

1. LEGEMIDLETS NAVN

Melatonin Orion Pharma 3 mg tabletter

Melatonin Orion Pharma 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 3 mg melatonin.

Hver tablett inneholder 5 mg melatonin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

3 mg: Runde, bikonvekse tabletter (ca. 6,0 x 2,5 mm) med hvit eller hvitaktig farge.

5 mg: Runde, bikonvekse tabletter (ca. 7,0 x 3,2 mm) med en hvit eller hvitaktig farge og med delestrek på begge sider. Delestreken er kun ment for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Melatonin Orion Pharma er indisert til:

- Kortvarig behandling av jetlag hos voksne.
- 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

Vanlig dose er en tablett med 3 mg ved lokal sengetid, med oppstart ved ankomst til bestemmelsesstedet i inntil 4 dager. En tablett med 5 mg kan tas i stedet for 3 mg ved sengetid på bestemmelsesstedet, hvis den vanlige dosen på 3 mg ikke gir tilstrekkelig symptomlindring. Tabletten med 5 mg skal ikke tas i tillegg til tablett med 3 mg, men en høyere dose kan tas de neste dagene. Maksimal daglig dose er 5 mg én gang daglig, og maksimal behandlingstid er 4 dager.

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

Melatonin 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.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Melatonin Orion Pharma ved jetlag hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått.

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.

Melatoninbehandling skal titreres opp til laveste effektive dose. Melatonin kan brukes når laveste effektive dose har blitt fastslått å være 3 mg eller 5 mg tatt 30-60 minutter før sengetid.

Maksimal daglig dose er 5 mg.

Begrensede data er tilgjengelig for opptil 3 måneder med behandling. Legen skal evaluere behandlingseffekten med regelmessige mellomrom og vurdere å seponere behandlingen dersom ingen klinisk relevant behandlingseffekt er sett.

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

Barn under 6 år

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

Det er kun begrenset erfaring med bruk av melatonin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet skal utvises hvis melatonin brukes av pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Melatonin er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 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 er ikke anbefalt til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tabletten kan knuses og blandes med kaldt 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 Orion Pharma tabletter.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Døsighet

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

Autoimmune 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. Melatonin er derfor ikke anbefalt til bruk hos 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. Melatonin-tabletter 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.

Unødvendig langvarig bruk av melatonin skal unngås på grunn av dets effekter på glukosemetabolismen og økt risiko for type 2 diabetes.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Det er kun begrenset erfaring med sikkerhet og effekt ved bruk av melatonin hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Melatonin er ikke anbefalt til pasienter med nedsatt leverfunksjon eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Kardiovaskulære tilstander

Basert på begrensede data, kan melatonin forårsake bivirkninger og påvirke blodtrykk og hjerterytme hos populasjoner med kardiovaskulære tilstander som samtidig behandles med antihypertensiva. Det er uklart om disse bivirkningene kan tilskreves melatonin selv eller interaksjoner mellom melatonin og andre legemidler. Melatonin er ikke anbefalt til bruk hos pasienter med kardiovaskulære tilstander som samtidig behandles med antihypertensiva.

Samtidig bruk av antikoagulantia

Forsiktighet bør utvises ved bruk av melatonin sammen med antikoagulantia, inkludert warfarin og direktevirkende antikoagulantia (DOAK), fordi melatonin kan forsterke effekten av disse legemidlene. Dette kan føre til økt blødningsrisiko (se pkt. 4.5).

Langtidsbruk hos barn og ungdom

Det er begrensede data på sikkerhet ved bruk av melatonin i den pediatrike populasjonen. Effekter av langtidsbruk på glukosehomeostase, pubertal utvikling og seksuell modning er foreløpig ukjent.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Melatonin metaboliseres hovedsakelig av CYP1A-enzymet. Interaksjoner mellom melatonin og andre virkestoffer som påvirker CYP1A-enzymet 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 CYP1A2-hemmere som ciprofloksacin.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som bruker kombinerte, orale antikonseptiva eller hormonsubstitusjonsterapi, fordi hemming av metabolismen til melatonin via CYP1A1 og CYP1A2 kan øke melatoninkonsentrasjonene.

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-metoksyprosoralen (5- eller 8-MOP), cimetidin eller koffein.

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 sigarett røyking (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. Alkohol kan svekke søvn og potensielt forverre visse symptomer på jetlag (f.eks. hodepine, morgentretthet og nedsatt konsentrasjon).

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.

Antikoagulantia

Det har blitt rapportert om pasienttilfeller der samtidig bruk av melatonin og vitamin K-antagonister som warfarin har ført til økt antikoagulasjon. Kombinasjon av warfarin og direktevirkende antikoagulantia (f.eks. dabigatran, rivaroksaban, apiksaban og edoksaban) 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-steroid 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.

Tioridazin og imipramin

Melatonin har blitt brukt samtidig med tioridazin og imipramin i studier. Disse virkestoffene påvirker sentralnervesystemet. Ingen klinisk signifikante, farmakokinetiske interaksjoner ble sett for noen av disse legemidlene. Samtidig administrering med melatonin ga imidlertid økt følelse av ro og vanskeligheter med å utføre oppgaver sammenlignet med imipramin alene, og økt følelse av ørhet sammenlignet med tioridazin alene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av melatonin hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn 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 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 at 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 nedsette oppmerksomheten i flere timer. Melatonin skal derfor brukes med forsiktighet hvis det er sannsynlig at døsighet utgjør en sikkerhetsrisiko.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Melatonin forårsaker få 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.

Bivirkninger hos voksne 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).

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer				Herpes zoster	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Leukopeni, trombocytopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet					Overfølsomhetsreaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				Hypertriglyseridemi, hypokalsemi, hyponatremi	Hyperglykemi

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Psykiatriske lidelser</i>			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	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>		Hodepine, somnolens	Migrene, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, svimmelhet	Synkope, svekket hukommelse, oppmerksomhetsforstyrrelser, drømmetilstand, rastløse ben (restless legs syndrom), dårlig søvnkvalitet, parestesi	
<i>Øyesykdommer</i>				Nedsatt synsskarpheit, tåkesyn, økt tåreproduksjon	
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>				Posisjonsvertigo, vertigo	
<i>Hjertesykdommer</i>				Angina pectoris, palpitasjoner	
<i>Karsykdommer</i>			Hypertensjon	Hetetokter	
<i>Gastro-intestinale sykdommer</i>			Abdominal-smerter, øvre abdominal-smerter, dyspepsi, sår i munnen, munntørrehet, 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	
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>			Hyper-bilirubinemi		

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Hud- og underhuds-sykdommer</i>			Dermatitt, nattesvette, kløe, utslett, generalisert kløe, tørr hud	Eksem, erytem, hånddermatitt, psoriasis, generalisert utslett, kløende utslett, neglsykdom	Angioødem, ødem i munnen, tungeødem
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>			Smerter i ekstremiteter	Artritt, muskelkramper, nakkesmerter, kramper om natten	
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>			Glykosuri, proteinuri	Polyuri, hematuri, nokturni	
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>			Menopausale symptomer	Priapisme, prostatitt	Galaktoré
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjon</i>			Asteni, brystsmerter	Fatigue, smerter, tørste	
<i>Undersøkelser</i>			Unormale leverfunksjons-tester, vektøkning	Forhøyde leverenzymmer, 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 opptil 300 mg melatonin er rapportert i litteraturen uten noen klinisk signifikante bivirkninger.

Døsighet er forventet ved overdosering.

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: Psykoleptika, melatoninreseptoragonister, ATC-kode: N05C H01

Melatonin er et hormon som produseres i epifysen. Det er strukturelt beslektet med serotonin. Melatoninsekresjonen 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 MT₁-, MT₂- og MT₃-reseptorene bidrar til melatonins søvnfremmende virkning, siden disse reseptorene (hovedsakelig MT₁ og MT₂) 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 fatigue 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. Melatonin tatt nær ønsket 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 og korter ned varigheten av jetlag. Ved resynkronisering av døgnrytmen/jetlag, skal melatonin 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 melatoninindoser på 0,5-8 mg, var vanligvis milde og ofte vanskelig å skille fra symptomer på jetlag.

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 $19,8 \pm 61,9$ 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 ($p = 0,01$).

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

Det er svært lite sikkerhetsdata ved langtidsbruk for legemidler som inneholder melatonin med rask frisetting, spesielt hos barn og ungdom med ADHD.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjonen av melatonin er fullstendig ved oralt inntak hos voksne. Absolutt biotilgjengelighet av melatonin har blitt estimert til å være gjennomsnittlig 15 % av dosen. Det er en signifikant førstepassasje-effekt med estimert førstepassasjemetabolisme på 80-90 %. Normalt forekommer t_{maks} omtrent 50 minutter etter administrering (normal variasjon 15 til 90 minutter).

Maksimal konsentrasjon og eksponering for melatonin etter oral dosering med tabletter øker proporsjonalt ved doser fra 0,1 mg opptil 5 mg.

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_{maks} for melatonin med øyeblikkelig frisetting. Dette forventes ikke å påvirke effekten eller sikkerheten til Melatonin Orion Pharma, 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 proporsjonalt med kroppsvekt og i gjennomsnitt litt over 1 l/kg.

Melatonin bindes primært til albumin, men bindes også til alfa1-syre-glykoprotein. Binding til andre plasmaproteiner er begrenset. Melatonin distribueres raskt fra plasma inn til og ut av de fleste vev og organer, og krysser lett blod-hjernebarrieren.

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. Administrering én gang daglig kombinert med den korte halveringstiden betyr minimal akkumulering av melatonin under vanlig behandling.

Spesielle populasjoner

Eldre

Metabolismen av melatonin reduseres med alder. Eldre har en lavere plasmakonsentrasjon av endogent melatonin på natten sammenlignet med unge voksne. Begrensede data for plasma/serum t_{maks} , C_{maks} , halveringstid ($t_{1/2}$) og AUC etter inntak av melatonin med umiddelbar frisetting, indikerer ingen signifikante generelle forskjeller mellom yngre voksne og eldre. Det var imidlertid en tendens til

at variasjonen av verdiene (interindividuell variasjon) for hver parameter (særlig t_{maks} og AUC) var større hos eldre.

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 sammenlignet 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

Publiserte data indikerer at melatonin ikke akkumuleres etter gjentatte doser hos pasienter på stabil hemodialyse. Ettersom melatonin primært utskilles som metabolitter i urinen, forventes det økte serum/plasma-nivåer av melatonins metabolitter hos pasienter med mer fremskreden nedsatt nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkeltdoser og gjentatt dosering, mutagenisitet, gentoksisitet og karsinogenitet. Effekter ble observert bare ved eksponeringer vurdert som tilstrekkelig over maksimal eksponering hos mennesker, noe som indikerer liten relevans for klinisk bruk.

Etter intraperitoneal administrering av en høy enkeltdose melatonin til drektige mus, var det en tendens til lavere føtal kroppsvekt og lengde. En mulig årsak til dette er maternell toksisitet. Forsinket seksuell modning forekom hos avkom av begge kjønn hos rotter og jordekorn ved eksponering for melatonin under drektighet og post-partum. Disse dataene indikerer at melatonin krysser placenta og utskilles i melk, og kan påvirke ontogeni og aktivering av hypothalamus-hypofyse-gonadeaksen. Det er usikkert hvilken relevans disse funnene har for mennesker, siden rotter og jordekorn er arter som formerer seg sesongbetont.

Det foreligger ingen studier på sikkerhet hos ungdyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Magnesiumstearat (E 470b)
Silika, kolloidal vannfri (E 551)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460)
Krysskarmellosenatrium (E 468)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevar blisterne i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Melatonin Orion Pharma 3 mg og 5 mg tabletter leveres i PVC/PE/PVDC/Al-blisterpakninger i en ytterkartong med pakningsstørrelser på 10, 20, 30, 50 og 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

3 mg: 21-14032

5 mg: 21-14033

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. oktober 2022

10. OPPDATERINGSDATO

10.05.2024