1. LEGEMIDLETS NAVN

Melatonin Unimedic Pharma 1 mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml mikstur, oppløsning inneholder 1 mg melatonin.

Hjelpestoffer med kjent effekt
1 ml mikstur, oppløsning inneholder 1 mg metylparahydroksybenzoat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning.
Klar, fargeløs til gulaktig oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Melatonin Unimedic Pharma er indisert for:

- kortvarig behandling av jetlag hos voksne.
  Legemidlet anbefales til voksne som reiser gjennom ≥ 5 tidssoner med fly, spesielt ved reiser østover, og spesielt hvis de har opplevd symptomer på jetlag på tidligere reiser. Voksne som krysser 2–4 tidssoner kan også bruke legemidlet ved behov.
- innsovningsvansker (insomni) hos barn og ungdom i alderen 6–17 år med ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) der søvnhygienetiltak er utilstrekkelige.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne med jetlag
Den anbefalte dosen er 1-5 mg én time før sengetid på bestemmelsesstedet.
Anbefalt startdose:
2 ml (tilsvarer 2 mg)

På grunn av muligheten for at melatonin blir tatt på feil tidspunkt, noe som kan medføre manglende effekt eller bivirkninger, skal ikke Melatonin Unimedic Pharma mikstur, oppløsning tas før kl. 20.00 eller etter kl. 04.00 på bestemmelsesstedet ved resynkronisering etter jetlag.

Maksimal anbefalt døgndose:
5 ml (tilsvarer 5 mg) i maksimalt 5 dager.

Maksimalt 16 behandlingsperioder per år.

Pediatrisk populasjon med ADHD
Behandling skal initieres av leger med erfaring innen ADHD- og/eller pediatrisk søvnmedisin. Ved behandling av insomni hos barn og ungdom skal melatonin kun administreres etter at andre årsaker til insomni som kan behandles, har blitt utelukket av en hensiktsmessig spesialistutredning, og ikke-farmakologiske tiltak har vært utilstrekkelig.

Anbefalt startdose:
1-2 ml (tilsvarer 1-2 mg) 30 til 60 minutter før sengetid.

Dosen skal justeres individuelt til maksimalt 5 ml (tilsvarer 5 mg) daglig uansett alder. Laveste effektive dose skal etterstrebes.

Maksimal anbefalt døgndose:
5 ml (tilsvarer 5 mg).

Det finnes begrensede data for opptil 3 års behandling. Etter minst 3 måneders behandling bør legen evaluere behandlingseffekten og vurdere å stanse behandlingen dersom det ikke observeres noen klinisk relevant effekt. Pasienten skal kontrolleres regelmessig (minst hver 6. måned) for å sjekke at Melatonin Unimedic Pharma fortsatt er den mest hensiktsmessige behandlingen. Under pågående behandling, spesielt hvis behandlingseffekten er usikker, bør det jevnlig gjennomføres seponeringsforsøk, f.eks. én gang i året.

Dersom søvnforstyrrelsen startet under behandling med legemidler mot ADHD, bør 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
Effekten av alle grader av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til melatonin er ikke studert. Publiserte data viste forhøyet endogent melatoninnivå hos pasienter med kronisk nyresvikt. Det bør derfor utvises forsiktighet ved administrasjon av melatonin til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon
Det finnes ingen kjente studier av bruk av melatonin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Publiserte data viste betydelig forhøyet endogent melatoninnivå hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.
Melatonin Unimedic Pharma anbefales derfor ikke til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon
Effekten og sikkerheten til melatonin for bruk hos barn med ADHD har ikke blitt fastslått hos barn under 6 år.
Effekten og sikkerheten til melatonin for bruk ved jetlag har ikke blitt fastslått hos barn under 18 år.

Administrasjonsmåte
Til oral bruk.
Melatonin bør 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 (se pkt. 4.4).

Måleutstyr, en doseringssprøyte er pakket sammen med den flytende, orale doseringsformen. Sprøyten har et volum på 5 ml med graderingsintervall på 0,2 ml.

Bruksanvisning
1. Ta av flaskekorken.

2. Stikk sprøyten inn i hullet til den integrerte adapteren i flaskehalsen og snu flasken opp ned. Mål opp dosen ved å trekke stempelet langsomt tilbake til korrekt volum. Les av dosen øverst på sprøyten. Snu flasken riktig vei og fjern sprøyten.
3. Barnet skal sitte oppreist. Plasser sprøytespissen i munnen langs kinnet. Trykk sakte på sprøytestempelet og la barnet svelge naturlig. For rask administrasjon av legemidlet kan gi ubehag.
4. Rengjør sprøyten innvendig etter hver bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Mulige langtidseffekter av melatonin har ikke vært tilstrekkelig undersøkt. Det finnes teoretiske risikoer knyttet til biologiske effekter av melatonin, f.eks. effekt på immunologisk regulering, effekt på anfallsterskel og endokrinologiske effekter, som kan påvirke henholdsvis pubertetsutvikling og fertilitet.

Epilepsi
Brukes med forsiktighet hos personer med epilepsi, da det er rapportert at melatonin både øker og reduserer anfallshyppigheten.

Immunologiske sykdommer
Sporadiske enkeltrapporter har beskrevet forverring av autoimmun sykdom hos pasienter som bruker melatonin. Det finnes ingen data om bruk av melatonin hos pasienter med autoimmune sykdommer. Melatonin anbefales ikke til pasienter med autoimmune sykdommer.

Tretthet/døsighet
Melatonin kan forårsake tretthet. Legemidlet bør derfor brukes med forsiktighet hvis det er sannsynlig at tretthet kan føre til sikkerhetsrisiko.

Diabetes
Begrensede data tyder på at melatonin administrert tett opptil inntak av karbohydratrike måltider kan gi nedsatt blodglukosekontroll i flere timer. Melatonin bør 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.

Dette legemidlet inneholder metylparahydroksybenzoat, som kan forårsake allergiske reaksjoner (mulig først etter en stund).

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne. Melatonin metaboliseres hovedsakelig via enzymet CYP1A2. Det er derfor mulighet for interaksjoner mellom melatonin og andre virkestoffer som følge av deres effekt på CYP1A-enzymer.

<u>Farmakokinetiske interaksjoner</u>

<u>Midler som kan øke plasmakonsentrasjonen av melatonin</u>

CYP 1A-hemmere
Samtidig administrering av melatonin med CYP1A2-hemmere, som fluvoksamin, kinoloner, cimetidin og 5- og 8-metoksypsoralen (5- og 8-MOP), kan føre til økt melatoneksponering gjennom hemming av metaboliseringen av melatonin.

Fluvoksamin
Fluvoksamin er en potent hemmer av CYP1A2 og i mindre grad av CYP2C. Det er vist at fluvoksamin øker serumkonsentrasjonene av oralt administrert melatonin (17 ganger høyere AUC og 12 ganger høyere C_{max}). Kombinasjonen bør unngås.

Cimetidin
Duloksetin er en svak CYP2D6-hemmer. Det er rapportert at cimetidin øker plasmakonsentrasjoner av melatonin. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som behandles med cimetidin.

Østrogener
Det er vist at østrogener gir forhøyede melatoninkonsentrasjoner ved å hemme CYP1A1 og CYP1A2 (4-5 ganger økning av melatoninkonsentrasjoner ved bruk i kombinasjon med kombinerte hormonelle prevensjonsmidler). Det bør utvises forsiktighet hos pasienter som får behandling med østrogen (f.eks. hormonelle prevensjonsmidler eller hormonerstatningsbehandling).

Koffein
Koffein er et substrat for CYP1A2. Det er vist at koffein øker serumkonsentrasjonene av oralt administrert melatonin (2,2 ganger høyere AUC og 2,4 ganger høyere C_{max}).

Midler som kan redusere plasmakonsentrasjonen av melatonin

CYP1A-induktorer
Samtidig administrasjon av melatonin med CYP1A2-induktorer, som for eksempel karbamazepin, rifampicin og fenytoin, kan gi redusert melatoneksponering på grunn av melatoninmetabolisme. Dosejustering kan være nødvendig.

Røyking
Melatoninmetabolismen kan induseres av røyking, noe som kan føre til redusert melatoninkonsentrasjon. AUC for melatonin var betydelig lavere under røyking sammenlignet med etter avholdenhet fra røyking (2,9 ganger lavere AUC).

Farmakodynamiske interaksjoner
Adrenerge agonister/antagonister, opioidagonister/antagonister, antidepressiva, prostaglandinhemmere, tryptofan og alkohol påvirker den endogene melatoninutskillingen i epifysen. Den kliniske betydningen av disse interaksjonene er ikke kjent.

Alkohol
Alkohol skal ikke inntas samtidig med melatonin, fordi det kan redusere effekten av melatonin på søvn.

Benzodiazepinlignende hypnotika
Melatonin kan forsterke de sedative egenskapene til benzodiazepiner og benzodiazepinlignende hypnotika, som zaleplon, zolpidem og zopiklon. Ved en klinisk studie forelå det tydelig evidens for en forbigående farmakodynamisk interaksjon mellom melatonin depottablett og zolpidem én time etter samtidig dosering. Samtidig administrasjon førte til mer nedsatt oppmerksomhet, hukommelse og koordinering sammenlignet med bruk av kun zolpidem.

Nifedipin
Melatonin kan redusere den hypotensive effekten til nifedipin. Forsiktighet skal derfor utvises ved denne kombinasjonen, og dosejustering av nifedipin kan være nødvendig.

Warfarin
Enkeltrapporter har vist at pasienter behandlet med melatonin og warfarin fikk samtidige endringer i INR og protrombintid. Kombinasjonen warfarin eller andre vitamin K-antagonister og melatonin kan kreve dosejustering av blodtrykksenkende legemidler og bør unngås.

Tioridazin/imipramin
Melatonin kan øke tretthetsfølelsen og gjøre det vanskeligere å utføre gjøremål når administrert med tioridazin eller imipramin.

Betablokkere
Betablokkere kan undertrykke endogent melatonin, men den kliniske relevansen av dette er ukjent ved administrering av eksogent melatonin.

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAID-er)
Enkelte NSAID-er, f.eks. aspirin, ibuprofen, kan redusere den endogene melatoninutskillingen, men den kliniske relevansen av dette er ukjent ved administrering av eksogent melatonin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av melatonin hos gravide kvinner. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Eksogent melatonin krysser enkelt placenta hos mennesker. Melatonin Unimedic Pharma er ikke anbefalt under graviditet eller hos fertile kvinner og unge jenter som ikke bruker prevensjon.

Amming
Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av melatonin/metabolitter i morsmelk hos mennesker. Endogent melatonin ble målt i morsmelk hos mennesker, så det er sannsynlig at eksogent melatonin skilles ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Melatonin Unimedic Pharma skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet
Det er begrenset mengde kliniske data på effektene av melatonin på fertilitet. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på fertilitet.

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 tretthet/døsighet. Legemidlet bør derfor brukes med forsiktighet hvis det er sannsynlig at tretthet kan føre til sikkerhetsrisiko.

4.8 Bivirkninger

Melatonin gir få og ingen alvorlige bivirkninger ved kortvarig bruk, inntil tre måneder. Det er begrenset dokumentasjon på langvarig behandling med melatonin. De vanligst rapporterte bivirkningene er fatigue, svimmelhet og hodepine. Disse bivirkningene er imidlertid også vanlige for placebo-behandlede pasienter.

Tabell over bivirkninger

I tabellen nedenfor er alle bivirkninger oppført etter organklassesystem og frekvens: Svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 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).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1		
Organklassesystem	**Frekvens**	**Bivirkning**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Sjeldne	Herpes zoster
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Sjeldne	Leukopeni, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Overfølsomhetsreaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Sjeldne	Hypertriglyseridemi, hypokalsemi, hyponatremi
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Irritabilitet, nervøsitet, rastløshet, søvnløshet, unormale drømmer, mareritt, angst
	Sjeldne	Humørsvingninger, aggresjon, agitasjon, gråt, stressymptomer, desorientering, tidlig oppvåkning om morgenen, økt libido, nedstemthet, depresjon
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine, søvnighet
	Mindre vanlige	Migrene, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, svimmelhet
	Sjeldne	Synkope, nedsatt hukommelse, oppmerksomhetsforstyrrelser, drømmende tilstand, «restless legs»-syndrom, dårlig søvnkvalitet. parestesi
Øyesykdommer	Sjeldne	Redusert synsskarphet, uklart syn, økt lakrimasjon
Sykdommer i øre og labyrint	Sjeldne	Vertigo posturalis, vertigo
Hjertesykdommer	Sjeldne	Angina pectoris, palpitasjoner
Karsykdommer	Mindre vanlige	Hypertensjon
	Sjeldne	Hetetokter
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Magesmerter, magesmerter i øvre del, dyspepsi, sårdannelse i munnen, munntørrhet, kvalme
	Sjeldne	Gastroøsofageal reflukssykdom, gastrointestinale lidelser, blemmer i munnens slimhinner, sårdannelser på tungen, gastrointestinalt ubehag, oppkast, unormale tarmlyder, flatulens, hypersalivering, halitose, mageubehag, magelidelser, gastritt
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Hyperbilirubinemi
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Dermatitt, nattesvette, pruritt, utslett, generell pruritus, tørr hud
	Sjeldne	Eksem, erytem, dermatitt på hender, psoriasis, generelle utslett, pruritisk utslett, neglesykdommer

Tabell 1		
Organklassesystem	**Frekvens**	**Bivirkning**
	Ikke kjent	Angioødem, ødem i munn, tungeødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Smerter i ekstremitetene
	Sjeldne	Artritt, muskelrykninger, nakkesmerter, nattlige kramper
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Glykosuri, proteinuri
	Sjeldne	Polyuri, hematuri, nokturi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Menopausesymptomer
	Sjeldne	Priapisme, prostatitt
	Ikke kjent	Galaktoré
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige	Asteni, brystsmerter
	Sjeldne	Fatigue, smerter, tørste
Undersøkelser	Mindre vanlige	Unormal leverfunksjonstest, vektøkning
	Sjeldne	Økning i leverenzymer, unormale nivåer av blod-elektrolytter, unormal laboratorietest

Pediatrisk populasjon
I den pediatriske populasjonen er det rapportert generelt milde bivirkninger. Bivirkningene var ikke signifikant forskjellige hos barn som fikk placebo sammenlignet med barn som fikk melatonin. De vanligste bivirkningene var hodepine, hyperaktivitet, vertigo og magesmerter. Det er ikke observert alvorlige bivirkninger.

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I litteraturen er det rapportert om administrasjon av daglige doser på opptil 300 mg melatonin uten at dette forårsaket klinisk signifikante bivirkninger.

Tretthet/døsighet forventes ved en overdose. På grunn av den korte halveringstiden forventes fullstendig eliminasjon av melatonin innen 12 timer etter inntak. Legen bør vurdere om konvensjonelle tiltak ved overdose bør iverksettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, melatoninreseptoragonister, ATC-kode: N05CH01

Melatonin (N-acetyl-5-metoksytryptamin) er et endogent hormon som produseres i epifysen og strukturelt sett er relatert til serotinin. Melatonin er forbundet med kontroll av døgnrytmer og tilpasning til lys-mørke-syklusen. Det er også forbundet med en sedativ effekt og økt tilbøyelighet for søvn.

Serumkonsentrasjonen av endogent melatonin varierer i løpet av dagen. Melatoninnivået øker raskt etter mørkets frembrudd og oppnår maksimal serumkonsentrasjon mellom klokken 2 og 4 om

morgenen (Srinivasan 2009; Tordjman 2017). Deretter synker serumnivået av melatonin gradvis. Kun en liten mengde melatonin skilles ut i løpet av de lyse timene på dagen.

Virkningsmekanisme
Aktiviteten til melatonin ved MT1-, MT2- og MT3-reseptorene antas å bidra til de søvnfremmende egenskapene, da disse reseptorene (hovedsakelig MT1 og MT2) er involvert i reguleringen av døgnrytme og søvnregulering.

Farmakodynamiske effekter
Melatonin har en hypnotisk/sedativ effekt og øker sjansene for søvn. Melatonin administrert før eller etter den nattlige toppkonsentrasjonen av melatonin kan henholdsvis fremskynde eller forsinke den cirkadiske rytmen til melatoninsekresjon. Administrasjon av melatonin ved sengetid (mellom kl. 22.00 og kl. 24.00) på bestemmelsesstedet etter rask transmeridiansk reise (flyreise) fremskynder resynkroniseringen av døgnrytmen fra avreisetidspunkt til ankomsttidspunkt og forbedrer symptomene som samlet sett er kjent som jetlag og er en konsekvens av slik desynkronisering.

Klinisk effekt og sikkerhet
Typiske symptomer på jetlag er søvnforstyrrelser og søvnighet på dagtid og fatigue, men lett kognitiv svekkelse, irritabilitet og gastrointestinale forstyrrelser kan også forekomme.

Jetlag blir verre jo flere tidssoner som krysses og oppleves vanligvis verre etter reiser østover. Åtte av ti kliniske studier fant at melatonin, tatt tett opptil ønsket sengetid på bestemmelsesstedet (fra kl. 22.00 til midnatt), førte til redusert jetlag ved flyreiser som krysser fem eller flere tidssoner.

Fordelen er trolig større jo flere tidssoner som krysses, og den er mindre ved reiser vestover. Daglige doser melatonin på mellom 0,5 og 5 mg har tilsvarende effekt, men man sovner raskere og sover bedre etter å ha inntatt 5 mg.

Kliniske studier har funnet at melatonin reduserer pasientevaluerte, generelle symptomer på jetlag med omtrent 44 %, og forkorter varigheten av jetlag. I to studier med flyturer som krysset 12 tidssoner, reduserte melatonin effektivt varigheten av jetlag med omtrent 33 %. Ved resynkronisering av døgnrytmen/jetlag skal ikke melatonin tas før kl. 20.00 eller etter kl. 04.00 på bestemmelsesstedet, da inntak av melatonin på feil tidspunkt kan medføre manglende effekt eller bivirkninger.

Bivirkningene som er rapportert i jetlag-studier med melatonindoser på 0,5 til 8 mg var som regel milde, og var ofte vanskelige å skille fra symptomene på jetlag. Det ble rapportert om forbigående døsighet/sedasjon, hodepine og svimmelhet/desorientering. Dette er de samme bivirkningene, i tillegg til kvalme, som vanligvis blir assosiert med kortvarig bruk av melatonin ved gjennomgang av sikkerheten ved bruk av melatonin hos mennesker.

Pediatrisk populasjon
Behandling med melatonin har vært undersøkt i en 4-ukers randomisert, dobbeltblind, placebo-kontrollert studie som inkluderte 105 barn i alderen 6–12 år, med ADHD og kroniske innsovningsvansker (van der Heijden KB et al. 2007). Studiedeltakerne fikk melatonin (3 mg ved kroppsvekt < 40 kg [n = 44]; eller 6 mg ved kroppsvekt > 40 kg [n = 9]) i form av tabletter med rask frisetting eller placebo.

Gjennomsnittlig estimat for innsovning ved bruk av aktigraf ble fremskyndet med 26,9 ± 47,8 minutter i gruppen som fikk melatonin, mens det var en forsinkelse på 10,5 ± 37,4 minutter i gruppen som fikk placebo ($p < 0,0001$). Hos 48,8 % av barna som fikk melatonin ble innsovning fremskyndet > 30 minutter sammenlignet med 12,8 % av dem som fikk placebo ($p = 0,001$). Det var en økning i gjennomsnittlig total søvn på 19,8 ± 61,9 minutter i melatonin-gruppen og en reduksjon på 13,6 ± 50,6 minutter i placebo-gruppen ($p = 0,01$). Sammenlignet med placebo viste melatonin-gruppen en reduksjon i søvnlatens ($p = 0,001$) og en økning i søvneffektivitet ($p = 0,01$). Gjennomsnittlig skår for 'problemer med å sovne' i søvndagbok ble redusert med 1,2 ± 1,3 poeng (35,3 % fra baseline) i melatonin-gruppen og med 0,1 ± 0,8 poeng (4,3 % fra baseline) i placebo-gruppen ($p < 0,0001$).

Det var ingen signifikant effekt på adferd, kognisjon og livskvalitet. Ingen av studiedeltakerne avbrøt eller trakk seg fra studien på grunn av bivirkninger.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske parametrene nedenfor er basert på dokumentasjon som gjelder voksne.

Absorpsjon
Absorpsjonen av melatonin som tas oralt er nesten fullstendig hos voksne. Biotilgjengeligheten er på 10-35 % grunnet uttalt førstepassasjemetabolisme av melatonin. Maksimal konsentrasjon av melatonin administrert oralt oppstår etter 15-90 minutter (median t_{max} = 52 min). Basert på begrensede data med høy interindividuell variabilitet kan matinntak øke eksponering og maksimal plasmakonsentrasjon av melatonin, men sannsynligvis ikke i klinisk relevant grad.

Distribusjon
Proteinbindingen *in vitro* av melatonin er omtrent 60 %. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum er 1,2 og 1,8 l/kg (84 og 126 l for en person på 70 kg) for personer som får henholdsvis 10 mg og 0,5 mikrog/kg intravenøse doser av melatonin.

Biotransformasjon
Melatonin elimineres hovedsakelig ved hydroksylering til 6-hydroksymelatonin i leveren, hovedsakelig mediert av CYP1A2 (i mindre grad av CYP1A1). Kvantitativt mindre viktig er O-demetylering til N-acetyl-5-hydroksytryptamin mediert av CYP2C19. Melatoninmetabolitter elimineres hovedsakelig via urin, ~ 90 % som sulfat- og glukuronidkonjugater av 6-hydroksymelatonin. Mindre enn 1 % av melatonindosen utskilles uforandret i urinen.

Eliminasjon
Melatonin har en kort halveringstid ($t_{½}$) på mellom 30 og 60 minutter. Den gjennomsnittlige halveringstiden er sammenlignbar eller noe kortere hos barn enn hos voksne.

Kjønn
Høyere eksponering og maksimale plasmakonsentrasjoner har vært rapportert hos kvinner sammenlignet med menn som får melatonin oralt, men det er observert stor variabilitet i farmakokinetikken. Halveringstid for melatoninnivået i plasma synes ikke å være signifikant forskjellig hos menn og kvinner. Dosejustering for kvinner er ikke nødvendig.

Linearitet
Maksimal konsentrasjon og eksponering av melatonin etter dosering oralt øker proporsjonalt med dosen ved doseøkning fra 0,25 til 10 mg.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon
Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til melatonin er ikke studert. Publiserte data viser imidlertid forhøyet endogent melatoninnivå hos pasienter med kronisk nyresvikt (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon
Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til administrert melatonin er ikke studert. Publiserte data viste forhøyet endogent melatoninnivå hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Siden melatonin hovedsakelig elimineres via levermetabolisme, vil eksponering for melatonin sannsynligvis være høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Eldre
I en komparativ studie av serumnivået av melatonin med og uten administrasjon av eksogent melatonin, ble det funnet lavere konsentrasjoner hos moderat eldre voksne uten behandling, mens det ble observert en tendens til høyere konsentrasjoner sammenlignet med friske yngre voksne etter

behandling. Den observerte forskjellen mellom aldersgruppene var ikke statistisk signifikant. Den samme melatonindosen kan anbefales til både eldre og yngre voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Nyere studier av sikkerhetsfarmakologi, generell toksisitet, gentoksisitet og karsinogenisitet har ikke vist noen spesiell fare for mennesker.

I toksikologiske studier ble det bare observert effekter ved høy eksponering/eksponering signifikant høyere enn klinisk eksponering. Disse effektene vurderes derfor til ikke å ha klinisk relevans.

Ved reproduktiv toksikologi førte ikke oral administrasjon av melatonin hos drektige hunnrotter til effekter hos avkommet målt med tanke på fosterets levedyktighet, unormalt skjelett og innvoller eller fødselsvekt. Administrasjon av melatonin hos mus under tidlig drektighet forårsaket ingen tydelig reproduksjonstoksisitet.
Det er ikke gjennomført sikkerhetsstudier på unge dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Glyserol (E442)
Sorbinsyre
Metylparahydroksybenzoat (E218)
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann, renset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

18 måneder. Holdbarhet etter anbrudd: 6 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C. Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ravfarget glassflaske 30 ml, 100 ml, 150 ml med barnesikret hvit polypropylen-/polyetylenkork med integrert sprøyteadapter (30 ml, 100 ml og 150 ml). En doseringssprøyte er pakket sammen med flasken. Sprøyten har et volum på 5 ml med graderingsintervall på 0,2 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

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

Unimedic Pharma AB
Boks 6216
102 34 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

19-13126

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. desember 2020
Dato for siste fornyelse: 11. november 2025

10. OPPDATERINGSDATO

18.12.2025