

 10. juli 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Mellozzan, tabletter**

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

31970

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mellozzan

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Alle styrker: Hvid til gullig, rund tablet uden delekærv.

0,5 mg: mærket ”0” på den ene side; tabletstørrelse 7,5 mm diameter

1 mg: mærket ”1” på den ene side; tabletstørrelse 9,5 mm diameter

2 mg: mærket ”2” på den ene side; tabletstørrelse 7,0 mm diameter

3 mg: mærket ”3” på den ene side; tabletstørrelse 8,0 mm diameter

4 mg: mærket ”4” på den ene side; tabletstørrelse 9,0 mm diameter

5 mg: mærket ”5” på den ene side; tabletstørrelse 10,0 mm diameter

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Mellozzan er indiceret til

* + - kortvarig behandling af jetlag hos voksne (se pkt. 5.1)
		- insomni hos børn og unge i alderen 6-17 år med attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), hvor søvnhygiejniske foranstaltninger har været utilstrækkelige

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Voksne med jetlag

Den anbefalede dosis er 0,5-5 mg i maksimalt 5 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 Mellozzan tabletter ikke tages før kl. 20:00 eller efter kl. 04:00 på destinationen

Alkohol kan forringe søvnen og potentielt forværre visse symptomer på jetlag (f.eks. hovedpine, morgentræthed, koncentrationsbesvær). Derfor anbefales det, at der ikke indtages alkohol, når der tages Mellozzan (se pkt. 4.5).

Der må maksimalt foretages 16 behandlingsperioder om året.

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 Mellozzan tabletter: 0,5-2 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 Mellozzan stadig er den mest relevante behandling. Under igangværende behandling, specielt hvis behandlingens effekt er usikker, bør der foretages seponeringsforsøg regelmæssigt, f.eks. en gang årligt.

Hvis søvnforstyrrelsen er startet under behandling med ADHD-medicin, skal der overvejes dosisjustering eller skift til anden medicin.

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. 4.4 og 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Melatonins farmakokinetiske egenskaber er ikke undersøgt hos patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion. Der bør udvises forsigtighed, når melatonin administreres til patienter med nedsat nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Begrænsede data indikerer, at plasmaclearance af melatonin reduceres betydeligt hos patienter med levercirrose. Mellozzan anbefales ikke til patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

*Børn under 6 år*

Mellozzan anbefales ikke til børn under 6 år med ADHD.

Administration

Oral anvendelse.

Tabletterne 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 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 Mellozzan tabletter.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for melatonin 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. Melatonintabletter skal anvendes med forsigtighed, hvis effekten af døsigheden kan indebære en risiko for patientsikkerheden.

Ældre

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

Immunologisk sygdom

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

Epilepsi

Det er blevet rapporteret, at melatonin øger, mindsker og ingen effekt har på anfaldsfrekvensen. På grund af usikkerheden om 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. Melatonintabletter 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.

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

Farmakokinetiske interaktioner

Melatonin omsættes hovedsageligt via 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 (også en CYP2C19-hæmmer) skal undgås. Der bør udvises forsigtighed, når melatonin anvendes samtidig med følgende CYP1A2 hæmmere: ciprofloxacin, norfloxacin og verapamil.

Kombineret hormonel prævention: Prævention, der indeholder ethinylestradiol og gestagen, kan hæmme CYP1A2 og lede til en 4-5 gange øgning af melatonin-koncentrationen. Det kan være nødvendigt at reducere melatonin-dosen.

Hormonel substitutionsbehandling: Det er rapporteret, at hormonel substitutionsbehandling hos kvinder i den postmenopausale alder har forsinket Tmax uden andre effekter på melatonin-koncentrationen eller melatonin-rytmen.

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

*CYP1A2-induktorer*

CYP1A2-induktorer kan nedsætte plasmakoncentrationen af melatonin.

Dosisjustering af melatonin kan være nødvendigt, hvis det tages samtidig med følgende CYP1A2 induktorer: carbamazepin, phenytoin, rifampicin og omeprazol samt 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.

*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 kalcium-antagonister.

*Warfarin*

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 beroligende egenskaber af benzodiazepin-relaterede hypnotika som f.eks. zolpidem. Samtidig behandling med melatonin bør undgås.

*NDAID'er*

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

*Betablokkere*

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af melatonin til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår påvirkningen af 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 Mellozzan ikke anvendes under graviditeten eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker prævention.

Amning

Data fra dyreforsøg indikerer maternel overførsel af melatonin til fostret via placenta eller i mælken (se pkt. 5.3). 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. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår effekten på fertilitet (se pkt. 5.3). 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 svimmelhed og skal derfor anvendes med forsigtighed, hvis det er sandsynligt, at virkningerne af døsighed kan være forbundet med en sikkerhedsrisiko.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Melatonin forårsager få bivirkninger og ingen alvorlige 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. Disse bivirkninger er dog også almindelige for patienter behandlet med placebo i kliniske studier, og der er generelt ingen signifikant forskel blandt patienter, der modtog aktiv behandling og placebo i disse studier.

Der er ikke rapporteret nogen meget almindelige bivirkninger.

Bivirkninger hos voksne er kategoriserede i henhold til MedDRA systemorganklasse og er anført inden for hver frekvensgruppe på følgende måde: meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100, <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000, 1/100); sjælden (≥1/10.000, ≤1/1.000), meget sjælden (<1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  |  | Herpes zoster |  |
| Blod og lymfesystem |  |  | Leukopeni, trombocytopeni |  |
| Immunsystemet |  |  |  | Overfølsomhedsreaktion |
| 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, psykomotorisk hyperaktivitet, svimmelhed | Synkope, hukommelsessvækkelse, opmærksomhedsforstyrrelse, drømmende sindstilstand, uro i benene, dårlig søvnkvalitet, paræstesi |  |
| Øjne |  |  | Nedsat synsskarphed, sløret syn, øget tåresekretion |  |
| Øre og labyrint |  |  | Positionsvertigo, |  |
| Hjerte |  |  | Angina pectoris, palpitationer |  |
| Vaskulære sygdomme |  | Hypertension | Hedeture |  |
| Mave-tarm-kanalen |  | Mavesmerter, øvre mavesmerter, 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 sygdom, gastritis |  |
| Lever og galdeveje |  | Hyperbilirubinæmi |  |  |
| Hud og subkutane væv |  | Dermatitis, natlige svedeture, pruritus, udslæt, generaliseret pruritus, tør hud | Eksem, erytem, hånddermatitis, psoriasis, generaliseret udslæt, kløende udslæt, neglelidelser | Angioødem, tungeødem |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Smerter i ekstremitet | Arthritis, muskelspasmer, nakkesmerter, nattekramper |  |
| Nyrer og urinveje |  | Glykosuri, proteinuri | Polyuri, hæmaturi, nykturi |  |
| Det reproduktive system og mammae |  | Menopausale symptomer | Priapisme, prostatitis | Galaktorré |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  | Asteni, brystsmerter | Træthed, smerter, tørst |  |
| Undersøgelser |  | Abnorm leverfunktionstest, vægtforøgelse | Forhøjet leverenzym, abnorme blodelektrolytter, abnorm laboratorietest |  |

Pædiatrisk population

En lav frekvens af generelt milde bivirkninger er blevet rapporteret i den pædiatriske population. Antallet af bivirkninger har ikke været signifikant forskelligt blandt 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 mistænkte bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

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

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

En dosis på 250 mg taget 4 gange dagligt i 25-30 dage er kun rapporteret at medføre døsighed/søvnighed. I flere rapporterede tilfælde af overdosering var let til moderat svær somnolens den hyppigst indberettede bivirkning.

Efter doser på 3,0-6,6 gram i en periode på 15-36 dage har 6 ud af 11 patienter rapporteret somnolens i dagtimerne, og 4 ud af 11 patienter har rapporteret mavekramper, diarre og migrænehovedpiner.

Clearance af det aktive stof er forventet inden for 12 timer efter indtagelse. En læge skal vurdere, om konventionelle overdoseringsforanstaltninger skal tages. Ingen særlig behandling er påkrævet.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Melatonin er et hormon, der produceres i pinealkirtlen og strukturelt er relateret til serotonin. Melatoninsekretionen øges kort tid efter mørkets frembrud, når sit maksimum mellem kl. 02:00 og 04:00 om natten og falder i løbet af sidste halvdel af natten. Melatonin er involveret i kontrol af døgnrytmen og tilvænning til lys/mørke-cyklussen. Melatonin er også forbundet med en sedativ og søvnfremmende virkning.

Virkningsmekanisme

Melatonins aktivitet på MT1-, MT2- og MT3-receptorerne menes at bidrage til dens søvnfremmende egenskaber, da disse receptorer (især 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 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 (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

Typiske symptomer på jetlag er søvnforstyrrelser og træthed og udmattelse 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 er rejst mod øst. I otte ud af ti kliniske forsøg blev det konstateret, at melatonin, der blev taget tæt på sengetid (kl. 22 til midnat) på destinationen, 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 med ~44 % og forkorter varigheden af jetlag. I 2 studier af flyrejser over 12 tidszoner reducerede melatonin effektivt varigheden af jetlag med ~33 %. På grund af muligheden for forkert timet indtagelse af melatonin, således at det ikke har nogen effekt, eller så det giver en bivirkning, ved resynkronisering af døgnrytmen/jetlag, bør melatonin ikke tages før kl. 20:00 eller efter kl. 04:00 på destinationen.

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. 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 på >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 = 0,001). 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).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed af melatonin er i to studier blevet estimeret til gennemsnitligt at være 13 % af dosis administreret via opløsning og 14-16 % af dosis administreret som tablet. Den maksimale koncentration af oralt administreret melatonin indtræder efter 15-90 minutter (median for Tmax = 52 min).

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

Data om virkningen af indtagelse af mad på eller omkring tidspunktet for indtagelsen af melatonin på dets farmakokinetik er begrænsede, men tyder på, at samtidig indtagelse af mad kan øge absorptionen næsten 2 gange. Mad synes at have en begrænset virkning på tmax for melatonin med øjeblikkelig frigivelse. Dette forventes ikke at påvirke virkningen eller sikkerheden af Mellozzan, men det anbefales, at der ikke indtages mad ca. 2 timer før og 2 timer efter indtagelse af melatonin (se pkt. 4.2).

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.

Biotransformation

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

Eliminering og akkumulering

Plasmaeliminationens halveringstid (T½) er ~45 minutter (normalområde ~30-60 minutter) for raske voksne. Den gennemsnitlige halveringstid er sammenlignelig 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.

Specielle patientgrupper

*Ældre mennesker*

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

*Nedsat leverfunktion*

Begrænsede data tyder på, at den endogene koncentration af melatonin i blodet i dagtimerne er markant forhøjet hos patienter med levercirrose, sandsynligvis på grund af reduceret clearance (metabolisme) af melatonin. Serum t½ for 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*

Melatonins farmakokinetiske egenskaber er ikke undersøgt hos patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra studier af toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Data vedrørende reproduktionstoksicitet er begrænsede. Et studie i drægtige rotter viste ingen direkte eller indirekte skadelige virkninger, når det kom til graviditet, fosteroverlevelse og fosterudvikling.

Data fra dyrestudier indikerer, at melatonin overføres til fostret via moderkagen og brystmælk.

Der er ikke foretaget sikkerhedsstudier på unge dyr.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mikrokrystallinsk cellulose

Pregelatineret stivelse

Kolloid vandfri silica

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

0,5 mg og 1 mg: 24 måneder

2 mg, 3 mg, 4 mg og 5 mg: 36 måneder

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

HDPE-beholder med polyethylen-låg.

Pakningsstørrelser:

0,5 mg og 1 mg: Pakninger indeholdende 100 tabletter.

2 mg, 3 mg, 4 mg og 5 mg: Pakninger indeholdende 26, 30 eller 100 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**

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37

58638 Iserlohn

Tyskland

**Repræsentant**

MEDICE Nordic Denmark ApS

Storgade 30B, 1. tv.

4180 Sorø

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

0,5 mg: 64058

1 mg: 64059

2 mg: 64060

3 mg: 64061

4 mg: 64062

5 mg: 64063

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. august 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 10. juli 2024