

1. LEGEMIDLETS NAVN

Melatonin Orifarm 2 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2 mg melatonin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 15 mg maltodekstrin (som inneholder glukose).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvit/off-white til beige, bikonveks, rund filmdrasjert tablett med delestrek på den ene siden og "2" på den andre siden. Diameter: 8 mm.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Melatonin Orifarm 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

Standarddosen er 2 mg (1 tablett) daglig i maksimalt 5 dager. Dosen kan økes til 4 mg (2 tabletter som tas sammen) eller opptil 6 mg (3 tabletter som tas sammen) hvis standarddosen ikke gir adekvat lindring av symptomene. Dosen som gir adekvat lindring av symptomene, skal tas i kortest mulig periode.

Den første dosen skal tas til vanlig sengetid etter ankomst til bestemmelsesstedet.

Ettersom inntak av melatonin på feil tidspunkt potensielt ikke har noen effekt, eller kan fremkalle bivirkninger, skal Melatonin Orifarm ikke tas før kl. 20.00 eller etter kl. 04.00 på bestemmelsesstedet ved resynkronisering etter jetlag.

Melatonin Orifarm kan tas i maksimalt 16 behandlingsperioder 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 Orifarm: 1-2 mg ($\frac{1}{2}$ -1 tablett) 30-60 minutter før sengetid.

Dosen med melatonin kan økes med 1 mg ($\frac{1}{2}$ tablett) hver uke inntil effekt oppnås og opptil maksimalt 6 mg (3 tabletter) 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 Orifarm 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

Ettersom farmakokinetikken til melatonin (øyeblikkelig frisetting) hos unge voksne generelt kan sammenlignes med eldre, er det ikke gitt noen spesifikke doseringsanbefalinger for eldre (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger kun begrenset erfaring ved bruk av melatonin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det må utvises forsiktighet hvis melatonin brukes av pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Melatonin Orifarm anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ingen erfaring med bruk av melatonin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Begrensede data tyder på at plasmaclearance av melatonin er betydelig redusert hos pasienter med levercirrhose. Melatonin Orifarm anbefales ikke til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Melatonin Orifarm er ikke anbefalt for barn under 6 år med ADHD.

Administrasjonsmåte

Til 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 Orifarm.

Alkohol skal ikke inntas samtidig med bruk av Melatonin Orifarm (se pkt. 4.5).

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

Melatonin kan øke anfallsfrekvensen hos pasienter som opplever anfall (f.eks. pasienter med epilepsi). Pasienter som lider av anfall, må informeres om denne risikoen før de bruker Melatonin Orifarm. Melatonin kan fremme eller øke forekomsten av anfall hos barn og ungdom med multiple nevrologiske defekter.

I enkelte tilfeller ble det rapportert om forverring av en autoimmun sykdom hos pasienter som tar melatonin. Det foreligger ingen data om bruk av melatonin hos pasienter med autoimmune sykdommer. Melatonin Orifarm anbefales ikke til pasienter med autoimmune sykdommer.

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

Det finnes bare begrensede data om sikkerhet og effektivitet av melatonin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller nedsatt leverfunksjon. Melatonin Orifarm anbefales ikke til bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Melatonin Orifarm inneholder maltodekstrin

Pasienter med sjelden glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

- Melatonin metaboliseres hovedsakelig av cytokrom P450 CYP1A-enzymet i lever, først og fremst CYP1A2. Det er derfor mulig at det oppstår interaksjoner mellom melatonin og andre virkestoffer som en konsekvens av deres effekt på CYP1A-enzymene.
- Det bør utvises forsiktighet hos pasienter som behandles med fluvoksamin, siden dette midlet øker nivået av melatonin (17 ganger høyere AUC og 12 ganger høyere serum C_{max}) ved å hemme dets metabolisme via CYP1A2 og CYP2C19. Denne kombinasjonen bør unngås.
- Det bør utvises forsiktighet hos pasienter som tar 5- eller 8-metoksypsoralen (5- eller 8-MOP), ettersom dette midlet øker melatoninnivået ved å hemme dets metabolisme.
- Det bør utvises forsiktighet hos pasienter som får østrogenbehandling (f.eks. i form av prevensjonsmidler eller hormonerstatningsbehandling), siden østrogener øker melatoninnivået ved å hemme dets metabolisme, først og fremst via hemming av CYP1A2.
- CYP1A2-hemmere (som cimetidin og kinoloner) kan øke systemiske melatoninnivåer.
- CYP1A2-induktorer (som karbamazepin og rifampicin) kan redusere melatoninnivået i plasma.
- Sigarettøyking kan redusere melatoninnivået på grunn av induksjon av CYP1A2.

Farmakodynamiske interaksjoner

- Melatonin kan øke den beroligende effekten av benzodiazepiner (f.eks. midazolam, temazepam) og benzodiazepinlignende hypnotika (f.eks. zaleplon, zolpidem, zopiklon). I en studie av jetlagbehandling førte kombinasjonen av melatonin og zolpidem til høyere forekomst av morgensøvnnighet, kvalme og forvirring samt redusert aktivitet i løpet av den første timen etter at deltakerne sto opp, sammenlignet med kun bruk av zolpidem.
- Alkohol kan svekke søvnen og potensielt forverre visse symptomer på jetlag (f.eks. hodepine, morgentretthet, nedsatt konsentrasjon). Det anbefales at det ikke konsumeres alkohol ved bruk av Melatonin Orifarm.
- Melatonin kan påvirke warfarins antikoagulerende aktivitet.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av melatonin hos gravide kvinner. Eksogent melatonin krysser lett morkaken hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelige dyrestudier med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Melatonin Orifarm er ikke anbefalt under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av melatonin/metabolitter i morsmelk hos mennesker. Endogent melatonin skilles ut i morsmelk.

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av melatonin/metabolitter i melk (se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte, spedbarn og barn som ammes kan ikke utelukkes. Melatonin Orifarm skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Høye doser melatonin og bruk over lengre perioder, kan svekke fertiliteten hos mennesker.

Det foreligger ikke tilstrekkelige dyrestudier med hensyn til effekter på fertilitet (se pkt. 5.3). Melatonin Orifarm anbefales ikke hos kvinner og menn som planlegger en graviditet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Melatonin Orifarm har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Melatonin kan forårsake døsighet og kan redusere årvåkenheten i flere timer. Inntak av Melatonin Orifarm før bilkjøring eller bruk av maskiner anbefales derfor ikke.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag 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 presenterte kliniske studiene. Det er ingen signifikant forskjell mellom pasienter som fikk aktiv behandling og placebo i disse studiene.

Bivirkningstabell

Følgende generelle bivirkninger av melatonin er rapportert i kliniske studier eller spontane kasusrapporter. Innenfor hver frekvensgruppering presenteres bivirkningene sortert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkninger er listet opp i henhold til MedDRA organklasser og er presentert innen følgende frekvenskategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Ingen svært vanlige bivirkninger er rapportert.

Infeksiøse og parasittære sykdommer Sjeldne	Herpes zoster
Sykdommer i blod og lymfatiske organer Sjeldne	Leukopeni, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet Ikke kjent	Overfølsomhetsreaksjon

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Sjeldne Ikke kjent	Hypertriglyseridemi, hypokalsemi, hyponatremi Hyperglykemi
Psykiatriske lidelser Mindre vanlige Sjeldne	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 Vanlige Mindre vanlige Sjeldne	Hodepine, søvnighet Migrene, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, svimmelhet Synkope, nedsatt hukommelse, oppmerksomhetsforstyrrelser, drømmetilstand, «restless legs» syndrom, dårlig søvnkvalitet, parestesi
Øyesykdommer Sjeldne	Redusert synsskarphet, tåkesyn, økt tåresekresjon
Sykdommer i øre og labyrint Sjeldne	Posisjonsvertigo, vertigo
Hjertesykdommer Sjeldne	Angina pectoris, palpitasjoner
Karsykdommer Mindre vanlige Sjeldne	Hypertensjon Hetetokter
Gastrointestinale sykdommer Mindre vanlige Sjeldne	Abdominale smerter, smerter i øvre abdomen, dyspepsi, sårdannelse i munnen, munntørrhet, kvalme Gastroøsofageal reflukssykdom, gastrointestinal sykdom, blemmer på slimhinnen i munnen, sår på tungen, urolig mage, oppkast, unormale tarmlyder, flatulens, hypersalivering, halitose, abdominalt ubehag, magebesvær, gastritt

Sykdommer i lever og galleveier Mindre vanlige	Hyperbilirubinemi
Hud- og underhudssykdommer Mindre vanlige Sjeldne Ikke kjent	Dermatitt, nattesvette, pruritus, utslett, generalisert pruritus, tørr hud Eksem, erytem, hånddermatitt, psoriasis, generalisert utslett, kløende utslett, neglesykdommer Angioødem, ødem i munnen, tungeødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett Mindre vanlige Sjeldne	Smerter i ekstremiteter Artritt, muskelkramper, nakkesmerter, kramper om natten
Sykdommer i nyre og urinveier Mindre vanlige Sjeldne	Glykosuri, proteinuri Polyuri, hematuri, nokturni
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer Mindre vanlige Sjeldne Ikke kjent	Menopausal symptomer Priapisme, prostatitt Galaktoré
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Mindre vanlige Sjeldne	Asteni, brystmerter, Fatigue, smerter, tørste
Undersøkelser Mindre vanlige Sjeldne	Unormale leverfunksjonstester, vektøkning Forhøyde leverenzymmer, unormale nivåer av blodelektrolytter, 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 tegn og symptomer på overdosering med oral melatonin.

Inntak av daglige doser på opptil 300 mg melatonin ga ikke klinisk signifikante bivirkninger.

Det er rapportert om rødme, magekramper, diaré, hodepine og scotoma lucidum etter inntak av ekstremt høye melatoninindoser (3000 – 6600 mg) over flere uker.

Det bør benyttes generelle støttetiltak. Mageskylning og administrering av aktivt kull kan vurderes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Melatonin er et hormon og en antioksidant. Melatonin, som skilles ut av epifysen, er involvert i synkroniseringen av døgnrytmen etter den døgnvisse lys-/mørkesyklusen. Utskillelse/plasmanivået av melatonin øker raskt etter mørkets frembrudd, har en topp rundt kl. 02.00 – 04.00 og avtar omkring daggry til dagtimenes bunnivå. Toppnivået av melatoninsekresjonen er nesten diametralt motsatt toppnivået av dagslysintensiteten. Dagslys er den primære stimulusen for opprettholdelse av melatoninsekresjonens variasjon gjennom døgnet.

Virkningsmekanisme

Den farmakologiske aktiviteten til melatonin antas å være basert på dets interaksjon med MT1-, MT2- og MT3-reseptorer, ettersom disse reseptorene (spesielt MT1 og MT2) er involvert i reguleringen av søvn og døgnrytmer generelt.

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 melatoninsekresjonens variasjon gjennom døgnet. Administrering av melatonin ved sengetid (mellom kl. 22.00 og 24.00) på bestemmelsesstedet etter en hurtig reise på tvers av lengdegradene (flyreise) fremskynder resynkronisering av døgnrytmen fra 'avgangstid' til 'destinasjonstid', og mildner samlingen av symptomer som betegnes som jetlag, som er en konsekvens av en slik desynkronisering.

Klinisk effekt og sikkerhet

Typiske symptomer på jetlag er søvnforstyrrelser, tretthet og fatigue på dagtid, selv om mild kognitiv svekkelse, irritabilitet og gastrointestinale forstyrrelser også kan forekomme. Jetlag er verre jo flere tidssoner som krysses og er vanligvis verre etter reiser østover, ettersom det generelt er vanskeligere å fremskynde døgnrytmen (kroppens klokke) enn å forsinke den, slik det kreves etter reiser vestover. Kliniske studier hos personer som flyr over mer enn 5 tidssoner har funnet at melatonin reduserer pasientvurderte generelle symptomer på jetlag med ca. 44 % og korter ned varigheten av jetlag. Effekten er mer uttalt etter reiser østover enn etter reiser vestover. I 2 studier av flyreiser over 12 tidssoner ga melatonin en effektiv reduksjon av varigheten av jetlag med ca. 33 %. Ved resynkronisering av døgnrytmen/jetlag skal ikke Melatonin Orifarm tas før kl. 20.00 eller etter kl. 04.00 på bestemmelsesstedet, da inntak av melatonin på feil tidspunkt kan medføre manglende effekt eller fremkalle bivirkninger.

Bivirkninger som er rapportert i jetlag-studier som involverte melatoninindoser på 0,5 til 8 mg, var vanligvis milde og ofte vanskelige å skille fra symptomer på jetlag. Det ble rapportert om forbigående døsighet/sedering, hodepine og svimmelhet/desorientering. Dette er de samme bivirkningene, i tillegg til kvalme, som vanligvis er assosiert med kortvarig bruk av melatonin ved gjennomgang av sikkerheten ved bruk 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. 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 $26,9 \pm 47,8$ minutter med melatonin, sammenlignet med en forsinkelse på $10,5 \pm 37,4$ 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 $19,8 \pm 61,9$ minutter med melatonin sammenlignet med en reduksjon på $13,6 \pm 50,6$ 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 $1,2 \pm 1,3$ poeng (35,3 % av baseline) for melatonin, sammenlignet med $0,1 \pm 0,8$ 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

Melatonin er et lite, amfifilt molekyl (molekylvekt 232 g/mol) som er aktivt i sin rene form. Melatonin syntetiseres i menneskekroppen fra tryptofan via serotonin. Små mengder opptas via kostholdet. Dataene som er oppsummert nedenfor stammer fra studier som generelt involverte friske menn og kvinner, først og fremst unge og middelaldrende voksne.

Absorpsjon

Oralt administrert melatonin blir nesten fullstendig absorbert. Oral biotilgjengelighet er omtrent 15 %, på grunn av en førstepassasje-metabolisme på omtrent 85 %. Plasma- t_{max} er omtrent 50 minutter. En dose på 3 mg med øyeblikkelig frisetting av melatonin øker melatonin C_{max} til ca. 3400 pg/ml, noe som er omtrent 60 ganger den nattlige (endogene) plasma-melatonin C_{max} , selv om både endogen og eksogen C_{max} viser betydelig interindividuell variasjon.

Det foreligger begrensede data om effekten av matinntak ved 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_{max} for melatonin med øyeblikkelig frisetting. Dette forventes ikke å påvirke effekten eller sikkerheten til Melatonin Orifarm, men det anbefales at mat ikke konsumeres ca. 2 timer før og 2 timer etter inntak av melatonin.

Distribusjon

Melatonins proteinbinding er omtrent 50 – 60 %. Melatonin binder seg først og fremst til albumin, men binder også alfa-syre-glykoprotein. Binding til andre plasmaproteiner er begrenset. Melatonin distribueres raskt fra plasmaet inn og ut av de fleste typer vev og organer, og krysser lett blod-hjerne-barrieren. Melatonin krysser lett morkaken. Nivået i navlestrengsblod hos barn født til termin korrelerer nært med, og er bare litt lavere (omtrent 15 – 35 %) enn morens etter inntak av en dose på 3 mg.

Biotransformasjon

Melatonin metaboliseres hovedsakelig i leveren. Eksperimentelle data antyder at cytokrom P450-enzymene CYP1A1 og CYP1A2 er hovedansvarlige for metabolismen av melatonin, mens CYP2C19 har mindre betydning. Melatonin metaboliseres primært til 6-hydroksymelatonin (som utgjør omtrent 80 – 90 % av melatoninmetabolittene som skilles ut i urinen). N-acetylserotonin ser ut til å være den nest hyppigste melatoninmetabolitten (utgjør omtrent 10 % av melatoninmetabolittene som skilles ut i urinen).

Melatoninmetabolismen er svært hurtig, og plasma-6-hydroksymelatoninnivået øker i løpet av få minutter etter at eksogent melatonin kommer inn i det systemiske kretsløpet. 6-hydroksymelatonin gjennomgår sulfatkonjugering (ca. 70 %) og glukuronidkonjugering (ca. 30 %) før utskillelse.

Eliminasjon

Halveringstid for plasmaeliminasjon ($t_{1/2}$) er omtrent 45 minutter (normalområde ca. 30 – 60 minutter) hos friske voksne. Gjennomsnittlig halveringstid er sammenlignbar eller litt kortere hos barn sammenlignet med voksne. Melatoninmetabolitter blir hovedsakelig eliminert via urin, rundt 90 % som sulfat- og glukuronidkonjugater av 6-hydroksymelatonin. Mindre enn 1 % av en melatonindose skilles ut uendret i urinen.

Linearitet

C_{max} for plasma-melatonin samt AUC øker direkte proporsjonalt og lineært for orale doser av melatonin med øyeblikkelig frisetting i området 1 – 10 mg, mens t_{max} og plasma- $t_{1/2}$ forblir konstant.

Kjønn

Begrensede data antyder at C_{max} og AUC etter inntak av melatonin med øyeblikkelig frisetting kan være høyere (potensielt omtrent det dobbelte) hos kvinner i forhold til menn, men det er observert stor variasjon i farmakokinetikken. Halveringstid for melatonin i plasma ser ikke ut til å være vesentlig forskjellig hos menn og kvinner.

Spesielle populasjoner

Eldre

Nattlig endogen melatonin-plasmakonsentrasjon er lavere hos eldre sammenlignet med unge voksne. Begrensede data for plasma- t_{max} , C_{max} , eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2}$) og AUC etter inntak av melatonin med øyeblikkelig frisetting indikerer ikke signifikante forskjeller mellom yngre voksne og eldre generelt, men verdiområdet (variasjon mellom individene) for hver parameter har en tendens til å være større hos eldre.

Nedsatt leverfunksjon

Det er begrensede data som tyder på at endogen blodmelatoninkonsentrasjon på dagtid er betydelig forhøyet hos pasienter med levercirrhose, sannsynligvis på grunn av redusert utskillelse (metabolisme) av melatonin. Serum- $t_{1/2}$ for eksogent melatonin hos levercirrhose-pasienter utgjorde det dobbelte av kontrollene i en liten studie. Siden leveren er det primære stedet for melatoninmetabolisme, kan nedsatt leverfunksjon forventes å føre til økt eksponering for eksogent melatonin.

Nedsatt nyrefunksjon

Litteratordata indikerer at det ikke skjer noen akkumulering av melatonin etter gjentatt dosering (3 mg i 5 – 11 uker) hos pasienter som er i stabil hemodialyse. Ettersom melatonin først og fremst skilles ut som metabolitter i urinen, kan imidlertid plasmanivået av melatoninmetabolitter forventes å øke hos pasienter hvor nedsatt nyrefunksjon er mer fremskreden.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. Det ble bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

Etter intraperitoneal administrering av en stor enkeltdose melatonin hos drektige mus, tenderte fosterets kroppsvekt og lengde til å være lavere, muligens på grunn av mordyrets toksisitet. Det oppstod forsinket kjønnsmodning hos hunn- og hannavkom av rotte og jordekorn ved eksponering for melatonin under drektighetsforløpet og post-partum. Disse dataene indikerer at eksogent melatonin krysser placenta og utskilles i melk, og at det kan påvirke ontogenien og aktiveringen av hypotalamus-hypofyse-gonade-aksen. Ettersom rotte og jordekorn har sesongavhengig formering, er implikasjonene av disse funnene for mennesker usikre.

På samme måte indikerer andre studier at eksogent melatonin kan endre tidspunktet for puberteten hos sesongoppdrettere, hamster og sau.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E 460)

Maltodekstrin

Silika, kolloidal vannfri (E 551)

Magnesiumstearat (E 470b)

Krysskarmellosenatrium (E 468)

Hypromellose (E 464)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalbeholderen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE tablettbeholder (hvit polyetylenboks) med HPDE/LDPE-lukking som inneholder tørkemiddel.

Pakningsstørrelse

30, 50, 60, 90, 100 filmdrasjerte tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-13105

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. januar 2021

10. OPPDATERINGSDATO

25.10.2022