1. LEGEMIDLETS NAVN

Melatonin AGB 1 mg tabletter
Melatonin AGB 2 mg tabletter
Melatonin AGB 3 mg tabletter
Melatonin AGB 4 mg tabletter
Melatonin AGB 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 tablett inneholder 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg eller 5 mg melatonin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.
Alle styrker: Hvite, runde, bikonvekse tabletter med diameter på 9,5 mm.
Melatonin AGB 1 mg er merket med 1.
Melatonin AGB 2 mg er merket med 2.
Melatonin AGB 3 mg er merket med 3.
Melatonin AGB 4 mg er merket med 4.
Melatonin AGB 5 mg er merket med 5.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Melatonin AGB er indisert til:

– kortvarig behandling av jetlag hos voksne (se pkt. 5.1).

– insomni hos barn og ungdom i alderen 6-17 år med ADHD, der søvnhygieniske tiltak ikke har vært tilstrekkelige.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne med jetlag
Den anbefalte dosen er 1-5 mg i maksimalt 5 dager.

Dosen skal tas ved tidspunktet for sengetid på bestemmelsesstedet for reiser gjennom fem tidssoner eller mer, særlig ved reiser østover.

Melatonin ABG skal ikke tas før kl. 20.00 eller etter kl. 04.00 på bestemmelsesstedet ved resynkronisering etter jetlag. Det er fordi inntak av Melatonin på feil tidspunkt vil potensielt ikke gi noen effekt, eller kan medføre bivirkninger.

Alkohol kan svekke søvnen og potensielt forverre visse symptomer på jetlag (f.eks. hodepine, fatigue om morgenen, nedsatt konsentrasjon), og derfor anbefales det at pasienter ikke inntar alkohol mens de bruker Melatonin AGB tabletter.

Det kan være maksimalt 16 behandlingssykluser per år.

Insomni hos barn og ungdom med ADHD
Behandling bør startes av lege som har erfaring med ADHD og/eller medikamentell behandling av søvnproblemer hos pediatriske pasienter.

Anbefalt startdose med Melatonin AGB: 1-2 mg 30-60 minutter før sengetid.

Dosen med melatonin kan økes med 1 mg hver uke inntil effekt oppnås og opptil maksimalt 5 mg daglig, uavhengig av alder. Laveste effektive dose skal etterstrebes.

Begrensede data er tilgjengelig for opptil 3 år med behandling. Etter minst 3 måneder med behandling skal legen evaluere behandlingseffekten og vurdere å stoppe behandlingen dersom ingen klinisk relevant behandlingseffekt er sett. Pasienten bør overvåkes regelmessig (minst hver 6. måned) for å undersøke om Melatonin AGB fremdeles er den mest hensiktsmessige behandlingen. Under pågående behandling, særlig hvis behandlingseffekten er usikker, bør det regelmessig forsøkes å seponere behandlingen, f.eks. en gang i året.

Hvis søvnforstyrrelsene har startet under behandling med legemidler mot ADHD, skal dosejustering eller bytte til et annet legemiddel vurderes.

Spesielle populasjoner

Eldre
Det er ikke gitt noen spesifikke doseringsanbefalinger for eldre pasienter ettersom farmakokinetikken til melatonin (øyeblikkelig frisetting) generelt kan sammenlignes hos unge voksne og eldre (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon
Effekten av nedsatt nyrefunksjon ved alle stadier på farmakokinetikken til melatonin har ikke blitt undersøkt. Forsiktighet skal utvises når melatonin administreres til pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon
Begrensede data tyder på at plasmaclearance av melatonin er betydelig redusert hos pasienter med levercirrhose. Melatonin AGB tabletter anbefales derfor ikke til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Barn under 6 år
Melatonin AGB tabletter er ikke anbefalt for barn under 6 år med ADHD.

Administrasjonsmåte
Oral bruk.
Tabletten kan knuses og blandes med vann rett før administrering.

Mat kan medvirke til økt melatoninkonsentrasjon i plasma (se pkt. 5.2). Inntak av melatonin sammen med karbohydratrike måltider kan svekke blodglukosekontrollen i flere timer (se pkt. 4.4). Det anbefales at mat ikke inntas 2 timer før og 2 timer etter inntak av Melatonin AGB tabletter.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Melatonin kan forårsake døsighet. Legemidlet bør brukes med forsiktighet hvis det er sannsynlig at effekten av døsighet vil være forbundet med risiko for pasientens sikkerhet.

Eldre
Eksponeringsnivåene for melatonin etter oral administrering er sammenlignbare hos unge- og godt voksne. Det er ukjent om betydelig eldre pasienter er spesielt sensitive for eksogen melatonin. Forsiktighet bør derfor utvises ved behandling av pasienter i denne aldersgruppen og individuell dosering er anbefalt.

Immunologiske sykdommer
I enkelte tilfeller har det blitt rapportert om forverring av autoimmun sykdom hos pasienter som tar melatonin. Det foreligger ingen data om bruk av melatonin hos pasienter med autoimmune sykdommer. Melatonintabletter anbefales ikke til pasienter med autoimmune sykdommer.

Epilepsi
Det har vært rapportert at melatonin kan øke, redusere og ha ingen effekt på anfallshyppighet. På grunn av usikkerheten vedrørende effekten av melatonin på epileptiske anfall, bør det utvises noe forsiktighet ved bruk hos pasienter med epilepsi.

Diabetes
Begrensede data tyder på at melatonin som tas i forbindelse med inntak av karbohydratrike måltider kan svekke blodglukosekontrollen i flere timer. Melatonintabletter skal administreres minst 2 timer før og minst 2 timer etter et måltid. For personer med betydelig nedsatt glukosetoleranse eller diabetes bør det ideelt sett gå minst 3 timer etter et måltid før administrering.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner
Melatonin metaboliseres hovedsakelig av CYP1A-enzymer. Interaksjoner mellom melatonin og andre virkestoffer som påvirker CYP1A-enzymer er derfor mulig.

CYP1A2-hemmere
CYP1A2-hemmere kan øke plasmakonsentrasjoner av melatonin betraktelig. Samtidig behandling med melatonin og CYP1A2-hemmeren fluvoksamin (også en CYP2C19-hemmer) bør unngås. Forsiktighet bør utvises når melatonin brukes sammen med følgende CYP1A2-hemmere: ciprofloksacin, norfloksacin og verapamil.

Kombinerte hormonelle prevensjonsmidler: Prevensjonsmidler som inneholder etinyløstradiol og gestagen kan hemme CYP1A2 og føre til en 4-5-gangers økning av konsentrasjonen av melatonin. Det kan være nødvendig å redusere dosen med melatonin.

Hormonell substitusjonsbehandling: Hos postmenopausale kvinner har det vært rapportert at hormonell substitusjonsbehandling forsinker T_{maks} for melatonin uten andre effekter på melatoninkonsentrasjonen eller melatoninrytmen.

Gjennom interaksjon med moderat uttalte hemmere av CYP1A2 vil økninger i plasmakonsentrasjonen av melatonin være forventet. Det bør derfor utvises forsiktighet hos pasienter som tar 5- eller 8-metoksypsoralen (5 eller 8 MOP), cimetidin eller koffein.

Det bør utvises forsiktighet hos pasienter som tar cimetidin, siden dette legemidlet øker melatoninnivået i plasma ved å hemme dets metabolisme via CYP1A.

CYP1A2-induktorer
CYP1A2-induktorer kan redusere plasmakonsentrasjoner av melatonin.

Dosejustering av melatonin kan være nødvendig ved samtidig behandling med følgende CYP1A2-induktorer: karbamazepin, fenytoin, rifampicin, omeprazol og sigarettrøyking (halvert eksponering sammenlignet med eksponering etter 7 dagers avhold fra røyking).

Farmakodynamiske interaksjoner
Adrenerge agonister/antagonister, opioidagonister/-antagonister, antidepressiva, prostaglandinhemmere, tryptofan og alkohol påvirker den endogene sekresjonen av melatonin i epifysen, men påvirker ikke metabolismen av melatonin. Det er ikke kjent om disse interaksjonene er av klinisk betydning.

Alkohol
Alkohol bør ikke brukes samtidig med melatonin, ettersom det kan redusere effekten av melatonin på søvn.

Nifedipin
Melatonin kan redusere den hypotensive effekten av nifedipin. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av melatonin og justering av dosen med nifedipin kan være nødvendig. Det er ikke kjent om dette er en klasseeffekt, og derfor skal forsiktighet utvises ved kombinasjon av melatonin og andre kalsiumantagonister.

Warfarin
Det har blitt rapportert om pasienttilfeller der samtidig bruk av melatonin og vitamin K-antagonister som warfarin har ført til enten økte eller reduserte nivåer av protrombin. En studie har også vist reduserte nivåer av faktor VIII:C og fibrinogen. Kombinasjonen av warfarin og andre vitamin K-antagonister med melatonin kan kreve dosejustering av antikoagulantia og bør unngås.

Benzodiazepinlignende hypnotika
Melatonin kan forsterke de sedative egenskapene til benzodiazepinlignende hypnotika, som f.eks. zolpidem. Samtidig behandling med melatonin bør unngås.

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs)
Hemmere av prostaglandinsyntesen (NSAIDs), som acetylsalisylsyre og ibuprofen, kan undertrykke endogene nivåer av melatonin hvis de tas på kvelden. Dersom det er mulig bør administrering av NSAIDs unngås på kvelden.

Betablokkere
Betablokkere kan undertrykke endogent melatonin og bør derfor administreres på morgenen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det er ingen data på bruk av melatonin hos gravide kvinner. Dyrestudier er ufullstendige vedrørende effektene på graviditet, embryo- og fosterutvikling, fødsel og postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Eksogent melatonin krysser lett placenta hos mennesker. På bakgrunn av mangelen på kliniske data, er ikke behandling med Melatonin AGB anbefalt under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming
Data fra dyrestudier antyder at melatonin overføres fra mordyret til fosteret via placenta eller melk. Endogent melatonin har også blitt påvist i morsmelk fra ammende kvinner, og det er derfor sannsynlig av eksogent melatonin også skilles ut i morsmelk hos mennesker. Melatonin er derfor ikke anbefalt til kvinner som ammer.

Fertilitet
Det foreligger ingen tilstrekkelige data på effekten av melatonin på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier er ufullstendige vedrørende effekter på fertilitet. Høye doser melatonin og bruk i lengre perioder enn indisert kan svekke fertiliteten hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Melatonin har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Melatonin kan forårsake døsighet og bør derfor brukes med forsiktighet hvis det er sannsynlig at døsighet utgjør en sikkerhetsrisiko.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen
Melatonin forårsaker få, og ingen alvorlige, bivirkninger ved korttidsbehandling på opptil 3 måneder. Langtidseffekter er lite undersøkt. Rapporterte bivirkninger ved bruk av melatonin er hovedsakelig hodepine, kvalme og fatigue hos både voksne og barn. Disse bivirkningene er imidlertid også vanlige for pasienter gitt placebobehandling i de presentere kliniske studiene. Det er ingen signifikant forskjell mellom pasienter som fikk aktiv behandling og placebo i disse studiene.

Ingen vanlige eller svært vanlige bivirkninger er rapportert.

Bivirkninger hos voksne er listet opp i henhold til MedDRA organklassesystem og er presentert innen følgende frekvenskategorier: Svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	**Svært vanlige**	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**	**Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)**
Infeksiøse og parasittære sykdommer				Herpes zoster	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Leukopeni, trombocytopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet					Overfølsomhets-reaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				Hypertriglyseridemi, hypokalsemi, hyponatremi	Hyperglykemi
Psykiatriske lidelser			Irritabilitet, nervøsitet, rastløshet, insomni, unormale drømmer, mareritt, angst	Endret stemningsleie, aggresjon, agitasjon, gråting, symptomer på stress, desorientering, tidlig oppvåkning om morgenen, økt libido, nedstemthet, depresjon	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, somnolens	Migrene, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, svimmelhet	Synkope, svekket hukommelse, oppmerksomhets-forstyrrelser, drømmetilstand, rastløse ben (restless legs syndrom), dårlig søvnkvalitet,	

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
				parestesi	
Øyesykdommer				Nedsatt synsskarphet, tåkesyn, økt tåreproduksjon	
Sykdommer i øre og labyrint				Posisjonsvertigo, vertigo	
Hjertesykdommer				Angina pectoris, palpitasjoner	
Karsykdommer			Hypertensjon	Hetetokter	
Gastrointestinale sykdommer			Abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, dyspepsi, sår i munnen, munntørrhet, kvalme	Gastroøsofageal reflukssykdom, gastrointestinal sykdom, blemmer på slimhinnen i munnen, sår på tungen, urolig mage, oppkast, unormale tarmlyder, flatulens, overproduksjon av spytt, halitose, abdominalt ubehag, magebesvær, gastritt	
Sykdommer i lever og galleveier			Hyperbilirubinemi		
Hud- og underhuds-sykdommer			Dermatitt, nattesvette, pruritus, utslett, generalisert pruritus, tørr hud	Eksem, erytem, håndermatitt, psoriasis, generalisert utslett, kløende utslett, neglsykdom	Angioødem, ødem i munnen, tungeødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Smerter i ekstremiteter	Artritt, muskelspasmer, nakkesmerter, kramper om natten	
Sykdommer i nyre og urinveier			Glykosuri, proteinuri	Polyuri, hematuri, nokturi	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Menopausale symptomer	Priapisme, prostatitt	Galaktoré
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet			Asteni, brystsmerter	Fatigue, smerter, tørste	
Undersøkelser			Unormale leverfunksjons-tester, vektøkning	Forhøyde leverenzymer, unormale nivåer av elektrolytter i blodet, unormale laboratorietester	

Pediatrisk populasjon
I den pediatriske populasjonen er det rapportert generelt milde bivirkninger med lav hyppighet. Det er ingen signifikant forskjell i antallet bivirkninger hos barn som har fått placebo sammenlignet med melatonin. De vanligste bivirkningene var hodepine, hyperaktivitet, svimmelhet og abdominalsmerter. Ingen alvorlige bivirkninger er sett.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Døsighet, hodepine, svimmelhet og kvalme er de hyppigst rapporterte tegnene og symptomene på overdosering med oral melatonin.

Daglige doser på 20-50 mg, i tillegg til 300 mg, i opptil 2 år er rapportert i litteraturen, uten noen klinisk signifikante bivirkninger.

En dose på 250 mg tatt 4 ganger daglig i en periode på 25-30 dager har kun blitt rapportert å forårsake døsighet/søvnighet. I tillegg var mild til moderat alvorlig somnolens den vanligst rapporterte bivirkningen etter flere tilfeller av meldt overdosering.

Etter doser på 3,0-6,6 gram i 15-36 dager, rapporterte 6 av 11 pasienter om somnolens på dagtid og 4 av 11 pasienter rapporterte om magekramper, diaré eller migrenehodepine.

Clearance av virkestoffet forventes innen 12 timer etter inntak. Lege bør vurdere om konvensjonelle tiltak ved overdosering skal iverksettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypnotika og sedativa, melatoninreseptoragonister, ATC-kode: N05C H01

Melatonin er et hormon som produseres i epifysen. Det er strukturelt beslektet med serotonin. Melatoninseksresjonen øker kort tid etter at det blir mørkt, med maksimal sekresjon mellom kl. 02.00 og 04.00, før den synker i løpet av siste halvdel av natten. Melatonin er involvert i kontrollen av døgnrytmen og tilpasning til lys-mørke-syklusen. Melatonin er også forbundet med en sedativ effekt og økt tilbøyelighet for søvn.

Virkningsmekanisme
Det antas at aktiviteten til melatonin på MT_1- og MT_2-reseptorene bidrar til melatonins effekt på søvn, siden disse reseptorene er involvert i reguleringen av døgnrytme og søvn.

Farmakodynamiske effekter
Melatonin har en hypnotisk/sedativ effekt og øker tilbøyeligheten til søvn. Melatonin som administreres tidligere eller senere enn det nattlige toppnivået i melatoninsekresjon kan henholdsvis fremskynde eller forsinke det døgnrytmiske mønsteret for melatoninsekresjonen. Administrering av melatonin ved sengetid (mellom kl. 22.00 og 24.00) på bestemmelsesstedet etter en hurtig reise på tvers av lengdegradene (flyreise) fremskynder resynkroniseringen av døgnrytmen fra «avgangstid» til «destinasjonstid», og bedrer de samlede symptomene som betegnes som jetlag, som er en konsekvens av en slik desynkronisering.

Klinisk effekt og sikkerhet
Typiske symptomer på jetlag er søvnforstyrrelser, tretthet og utmattethet på dagtid, selv om lett kognitiv svekkelse, irritabilitet og gastrointestinale forstyrrelser også kan forekomme.

Jetlag er verre jo flere tidssoner som krysses og er vanligvis verre etter reiser østover. Åtte av ti kliniske studier fant at melatonin administrert ved sengetid på bestemmelsesstedet (kl. 22.00 til kl. 24.00) reduserte jetlag ved flyvninger over 5 eller flere tidssoner. Effekten er trolig mer uttalt jo flere tidssoner som krysses, og mindre uttalt ved reiser vestover. Daglig dose av melatonin på mellom 0,5 og 5 mg viser sammenlignbar effekt, med unntak av at personer sovner raskere og sover bedre etter 5 mg enn etter 0,5 mg.

Kliniske studier har funnet at melatonin reduserer pasientvurderte generelle symptomer på jetlag med ca. 44 % og korter ned varigheten av jetlag. I to studier av flyreiser over tolv tidssoner ga melatonin en effektiv reduksjon av varigheten på jetlag med ca. 33 %. Ved resynkronisering av døgnrytmen / jetlag skal Melatonin ABG ikke tas før kl. 20.00 eller etter kl. 04.00 på bestemmelsesstedet, ettersom inntak av melatonin på feil tidspunkt potensielt ikke vil gi noen effekt, eller kan medføre bivirkninger.

Bivirkninger som er rapportert i studier på jetlag som involverte melatonindoser på 0,5 – 8 mg, var vanligvis milde og ofte vanskelig å skille fra symptomer på jetlag. Det ble rapportert om forbigående døsighet/sedasjon, hodepine og svimmelhet/desorientering. De samme bivirkningene, i tillegg til kvalme, er de som vanligvis er assosiert med kortvarig bruk av melatonin i sikkerhetsvurderinger av melatonin hos mennesker.

Pediatrisk populasjon
Melatoninbehandling har blitt studert i en 4-ukers randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert studie utført hos 105 barn i alderen 6-12 år, med ADHD og kroniske innsovningsvansker (van der Heijden KB et al. 2007). Deltakerne fikk administrert melatonin (3 mg når kroppsvekt var < 40 kg [n = 44], eller 6 mg når kroppsvekt var > 40 kg [n = 9]) som tabletter med rask frisetting, eller placebo.

Gjennomsnittlig aktigrafisk estimat for tid til innsovning ble redusert med 26,9 ± 47,8 minutter med melatonin, sammenlignet med en forsinkelse på 10,5 ± 37,4 minutter med placebo ($p < 0,0001$). Av barna var det 48,8 % som falt i søvn > 30 minutter raskere med melatonin sammenlignet med 12,8 % med placebo ($p = 0,001$). Det var en økning på gjennomsnittlig total søvntid på 19,8 ± 61,9 minutter med melatonin sammenlignet med en reduksjon på 13,6 ± 50,6 minutter med placebo ($p = 0,001$). Sammenlignet med placebo, viste melatoningruppen en reduksjon i søvnlatens ($p = 0,001$) og en økning i søvneffektivitet ($p = 0,01$). Gjennomsnittlig score for punktet innsovningsvansker i søvnloggen ble redusert med 1,2 ± 1,3 poeng (35,3 % av baseline) for melatonin, sammenlignet med 0,1 ± 0,8 poeng (4,3 % av baseline) for placebo ($p < 0,0001$).

Det var ingen signifikant effekt på adferd, kognisjon eller livskvalitet.
Det var ingen seponering eller tilbaketrekning fra studien forårsaket av bivirkninger.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Absolutte biotilgjengelighet av melatonin har blitt estimert i to studier til å være gjennomsnittlig 13 % av dosen dersom den ble gitt som en oppløsning, og 14-16 % av dosen dersom den ble gitt som en tablett. Maksimal konsentrasjon for oralt administrert melatonin forekommer etter 15-90 minutter (median T_{maks} = 52 minutter).

Maksimal konsentrasjon og eksponering for melatonin etter oral dosering med tabletter øker proporsjonalt ved doser fra 0,25 mg opptil 10 mg.

Det foreligger begrensede data om effekten av matinntak, på eller rundt tidspunktet for inntak av melatonin, på farmakokinetikken til melatonin. Dataene antyder imidlertid at samtidig matinntak kan øke absorpsjonen med nesten det dobbelte. Mat ser ut til å ha en begrenset effekt på T_{maks} for

melatonin med øyeblikkelig frisetting. Dette forventes ikke å påvirke effekten eller sikkerheten til Melatonin AGB, men det anbefales at mat ikke inntas ca. 2 timer før og 2 timer etter inntak av melatonin.

Distribusjon
Melatonin har en plasmaproteinbinding *in vitro* på omtrent 60 %. Distribusjonsvolumet under den terminale eliminasjonsfasen er proporsjonal med kroppsvekt og i gjennomsnitt litt over 1 l/kg.

Biotransformasjon
Melatonin elimineres hovedsakelig ved hydroksylering til 6-hydroksymelatonin i leveren, primært mediert av CYP1A2 (i mindre grad av CYP1A1). Kvantitativt mindre viktig CYP2C19-mediert O-demetylering til N-acetyl-5-hydroksytryptamin forekommer. Metabolitter av melatonin utskilles hovedsakelig i urinen, ca. 90 % som sulfat- og glukuronidkonjugater av 6-hydroksymelatonin. Mindre enn 1 % av en melatonindose utskilles uendret i urinen.

Eliminasjon og akkumulering
Halveringstiden for eliminasjon fra plasma er 45 minutter (normal variasjonsbredde er ca. 30-60 minutter) hos friske voksne. Gjennomsnittlig halveringstid er sammenlignbar eller litt kortere hos barn sammenlignet med voksne. Dosering én gang daglig kombinert med den korte halveringstiden betyr minimal akkumulering av melatonin under vanlig behandling.

Spesielle populasjoner

Eldre
I en sammenligningsstudie av melatonin i serum med og uten eksogen tilførsel, ble det funnet lavere konsentrasjoner hos moderat eldre voksne uten behandling, mens en tendens til høyere konsentrasjoner ble observert etter behandling sammenlignet med friske yngre voksne. Denne forskjellen under behandlingen var ikke statistisk signifikant, og samme dose kan derfor anbefales moderat eldre og yngre voksne.

Nedsatt leverfunksjon
Det er begrensede data som tyder på at endogen melatoninkonsentrasjon i blodet på dagtid er betydelig forhøyet hos pasienter med levercirrhose, sannsynligvis på grunn av redusert clearance (metabolisme) av melatonin. Halveringstiden i serum for eksogent melatonin hos levercirrhosepasienter var dobbelt så lang sammenligent med kontrollene i en liten studie. Leveren er det primære organet for metabolisme av melatonin, og derfor kan nedsatt leverfunksjon forventes å føre til økt eksponering for eksogent melatonin

Nedsatt nyrefunksjon
Se pkt. 4.2 Spesielle populasjoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på begrensede studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og reproduksjonstoksisitet.

En studie på drektige rotter viste ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på drektighet, føtal overlevelse eller fosterutvikling.

Data fra dyrestudier antyder at melatonin overføres til melk og til fosteret gjennom placenta.

Det foreligger ingen studier på sikkerhet hos ungdyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Cellulose, mikrokrystallinsk
Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

24 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-beholder med polyetylenlokk, anbruddssikker, som inneholder 30 eller 100 tabletter.

HDPE-beholder med polypropylenlokk, anbruddssikker, barnesikret, som inneholder 30 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AGB-Pharma AB
Scheeletorget 1, Medicon Village
223 81 Lund
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

1 mg: 20-13318
2 mg: 20-13319
3 mg: 20-13320
4 mg: 20-13321
5 mg: 20-13322

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 1. juli 2020

10. OPPDATERINGSDATO

18.01.2022