



# MELATONIN AGB® PRODUKTRESUMÉ

Melatonin AGB® er indiceret til kortvarig behandling af jetlag hos voksne og insomni hos børn og unge i alderen 6–17 år med ADHD, hvor søvnhygiejniske foranstaltninger har været utilstrækkelige.<sup>1</sup>



# PRODUKTRESUMÉ

## for Melatonin "AGB", tabletter

### 0. D.SP.NR.

31947

### 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Melatonin "AGB"

### 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

### 3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter

#### Alle styrker

Hvide, runde, bikonvekse tabletter, diameter 9,5 mm.

Melatonin "AGB" 1 mg: Mærket 1.

Melatonin "AGB" 2 mg: Mærket 2.

Melatonin "AGB" 3 mg: Mærket 3.

Melatonin "AGB" 4 mg: Mærket 4.

Melatonin "AGB" 5 mg: Mærket 5.

### 4. KLINISKE OPLYSNINGER

#### 4.1 Terapeutiske indikationer

Melatonin "AGB" er indiceret til:

- Kortvarig behandling af jetlag hos voksne (se pkt. 5.1).
- Insomni hos børn og unge i alderen 6-17 år med ADHD, hvor søvnhygiejniske foranstaltninger har været utilstrækkelige.

#### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

##### Dosering

##### Voksne med jetlag

Den anbefalede dosis er 1-5 mg i maksimalt 5 dage.

Dosis skal tages på et tidspunkt svarende til destinationens sengetid på rejser, der krydser 5 tidszoner eller mere, navnlig i østlig retning.

Hvis melatonin indtages på det forkerte tidspunkt, er der risiko for udebleven effekt, eller der kan opstå en bivirkning, ved gensynkronisering efter jetlag. Derfor må Melatonin "AGB"-tabletter ikke tages før kl. 20:00 eller efter kl. 04:00 på destinationen.

Alkohol kan forringe søvnen og potentielt forværre visse symptomer på jetlag (f.eks. hovedpine, morgentræthed, koncentrationsbesvær). Derfor anbefales det, at der ikke indtages alkohol, når der tages Melatonin "AGB"-tabletter.

Der må maksimalt foretages 16 behandlingsperioder om året.

##### Insomni hos børn og unge med ADHD

Behandlingen bør påbegyndes af læger, der har erfaring med ADHD og/eller sovemedicin til børn.

Den anbefalede startdosis af Melatonin "AGB"-tabletter: 1-2 mg 30-60 minutter før sengetid.

Doseringen af melatonin kan øges med 1 mg hver uge, indtil det har en virkning, til et maksimum af 5 mg per dag, uafhængigt af alder. Den laveste effektive dosis bør anvendes.

Der foreligger kun begrænsede data for op til 3 års behandling. Efter mindst 3 måneders behandling skal lægen evaluere behandlingens effekt og seponering overvejes, hvis ingen klinisk relevant effekt er set. Patienten skal monitoreres i regelmæssige intervaller (mindst hver 6. måned) for at undersøge om Melatonin "AGB" stadig er den mest relevante behandling. Under igangværende behandling, specielt hvis behandlingens effekt er usikker, bør der foretages seponeringsforsøg regelmæssigt f.eks. en gang årligt.

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

##### Særlige populationer

###### *Ældre*

Da farmakokinetikken af melatonin (øjeblikkelig frigivelse) generelt er sammenlignelig hos yngre voksne og ældre mennesker, gives der ingen specifikke doseringsanbefalinger for ældre mennesker (se pkt. 5.2).

###### *Nedsat nyrefunktion*

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

### Nedsat leverfunktion

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

### Børn under 6 år

Melatonin "AGB"-tabletter anbefales ikke til børn under 6 år med ADHD.

## **Administration**

Oral anvendelse.

Tabletten kan knuses og blandes med vand umiddelbart inden indtagelse.

Mad kan øge stigningen i plasmakoncentrationen af melatonin (se pkt. 5.2). Indtag af melatonin sammen med måltider, der er rige på kulhydrater, kan svække blodglucosekontrollen i flere timer (se pkt. 4.4). Det anbefales, at der ikke indtages mad i 2 timer inden og 2 timer efter indtag af Melatonin "AGB"-tabletter.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Melatonin kan medføre dødsghed. Melatonin-tabletter skal anvendes med forsigtighed, hvis effekten af dødsgheden kan indebære en risiko for patient-sikkerheden.

### Ældre

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

### Autoimmune sygdomme

Lejlighedsvis rapporteringer har beskrevet en forværring af en autoimmun sygdom hos patienter, der tager melatonin. Der findes ingen data vedrørende anvendelse af melatonin-tabletter hos personer med autoimmune sygdomme. Melatonin-tabletter bør ikke anvendes til patienter med autoimmune sygdomme.

### Epilepsi

Det er blevet rapporteret, at melatonin øger, mindsker og ingen effekt har på anfaldsfrekvensen. På grund af usikkerheden af effekten af melatonin på epileptiske anfald, skal der udvises forsigtighed hos personer med epilepsi.

## **Diabetes**

Begrænsede data tyder på, at melatonin, der tages tæt på indtagelse af måltider med højt indhold af kulhydrater, kan svække blodglucosekontrollen i flere timer. Melatonin-tabletter bør tages mindst 2 timer før og mindst 2 timer efter et måltid, og ideelt set mindst 3 timer efter et måltid hos personer med signifikant nedsat glucosetolerance eller diabetes.

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

### Farmakokinetiske interaktioner

Melatonin omsættes hovedsageligt af CYP1A-enzymet. Der kan derfor forekomme interaktioner mellem melatonin og andre aktive stoffer som følge af deres indvirkning på CYP1A-enzymet.

#### CYP1A2-hæmmere

CYP1A2-hæmmere kan øge plasmakoncentrationerne af melatonin betydeligt. Samtidig behandling med melatonin og CYP1A2-hæmmeren fluvoxamin (der også er en CYP2C19-hæmmer) skal undgås. Der bør udvises forsigtighed, når melatonin anvendes samtidig med de følgende CYP1A2-hæmmere: Ciprofloxacin, norfloxacin og verapamil.

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

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

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

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der tager cimetidin, eftersom dette stof øger melatinniveauerne i plasma ved at hæmme dets metabolisme af CYP1A.

#### CYP1A2-induktorer

CYP1A2-induktorer kan nedsætte plasmakoncentrationen af melatonin. Dosisjustering af melatonin kan være nødvendigt, hvis det tages samtidig med de følgende CYP1A2-induktorer: Carbamazepin, phenytoin, rifampicin, omeprazol og cigaretrykning (halveret eksponering sammenlignet med efter 7 dages rygestop).

### Farmakodynamiske interaktioner

Adrenerge agonister/antagonister, opioide agonister/antagonister, antidepressiva, prostaglandin-hæmmere, tryptophan og alkohol påvirker den endogene sekretion

af melatonin i epifysen, men påvirker ikke metabolismen af melatonin. Den kliniske betydning af disse interaktioner er ukendt.

#### *Alkohol*

Alkohol bør ikke indtages sammen med melatonin, da alkohol nedsætter melatonins effekt på søvnen.

#### *Nifedipin*

Melatonin kan reducere den hypotensive effekt af nifedipin. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig brug af melatonin og dosisjustering af nifedipin kan være nødvendig. Da det er ukendt om dette er en klasseeffekt, bør forsigtighed udvises ved kombination af melatonin og calcium-antagonister.

#### *Warfarin*

Case-rapporter har beskrevet, at samtidig brug af melatonin og vitamin K-antagonister, såsom warfarin, kan medføre enten øget eller nedsat protrombin-niveau, og et studie har vist et nedsat niveau af faktor VIII:C og fibrinogen. Kombinationen af warfarin eller andre vitamin K-antagonister og melatonin kan kræve dosisjustering af det antikoagulerende lægemiddel og bør undgås.

#### *Benzodiazepin-relaterede hypnotika*

Melatonin kan forstærke de beroligende egenskaber af benzodiazepin-relateret hypnotika, som f.eks. zolpidem. Samtidig behandling med melatonin bør undgås.

#### *NSAIDs*

Inhibitorer af prostaglandin-syntesen (NSAIDs), såsom acetylsalicylsyre og ibuprofen, taget om aftenen, kan undertrykke niveauet af endogen melatonin. Hvis muligt, skal administrering af NSAID undgås om aftenen.

#### *Betablokkere*

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

## **4.6 Graviditet og amning**

### **Graviditet**

Der er ingen data fra anvendelse af melatonin til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår påvirkningen af graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen og den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Eksogen melatonin passerer hurtigt placenta hos mennesker. På grund af manglen på kliniske data bør Melatonin "AGB" ikke anvendes under graviditeten eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker prævention.

### **Amning**

Data fra dyrestudier indikerer maternal overførsel af melatonin til fostret via placenta eller i mælken. Endogen melatonin er også målt i modermælken fra ammende kvinder, og derfor udskilles eksogen melatonin højst sandsynligt også i human mælk. Melatonin frarådes derfor til ammende kvinder.

### **Fertilitet**

Der er ikke tilstrækkelige data, hvad angår effekten af melatonin på menneskelig fertilitet. Dyrestudier er ufuldstændige, hvad angår effekten på fertilitet. Høje doser af melatonin og anvendelse i længere perioder end angivet kan kompromitere fertiliteten hos mennesker.

## **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

### **Mærkning**

Melatonin påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Melatonin kan medføre døsighed, og skal derfor anvendes med forsigtighed, hvis det er sandsynligt, at virkningerne af døsighed kan være forbundet med en sikkerhedsrisiko.

## **4.8 Bivirkninger**

### **Resumé af sikkerhedsprofilen**

Melatonin forårsager få, og ingen alvorlige, bivirkninger på kort sigt, i op til tre måneder.

Langtidsvirkningen er ringe undersøgt. De rapporterede bivirkninger af melatonin udgør hovedsageligt hovedpine, kvalme og træthed hos både voksne og børn. Disse bivirkninger er dog også normale for patienter behandlet med placebo i kliniske studier, og der er ingen signifikant forskel på patienter, der modtog aktiv behandling og placebo i disse studier.

Der er ikke rapporteret nogle almindelige eller meget almindelige bivirkninger.

Bivirkninger hos voksne er kategoriserede i henhold til MedDRA systemorgan-klasse og er anført indenfor hver frekvensgruppe på følgende måde: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjældnen ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjældnen ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Infektioner og parasitære sygdomme				Herpes zoster	
Blod og lymfesystem				Leukopeni, trombocytopeni	
Immunsystemet					Hypersensitiv reaktion
Metabolisme og ernæring				Hypertriglyceridæmi, hypokalcæmi, hyponatriæmi	Hyperglykæmi
Psykiske forstyrrelser			Irritabilitet, nervøsitet, rastløshed, søvnløshed, abnorme drømme, mareridt, angst	Ændret sindsstemning, aggression, agitation, gråd, stresssymptomer, desorientering, tidlig opvågning, øget libido, nedtrykt sindstilstand, depression	
Nervesystemet		Hovedpine, somnolens	Migræne, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, svimmelhed	Synkope, hukommelses-svækkelse, opmærksomhedsforstyrrelse, drømmende sindstilstand, uro i benene ( <i>restless legs syndrome</i> ), dårlig søvnkvalitet, paræstesier	
Øjne				Nedsat synsskarphehed, sløret syn, øget tåresekretion	
Øre og labyrint				Positionsvertigo, vertigo	
Hjerte				Angina pectoris, palpitationer	
Vaskulære sygdomme			Hypertension	Hedetur	
Mave-tarm-kanalen			Mavesmerter, Øvre mavesmerter, dyspepsi, mundsår, mundtørhed, kvalme	Gastroesophageal refluxsygdom, mave-tarm-sygdom, blister i mundslimhinden, tungelceration, mave-tarmforstyrrelse, opkastning, abnorme tarmlyde, flatulens, hypersekretion af spyt, halitose, abdominalt ubehag, gastrisk forstyrrelse, gastritis	
Lever og galdeveje			Hyper-bilirubinæmi		
Hud og subkutane væv			Dermatitis, natlige svedeture, pruritus, udslett, generaliseret pruritus, tør hud	Eksem, erytem, hånddermatitis, psoriasis, generaliseret udslett, kløende udslett, neglelidelser	Angioødem, mundødem, tungeødem
Knogler, led, muskler og bindevæv			Smerter i Ekstremiteterne	Arthritis, muskelspasmer, nakkesmerter, nattekramper	
Nyrer og urinveje			Glykosuri, proteinuri	Polyuri, hæmaturi, nykturi	
Det reproduktive system og mammae			Menopausale symptomer	Priapisme, prostatitis	Galactorrhoea
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			Asteni, brystsmerte	Træthed, smerte, tørst	
Undersøgelser			Abnorm Leverfunktions-test, vægtforøgelse	Forhøjet leverenzym, abnorme blodelektrolytter, abnorm laboratorietest	

### Pædiatrisk population

En lav frekvens af generelt milde bivirkninger er blevet rapporteret i den pædiatriske befolkning. Antallet af bivirkninger har ikke været signifikant forskelligt imellem børn der fik placebo sammenlignet med melatonin. Den mest almindelige bivirkning var hovedpine, hyperaktivitet, svimmelhed og mavesmerter. Ingen seriøse bivirkninger var observeret.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

### **4.9 Overdosering**

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

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

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

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

Clearance af det aktive stof er forventet indenfor 12 timer efter indtagelse. En læge skal vurdere om konventionelle overdoseringsforanstaltninger skal tages.

### **4.10 Udlevering**

A

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: N 05 CH 01. Hypnotica og sedativa, melatonin-receptor-agonister.

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Melatonin er et hormon, der produceres i pinealkirtlen og strukturelt er relateret til serotonin. Melatoninsekretionen øges kort tid efter mørkets frembrud, når sit

maksimum ved 2-4 tiden om natten og falder i løbet af anden halvdel af natten. Melatonin sættes i forbindelse med kontrol af døgnrytmen og tilvænnning til lys/mørke-cyklussen. Melatonin associeres også med en hypnotisk og søvnfremmende virkning.

### Virkningsmekanisme

Melatonins virkning på MT1- og MT2-receptorer menes at bidrage til dens søvnfremmende egenskaber, da disse receptorer er involveret i reguleringen af døgnrytmen og søvnen.

### Farmakodynamisk virkning

Melatonin har en hypnotisk/sedativ virkning og øger tilbøjeligheden til søvn. Melatonin kan, hvis det administreres tidligere eller senere end det natlige højdepunkt i melatoninudskillelsen, henholdsvis fremme eller forsinke døgnrytmen for melatoninudskillelsen. Administration af melatonin ved sengetid (mellem kl. 22:00 og 24:00) ved destinationen efter hurtig transmeridian rejse (flyrejse) fremskynder resynkroniseringen af døgnrytmen fra "afgangstid" til "destinationstid" og forbedrer de samlede symptomer, der kendes som jetlag, som er en konsekvens af denne desynkronisering.

### Klinisk virkning og sikkerhed

Typiske symptomer på jetlag er søvnforstyrrelser og træthed og udmattelse i dagtimerne, men let nedsatte kognitive funktioner, irritabilitet og mave-tarmforstyrrelser kan også forekomme.

Jetlag er værre, jo flere tidszoner man har krydset, og det er typisk værre, når man er rejst mod øst. I otte ud af ti kliniske forsøg blev det konstateret, at melatonin, der blev taget tæt på destinationens sengetid (kl. 22 til midnat), reducerede jetlag fra flyrejser, der krydsede mindst fem tidszoner. Fordelen er sandsynligvis større, jo flere tidszoner der krydses, og mindre for rejser vestpå. Daglige doser af melatonin på mellem 0,5 og 5 mg er tilsvarende effektive, bortset fra at man falder hurtigere i søvn og sover bedre efter 5 mg end 0,5 mg.

I kliniske forsøg er det konstateret, at melatonin reducerer de samlede patientvurderede symptomer på jetlag med ~44 % og forkorter varigheden af jetlag. I 2 studier af flyrejser over 12 tidszoner reducerede melatonin effektivt varigheden af jetlag med ~33 %. På grund af muligheden for forkert timet indtagelse af melatonin, således at det ikke har nogen effekt, eller så det giver en bivirkning, ved resynkronisering af døgnrytmen/jetlag, bør melatonin ikke tages før kl. 20:00 eller efter kl. 04:00 på destinationen.

De bivirkninger, der blev rapporteret i jetlagstudier, der involverede melatindoser på 0,5 til 8 mg, var typisk milde og ofte svære at skelne fra symptomer på jetlag. Forbigående døsighed/sedation, hovedpine og svimmelhed/desorientering blev rapporteret; de samme bivirkninger, plus kvalme, er dem, som typisk

associeres med kortvarig brug af melatonin ved gennemgang af sikkerheden af melatonin hos mennesker.

### Pædiatrisk population

Melatoninbehandling er blevet undersøgt i et 4-ugers randomiseret dobbeltblindet, placebokontrolleret forsøg med 105 børn i alderen 6–12 år med ADHD og kronisk insomni, når de lagde sig til at sove (*van der Heijden KB et al. 2007*). Deltagerne fik melatonin (3 mg, når kropsvægten var <40 kg [n = 44], eller 6 mg, når kropsvægten var >40 kg [n = 9]) i tabletter med hurtig frigivelse eller placebo.

Det gennemsnitlige actigrafiske estimat af søvnindtræden blev forbedret med  $26,9 \pm 47,8$  minutter med melatonin, hvorimod der var en forsinkelse på  $10,5 \pm 37,4$  minutter med placebo ( $p < 0,0001$ ). 48,8 % af de børn, der fik melatonin, viste en forbedring i søvnindtræden med >30 minutter sammenlignet med 12,8 % med placebo ( $p = 0,001$ ). Der var en stigning i den gennemsnitlige samlede søvnperiode på  $19,8 \pm 61,9$  minutter med melatonin og et fald på  $13,6 \pm 50,6$  minutter med placebo ( $p = 0,01$ ). Sammenlignet med placebo viste melatonin-gruppen et fald i søvnlatens ( $p = 0,001$ ) og en stigning i søvneffektivitet ( $p = 0,01$ ). Den gennemsnitlige score for søvnloggens punkt vedrørende problemer med at falde i søvn faldt med  $1,2 \pm 1,3$  point (35,3 % i forhold til *baseline*) med melatonin og med  $0,1 \pm 0,8$  point (4,3 % i forhold til *baseline*) med placebo ( $p < 0,0001$ ).

Der var ikke nogen signifikant virkning på adfærd, kognition og livskvalitet.

Der var ingen seponeringer eller ophør på grund af bivirkninger.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

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

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

Data om virkningen af indtagelse af mad på eller omkring tidspunktet for indtagelsen af melatonin på dets farmakokinetik er begrænsede, men tyder på, at samtidig indtagelse af mad kan øge absorptionen næsten 2 gange. Mad synes at have en begrænset virkning på  $t_{max}$  for melatonin med øjeblikkelig frigivelse. Dette forventes ikke at påvirke virkningen eller sikkerheden af Melatonin "AGB", men det anbefales, at der ikke indtages mad ca. 2 timer før og 2 timer efter indtagelse af melatonin.

### Fordeling

Plasmaproteinbindingen af melatonin *in vitro* er cirka 60 %. Distributionsvolumen i den terminale elimineringsfase er proportional med kropsvægt og er gennemsnitligt lige over 1 L/kg.

### Biotransformation

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

### Elimination og akkumulering

Plasmaeliminationens halveringstid ( $T_{1/2}$ ) er ~45 minutter (normalområde ~30–60 minutter) for raske voksne. Den gennemsnitlige halveringstid er sammenlignelig eller lidt kortere hos børn sammenlignet med voksne. Daglig dosering i kombination med kort halveringstid resulterer i minimal akkumulering af melatonin ved normal behandling.

### Særlige populationer

#### *Ældre mennesker*

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

#### *Nedsat leverfunktion*

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

Serum  $t_{1/2}$  for eksogen melatonin hos cirrosepatienter var det dobbelte af kontrollerne i et mindre studie. Da leveren er det primære organ for metabolisering af melatonin, kan nedsat leverfunktion forventes at medføre øget eksponering for eksogen melatonin.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Se pkt. 4.2 Særlige populationer.

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra et begrænset antal studier af toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet.

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

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

Der er ikke foretaget sikkerhedsstudier i unge dyr.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpestoffer

Cellulose, mikrokrystallinsk  
Calciumhydrogenphosphatdihydrat  
Magnesiumstearat

### 6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

### 6.3 Opbevaringstid

2 år.

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

### 6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

HDPE-beholder med polyethylen-låg, anbrudsanordning, indeholdende 30 eller 100 tabletter.

HDPE-beholder med polypropylen-låg, anbrudsanordning, børnesikret, indeholdende 30 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### 6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AGB-Pharma AB  
Scheeletorget 1  
223 81 Lund  
Sverige

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE (NUMRE)

1 mg: 63953  
2 mg: 63954  
3 mg: 63955  
4 mg: 63956  
5 mg: 63957

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

15. juni 2020

## 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

2. februar 2022



Rigtig størrelse



# Melatonin AGB® er et melatoninlægemiddel til behandling af insomni hos børn og unge (6–17 år) med ADHD, hvor søvnhygieniske foranstaltninger har været utilstrækkelige.

Pligttekst for Melatonin "AGB" (melatonin) 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg og 5 mg tabletter.

**Terapeutiske indikationer\*** Melatonin "AGB" er indiceret til kortvarig behandling af jetlag hos voksne og insomni hos børn og unge i alderen 6–17 år med ADHD, hvor søvnhygieniske foranstaltninger har været utilstrækkelige. **Dosering\*:** **Voksne med jetlag:** Den anbefalede dosis er 1–5 mg i maksimalt 5 dage. Dosis skal tages på et tidspunkt svarende til destinationens sengetid på rejser, der krydser 5 tidszoner eller mere, navnlig i østlig retning. Hvis melatonin indtages på det forkerte tidspunkt, er der risiko for udebleven effekt, eller der kan opstå en bivirkning, ved gensynkronisering efter jetlag. Derfor må Melatonin "AGB"-tabletter ikke tages før kl. 20:00 eller efter kl. 04:00 på destinationen. Alkohol kan forringe søvnen og potentielt forværre visse symptomer på jetlag (f.eks. hovedpine, morgentræthed, koncentrationsbesvær). Derfor anbefales det, at der ikke indtages alkohol, når der tages Melatonin "AGB"-tabletter. Der må maksimalt foretages 16 behandlingsperioder om året. **Insomni hos børn og unge med ADHD:** Behandlingen bør påbegyndes af læger, der har erfaring med ADHD og/eller sovemedicin til børn. Anbefalet startdosis: 1–2 mg 30–60 minutter før sengetid. Doseringen af melatonin kan øges med 1 mg hver uge, indtil det har en virkning, til et maksimum af 5 mg per dag, uafhængigt af alder. Den laveste effektive dosis bør anvendes. Hvis søvnforstyrrelsen er startet under behandling med ADHD medicin, skal der overvejes dosisjustering eller skift til anden medicin. Effekten skal evalueres efter mindst 3 måneders behandling og patienten skal monitoreres i regelmæssige intervaller (mindst hver 6. måned), mhp. at vurdere om Melatonin "AGB" stadig er den mest relevante behandling, se produktresumet. **Særlige populationer:** **Nedsat nyrefunktion:** Der bør udvises forsigtighed, når melatonin administreres til patienter med nedsat nyrefunktion. **Nedsat leverfunktion:** Melatonin "AGB"-tabletter anbefales ikke til patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion. **Nedsat 6 år:** Melatonin "AGB"-tabletter anbefales ikke til børn under 6 år med ADHD. **Administration\*:** Oral anvendelse. Tabletten kan knuses og blandes med vand umiddelbart inden indtagelse. **Kontraindikationer:** Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen\*:** Melatonin kan medføre dødsghed. Skal anvendes med forsigtighed, hvis effekten af dødsgheden kan indebære en risiko for patientsikkerheden. **Ældre:** Eksponeringen af melatonin efter oral administration er sammenlignelig hos unge og moderat ældre voksne. Det er uklart om signifikant ældre personer er specielt sensitive over for eksgen melatonin. Der bør derfor udvises forsigtighed i behandling af denne aldersgruppe og individuel dosering anbefales. **Autoimmune sygdomme:** Bør ikke anvendes til patienter med autoimmune sygdomme. **Epilepsi:** På grund af usikkerheden af effekten af melatonin på epileptiske anfald, skal der udvises forsigtighed hos personer med epilepsi. **Diabetes:** Tabletterne bør tages mindst 2 timer før og mindst 2 timer efter et måltid, og ideelt set mindst 3 timer efter et måltid hos personer med signifikant nedsat glucosetolerance eller diabetes. **Interaktioner\*:** **Farmakokinetiske interaktioner:** Samtidig behandling med melatonin og CYP1A2-hæmmeren fluvoxamin (der også er en CYP2C19-hæmmer) skal undgås. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af CYP1A2-hæmmerne: Ciprofloxacin, norfloxacin og verapamil. Ved brug af kombineret hormonel prævention, kan det være nødvendigt at reducere melatonin-dosis. Via interaktion med moderate hæmmere af CYP1A2 forventes øgning af plasmakonzentrationen af melatonin og der skal derfor udvises forsigtighed hos patienter, der tager 5- eller 8-methoxyypsoralen (5 eller 8 MOP), cimetidin eller koffein. Dosisjustering af melatonin kan være nødvendigt, hvis det tages samtidig med de følgende CYP1A2-induktorer: Carbamazepin, phenytoin, rifampicin, omeprazol og cigaretrygning. **Farmakodynamiske interaktioner:** Alkohol bør ikke indtages sammen med melatonin, da alkohol nedsætter melatonins effekt på søvnen. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig brug af melatonin og nifedipin og dosisjustering kan være nødvendig. Kombinationen af warfarin eller andre vitamin K-antagonister og melatonin kan kræve dosisjustering af det antikoagulerende lægemiddel og bør undgås. Hvis muligt, skal administration af NSAID undgås om aftenen. Betablokkere kan undertrykke den endogene melatonin, og bør derfor administreres om morgenen. **Graviditet og amning\*:** Bør ikke anvendes under graviditet eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker prævention. Melatonin frarådes til ammende kvinder. Høje doser af melatonin og anvendelse i længere perioder end angivet kan kompromittere fertiliteten hos mennesker. **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner\*:** Melatonin påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Melatonin kan medføre dødsghed, og skal derfor anvendes med forsigtighed, hvis det er sandsynligt, at virkningerne af dødsghed kan være forbundet med en sikkerhedsrisiko. **Bivirkninger\*:** *Almindelig:* Hovedpine. *Somnolens.* *Ikke almindelig:* Irritabilitet. Nervøsitet. Rastløshed. Søvnløshed. Abnorme drømme. Maresit. Angst. Migræne. Letargi. Psykomotorisk hyperaktivitet. Svimmelhed. Hypertension. Mavesmerter. Øvre mavesmerter. Dyspepsi. Mundsår. Mundtørrhed. Kvalme. Hyperbilirubinæmi. Dermatitis. Natligge svedudtø. Pruritus. Udslett. Generaliseret pruritus. Tør hud. Smerter i ekstremiteterne. Glykosuri. Proteinuri. Menopausale symptomer. Asteni. Brystsmerte. Abnorm leverfunktionstest. Vægtforøgelse. *Sjælden:* Herpes zoster. Leukopeni. Trombocytopeni. Hypertriglyceridæmi. Hypokalciæmi. Hyponatriæmi. Ændret sindsstemning. Aggression. Agitation. Gråd. Stresssymptomer. Desorientering. Tidlig opvågning. Øget libido. Nedtrykt sindstilstand. Depression. Synkope. Hukommelsessvækkelse. Opmærksomhedsforstyrrelse. Drømmende sindstilstand. Uro i benene (restless legs syndrome). Dårlig søvnkvalitet. Paræstesi. Nedsat synsskarphed. Sløret syn. Øget tåresekretion. Positionsvægtig. Vertigo. Angina pectoris. Palpitationer. Hedeture. Gastrosofageal refluxsygdom. Mave-tarm-sygdom. Bliester i mundslimhinden. Tungeulceration. Mave-tarm-forstyrrelse. Opkastning. Abnorme tarmlyde. Flatulens. Hypesekretion af spyt. Halitose. Abdominalt ubehag. Gastrisk forstyrrelse. Gastritis. Eksem. Erytem. Hændermatitis. Psoriasis. Generaliseret udslett. Kløende udslett. Neglelidelser. Arthritis. Muskelspasmer. Nakkemuskel. Nattekramper. Polyuri. Hæmaturi. Nykturi. Priapisme. Prostatitis. Træthed. Smerte. Tørst. Forhøjet leverenzym. Abnorme blodelektrolytter. Abnorm laboratorietest. *Hypigghed ikke kendt:* Hypesensitiv reaktion. Hyperglykæmi. Angioødem. Mundødem. Tungedøme. Galactorrhoea. **Overdosering\*:** Dødsghed, hovedpine, svimmelhed og kvalme er de mest almindeligt indberettede tegn og symptomer på overdosering med oral melatonin. Clearance af det aktive stof er forventet indenfor 12 timer efter indtagelse. En læge skal vurdere om konventionelle overdoseringsforanstaltninger skal tages. **Pakninger:** 30 eller 100 tabletter. **Pris:** Se venligst den dagsaktuelle pris på [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk) **Tilskud:** Ikke tilskudsberettiget. **Udlevering:** A Indehaver af markedsføringstilladelsen: AGB-Pharma AB, Scheeletorget 1, 223 81 Lund, Sverige. **Sidst ændret:** 02-02-2022

De med \* markerede afsnit er omskrevet/forkortet i forhold til det af Lægemiddelstyrelsen godkendte produktresumé (2. februar 2022). Produktresumet kan vederlagsfrit rekvireres fra AGB-Pharma AB.

**AGB-Pharma er en svensk medicinalvirksomhed med fokus på søvnbesvær. Vores mission er at arbejde for god søvnhygjejne. [agb-pharma.com](http://agb-pharma.com)**

