



AGB-Pharma AB
Spolegatan 16A, 222 20 Lund
Sverige

Att.: Fredrik Lindberg, Chief Executive Officer

6. april 2021
Sagsnr. 2021012363
Reference usk
T +45 44 88 93 50
E usk@dkma.dk

Melatonin "AGB" får ikke generelt klausuleret tilskud

Afgørelse

Melatonin "AGB", tabletter med indhold af melatonin i styrkerne 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg og 5 mg får *ikke* generelt klausuleret tilskud.

Sagsfremstilling

I har den 7. januar 2021 ansøgt om generelt klausuleret tilskud til Melatonin "AGB", tabletter med indhold af melatonin i styrkerne 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg og 5 mg (herefter Melatonin "AGB") til følgende klausul:

"Insomni hos børn og unge i alderen 6-17 år med ADHD, hvor søvnhygiejniske foranstaltninger har været utilstrækkelige".

Godkendt indikation

Melatonin "AGB" er ifølge produktresumeeet¹ indiceret til:

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

Anbefalet dosis og anvendelse

Den anbefalede startdosis er ifølge produktresumeeet¹ 1-2 mg 30-60 minutter før sengetid. Dosis kan øges med 1 mg hver uge, indtil der ses effekt af lægemidlet. Den maksimale dosis er 5 mg per dag uafhængigt af alder. Den laveste effektive dosis bør anvendes.

Produktresumeeet¹ beskriver, at behandling med Melatonin "AGB" til insomni hos børn og unge med ADHD bør påbegyndes af læger, der har erfaring med ADHD og/eller sovemedicin til børn.

Lægen skal evaluere behandlingens effekt efter mindst 3 måneder og overveje seponering ved manglende klinisk effekt. 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 for eksempel en gang årligt. Der foreligger kun begrænsede data for op til 3 års behandling.¹

Hvis søvnforstyrrelsen er startet under behandling med ADHD medicin, skal der overvejes dosisjustering eller skift til anden medicin.¹

Udleveringsstatus

Melatonin "AGB" kan ordineres af alle læger.¹

Behandlingsvejledninger

Sundhedsstyrelsen (SST) har i den nationale kliniske retningslinje *Udredning og behandling af ADHD hos børn og unge*² fra 2020 en svag anbefaling for at overveje at tilbyde melatonin til børn og unge med søvnforstyrrelser og ADHD i aldersgruppen 6-18 år, hvor søvnhygiejniske indsatser ikke har haft tilstrækkelig effekt. SST angiver, at søvnforstyrrelser ved indsovning kan defineres som indsovning >30 minutter efter barnet/den unge er gået i seng og lyset er slukket, som forekommer minimum fire ud af syv dage i cirka tre måneder. Ifølge SST bør søvnhygiejniske tiltag være afprøvet i minimum 4 uger uden tilstrækkelig effekt før behandling med melatonin kan afprøves. I behandlingsvejledningen nævnes det desuden, at behandlingen skal ske i overensstemmelse med SSTs *Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser*³.

Ifølge SSTs *Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser*³ fra 2019 kan angstdæmpende og søvnfremkaldende lægemidler, herunder melatonin, benzodiazepiner og benzodiazepinlignende lægemidler anvendes til behandling af søvnforstyrrelser, svær angst, akut agitation medvidere hos børn og unge. SST angiver, at lægemidler ikke er førstevalg, og at man generelt skal være meget tilbageholdende med medikamentel behandling. I de tilfælde, hvor medikamentel behandling overvejes, skal relevante ikke-farmakologiske behandlinger, herunder søvnhygiejniske tiltag, være afprøvet i rimeligt omfang og varighed.³

SST angiver, at behandling med melatonin skal være kortvarig og skal altid revurderes efter 14 dage og igen efter tre måneder. Ved sparsom eller ingen effekt skal melatonin seponeres. Ved god effekt og fortsat behandling skal behandlingseffekt samt -plan revurderes ved speciallæge minimum hver 6. måned. Behandlingseffekten skal vurderes med fornyet søvnregistrering.³

Studier af melatonin

Ansøger henviser til studiet af Van der Heijden et al. (2007)^{1,4}, samt opfølgingsstudiet af Hoebert et al. (2009)⁵, der omhandler effekten af melatonin ved behandling af insomni hos børn og unge med ADHD. Herudover henviser ansøger til andre studier^{6,7,8,9,10}, som undersøger effekten af melatonin på andre patientgrupper. I det følgende gennemgås studiet af Van der Heijden et al. (2007)^{1,4}, der er det studie, som Melatonin "AGB" er godkendt på baggrund af.

Van der Heijden et al. (2007)^{1,4}

Et 4-ugers randomiseret studie, som undersøgte effekten af melatonin hos 105 børn i alderen 6-12 år med ADHD og kronisk insomni ved indsovning. Deltagerne fik melatonin tabletter (<40 kg: 3 mg (n=44) og >40 kg: 6 mg (n=9)) eller placebo. Eksklusionskriterier omfattede blandt andet IQ <80, epilepsi, kroniske smerter og gennemgribende udviklingsforstyrrelser, samt tidligere behandling med melatonin og behandling med benzodiazepiner, clonidin, antidepressiva, hypnotika og betablokkere fire uger inden deltagelse i studiet.

Studiets primære endepunkt var søvn estimeret ved actigrafi og søvnlog, herunder den gennemsnitlige søvnindtræden, indsovningstid, den samlede søvnperiode og *dim light melatonin onset* bestemt ved måling af melatonin-koncentrationen i saliva. Herudover undersøgte studiet effekten af melatonin på adfærdsproblemer, kognitiv funktion og livskvalitet angivet som en score ud fra blandt andet rapporter fra forældre og lærere.

Studiet viste, at melatonin forbedrede den gennemsnitlige estimerede søvnindtræden med 26,9 minutter \pm 47,8 minutter, hvorimod indsovningstiden i placebo-gruppen var forlænget med 10,5 minutter \pm 37,4 minutter ($p < 0,0001$). I melatonin-gruppen oplevede 20 børn (48,8%) en forbedret søvnindtræden >30 minutter sammenlignet med 5 børn (12,8 %) i placebo-gruppen ($p = 0,001$). *Dim light melatonin onset* var forbedret med melatonin sammenlignet med placebo (-0,44 minutter \pm 1,07 *versus* +0,13 minutter \pm 0,59, $p < 0,0001$). Sammenlignet med placebo, viste melatonin desuden en signifikant reduktion af indsovningstiden (-21,3 minutter \pm 33,0 *versus* +3,0 minutter \pm 31,7, $p = 0,001$). Den gennemsnitlige samlede søvnperiode var større hos melatonin-gruppen end placebo-gruppen (+19,8 minutter \pm 61,9 minutter *versus* -13,6 minutter \pm 50,6 minutter, $p=0,01$). Studiet kunne ikke påvise en signifikant virkning af melatonin på adfærd, kognitiv funktion og livskvalitet

Priser, tilskudsstatus og behandlingsalternativer

Behandlingsprisen for Melatonin "AGB" er 6,91 kr. per dag (1-5 mg).

I Tabel 1 ses de aktuelle markedsførte lægemidler med indhold af melatonin og promethazin, som blandt andet anvendes til behandling af insomni hos børn og unge med ADHD.

Tabel 1. Oversigt over lægemidler med indhold af melatonin og promethazin, der anvendes til behandling af søvnløshed hos børn og unge med ADHD.

Lægemiddel	Indikation	Tilskudsstatus	Udlevering	Pris per daglig dosis (kr.)*
Lægemidler med indhold af melatonin (ATC-kode N05CH01)				
Melatonin "AGB" ¹ , tabletter, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg og 5 mg	- Insomni hos børn og unge i alderen 6-17 år med ADHD, hvor søvnhygiejniske foranstaltninger har været utilstrækkelige. - Kortvarig behandling af jetlag hos voksne.	-	A	6,91 (1-5 mg)
Slenyto ¹¹ , depottabletter, 1 mg og 5 mg	<i>Off-label behandling til børn og unge med insomni og ADHD</i>	Ikke generelt tilskud	A	18,17 (2 mg)
Circadin ¹² , depottabletter, 2 mg				38,56 – 77,12 (5-10 mg)
Mecastrin ¹³ , depottabletter, 2 mg				6,43 (2 mg)
Melatal ¹⁴ , tabletter, 3 mg og 5 mg				2,59 - 3,33 (3 mg) 2,79 - 3,66 (5 mg)

Lægemiddel	Indikation	Tilskuds-status	Udlevering	Pris per daglig dosis (kr.)*
Melatonin "Orifarm" ¹⁵ , tabletter, 3 mg	<i>Off-label behandling til børn og unge med insomni og ADHD</i>	Ikke generelt tilskud	A	3,39 (3 mg)
				6,78 (6 mg)
Lægemidler med indhold af promethazin (ATC-kode R06AD02)				
Phenergan ¹⁶ , tabletter, 25 mg	<i>Off-label behandling til børn og unge med insomni og ADHD</i>	Ikke generelt tilskud	B	0,59 (25 mg)
Phenergan ¹⁷ , oral opløsning, 1 mg/ml				13,96 (25 mg)

* Tilskudspriser i takstperioden 5. april 2021 til 18. april 2021.

Tilskud

Ingen af de aktuelt markedsførte lægemidler med melatonin eller promethazin har generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud.

Lægemiddelstyrelsen yder normalt enkelttilskud til orale lægemidler med melatonin eller promethazin til behandling af søvnforstyrrelser hos børn og unge med ADHD, autisme eller svær mental retardering.

Ved behandling af ansøgning om enkelttilskud til melatonin eller promethazin kræver vi, at følgende er dokumenteret:

1. De(n) diagnose(r), der ligger til grund for behandlingen.
2. Hvordan søvnproblematikken er udredt og resultatet heraf.
3. Hvilke søvnhygiejniske tiltag, der er forsøgt og resultatet heraf.
4. Effekten af melatonin/promethazin på patientens søvnforstyrrelse, for eksempel den gennemsnitlige indsovningstid eller søvnmønster målt ved 14 dages søvnregistrering før og efter behandling med melatonin/promethazin.
5. Effekten af melatonin/promethazin på patientens funktions- og trivselsniveau.

Bevillingernes varighed begrænses til 12 måneder med henblik på at understøtte Sundhedsstyrelsens anbefaling om seponeringsforsøg med mulighed for genansøgning ved lægeligt vurderet behov herfor.

Lægemiddelstyrelsen bevilgede i 2020 enkelttilskud til melatonin i 2.001 ansøgninger.

Sagsforløb

I ansøgte den 7. januar 2021 om generelt klausuleret tilskud til Melatonin "AGB", tabletter med indhold af melatonin i styrkerne 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg og 5 mg til:

"Insomni hos børn og unge i alderen 6-17 år med ADHD, hvor søvnhygiejniske foranstaltninger har været utilstrækkelige".

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnettet den 25. februar 2021, hvor nettet anbefalede, at Melatonin "AGB" ikke får generelt klausuleret tilskud. I sin indstilling af den 15. marts 2021 udtaler nettet:

"Vi begrundede vores indstilling med, at Melatonin "AGB" efter vores vurdering ikke har en værdifuld terapeutisk effekt på insomni hos børn og unge i alderen 6-17 år med ADHD, hvor søvnhygieniske foranstaltninger har været utilstrækkelige.

Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at studiet af Van der Heijden et al. (2007)^{1,4} er et mindre 4-ugers studie, som ikke kunne påvise nogen effekt af melatonin på globale outcomes som patientgruppens adfærd, kognitiv funktion og livskvalitet. Herudover lægger vi vægt, at søvneffekten af melatonin på forkortet indsovningstid (37 minutter) og samlet søvnperiode (33 minutter) er af mindre størrelsesorden og at patienternes respons på melatonin i melatonin-gruppen udviste stor variation.

Herudover mener vi, at der i den ansøgte klausul ikke er taget højde for anbefalingerne fra SST^{2,3} og i produktresuméet¹, som er beskrevet ovenfor, om at revurdere og seponere behandlingen med Melatonin "AGB". hvormed patienter omfattet af den ansøgte klausul risikerer at være i behandling med melatonin i længere tid end det er rationelt.

På ovenstående baggrund vurderer vi, at melatonin ikke har en værdifuld terapeutisk effekt til behandling af patienter omfattet af den ansøgte tilskudsklausul.

Vi vurderer endvidere, at der ved tildeling af generelt klausuleret tilskud til Melatonin "AGB" til ovennævnte tilskudsklausul vil være risiko for, at lægemidlet anvendes uden for den godkendte indikation. Vi har ved vores vurdering lagt vægt på at Melatonin "AGB" kan ordineres af alle læger og er godkendt til kortvarig behandling af jetlag for voksne, som ikke er et formål til hvilket, der ydes offentlig støtte.¹ Vi lægger endvidere vægt på, at Lægemiddelstyrelsen modtager flere enkelttilskudsansøgninger til andre patientgrupper end dem der er omfattet af indikationen og at 96% af patienter, som har indløst recept på lægemidler med indhold af melatonin i 2020 ikke modtager tilskud til behandlingen.^a

Endelig vurderer vi, at der ved tildeling af generelt klausuleret tilskud til Melatonin "AGB" vil være risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg til patienter, hvor det ikke er konstateret, at søvnhygieniske tiltag har været afprøvet med utilstrækkelig effekt i minimum 4 uger i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens behandlingsvejledning¹ herom.

Vi bemærker, at Melatonin "AGB" for samtlige styrker markedsføres i en pakningsstørrelse indeholdende 100 tabletter, hvilket vi mener er uhensigtsmæssigt ved optitrering og i forhold til Sundhedsstyrelsens anbefaling³ om, at behandling med melatonin skal være kortvarig og i lavest mulig styrke. Pakningsstørrelsen kan medføre et uhensigtsmæssigt medicinspild eller højere behandlingspris ved optitrering".

Vi har den 15. marts 2021 partshørt jer over Medicintilskudsnettet's indstilling.

I oplyste den 19. marts 2021, at I ikke havde bemærkninger til Medicintilskudsnettet's indstilling.

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens^a § 1, stk. 2, at Lægemiddelstyrelsen ved vurderingen af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, lægger vægt på, 1) om lægemidlet har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og 2) om lægemidlets pris står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi.

Der fremgår af § 1, stk. 3, at med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis

- 1) iværksættelse af behandling med lægemidlet kræver særlig undersøgelse og diagnosticering,
- 2) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation,
- 3) lægemidlet udelukkende eller overvejende anvendes til formål, hvortil der ikke med rimelighed kan forventes tilskud fra regionsrådet,
- 4) lægemidlets effekt ikke er klinisk dokumenteret,
- 5) der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset dette efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet,
- 6) det er uafklaret, om eller hvornår lægemidlet skal anvendes som førstevalg,
- 7) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet gøres til genstand for misbrug,
- 8) lægemidlet hovedsageligt anvendes i sygehusbehandling, eller
- 9) lægemidlet på grund af en særlig lægemiddelform ikke kan indtages af patienten selv.

Det følger af medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 4, at Lægemiddelstyrelsen i overensstemmelse med kriterierne fastsat i § 1, stk. 2 og 3, vurderer, om regionsrådets tilskud skal betinges af, at lægemidlet ordineres med henblik på behandling af bestemte sygdomme eller persongrupper (generelt klausuleret tilskud).

Vi vurderer, at Melatonin "AGB" ikke har en værdifuld terapeutisk effekt på insomni hos børn og unge i alderen 6-17 år med ADHD, hvor søvnhygiejniske foranstaltninger har været utilstrækkelige. Herudover vurderer vi, at der ved tildeling af generelt klausuleret tilskud til Melatonin "AGB" er risiko for 1) at lægemidlet anvendes som førstevalg til patienter, hvor søvnhygiejniske tiltag ikke har været afprøvet med utilstrækkelig effekt, samt 2) at lægemidlet anvendes uden for den godkendte indikation.

Vi vurderer, at Melatonin "AGB" ikke har en værdifuld terapeutisk effekt på patientgruppen omfattet af den foreslåede tilskudsklausul og dermed ikke opfylder kriterierne for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 1.

Vi lægger ved denne vurdering, ligesom Medicintilskudsnet, vægt på, at studiet af Van der Heijden et al. (2007)^{1,4} er et mindre 4-ugers studie, som ikke kunne påvise effekt af melatonin på globale outcomes som patientgruppens adfærd, kognitiv funktion og livskvalitet. Vi vurderer, at en effekt på insomni hos børn og unge med ADHD, som rækker ud over selve søvnen, er afgørende for, at effekten af Melatonin "AGB" kan betragtes som værdifuld.

Vi lægger endvidere vægt på, at der ved tildeling af generelt klausuleret tilskud til Melatonin "AGB" er risiko for, at der ikke tages højde for anbefalingerne fra SST^{2,3} og i produktresumet¹ om at revurdere og seponere behandlingen med Melatonin

^a Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2018/1781>

"AGB", hvormed patienter omfattet af den ansøgte klausul risikerer at være i behandling med melatonin i længere tid end det er rationelt.

Vi vurderer endvidere, at der ved tildeling af generelt klausuleret tilskud til Melatonin "AGB" vil være risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg til patienter, hvor søvnhygiejniske tiltag ikke har været afprøvet med utilstrækkelig effekt i minimum 4 uger i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens behandlingsvejledning². Vi lægger ved denne vurdering vægt på Medicintilskudsnævnets vurdering heraf og på, at det er betydeligt lettere for patienter omfattet af den foreslåede klausul og deres pårørende at tage henholdsvis give medicin end at iværksætte de anbefalede søvnhygiejniske tiltag. Lægemidlet kan med henvisning til medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, nr. 5. dermed ikke oppebære generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud med mindre ganske særlige forhold foreligger. Der foreligger ikke sådanne ganske særlige forhold i denne sag.

Endelig vurderer vi, at der ved tildeling af generelt klausuleret tilskud til Melatonin "AGB" til ovennævnte tilskudsklausul vil være nærliggende risiko for, at lægemidlet anvendes uden for den godkendte indikation.

Vi har ved denne vurdering lagt vægt på, at Melatonin "AGB" kan ordineres af alle læger, er godkendt til kortvarig behandling af jetlag for voksne, som ikke er et formål til hvilket, der ydes offentlig støtte, og at 96% af patienter, som har indløst recept på lægemidler med indhold af melatonin i 2020 ikke modtog tilskud til behandlingen.^b Vi har desuden erfaring med, at vi modtager ansøgninger om enkelttilskud til andre patientgrupper end dem, der er omfattet af indikationen.

Melatonin "AGB" kan med henvisning til medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, nr. 2 dermed ikke oppebære generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud med mindre ganske særlige forhold foreligger. Der foreligger ikke sådanne ganske særlige forhold i denne sag.

Vi finder, at det ikke er muligt at identificere andre bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, Melatonin "AGB" opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.

Retsregler

Afgørelsen er truffet med hjemmel i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 1 og nr. 2, stk. 3, nr. 2 og 5, og stk. 4.

Revurdering

Afgørelsen er truffet på baggrund af oplysninger til rådighed på afgørelsestidspunktet. Hvis disse senere ændrer sig, kan Lægemiddelstyrelsen revurdere afgørelsen.

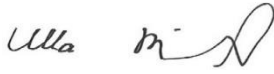
Tilskudsstatus for Melatonin "AGB" bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Klagevejledning

I kan klage over denne afgørelse hos Sundhedsministeriet, Holbergsgade 6, 1057 København K, der dog ikke vurderer vores faglige skøn.

^b Opgørelserne er baseret på udtræk fra Sundhedsdatastyrelsens Lægemiddelstatistikregister (opdateringsdato 12. marts 2021).

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder

Referencer

- ¹ Produktresumeeet for Melatonin "AGB". Lægemiddelstyrelsen. 9. december 2020. Offentliggjort 14. december 2020. Besøgt 22. marts 2021. Tilgængelig fra: http://www.produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHu-man%252FM%252FMelatonin%252520AGB%252C%252520tablet-ter%2525201%252520mg%252C%2525202%252520mg%252C%2525203%252520mg%252C%2525204%252520mg%252520og%2525205%252520mg.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=6867fefa7750567fb7cff86f95bca16e&entity_type=productresume&q=Melatonin&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93
- ² Sundhedsstyrelsen (SST). Udredning og behandling af ADHD hos børn og unge. National klinisk retningslinje. 2020. Besøgt 23. marts 2021. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2020/NKR-ADHD-boern-og-unge/NKR-ADHD-boern-og-unge.ashx?la=da&hash=D5703298A4F5F600C5180B3F0201493B2385F5DD>
- ³ Sundhedsstyrelsen (SST). Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser. Vejledning nr. 9733 af den 9. juli 2019. Besøgt 23. marts 2021. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2019/9733>
- ⁴ Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJW, Ridderinkhof KR, Boudewijn Gunning W. Effect of melatonin on sleep, behavior and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007 Feb; 46(2):233-41.
- ⁵ Hoebert M, Van der Heijden KB, Van Geijswijk IM, Smits MG. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. J. Pineal Res. 2009;47:1-7.
- ⁶ Wright B, Sims D, Smart S, Alwazeer A, Alderson-Day B et al. Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behavior management strategies: A randomised controlled crossover trial. J Autism Dev Disord. 2011 Feb;41(2):175-84.
- ⁷ Palm L, Blennow G, Wetterberg L. Long-term melatonin treatment in blind children and young adults with circadian sleep-wake disturbances. Dev Med Child Neurol. 1997 May;39(5):319-25.
- ⁸ Jan JE, O'Donnell ME. Use of melatonin in the treatment of paediatric sleep disorders. J Pineal Res. 1996 Nov;21(4):193-9.
- ⁹ Jan JE, Espezel H, Appleton RE. The treatment of sleep disorders with melatonin. Dev Med Child Neurol. 1994 Feb;36(2):97-107.
- ¹⁰ Jan JE, Freeman RD, Fast DK. Melatonin treatment of sleep-wake cycle disorders in children and adolescents. Dev Med Child Neurol. 1999 Jul;41(7):491-500.
- ¹¹ Produktresumee for Slenyto. European Medicines Agency. 10. oktober 2018. Opdateret 29. marts 2021. Besøgt 6. april 2021. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/slenyto-epar-product-information_da.pdf
- ¹² Produktresumee for Circadin. European Medicines Agency. 24. April 2009. Opdateret 2. februar 2021. Besøgt 23. marts 2021. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/circadin-epar-product-information_da.pdf

¹³ Produktresumé for Mecastrin. Lægemiddelstyrelsen. 27. marts 2019. Offentliggjort 1. april 2019. Besøgt 23. marts 2021. Tilgængelig fra: http://www.produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHu-man%252FM%252FMecastrin%252C%252520depottablet-ter%2525202%252520mg.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=ffd72690c2e7452ef19e506da3a882ba&entity_type=productresume&q=mecastrin&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93

¹⁴ Produktresumé for Melatal. Lægemiddelstyrelsen. 19. marts 2021. Offentliggjort 22. marts 2021. Besøgt 23. marts 2021. Tilgængelig fra: http://www.produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHu-man%252FM%252FMelatal%252C%252520tablet-ter%2525203%252520mg%252520og%2525205%252520mg.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=95e406b18fea1aca76c13a85f21d4d85&entity_type=productresume&q=melatal&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93

¹⁵ Produktresumé for Melatonin "Orifarm". Lægemiddelstyrelsen. 9. november 2020. Offentliggjort 16. november 2020. Besøgt 23. marts 2021. Tilgængelig fra: http://www.produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHu-man%252FM%252FMelatonin%252520Orifarm%252C%252520filmover-trukne%252520tabletter%2525203%252520mg.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=7f560b7ef04e8738284860524df2a3d0&entity_type=productresume&q=melatonin&rank=1&type=&utf8=%E2%9C%93

¹⁶ Produktresumé for Phenergan, filmovertrukne tabletter. Lægemiddelstyrelsen. 9. august 2019. Offentliggjort 12. august 2019. Besøgt 23. marts 2021. Tilgængelig fra: http://www.produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHu-man%252FP%252FPhenergan%252C%252520filmovertrukne%252520tabletter%25252025%252520mg.doc?button=S%C3%B8g&entity_id=1b4fed047906e42c7f7fef37568dfae8&entity_type=productresume&q=Phenergan&rank=4&type=&utf8=%E2%9C%93

¹⁷ Produktresumé for Phenergan, oral opløsning. Lægemiddelstyrelsen. 25. marts 2020. Offentliggjort 31. marts 2020. Besøgt 23. marts 2021. Tilgængelig fra: http://www.produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHu-man%252FP%252FPhenergan%252C%252520oral%252520opl%2525c3%2525b8sning%2525201%252520mg-ml.doc?button=S%C3%B8g&entity_id=6b9b33a6a60380c4e44592931fd102ad&entity_type=productresume&q=Phenergan&rank=1&type=&utf8=%E2%9C%93