskede sengetid på destinationen (22.00 til 24.00) reduceret jetlag efter flyrejser på tværs af fem tidszoner eller mere. Fordelen er sandsynligvis større, jo flere tidszoner der krydses, og mindre ved flyrejser i vestgående retning. Daglige melatonindoser mellem 0,5 og 5 mg er stort set lige effektive, bortset fra at personen falder hurtigere i søvn og sover bedre efter 5 mg end 0,5 mg.

I kliniske studier reducerede melatonin de patientvurderede samlede symptomer på jetlag med ~44 % og reducerede varigheden af jetlag. I 2 studier med flyrejser over 12 tidszoner reducerede melatonin effektivt varigheden af jetlag med ~33 %. Hvis melatonin ikke tages på det korrekte tidspunkt, kan det medføre manglende eller uønsket virkning på re-synkroniseringen af døgnrytmen/jetlag. Derfor bør melatonin ikke tages før kl. 20.00 eller efter kl. 04.00 på destinationen

De bivirkninger, der blev indberettet i jetlag-studier med melatonindoser på 0,5 til 8 mg, var typisk milde og ofte svære at skelne fra symptomerne på jetlag. Der blev rapporteret om forbigående døsighed/sedation, hovedpine og svimmelhed/desorientering. Disse bivirkninger, plus kvalme, er de samme som dem, der typisk ses i forbindelse med kortvarig brug af melatonin i gennemgange af sikkerheden af melatonin hos mennesker.

Pædiatrisk population

Melatoninbehandling er blevet undersøgt i et 4-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie hos 105 børn i alderen 6-12 år med ADHD og kronisk indsovningsbesvær (van der Heijden KB et al. 2007). Deltagerne fik melatonin (3 mg ved legemsvægt < 40 kg [n = 44] eller 6 mg ved legemsvægt > 40 kg [n = 9] i form af tabletter med øjeblikkelig frigivelse eller placebo.

I henhold til de aktigrafiske middelestimater blev indsovningen fremskyndet med 26,9 ± 47,8 minutter med melatonin, hvorimod den blev forsinket med 10,5 ± 37,4 minutter med placebo (p < 0,0001). Indsovningen blev fremskyndet med > 30 minutter hos 48,8 % af de børn, der fik melatonin, i forhold til 12,8 % med placebo (p 0 0,001). Der var en stigning i den totale gennemsnitlige søvntid på 19,8 ± 61,9 minutter med melatonin og en reduktion på 13,6 ± 50,6 minutter med placebo (p = 0,01). Sammenlignet med placebo udviste melatoningruppen en reduktion i søvnlatensen (p = 0,001) og en stigning i søvneffektiviteten (p = 0,01). Den gennemsnitlige score for indsovningsbesvær i søvnloggen faldt med 1,2 ± 1,3 point (35,3 % ift. baseline) med melatonin og med 0,1 ± 0,8 point (4,3 % ift. baseline) med placebo (p < 0,0001).

Der var ingen signifikant indvirkning på adfærd, kognition og livskvalitet. Der var ingen seponeringer eller afbrydelser på grund af bivirkninger.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

De farmakokinetiske parametre nedenfor er baseret på dokumentation fra voksne.

Absorption

Oral melatonin absorberes næsten fuldstændigt hos voksne. Biotilgængeligheden er 10-35 % som følge af omfattende first-pass-metabolisme af melatonin. Den maksimale koncentration af oralt administreret melatonin indtræder efter 15-90 minutter (median Tmax = 52 minutter). Vurderet ud fra begrænsede data med høj interindividuel variabilitet kan indtagelse af mad øge eksponeringen og den maksimale plasmakoncentration af melatonin, men sandsynligvis ikke i klinisk relevant omfang.

Fordeling

Melatonin har en plasmaproteinbindingsgrad in vitro på cirka 60 %. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen er 1,2 og 1,8 l/kg (84 og 126 l hos en person, der vejer 70 kg) hos personer, der får intravenøse doser af melatonin på hhv. 10 mg og 0,5 μg/kg.

Biotransformation

Melatonin elimineres hovedsageligt via hydroxylering til 6-hydroxymelatonin i leveren, primært via CYP1A2 (og i mindre omfang via CYP1A1). En mindre betydelig mængde omdannes via O-demethylering til N-acetyl-5-hydroxytryptamin via CYP2C19. Melatoninmetabolitterne elimineres primært via urinen, ~ 90 % som sulfat- og glucuronidkonjugater af 6-hydroxymelatonin. Mindre end 1 % af melatonindosen udskilles uændret i urinen.

Elimination

Melatonin har en kort halveringstid (t½) på mellem 30 og 60 minutter. Hos børn er den gennemsnitlige halveringstid den samme som hos voksne eller en smule kortere.

Køn

Der er rapporteret om højere eksponering og maksimal plasmakoncentration hos kvinder i forhold til mænd, der har fået melatonin oralt, men der ses stor variabilitet i farmakokinetikken. Der er tilsyneladende ingen signifikante forskelle i halveringstiden for melatonin i plasma hos kvinder og mænd. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos kvinder.

Linearitet

Efter oral dosering af melatonin stiger maksimumkoncentrationen og eksponeringen proportionelt med dosis i intervallet 0,25 til 10 mg.

Særlige patientgrupper

*Nedsat nyrefunktion*

Indvirkningen af nedsat nyrefunktion på farmakokinetikken af melatonin er ikke blevet undersøgt. Publicerede data viser imidlertid øgede endogene melatoninniveauer hos patienter med kronisk nyresvigt (se pkt. 4.2).

*Nedsat leverfunktion*

Indvirkningen af nedsat leverfunktion på farmakokinetikken af melatonin er ikke blevet undersøgt. Publicerede data viser øgede endogene melatoninniveauer hos patienter med nedsat leverfunktion. Eftersom melatonin primært elimineres via levermetabolisme, er eksponeringen for melatonin formodentligt højere hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

*Ældre*

I et komparativt studie af niveauerne af serummelatonin med og uden administration af eksogen melatonin blev der fundet lavere koncentrationer hos moderat ældre voksne uden behandling, imens der blev observeret en tendens til højere koncentrationer sammenlignet med yngre voksne efter behandling. Den observerede forskel mellem aldersgrupperne var ikke statistisk signifikant. Der anbefales samme dosis melatonin hos ældre og yngre voksne.

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Aktuelle studier af sikkerhedsfarmakologi, generel toksicitet, genotoksicitet og karcinogenicitet viste ingen særlig risiko for mennesker.

I toksikologiske studier blev der kun set virkninger ved høje eksponeringer/eksponeringer, der var signifikant højere end kliniske eksponeringer. Disse virkninger vurderes derfor at være uden klinisk relevans.

I reproduktionstoksikologiske studier medførte oral administration af melatonin til drægtige hunrotter ingen virkninger på afkommet, hvad angik fosteroverlevelse, skeletale og viscerale anomalier eller fødselsvægt. Administration af melatonin hos mus tidligt i drægtighedsperioden medførte ingen åbenbar reproduktionstoksicitet.

Der er ingen sikkerhedsstudier hos unge dyr.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Glycerol (E422)

Sorbinsyre

Methylparahydroxybenzoat (E218)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand, renset

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

18 måneder.

Efter anbrud: 6 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

Opbevares i den originale flaske for at beskytte mod lys.

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

Flaske af ravfarvet glas med børnesikret hvid hætte af polypropylen/polyethylen med integreret sprøjteadapter (100 ml og 150 ml) eller børnesikret sort hætte af polyethylen med teflonforsegling (30 ml).

Pakningen med flasken indeholder også en oral sprøjte.

Sprøjten har en kapacitet på 5 ml og har målemærker for hver 0,2 ml.

Pakningsstørrelser: 30 ml, 100 ml, 150 ml.

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**

Unimedic Pharma AB

Box 6216

102 34 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

63526

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

2. december 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

27. november 2023