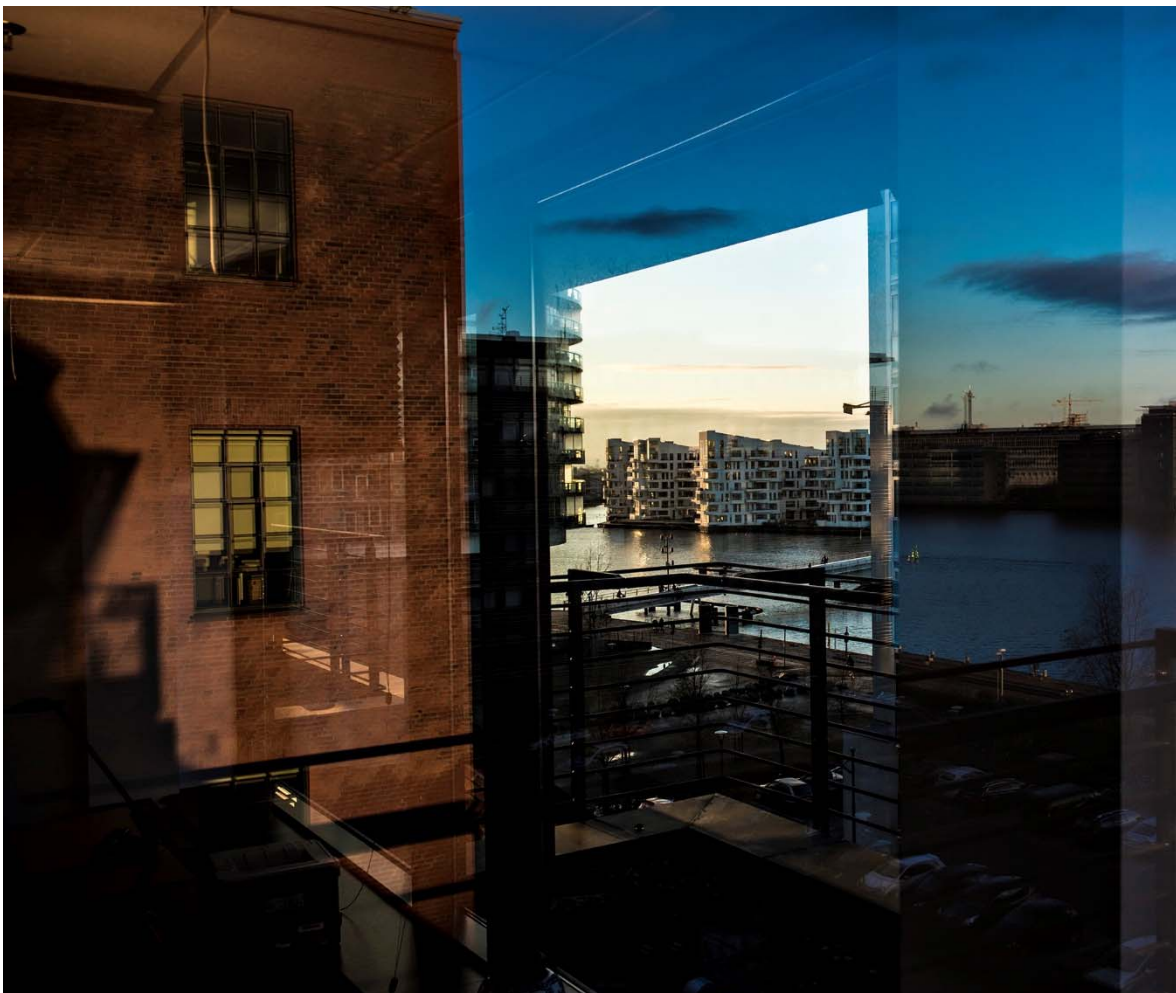




Melatonin

Bivirkninger hos børn og unge – et litteraturstudie



© Lægemiddelstyrelsen, 2016

Du kan frit referere teksten i publikationen, hvis du tydeligt gør opmærksom på, at teksten kommer fra Lægemiddelstyrelsen.

Det er ikke tilladt at genbruge billeder fra publikationen.

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
lmst.dk

Emneord

Melatonin, bivirkninger, børn og unge, randomiserede placebo-kontrollerede forsøg

Dansk Version 1.0

Versionsdato

Oktober 2016

Udgivet af

Lægemiddelstyrelsen 27.10.2016

ISBN Elektronisk 978-87-92390-12-7

Indhold

1	Indledning	4
2	Metode	4
3	Melatonin	5
4	Søvnforstyrrelser	5
5	Bivirkninger	6
	4.1 Produktresumeeet	6
	4.2 Kliniske studier	6
	4.2.1 Metaanalyser	6
	4.2.2 Reviews	6
	4.2.3 Randomiserede placebokontrollerede studier	7
	4.2.3.1 Rask/syg status, diagnoser, behandlingsindikationer mv. i forsøgene	7
	4.2.3.2 Resultater	8
	4.2.3.3 Alvorlighed af bivirkningerne	9
	4.2.3.4 Bivirkningernes sammenhæng med dosis	9
	4.2.3.5 Bivirkningernes sammenhæng med varighed af behandlingen	9
	4.2.3.6 Bivirkningernes sammenhæng med barnets alder	10
	4.2.3.7 Bivirkningernes sammenhæng med samtidig sygdom	10
6	Konklusion	10
7	Bilag I Prisma 2009 Flow diagram	11
8	Bilag II Metode	12
9	Bilag III RCT studier og bivirkninger	13
10	Referenceliste	24

1

Indledning

Antallet af børn og unge, der får udskrevet lægemidler med melatonin er stigende. I Danmark er antallet af melatoninbrugere under 25 år steget fra 6.391 i 2011 til 12.381 i 2015 (1). Der er set en lignende tendens i andre lande, fx England (2).

Lægemidler med melatonin findes dels som et magistrelt lægemiddel og dels som det markedsførte lægemiddel Circadin®. Magistrelle lægemidler til mennesker er lægemidler, der tilberedes på et apotek efter recept fra en læge. Circadin® er godkendt til indikationen monoterapi ved korttidsbehandling af primær søvnløshed kendetegnet ved dårlig søvnkvalitet hos patienter i alderen 55 år eller derover. Lægemiddelstyrelsen har derudover tidligere givet enkelte udleveringstilladelser til et lægemiddel med melatonin i en oral opløsning til børn¹.

Da antallet af børn og unge, der anvender lægemidler med melatonin, er stigende, og bivirkningsprofilen for denne aldersgruppe ikke er kendt, har Lægemiddelstyrelsen valgt at gennemgå den videnskabelige litteratur med fokus på bivirkninger hos børn og unge under 25 år.

2

Metode

Til denne litteraturgennemgang er der anvendt relevante reviews og metaanalyser, samt foretaget en systematisk søgning med henblik på at inddrage data om bivirkninger fra alle tilgængelige randomiserede, dobbeltblindede placebokontrollerede forsøg (melatonin versus placebo) af børn og unge under 25 år.

Den systematiske litteratursøgning blev foretaget i PubMed. Studierne blev udvalgt efter følgende kriterier:

Inklusionskriterier

1. Dobbeltblindede randomiserede placebokontrollerede forsøg med melatonin.
2. Alle forsøgspersoner var børn og unge under 25 år.

Eksklusionskriterier

1. Enkelt dosis studier
2. Artikler som ikke var på engelsk eller dansk

Søgningen i PubMed gav 84 artikler. To artikler blev yderligere identificeret på basis af referencer i review artikler. Af de 86 artikler blev 56 ekskluderet på basis af inklusions/eksklusionskriterierne. 30 artikler blev dermed inkluderet i litteraturgennemgangen. De omhandler 23 studier, der efterlever de fastlagte kriterier (Bilag I og Bilag II).

¹ Lægemiddelstyrelsen har givet i alt 10 udleveringstilladelser til KidNaps "NuPharm", oral opløsning, 1 mg/ml melatonin, til behandling af i alt 9 børn. Den sidste udleveringstilladelse er givet i august 2012.

3

Melatonin

Melatonin (5-methoxy-N-acetyltryptamin) er et naturligt forekommende søvnregulerende hormon, som produceres i og udskilles fra hjernens koglekirtel. Udskillelsen reguleres af lys, der registreres i nethinden og af døgnrytmen via hypothalamus.

En lille mængde melatonin secerneret i dagtiden og en større mængde om aftenen og natten, hvorefter den aftager hen imod morgenen (3). Melatonins virkningsmekanisme sker via aktivering af to transmembrane receptorer, MT1 and MT2, som er involveret i regulering af døgnrytmen (4,5).

Lægemedler med melatonin har ingen kendte afhængighedsskabende egenskaber eller kendte alvorlige bivirkninger og kan bruges som lægemiddel til behandling af søvnforstyrrelser til de børn og unge, som ikke responderer på ikke-farmakologiske interventioner (fx adfærdsterapeutiske søvnhygiejne programmer) (6-8).

For Circadin® depottablet opnås den højeste plasmakoncentration (T_{max}) uden forudgående fødeindtagelse efter 0,75 timer, og for ikke-depot melatonin efter ca. 50 minutter. Halveringstiden T_{1/2} for Circadin® er 3,5-4 timer og for ikke-depot melatonin ca. 45 minutter (9). Melatonin omsættes i leveren og elimineres i nyrerne. Lægemedlets omsætning kan påvirkes af alder, kritisk sygdom, fødevarer, koffein, rygning og samtidig behandling med andre lægemidler, fx fluvoxamin (9). Når melatonin administreres kan en bio-feedback mekanisme muligvis være involveret i en nedregulering af kroppens egen døgnrytmiske sekretion af melatonin, hvilket mistænkes for at kunne medføre et kontinuert behov for behandling med melatonin (10,11).

Melatonin omsættes af CYP1A1 CYP1A2 og CYP2C19, og der er derfor en teoretisk risiko for interaktioner ved kombination med andre lægemidler, der omsættes af disse enzymer, f.eks. østrogener og fluvoxamin. Østrogener øger melatoninniveauet ved at hæmme den melatoninomsætning, som sker via CYP1A1 og CYP1A2. Især fluvoxamin hæmmer melatonins omsætning via CYP1A2 og CYP2C19, hvilket kan resultere i en stærkt forhøjet plasmakoncentration af melatonin, hvorfor kombination med fluvoxamin bør undgås (12).

Magistrel melatonin virker umiddelbart efter indtagelse, mens Circadin® har depoteffekt, det vil sige, at det virker over længere tid. Magistrel melatonin bruges primært til indsovningsbesvær på grund af den hurtige effekt, mens Circadin® anvendes til generelle søvnproblemer.

Circadin® har været godkendt siden 2007 til behandling af voksne over 55 år som depottablet 2 mg. Den anbefalede dosis er 2 mg én gang daglig, 1-2 timer inden sengetid og efter indtagelse af mad. Denne dosis kan fortsættes i op til tretten uger.

Søvnforstyrrelser

Hos børn og unge optræder søvnforstyrrelser især hyppigt ved psykiske forstyrrelser, men også i normalpopulationen (13). Søvnforstyrrelser kan hos børn og unge være forbundet med humørsvingninger, træthed om dagen, nedsat skolepræsentation og reduceret livskvalitet (14-17).

Sundhedsstyrelsens vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser oplyser, at melatonin har en mildt søvninducerende effekt og har sjældne og lette bivirkninger. Melatonin anvendes til udredning og behandling af søvnforstyrrelser, som optræder samtidig med børne- ungdomspsykiatriske lidelser, samt til natlig epilepsi, night terror (natteangst), restless legs syndrom og til gennemførelse af søvn-EEG hos børn. Før behandling med melatonin mod søvnforstyrrelser skal der være foretaget søvnregistrering i minimum 14 dage, og de søvnhygiejniske principper skal være grundigt afprøvet. Ordination af melatonin til børn og unge er en speciallægeopgave forbeholdt speciallæger i børne- og ungdomspsykiatri, neurologi eller pædiatri (18).

To nyere danske tværnsstudies fra Børne- og Ungdomspsykiatriske universitetsklinikker i Århus og København viste samlet, at 18-29 % af de børne- og ungdomspsykiatriske patienter, som var i psykofarmakologisk behandling, var i behandling med melatonin enten som monoterapi eller samtidig med andre psykofarmaka. For Region Hovedstaden drejede det sig per 1. november 2014 om 838 børn under 18 år (gennemsnitsalder = 13,4 år) (19-20).

4

Bivirkninger

I et studie fra 1998 er der rejst mistanke om, at melatoninbehandling kan inducere anfald hos børn med epilepsi (21). Der har været rejst bekymring for, hvorvidt melatoninbehandling af børn og unge kan påvirke det reproduktive system, immunsystemet og hjertekar systemet, samt om melatoninbehandling kan undertrykke kroppens egen naturlige udskillelse af melatonin eller have ukendte interaktioner med andre lægemidler (22).

4.1 Produktresumeeet

I produktresumeeet for Circadin® 2 mg er det oplyst, at Circadin® ikke bør anvendes til børn og unge under 18 år på grund af utilstrækkelig dokumentation for sikkerhed og virkning.

Der er endvidere oplyst, at i kliniske studier (1.931 patienter fik Circadin® og 1.642 patienter fik placebo) rapporterede 48.8 % af de Circadin®-behandlede patienter en bivirkning sammenlignet med 37.8 % af de placebo-behandlede patienter. En sammenligning af antallet af patienter med bivirkninger per 100 patientuger viste, at antallet var højere for placebo end for Circadin® (5.743 placebo versus 3.013 Circadin®).

Ifølge produktresumeeet for Circadin® forekommer der ingen "meget almindelige" ($\geq 1/10$) eller "almindelige" ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) bivirkninger, men der er beskrevet flere "ikke-almindelige" ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og "sjældne" ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) bivirkninger.

Af ikke-almindeligt forekommende bivirkninger er eksempelvis nævnt: Mareridt, nervøsitet, angst, hovedpine, svimmelhed, mavesmerter og vægtforøgelse.

Som sjældent forekommende bivirkninger er eksempelvis nævnt: Blodplademangel, sløret syn, eksem, brystkrampe, hedeure, depression og aggression.

I produktresumeeet er det beskrevet, at adskillige tilfælde af overdosering er blevet rapporteret efter markedsføring. Dødsighed er den oftest rapporterede bivirkning i denne sammenhæng. Clearance af det aktive stof forventes inden for 12 timer efter indtagelse og kræver ingen speciel behandling. I litteraturen er der rapporteret om daglige doser på op til 300 mg melatonin, uden at dette har medført klinisk betydende bivirkninger.

I kliniske forsøg er Circadin administreret i daglige doser på 5 mg over 12 måneder, og der er ikke observeret ændringer i typen af registrerede bivirkninger.

Ifølge produktresumeeet har prækliniske sikkerhedsdata vist, at der ikke er speciel risiko for mennesker i form af genotoksicitet, carcinogent potentiale eller reproduktionstoksicitet (12).

4.2 Kliniske studier

4.2.1 Metaanalyser

Metaanalyser af placebokontrollerede studier, der har undersøgt melatonins effekt ved søvnforstyrrelser, har vist, at melatonin signifikant reducerer tid til indsovning (Sleep Onset Latency = SOL). De rapporterede bivirkninger var beskrevet som milde og omfattede hyppigst hovedpine, svimmelhed, kvalme og søvnighed.

Overordnet konkluderer metaanalyserne, at melatonin er et sikkert lægemiddel til korttidsbrug (6, 23). Der er dog ikke et tilstrækkeligt antal længerevarende studier til, at man kan udelukke skadelige virkninger ved langtidsbrug (24,25).

4.2.2 Reviews

Ved gennemgang af studier, hvor børn og unge med udviklingsforstyrrelser (Attention Deficit Hyperkinetic Disorders (ADHD) og autisme) er blevet behandlet med melatonin, er ligeledes kun beskrevet sjældne og milde bivirkninger (26-28).

4.2.3 Randomiserede placebokontrollerede studier

Siden 2001 er der publiceret 30 artikler, som rapporterer fra 23 randomiserede placebokontrollerede dobbeltblindede kliniske forsøg med melatoninbehandling i pædiatriske populationer (7,8,29 -56). Studierne er listet i Bilag 3.

En bivirkning defineres som en skadelig og utilsigtet reaktion på et lægemiddel. For overskuelighedens skyld er det i det følgende valgt at anvende ordet bivirkning i relation til melatoninbehandling, og i placebogruppen anvendes i stedet ordet hændelse.

En hændelse er denne sammenhæng relateret til de symptomer, som optræder i placebogruppen i løbet af forsøget. Men en hændelse kan også anvendes om symptomer, som registreres i melatoningruppen, men som ikke vurderes at være relateret til brug af melatonin, f.eks. kan en patient, som forud for forsøget har jævnlige anfald af hovedpine, få hovedpine under melatoninbehandlingen med samme hyppighed og intensitet som inden behandlingsstart.

Ti forsøg var cross-over forsøg. Det vil sige, at hver deltager får både en periode med melatoninbehandling og en periode med placebobehandling. De tæller således i begge forsøgsarme, idet de først indgår i den ene forsøgsarm (melatonin eller placebo), og så efter en washout-periode uden behandling krydser over og deltager i den anden forsøgsarm.

4.2.3.1 Rask/syg status, diagnoser, behandlingsindikationer mv. i forsøgene

Sygdomme

- Syv studier blev udført på børn med autismspektrum forstyrrelser² og søvnforstyrrelser (undersøger effekt af melatonin på søvnforstyrrelser).
- Tre studier på børn med ADHD og søvnforstyrrelser (undersøger effekt af melatonin på søvnforstyrrelser).
- Et studie på børn med epilepsi og søvnforstyrrelser (undersøger effekt af melatonin på søvnforstyrrelser).
- To studier på børn med epilepsi (undersøger anti-oxidativ effekt af melatonin, det vil sige undersøger om melatonin kan have en neuroprotektiv effekt på sygdomme som epilepsi, der involverer oxidativt stress).
- Et studie på børn med atopisk dermatitis (hudsygdom) og søvnforstyrrelser (undersøger effekt af melatonin på søvnforstyrrelser).
- To studier på psykiske syge børn eller raske børn med søvnforstyrrelser (undersøger effekt af melatonin på søvnforstyrrelser).
- Tre andre studier på børn med søvnforstyrrelser alene (undersøger effekt af melatonin på søvnforstyrrelser).
- Et studie på nyfødte med Respiratorisk Distress Syndrom (undersøger anti-oxidativ effekt af melatonin, det vil sige undersøger om melatonin kan have en protektiv effekt på sygdomme som Respiratorisk Distress Syndrome, der involverer oxidativt stress).
- Et studie på børn med dyspepsi (undersøger analgetisk) effekt af melatonin).
- Et studie på børn med enuresis (undersøgelse af melatonins effekt på sengevædning).
- Et studie på unge med bipolar lidelse (undersøgelse af melatonins effekt på metaboliske bivirkninger ved behandling med antipsykotika (olanzapin)).

Antal

Antallet af forsøgsdeltagere per forsøgsarm var 7 til 76 (kun 4 forsøg (44, 31,33, 8) havde mere end 50 personer i melatonin-armen).

Doser, behandlingsvarighed og anden medicinering

Melatonindosis var mellem 2-12 mg dagligt per oral, og hyppigst 3 mg dagligt. I studiet, der inkluderede nyfødte, var dosis 10mg/kg intravenøst (10 doser). Behandlingsvarighed i de randomiserede forsøg var 1-12 uger. Der var varierende grad af begrænsning på anden samtidig medicinering (co-medicinering).

² Fællesbetegnelse for alle diagnoser inden for en gennemgribende udviklingsforstyrrelse.

Follow-up studier

Syv af studierne blev efterfulgt af et open-label³ follow-up studie. Varigheden var fra 28 dage til 3,8 år efter afslutningen af det oprindelige forsøg.

4.2.3.2 Resultater

Nedenfor er resultaterne af bivirkningsrapportering i de 23 gennemgåede randomiserede placebokontrollerede forsøg opsummeret.

- Der var ingen opgørelser af bivirkninger i fire af studierne (29,32,54,55).
- Tre andre studier angav, at der hverken var bivirkninger/hændelser i melatonin- eller placebogruppen (36,40,51).
- I et studie blev det ikke angivet, om bivirkninger forekom i melatoningruppen (n=19) eller i placebogruppen (n=19). Men der var lige mange bivirkninger/hændelser i de 2 grupper (20 % versus 23 %)(30).
- I et studie blev oplyst, at børnene i melatoningruppen (n=53) fik en række forskellige bivirkninger med lav frekvens (1.9-5.7 %) Bivirkningerne var eksempelvis hovedpine, svimmelhed og hyperaktivitet. Tilsvarende symptomer så man ikke i placebogruppen (n= 52) (31).
- I et studie var der talmæssigt opgjort flere bivirkninger i melatoningruppen end hændelser i placebogruppen, men forskellen blev ikke testet statistisk. Forfatterne tolkede, at en del af de hyppigst forekommende symptomer som røde kinder, øreflipper og øjne samt gaben, som 15 ud af 53 børn i melatoningruppen havde, var relateret til søvnighed fremkaldt af melatonin. Det er i studiet oplyst, at bivirkningerne aftog over tid, og der blev ikke rapporteret nogen alvorlige bivirkninger. For 1.6 % af forsøgsdeltagerne ophørte behandlingen på grund af bivirkninger. Det er ikke oplyst hvilke bivirkninger, det drejer sig om. Samme studie fandt i et 1-4,6 års follow-up studie (n=51), at pubertetsudviklingen (6-12 årige) ikke var signifikant afvigende i melatoningruppen set i forhold til det normale. Der var heller ingen ændringer i søvnkvalitet eller mentalt helbred (33).
- Et andet studie fandt, at visse symptomer (eksempelvis træthed, nedsat appetit og nedsat opmærksomhed), var hyppigere i placebogruppen (n= 17) end i melatoningruppen (n=17). Man så ikke signifikante forskelle grupperne imellem, og der blev ikke rapporteret alvorlige bivirkninger eller hændelser (34).
- I to studier (dobbeltpublikation af samme studie) observerede man i melatoningruppen (n=70) en SUSAR⁴, som var mareridt og 2 SAE⁵, som var hudirritation og et epileptisk anfald. Kun mareridt er vurderet at være relateret til melatoninbehandlingen. I placebogruppen (n=76) blev der registeret en SUSAR (petekkier⁶) samt tre SAE (i form af dislokering af en albue, virusinfektion og kvælningsfølelse som følge af, at personen fik noget galt i halsen). Hændelserne optrådte i placebogruppen, og er ikke relateret til melatoninbehandling. Der blev samlet set rapporteret en del bivirkninger/hændelser i forsøget. Der blev ikke foretaget en statistisk analyse, men forfatterne vurderede, at der var samme forekomst af bivirkninger/hændelser i de to grupper. Samme studie fandt ingen forværring af epilepsianfald hos de melatoninbehandlede (8,35).
- Et studie fandt et enkelt tilfælde af hovedpine i melatoningruppen (1/21), men ingen alvorlige bivirkninger (37).
- I afrapporteringen af to studier (dobbeltpublikation) er det uklart, om de få og milde bivirkninger/hændelser, der blev rapporteret, optrådte hos melatoninbrugere (n= 10 + 10) eller placebogruppen (n=10). Det er oplyst, at bivirkningerne/hændelserne var forbigående, og der var ingen alvorlige (38,39).
- I et studie var 10 patienter med epilepsi inkluderet. Epilepsien blev ikke forværret ved behandling med melatonin, og de rapporterede få bivirkninger/hændelser forekom ikke hyppigere hos melatoninbrugerne (41).
- I et studie blev der i begge grupper (N= 20) rapporteret om et tilfælde af dårligt humør og et tilfælde med hyperaktivitet. Der var ingen øgning i frekvensen af epileptiske anfald, og der var ingen, der udgik af studiet på grund af bivirkninger. Forfatterene konkluderede, at der ikke forekom signifikante bivirkninger ved melatonin behandling (42).

³ Open-label: Ikke blindet

⁴ SUSAR: Suspected unexpected serious adverse reaction = mistænkt uventet alvorlig bivirkning der skønnes relateret til lægemidlet

⁵ SAE: Serious adverse event = alvorlig hændelse der ikke nødvendigvis er relateret til lægemidlet

⁶ Små punktformede blødninger

- I et andet studie fik to inkluderede personer i melatoningruppen (n= 20) en mild forbigående hovedpine, og en anden udviklede epilepsi under behandlingen. Det blev vurderet, at epilepsien ikke var relateret til behandling med melatonin (56).
- I et senere forsøg fandt de samme forskere 7 tilfælde med forbigående kuldefølelse, nedsat appetit, svimmelhed og nedsat humør i melatoningruppen (n=27). Den samme symptomkombination sås hos 3 ud af 35 patienter i placebo-gruppen. Der var ingen, der udgik af dette studie på grund af bivirkninger (43).
- I et studie blev der rapporteret forøget appetit hos 13 ud af 16 børn i melatoningruppen, mod 4 ud af 15 børn i placebo-gruppen hos børn med epilepsi. Børnene var i samtidig behandling med valproat. Alle blodprøver var normale og ingen udgik på grund af bivirkninger (45,46,48).
- I et lignende studie af børn med epilepsi i carbamazepinbehandling fandtes næsten identiske tal for øget appetit, 13 ud af 15 i børn melatoningruppen og 4 ud af 13 børn i placebo-gruppen. Heller ikke i dette studie var der nogen, der udgik på grund af bivirkninger, og alle blodprøver var normale (47).
- I studiet af nyfødte med Respiratorisk Distress Syndrom blev ikke rapporteret bivirkninger i melatoningruppen (n= 60), mens der var to dødsfald i placebo-gruppen (44).
- I et studie blev der rapporteret om 35 bivirkninger hos 25 patienter i melatoningruppen, hvor ingen af bivirkningerne blev vurderet at være relateret til melatonin. Der fandtes 39 hændelser i placebo-gruppen (n=25) og et lignende mønster i den mellemliggende washout fase. Det er oplyst, at der var en SAE (lungebetændelse grundet fremmedlegeme) i placebo-gruppen, som medførte, at en patient udgik af forsøget (50). Ved 3 måneders follow-up (open-label) var der ingen signifikante ændringer i status ved helbredsundersøgelser, og der blev registreret 18 bivirkninger, samt en alvorlige hændelse/bivirkning (øvre luftvejsinfektion), som blev vurderet til ikke at være relateret til melatonin. I den følgende lange follow-up fase (open-label i op til 3,8 år) af dette studie var der ingen forældre-rapporterede bivirkninger relateret til melatonin, og de bivirkninger, der blev registreret af forskerne, forekom med lav frekvens. De hyppigste symptomer var irritabilitet og kvalme. Samlet set blev det vurderet, at der ikke var bivirkninger eller toleranceudvikling relateret til melatoninbehandlingen. Der var ingen indikationer på, at melatonin aktiverede anfald hos de 19 patienter, som havde epilepsi, eller at melatonin forværrede symptomerne hos 44 inkluderede patienter med allergiske tilstande. Der var heller ikke tegn på, at melatonin forstyrrede pubertetsudviklingen (alder 2-18 år) (49).
- Det sidste studie omhandlede en population med børn, som alle var i behandling med metylphenidat. Forfatterne brugte et spørgeskema beregnet til registrering af bivirkninger ved centralstimulerende lægemidler til registrering af bivirkninger i forsøget i både melatoninarmen (n=26) og placeboarmen (n=24). Der var ingen signifikante gruppeforskelle på gennemsnitlig bivirkningsscore mellem melatonin og placebo. Bivirkninger ud over dette var ikke belyst i studiet (52,53).

4.2.3.3 Alvorlighed af bivirkningerne

I de ovenfor 23 nævnte studier, er der rapporteret om 4 alvorlige bivirkninger/hændelser i melatoningrupperne. Det er kun for en enkelt af disse vurderet, at bivirkningen kan være relateret til melatoninbehandling. Bivirkningen var mareridt (8).

4.2.3.4 Bivirkningernes sammenhæng med dosis

Der er ingen systematiske undersøgelser af sammenhængen mellem dosis og frekvens eller sværhedsgrad af bivirkninger. I et enkelt af de beskrevne randomiserede placebokontrollerede studier er rapporteret, at der var flere bivirkninger ved højere doser, men det er ikke oplyst hvilke bivirkninger eller sværhedsgrad, det omhandlede (33). I et studie, hvor der blev givet store doser melatonin (op til 300 mg) som kontraseption⁷ til voksne kvinder, fandt man ikke korttids- eller langtidsskadelige virkninger (57).

4.2.3.5 Bivirkningernes sammenhæng med varighed af behandlingen

Der er ingen studier, der systematisk har undersøgt, om bivirkningerne har sammenhæng med varigheden af behandlingen. I de fleste studier er angivet, at bivirkningerne var forbigående.

⁷ Til forebyggelse af graviditet

4.2.3.6 Bivirkningernes sammenhæng med barnets alder

Ingen studier har systematisk undersøgt dette.

4.2.3.7 Bivirkningernes sammenhæng med samtidig sygdom

Ingen studier har systematisk undersøgt dette.

5 Konklusion

Den eksisterende litteratur indikerer, at melatoninbehandling har milde og typisk forbigående bivirkninger ved brug hos børn og unge. Der er ingen studier, der systematisk har undersøgt, om bivirkningerne har sammenhæng med varigheden af behandlingen. Bivirkningerne er oftest beskrevet som hovedpine, svimmelhed, kvalme og søvnighed. Der er ingen publicerede rapporter om meget alvorlige eller livstruende bivirkninger.

Antallet af studier af god kvalitet begrænser sig til en håndfuld, og der findes ingen placebokontrollerede forsøg, der varer længere end 12 uger. Med hensyn til kortlægning af bivirkninger ved brug af melatonin hos børn og unge, er der en meget varierende kvalitet i de metoder der er anvendt i monitoreringen, og metoderne er ofte sparsomt beskrevet eller udeladt.

For mere præcist at belyse sikkerheden ved anvendelse af melatonin til børn og unge, skal der foreligge studier af høj kvalitet som:

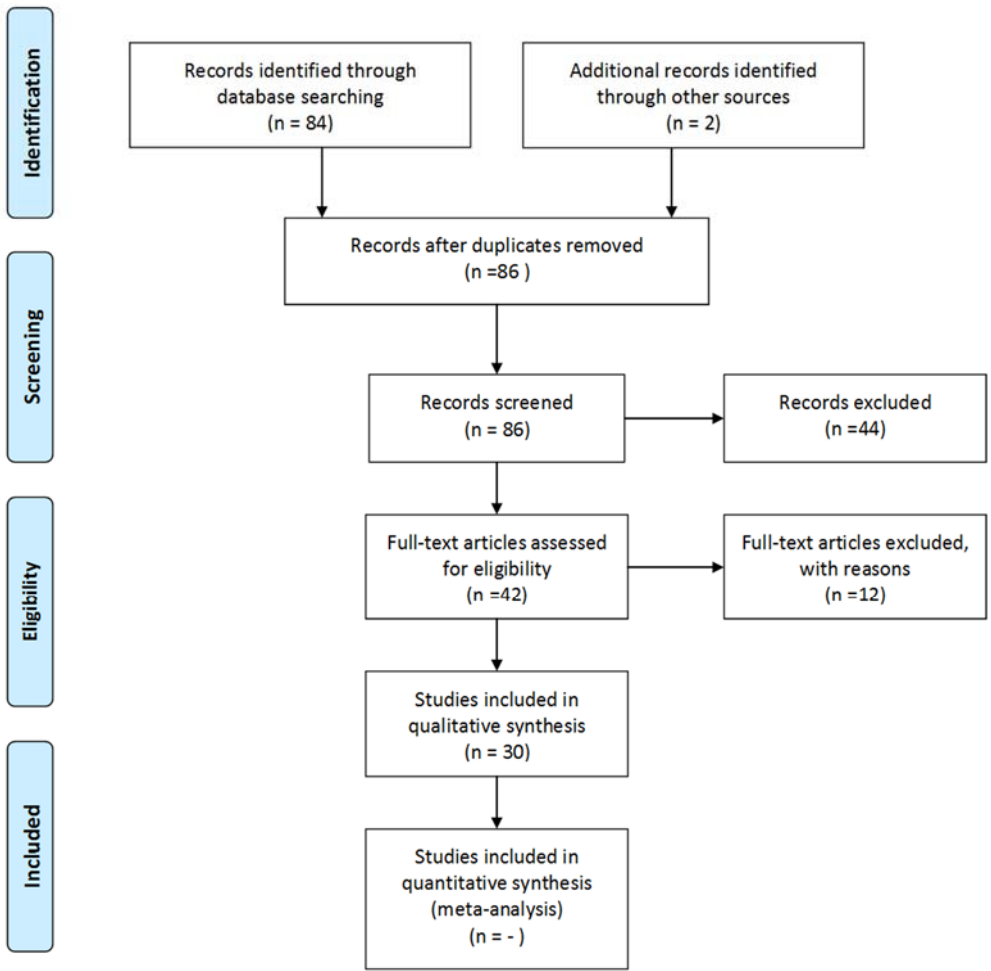
- 1) Foretager en systematisk bivirkningsmonitorering i et dobbeltblindet placebokontrolleret design. Monitoreringen skal være mere omfattende end via spontan selvrapportering og uvaliderede spørgeskemaer.
- 2) Overvåger bivirkninger ved længere tids behandling. Dette skal gerne udføres i et placebokontrolleret design og skal monitorere påvirkningen af det neuroendokrine system (inklusiv det reproduktive system og immunsystemet), det hjertekar systemet, samt undersøge, hvorvidt melatoninbehandling undertrykker kroppens egen døgnrytmiske sekretion af melatonin.

7

Bilag I Prisma 2009 Flow diagram



PRISMA 2009 Flow Diagram



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097.

For more information, visit www.prisma-statement.org.

8

Bilag II Metode

Nedenfor er definition på RCT, søgekriterier mv beskrevet.

- Et randomiseret kontrolleret studie er en videnskabelig undersøgelse, der undersøger effekten af en ny behandling. Kontrolleret betyder at resultaterne sammenlignes med dem der opnås i en kontrolgruppe, der enten er ubehandlet eller modtager den hidtil bedste kendt behandling. Randomiseret betyder, at de deltagende patienter fordeles i behandlingsgruppen eller kontrolgruppen ved lodtrækning.
- Da litteraturgennemgangen fokuserede på bivirkninger og ikke gavnlige effekter, inkluderede man placebokontrollerede studier uanset forsøgspersonernes status som raske/syge, uanset diagnoser og uanset indikation for melatoninbehandling med henblik på at generere mest mulig information om bivirkninger.
- Anvendt søgestreng i PubMed: Melatonine AND ("Randomized Controlled Trial"[ptyp] OR "Controlled Clinical Trial"[ptyp] OR "Multicenter Study"[ptyp] OR "randomized"[tiab] OR "randomised"[tiab] OR "randomly"[tiab] OR "trial"[tiab] OR controlled[ti] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR "Clinical Trial"[Ptyp] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh]) AND "placebo"[tiab] AND ((Child*[TI] OR Paediatric[TI] OR Pediatric[TI] OR Juvenile[TI] OR Youth[TI] OR Young[TI] OR Adolescent*[TI] OR Teenage*[TI] OR early*[ti] OR kids[ti] OR infant*[ti] OR toddler*[ti] OR boys[ti] OR girls[ti] OR "Child"[Mesh]) OR "Infant"[Mesh]).
- Ekskluderet på bases af titel og abstract (n=44): Ej placebo-kontrollerede=2; spin-off=1; protokol=1; reviews=12; russisk sprog=1; ej melatonin som intervention=5; voksne forsøgspersoner >25 år indgår=10; ikke et randomiseret forsøg=10; single dose studie=2. Af de tilbageværende 42 artikler blev 12 ekskluderet på baggrund af læsning af fuldt tekst artikler: Ej dobbeltblindet=3, single dose studie=4; ej melatonin som intervention=1; voksne forsøgspersoner >25 år indgår=4.

9

Bilag III RCT studier og bivirkninger

Nedenfor i tabel 1 er vist karakteristika for de placebokontrollerede randomiserede kliniske melatoninstudier, som indgår i artiklen.

Forkortelser i Tabel 1:

RCT= Randomiseret Clinical Trial

DB= Dobbelt-Blindet

CSOI= Chronic Sleep Onset Insomnia

DSPD= Delayed Sleep Phase Disorder

TESS=Treatment Emergent Sign or Symptom

SAE=Serious Adverse Event

SUSAR=Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

		6-12 år								
Gupta et al. 2004 A Gupta et al. 2004 C Gupta et al. 2015 (Indien) (45,46,48)	RCT DB	Børn med epilepsi i valproatbehandling 3-12 år	N=16 (+ valproat)	N=14 (+ valproat)	6 eller 9 mg afhængigt af alder og/eller vægt	2 eller 4 uger	Valproat Anden medicin?	Øget appetit, n=13/16	Øget appetit, n=4/15	Normale blodprøver (standard screening). Ingen udgik af studiet pga. bivirkninger
Gupta et al. 2004 B (Indien) (47)	RCT DB	Børn med epilepsi i carbamazepinbehandling 3-12 år	N=15 (+ carbamazepin)	N=13 (+ carbamazepin)	6 eller 9 mg afhængigt af alder og/eller vægt	2 uger + follow-up efter 4 uger	Carbamazepin Anden medicin: ?	Øget appetit N=13/15 (bemærkelsesværdigt: samme antal som Gupta 2004 A og C)	Øget appetit, n=4/13 (bemærkelsesværdigt: samme antal som Gupta 2004 A og C)	Normale blodprøver (standard screening). Ingen udgik af studiet pga. bivirkninger
Gitto et al. 2004 (Italien) (44)	RCT DB	Nyfødte med respiratory distress syndrome (RDS)	N=60	N=60	10 mg/kg administreret intravenøst (opløst i ethanol-fysiologisk saltvand (1:30) = placebo)	10 doser: T-0 timer, T-2 timer, T-4 timer, T-6 timer, T-10 timer, T-14 timer, T-24 timer, T-32 timer, T-44 timer, T-56 timer.		Ingen bivirkninger.	Døde, n=2	Ingen signifikante forskelle mellem melatonin og placebo grupperne på komplikationer til RDS. Signifikant forskel mellem melatonin og placebo grupperne på ventilationsbehov - ikke uddybet, men tilføjer at melatonin tydeligvis var veltoleret.
Garstang et al. 2006 (Storbritannien)	RCT DB	Autisme spektrum forstyrrelser og søvnforstyrrelse 4-16 år	N=7	N=7	5 mg	4 uger melatonin 1 uge washout	Ja, men ingen sedativer	Ikke oplyst	Ikke oplyst	Der er ikke beskrevet metode med henblik på

(29)	Cross-over					4 uger placebo				bivirkningsregistrering
Weiss et al. 2006 (USA) (30)	RCT DB Cross-over	ADHD og indsovningsvanskeligheder 6-14 år	N=19	N=19	5 mg	30 dage + followup 90 dage	Alle fik centralstimulerende lægemidler. Ingen øvrige sederende eller aktive lægemidler var tilladt.	Alle bivirkninger/hændelser var milde/moderate, bortset fra 1 tilfælde af svær migræne. Udslet relateret til armbånd (n=1). For 20% af populationen i melatonin-gruppen er registreret bivirkninger For 23% af populationen i placebo-gruppen er registreret hændelser		Rapportering ikke opdelt på grupper. Ingen SAE. Ingen klinisk betydende ændring i vital parametre
Wasdell et al. 2008	RCT DB Cross-over	Neurodevelopmentale forstyrrelser inkl. autisme + søvnforstyrrelser 2-18 år	N=25	N=25	Start 5 mg med flexibel øgning afhængigt af respons (max. 15 mg) (controlled release formulering)	10 dage melatonin/placebo 3-5 dages washout + placebo 10 dages placebo/melatonin 3 mdr. follow-up (open-label),	Tilladt	35 bivirkninger: hyppigste: epileptiske anfald (11), forkølelse/infektion (8), gastro-intestinal sygdom (5) agitation (4), angst (2), hovedpine (2). Bivirkningerne vurderedes ikke relateret til melatonin. (40 % af bivirkningerne var rapporteret fra 1 patient, og disse vurderedes relateret til patientens øvrige sygehistorie)	SAE (lungebetændelse), n=1 39 hændelser (+ 23 hændelser i placebo-washout perioden): forkølelse/infektion (10), epileptiske anfald (8), gastro-intestinal sygdom (5), følelsesmæssige/adfærds problemer (7). Lignende mønstre i placebo washout fasen.	Ingen forskelle i status ved kliniske lægeundersøgelser mellem melatonin og placebo grupperne. Patient med SAE udgik af RCT. <u>3 mdr. follow-up</u> : Ingen gruppeforskelle på status ved lægeundersøgelse. 18 bivirkninger, som alle vurderedes at være associeret med eksisterende sygehistorie. 1 SAE: hospitalisering pga. øvre luftvejsinfektion.

Carr et al. 2007 (Follow-up) (Canada) (49,50)						Langtids (op til 3.8 år) follow-up (open-label)		Langtids follow-up: Ingen omsorgspersoner (0/41) rapporterede om bivirkninger (hændelser) associeret med melatonin). Der blev registreret hændelser (rapporteret for hvert barn som hyppighed: 0= aldrig til 4= meget hyppigt). De hyppigste var irriterabilitet mean=0.27 (range 0-3); kvalme mean=0.15 (range 0-4); morgen-sedering mean=0.12 (range 0-3); nasal allergi mean=0.12 (range 0-2); udslæt mean=0.12 (range 0-2).		Langtids follow-up konklusion: der sås ingen bivirkninger eller udvikling af tolerance. Ingen mistanke fra omsorgspersoner om at melatonin kunne aktivere anfald hos de n=19 som havde epilepsi, og der var ingen nye cases af epilepsi eller at allergiske tilstande blev forværret hos de n=44 som havde allergi. Der var ikke indikation på at melatonin kunne forstyrre pubertetsudviklingen.
Van der Heijden et al. 2007 (Holland) (31)	RCT DB	ADHD +søvnforstyrrelse (CSOI) 6-12 år	N=53	N=52	3 eller 6 mg (afhængig af kropsvægt)	4 uger + follow-up efter 2 år	Ja, men ingen centralstimulantia, neuroleptica, benzodiazepin, clonidin, antidepressiva, hypnotika og betablokkere	Hovedpine 5.7% Hyperaktivitet 5.7% Svimmelhed 3.8% Mavesmerter 3.8% Næseblod 1.9% Hudkløe 1.9% Smertefulde hud elementer 1.9% Diarré 1.9%	Hovedpine 0% Hyperaktivitet 0% Svimmelhed 0% Mavesmerter 0% Næseblod 0% Hudkløe 0% Smertefulde hud elementer 0% Diarré 0% Nedsat humør 0% Fortsat søvnløshed 0%	Ingen signifikante forskelle på bivirkninger/hændelser grupperne imellem.

								Dårligt humør 1.9% Fortsat søvnløshed 1.9%		
Wirojanan 2009 (USA) (32)	RCT DB Cross-over	Autisme spektrum forstyrrelser og/eller fragilt X syndrom og søvnforstyrrelser 2-15 år	N=12	N=12	3 mg	2 uger melatonin 2 uger placebo	Ja	Ikke oplyst	Ikke oplyst	Der er ikke beskrevet metode med henblik på bivirknings/hændelsesregistrering
Geijlswijk et al. 2010 (33)	RCT DB	Søvnforstyrrelse (CSOI) 6-12 år	0.05 mg/kg, N=16 0.10 mg/kg, N=19 0.15 mg/kg, N=18	N=17	0.05 mg/kg 0.10 mg/kg 0.15 mg/kg	1 uge	Ja	<u>RCT:</u> -Røde kinder, øreflipper, øjne og gaben (n=15) -Blegghed, kuldefølelse, svimmelhed (n=8) -Svimmelhed og kvalme (n=1) -Sengevæddning* (n=1) -Øget vandladning aften/nat (n=2)	<u>RCT:</u> -Hovedpine (n=2) -Kvalme og kvalme (n=1)	<u>RCT:</u> -Bivirkninger/hændelser over ugen. -Flere bivirkninger ved højere doser -Ingen rapporterede alvorlige bivirkninger <u>Follow-up:</u> -1.6 % ophørte studiet pga. bivirkninger. -Pubertetsudvikling ikke afvigende (Tanner score)
Geijlswijk et al. 2011 (follow-up) (Holland) (7)			<u>Follow-up:</u> n=51		<u>Follow-up:</u> 0.3-10 mg	<u>Follow-up:</u> varighed mean 3.1 år (1-4.6 år)		<u>Follow-up:</u> -Kvalme (n=1) -apati+vægtøgning (n=1) -nocturnal diurese (n=3) -"kort lunte" (n=1) -hovedpine (n=33)		
Wright et al. 2011 (Storbritannien)	RCT DB	Autisme spektrum forstyrrelser 3-16 år	N=17	N=17	2-10 mg	-12 uger melatonin -12 uger placebo	Ja -Psyko-tropica ikke tilladt	Træthed om dagen 35.3% Nedsat appetit 35.3%	Træthed om dagen 68.8% Nedsat appetit 50%	-bivirknings-spørgeskema-brugt

(34)	Cross-over					-12 uger washout/intet		Nedsat opmærksomhed 58.8% Diarre 70.6% Øvrige (antal ikke vist): Svimmelhed, hovedpine, opkastning, mavesmerter, sænket stemningsleje, angst, irritabilitet, forvirring, grådlibilitet, forstoppelse, udslæt, ondt i halsen, ørepine, astma, anfald, mild tremor, "andet"	Nedsat opmærksomhed 81.3% Diarre 87.5% Øvrige (antal ikke vist): Svimmelhed, hovedpine, opkastning, mavesmerter, sænket stemningsleje, angst, irritabilitet, forvirring, grådlibilitet, forstoppelse, udslæt, ondt i halsen, ørepine, astma, anfald, mild tremor, "andet"	-ingen SAE (alvorlige hændelser) Der var ikke signifikant forskel på hyppigheden af bivirkninger/hændelser mellem grupperne.
Merks et al. 2011 (Holland) (51)		Børn med terapi resistent monosymptomatisk nocturn enuresis (MNE) 10-16 år	N=11	N=13		3 måneder	Medicin der kunne "have indflydelse på MNE"	Ingen angivet	Ingen angivet	Studiet blev stoppet (tidspunkt ej oplyst) fordi der ikke var gavnlig effekt på MNE. Konklusion: Der blev ikke observeret nogen bivirkninger
Gringras et al. 2012 (8) Appleton et al. 2012 (Storbritannien) (35)	RCT DB	Svære søvnforstyrrelser Samt neurologiske sygdomme og/eller udviklingsforstyrrelser 3-15 år	N=70	N=76	Varierende 0.5-12 mg	12 uger	Ja, men ikke sederende	-SUSAR=1 (mæreridt) SAE=2 (irritation på hud, epileptisk anfald) -Hoste=31% -Humørsvingninger=23% -Opkastninger=21% -Ophidselse=19% -Udslæt=16%	SUSAR=1 (pettechier på hånd) SAE=3 (albue dislokering, noget galt i halsen, opkastning ved virus infektion) -Hoste=37% -Humørsvingninger=22% -Opkastninger=24% -Ophidselse=21%	-TESS bivirkningsregistrering anvendt. Ingen af børnene med epilepsi (n=16) fik forværring.

								-Søvnighed=13% -Hypotermi=9% -Øget aktivitet=9% -Kvalme=4% -Svimmelhed=1% -Åndenød=1% -"tømmermænd"=1% -Tremor=0% -Anfald=0% -Træthed=11% -Hovedpine=14% -Andet=44%	-Udslæt=11% -Søvnighed=13% -Hypotermi=5% -Øget aktivitet=12% Kvalme=15% -Svimmelhed=7% -Åndenød=1% -"tømmermænd"=0% -Tremor=0% -Anfald=1% -Træthed=11% -Hovedpine=9% -Andet=53%	Ingen statistisk analyse af bivirkninger/hændelser, men forfatterne har vurderet, at der var samme forekomst i de to grupper.
Mohammadi et al. 2012 Mostafavi et al. 2012 (Iran) (52,53)		ADHD i metylphenidat behandling 7-12 år	N=26	N=24	3 eller 6 mg (afhængig af vægt) + metylphenidat	8 uger	Alle fik metylphenidat. "confounding drugs" var ikke tilladt.	Mean score på the stimulant drug side effects questionnaire= 11.35 (8.81) Hyppigste bivirkninger: appetitløshed= 70,0% Vægttab= 45.0% Tør mund= 45.0%	Mean score på the stimulant drug side effects questionnaire=10.16 (9.05) Hyppigste hændelser: appetitløshed=61.1% Irritabilitet=55.6% Vægttab=50.0%	Mødrene udfyldte "the stimulant drug side effects questionnaire" ved slutningen af studiet. Mean scores på the stimulant drug side effects questionnaire var ikke signifikant forskellig.
Cortesi et al. 2012 (Italien) (36)	RCT DB	Søvnforstyrrelse+ Autisme Spektrum Forstyrrelse 4-10 år	Melatonin + CBT, N=35 Melatonin, N=34	N=32	3 mg (extended release)	12 uger	Nej	Ingen bivirkninger rapporteret Urin og blodprøver normale	Ingen hændelser rapporteret Urin og blodprøver normale	

Eckerberg et al. 2012 (Sverige) (37)	RCT DB Cross-over	Indsovnings- besvær 14-19 år	N=21	N=21	1 mg	2 uger melatonin, 2 uger placebo, 1 uge uden kapsler (melatonin/placebo)	Ikke oplyst	Træthed 1-2 timer efter kapsel, (n= 12) Hovedpine, n=1	Træthed 1-2 timer efter kapsel (n=1)	Der er ikke rapporteret om alvorlige bivirkninger /hændelser
Wilhelsen-Langeland et al. 2013 (38) Saxvig et al. 2014 (Norge) (39)	RCT DB	Søvnforstyrrelse (DSPD) 16-25 år	Bright light + melatonin, N=10 Melatonin, N=10	N=10 (Bright light, n=10)	3 mg	2 uger + 3 måneders follow-up (n=19) re-randomiseret til melatonin)	Ja, men ingen sederende	Udmattelse, n=1* Hovedpine, n=1 Ubehag i øjnene, n=1	?	Det fremgår ikke helt klart om bivirkningerne kun optrådte i melatonin-grupperne. Bivirkninger var forbigående. -Der var ingen alvorlige bivirkninger
<u>Mustafavi et al. 2014</u> <u>Iran</u> (54)	RCT DB	Bipolar sygdom i behandling med olanzapin og litium 11-17 år (Undersøge om melatonin kunne reducere metaboliske symptomer ved olanzapin behandling)	N=19 + olanzapin + litium	N=19 + olanzapin + litium	3 mg	12 uger	Alle var i behandling med olanzapin (5-10 mg/dag) og litium (3-4 mg/dag)	Ingen angivet Ingen metode til bivirkningsregistrering angivet	Ingen angivet Ingen metode til hændelsesregistrering angivet	I melatonin gruppen var der mindre stigning i kolesterol og systolisk blodtryk end i placebo-gruppen.
Jain et al. 2015 (USA) (41)	RCT DB Cross-over	Epilepsi 6-11 år (præpubertære)	N=10	N=10	9 mg	4 uger melatonin 1 uge washout 4 uger placebo	Ja, men ikke hypnotika, centralstimulantia, corticosteroider, immunosuppressiver	Forværring af migræne (n=1) Bronchitis + øreinfektion (n=1, dømt urelateret) Agitation (n=1, dømt urelateret) Øget vandladningsfrekvens	Agitation (n=1) Øget vandladningsfrekvens (n=1)	Melatonin forværrede ikke epilepsi

								(n=1, dømt urelateret)		
Chang et al. 2016 (Taiwan) (40)	RCT DB Crossover	Atopisk dermatitis + søvnforstyrrelse 1-18 år	N=48	N=48/38	3 mg	4 uger melatonin 2 uger washout 2 uger placebo	Ja, men ingen sove- medicin, antidepressiva	Ingen bivirkninger	Ingen hændelser	Intention-to-treat analyser Ingen ophørte pga. bivirkninger
Zybach et al. 2016 (USA) (55)	RCT DB Crossover	Funktionel dyspepsi 11-16 år (Undersøge om melatonin kunne reducere mavesmerter)	N=12	N=12	5 mg Flydende form Uklar dosis oplysning	2 ugers placebo 2 ugers melatonin	Opiater, tramadol, gabapentin, benzo-diazepin ikke tilladt	Ingen angivet Ingen metode til bivirkningsregistrering angivet	Ingen angivet Ingen metode til hændelsesregistrering angivet	

* Bivirkningen medførte ophør i studiet

Tabel I: Karakteristika for placebokontrollerede randomiserede kliniske melatoninstudier.

10

Referenceliste

- (1) Nyt om bivirkninger, Lægemiddelstyrelsen, Februar 2016
- (2) London New Drugs Group APC/DTC Briefing. Melatonin in paediatric sleep practice 2008. 2016.
- (3) Cardinali DP, Pevet P. Basic aspects of melatonin action. *Sleep Med Rev* 1998;2:175-190.
- (4) Pevet P, Agez L, Bothorel B et al. Melatonin in the multi-oscillatory mammalian circadian world. *Chronobiol Int* 2006;23:39-51.
- (5) Jockers R, Delagrangre P, Dubocovich ML et al. Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20. *Br J Pharmacol* 2016;173:2702-2725.
- (6) van Geijlswijk IM, Korzilius HP, Smits MG. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep* 2010;33:1605-1614.
- (7) van Geijlswijk IM, Mol RH, Egberts TC, Smits MG. Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term melatonin treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;216:111-120.
- (8) Gringras P, Gamble C, Jones AP et al. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. *BMJ* 2012;345:e6664.
- (9) Harpsoe NG, Andersen LP, Gogenur I, Rosenberg J. Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:901-909.
- (10) Vriend J, Reiter RJ. Melatonin feedback on clock genes: a theory involving the proteasome. *J Pineal Res* 2015;58:1-11.
- (11) Pevet P. The internal time-giver role of melatonin. A key for our health. *Rev Neurol (Paris)* 2014;170:646-652.
- (12) Summary of Product Characteristics Circadin. 2016.
- (13) Combs D, Goodwin JL, Quan SF, Morgan WJ, Shetty S, Parthasarathy S. Insomnia, Health-Related Quality of Life and Health Outcomes in Children: A Seven Year Longitudinal Cohort. *Sci Rep* 2016;6:27921.

- (14) Ramtekkar U, Ivanenko A. Sleep in Children With Psychiatric Disorders. *Semin Pediatr Neurol* 2015;22:148-155.
- (15) McMakin DL, Dahl RE, Buysse DJ et al. The impact of experimental sleep restriction on affective functioning in social and nonsocial contexts among adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 2016;57:1027-1037.
- (16) Hysing M, Harvey AG, Linton SJ, Askeland KG, Sivertsen B. Sleep and academic performance in later adolescence: results from a large population-based study. *J Sleep Res* 2016;25:318-324.
- (17) Seegers V, Touchette E, Dionne G et al. Short persistent sleep duration is associated with poor receptive vocabulary performance in middle childhood. *J Sleep Res* 2016;25:325-332.
- (18) Vejledning nr. 9194 af 11. april 2013 om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser (2013). Sundhedsstyrelsen.
- (19) Brauner JV, Johansen LM, Roesbjerg T, Pagsberg AK. Off-Label Prescription of Psychopharmacological Drugs in Child and Adolescent Psychiatry. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36:500-507.
- (20) Nielsen ES, Hellfritsch M, Sorensen MJ, Rasmussen H, Thomsen PH, Laursen T. Off-label prescribing of psychotropic drugs in a Danish child and adolescent psychiatric outpatient clinic. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2016;25:25-31.
- (21) Sheldon SH. Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *Lancet* 1998;351:1254.
- (22) Kennaway DJ. Potential safety issues in the use of the hormone melatonin in paediatrics. *J Paediatr Child Health* 2015;51:584-589.
- (23) Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ* 2006;332:385-393.
- (24) Jan JE, Freeman RD. Melatonin therapy for circadian rhythm sleep disorders in children with multiple disabilities: what have we learned in the last decade? *Dev Med Child Neurol* 2004;46:776-782.
- (25) Andersen LP, Gogenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The Safety of Melatonin in Humans. *Clin Drug Investig* 2016;36:169-175.
- (26) Schwichtenberg AJ, Malow BA. Melatonin Treatment in Children with Developmental Disabilities. *Sleep Med Clin* 2015;10:181-187.
- (27) Cortese S, Brown TE, Corkum P et al. Assessment and management of sleep problems in youths with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52:784-796.
- (28) Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:783-792.

- (29) Garstang J, Wallis M. Randomized controlled trial of melatonin for children with autistic spectrum disorders and sleep problems. *Child Care Health Dev* 2006;32:585-589.
- (30) Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD. Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:512-519.
- (31) Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Ridderinkhof KR, Gunning WB. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:233-241.
- (32) Wirojawan J, Jacquemont S, Diaz R et al. The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragile X syndrome. *J Clin Sleep Med* 2009;5:145-150.
- (33) van Geijlswijk IM, Van der Heijden KB, Egberts AC, Korzilius HP, Smits MG. Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;212:379-391.
- (34) Wright B, Sims D, Smart S et al. Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: a randomised controlled crossover trial. *J Autism Dev Disord* 2011;41:175-184.
- (35) Appleton RE, Jones AP, Gamble C et al. The use of MELatonin in children with neurodevelopmental disorders and impaired sleep: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study (MENDS). *Health Technol Assess* 2012;16:i-239.
- (36) Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, Panunzi S, Valente D. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *J Sleep Res* 2012;21:700-709.
- (37) Eckerberg B, Lowden A, Nagai R, Akerstedt T. Melatonin treatment effects on adolescent students' sleep timing and sleepiness in a placebo-controlled crossover study. *Chronobiol Int* 2012;29:1239-1248.
- (38) Wilhelmsen-Langeland A, Saxvig IW, Pallesen S et al. A randomized controlled trial with bright light and melatonin for the treatment of delayed sleep phase disorder: effects on subjective and objective sleepiness and cognitive function. *J Biol Rhythms* 2013;28:306-321.
- (39) Saxvig IW, Wilhelmsen-Langeland A, Pallesen S et al. Objective measures of sleep and dim light melatonin onset in adolescents and young adults with delayed sleep phase disorder compared to healthy controls. *J Sleep Res* 2013;22:365-372.
- (40) Chang YS, Lin MH, Lee JH et al. Melatonin Supplementation for Children With Atopic Dermatitis and Sleep Disturbance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2016;170:35-42.
- (41) Jain SV, Horn PS, Simakajornboon N et al. Melatonin improves sleep in children with epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Sleep Med* 2015;16:637-644.

- (42) Dodge NN, Wilson GA. Melatonin for treatment of sleep disorders in children with developmental disabilities. *J Child Neurol* 2001;16:581-584.
- (43) Smits MG, van Stel HF, van der Heijden K, Meijer AM, Coenen AM, Kerkhof GA. Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:1286-1293.
- (44) Gitto E, Reiter RJ, Amodio A et al. Early indicators of chronic lung disease in preterm infants with respiratory distress syndrome and their inhibition by melatonin. *J Pineal Res* 2004;36:250-255.
- (45) Gupta M, Aneja S, Kohli K. Add-on melatonin improves quality of life in epileptic children on valproate monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsy Behav* 2004;5:316-321.
- (46) Gupta M, Gupta YK, Agarwal S, Aneja S, Kohli K. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of melatonin add-on therapy in epileptic children on valproate monotherapy: effect on glutathione peroxidase and glutathione reductase enzymes. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:542-547.
- (47) Gupta M, Gupta YK, Agarwal S, Aneja S, Kalaivani M, Kohli K. Effects of add-on melatonin administration on antioxidant enzymes in children with epilepsy taking carbamazepine monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2004;45:1636-1639.
- (48) Gupta M, Aneja S, Kohli K. Add-on melatonin improves sleep behavior in children with epilepsy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2005;20:112-115.
- (49) Carr R, Wasdell MB, Hamilton D et al. Long-term effectiveness outcome of melatonin therapy in children with treatment-resistant circadian rhythm sleep disorders. *J Pineal Res* 2007;43:351-359.
- (50) Wasdell MB, Jan JE, Bomben MM et al. A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *J Pineal Res* 2008;44:57-64.
- (51) Merks BT, Burger H, Willemsen J, van Gool JD, de Jong TP. Melatonin treatment in children with therapy-resistant monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol* 2012;8:416-420.
- (52) Mohammadi MR, Mostafavi SA, Keshavarz SA et al. Melatonin effects in methylphenidate treated children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double blind clinical trial. *Iran J Psychiatry* 2012;7:87-92.
- (53) Mostafavi SA, Mohammadi MR, Hosseinzadeh P et al. Dietary intake, growth and development of children with ADHD in a randomized clinical trial of Ritalin and Melatonin co-administration: Through circadian cycle modification or appetite enhancement? *Iran J Psychiatry* 2012;7:114-119.
- (54) Mostafavi A, Solhi M, Mohammadi MR, Hamed M, Keshavarzi M, Akhondzadeh S. Melatonin decreases olanzapine induced metabolic side-effects in adolescents with

bipolar disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Acta Med Iran* 2014;52:734-739.

- (55) Zybach K, Friesen CA, Schurman JV. Therapeutic effect of melatonin on pediatric functional dyspepsia: A pilot study. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016;7:156-161.
- (56) Smits MG, Nagtegaal EE, van der Heijden J, Coenen AM, Kerkhof GA. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2001;16:86-92.
- (57) Voordouw BC, Euser R, Verdonk RE et al. Melatonin and melatonin-progestin combinations alter pituitary-ovarian function in women and can inhibit ovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:108-117.