

## Mellozzan

R<sub>x</sub> (F)

**EQL Pharma**

Tablett 5 mg

(Mellozzan 5 mg är en vit till svagt gulaktig, rund tablett med prägling "5" på ena sidan, tablettstorlek 10,0 mm.)

Sömnmedel och lugnande medel, melatoninreceptorantagonister

**Aktiv substans:**

Melatonin

**ATC-kod:**

N05CH01

Läkemedel från EQL Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Mellozzan** tablett 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg och 5 mg

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Subventioneras endast för insomni hos barn och ungdomar 6 till och med 17 år med ADHD där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2023-12-20.*

## Indikationer

Mellozzan är indicerat för:

- Korttidsbehandling av jetlag hos vuxna
- Insomni hos barn och ungdomar 6 - 17 år med ADHD där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga.

## Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

## Dosering

## Dosering

### *Vuxna med jetlag*

Den rekommenderade dosen är 0,5 – 5 mg på i högst 5 dagar. Maximal dygnsdos är 5 mg en gång dagligen. Den dos som lindrar symtomen tillräckligt bör tas under kortast möjliga tid.

Dosen ska tas vid tiden för sänggåendet på destinationen vid resor över 5 tidszoner eller längre, särskilt vid resor i östlig riktning.

Eftersom intag av melatonin vid fel tidpunkt kan resultera i utebliven effekt eller orsaka biverkning vid återställning av jetlag, ska Mellozzan tabletter inte tas före kl. 20.00 eller efter kl. 04.00 destinationstid.

### *Pedriatisk population*

*Säkerhet och effekt av melatonin för behandling av jetlag hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.*

### *Sömnlöshet hos barn och ungdomar 6-17 år med ADHD*

Behandlingen ska initieras av läkare med erfarenhet av ADHD och/eller behandling av sömnstörningar hos barn.

Rekommenderad startdos av Mellozzan tablett: 0,5 – 2 mg 30 – 60 minuter före sänggåendet.

Dosen melatonin kan ökas med 1 mg per vecka tills effekt uppnås till högst 5 mg per dygn, oberoende av ålder. Lägsta effektiva dos bör eftersträvas.

Det finns en begränsad mängd data för upp till 3 månaders behandling och mycket begränsad data därutöver. Läkaren ska utvärdera behandlingseffekten regelbundet och överväga att avbryta behandlingen om ingen kliniskt relevant behandlingseffekt har uppnåtts. Patienten ska övervakas regelbundet för att kontrollera att Mellozzan fortfarande är den lämpligaste behandlingen. Under pågående behandling, särskilt om behandlingseffekten är osäker, bör utsättningsförsök göras regelbundet.

Om sömnstörningen har tillkommit under behandling med ADHD-läkemedel bör dosjustering eller preparatbyte av detta läkemedel övervägas.

### *Barn under 6 år*

Mellozzan rekommenderas inte till barn under 6 år med ADHD. *Säkerhet och effekt av melatonin hos barn under 6 år har inte fastställts.*

## **Särskilda populationer**

### Äldre

Eftersom farmakokinetiken för melatonin (omedelbar frisättning) i allmänhet är jämförbar hos unga vuxna och äldre personer ges inga specifika doseringsrekommendationer för äldre personer (se avsnitt Farmakokinetik).

### Nedsatt njurfunktion

Inga studier har gjorts av effekten på melatonins farmakokinetik vid något stadium av nedsatt njurfunktion. Försiktighet bör iakttas när melatonin administreras till patienter med nedsatt njurfunktion.

### Nedsatt leverfunktion

Begränsade data indikerar att plasmaclearance av melatonin är signifikant reducerad hos patienter med levercirros. Mellozzan rekommenderas inte till patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

#### Administreringsätt

Oral användning. Tabletten kan krossas i direkt anslutning till administreringstillfället och tillföras uppslammad i vatten.

Matintag kan öka plasmakoncentrationen av melatonin (se avsnitt Farmakokinetik). Intag av melatonin med kolhydratrika måltider kan försämra blodglukoskontrollen i flera timmar (se avsnitt Varningar och försiktighet).

## **Varningar och försiktighet**

Melatonin kan orsaka dåsighet. Melatonintabletter ska därför användas med försiktighet om det är sannolikt att effekterna av dåsighet medför säkerhetsrisker.

#### Immunologiska sjukdomar

I enstaka fallrapporter beskrivs försämring av autoimmun sjukdom hos patienter som tar melatonin. Data för användning av melatonin på patienter med autoimmuna sjukdomar saknas. Melatonintabletter rekommenderas inte till patienter med autoimmuna sjukdomar.

#### Epilepsi

Melatonin har rapporterats att både öka, minska och att inte ha någon effekt på anfallsfrekvens. På grund av osäkerheten av effekten av melatonin på epileptiska anfall bör viss försiktighet iaktas vid användning hos personer med epilepsi.

#### Diabetes

Begränsade data tyder på att melatonin som intas i nära anslutning till kolhydratrika måltider kan försämra blodglukoskontrollen under flera timmar. Melatonintabletter ska tas minst 2 timmar före och minst 2 timmar efter en måltid, helst minst 3 timmar efter en måltid hos personer med signifikant nedsatt glukostolerans eller diabetes.

Icke nödvändig långtidsanvändning av melatonin bör undvikas på grund av dess effekter på glukosmetabolismen och ökad risk för typ-2 diabetes.

#### Risk för blödning

Försiktighet ska vidtas när melatonin används tillsammans med antikoagulantia, inklusive warfarin och nya direktverkande antikoagulantia, eftersom melatonin kan förstärka effekten av dessa läkemedel vilket resulterar i ökad risk för blödning (se avsnitt Interaktioner).

## **Interaktioner**

#### Farmakokinetiska interaktioner

Melatonin metaboliseras huvudsakligen via CYP1A-enzym. Interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser som påverkar CYP1A-enzym är därför möjliga.

#### *CYP1A2 hämmare*

CYP1A2 hämmaren fluvoxamin ökade plasmakoncentrationen av melatonin betydligt (17-faldigt högre AUC och 12-faldigt högre  $C_{max}$ ). Samtidig behandling med melatonin och CYP1A2 hämmaren fluvoxamin (även hämmare av CYP2C19) bör undvikas. Försiktighet ska iakttas vid samtidig behandling med melatonin och CYP1A2-hämmare, såsom ciprofloxacin.

Östrogener har visats öka melatoninkoncentrationer genom att hämma CYP1A1 och CYP1A2 (en ökning av melatoninkoncentrationen 4–5 gånger vid samtidigt användning med kombinerade hormonella preventivmedel). Försiktighet ska iakttas hos patienter behandlande med östrogener (t.ex. kombinerade hormonella preventivmedel eller hormonell substitutionsterapi).

Koffein är ett CYP1A2-substrat. Koffein har visats öka serumkoncentrationer av oralt administrerat melatonin (2,2 gånger högre AUC och 2,4 gånger högre  $C_{max}$ ).

Försiktighet måste iakttas för patienter som behandlas med 5- eller 8-metoxipsoralen (5- och 8-MOP) vilket ökar melatoninhalten genom att hämma metabolismen av melatonin.

Försiktighet bör iakttas hos patienter som tar cimetidin eftersom detta medel ökar halterna av melatonin i plasma genom att hämma dess metabolism genom CYP1A.

#### *CYP1A2 inducerare*

CYP1A2 inducerare kan minska plasmakoncentrationen av melatonin.

Dosanpassning av melatonin kan behövas vid samtidig behandling med följande CYP1A2 inducerare: karbamazepin, fenytoin, rifampicin, omeprazol och vid cigarettökning (halverad exponering jämfört med 7 dagars avhållsamhet från rökning).

#### Farmakodynamiska interaktioner

Adrenerga agonister/antagonister, opiatagonister/antagonister, antidepressiva läkemedel, prostaglandininhistorer, tryptofan och alkohol påverkar den endogena sekretionen av melatonin i epifysen men påverkar ej melatonins metabolism. Det är inte känt om dessa interaktioner har klinisk betydelse.

#### Alkohol

Alkohol bör ej intas tillsammans med melatonin eftersom denna kombination kan minska melatoninets effekt på sömnen. Alkohol kan försämra sömnen och potentiellt förvärra vissa symtom på jetlag (t.ex. huvudvärk, morgontrötthet, försämrad koncentration).

#### Nifedepin

Melatonin kan minska den hypotensiva effekten av nifedepin. Försiktighet, måste iakttas vid samtidig behandling med melatonin och dosanpassning av nifedepin kan behövas. Eftersom det inte är känt om detta är en klasseffekt bör försiktighet också iakttas vid kombination av melatonin och andra kalciumantagonister.

#### Antikoagulantia

I fallrapporter har rapporterats att samtidig användning av melatonin och vitamin K antagonister som warfarin kan medföra antingen ökade eller minskade protrombinnivåer och en studie har visat minskade nivåer av faktor VIII och fibrinogen. Kombinationen av warfarin och direktverkande antikoagulantia (t.ex. dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) med melatonin kan kräva dosanpassning av de antikoagulativa läkemedlen och bör undvikas.

#### Benzodiazepin liknande hypnotica

Melatonin kan förstärka den sedativa effekten av bensodiazepiner (t.ex. midazolam, temazepam) och bensodiazepinliknande sömnmedel (t.ex. zaleplon, zolpidem, zopiklon). I en studie av jetlagsbehandling resulterade kombinationen av melatonin och zolpidem i en högre förekomst av morgontrötthet illamående och förvirring, försämrad uppmärksamhet, minne och koordination samt minskad aktivitet under den första timmen efter uppstigning, jämfört med enbart zolpidem. Användning av melatonin i kombination med dessa läkemedel rekommenderas inte.

#### Tioridazin och imipramin

Melatonin har samadministrerats i studier med tioridazin och imipramin, vilka är aktiva substanser som påverkar det centrala nervsystemet. Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner sågs i något av fallen. Samtidig administrering av melatonin leddedock till ökad känsla av lugn och svårigheter att utföra uppgifter jämfört med enbart imipramin, samt ökade känslor av omtöckning jämfört med enbart tioridazin.

#### NSAIDs

Prostaglandinsynteshämmare (NSAID) såsom acetylsalicylsyra och ibuprofen som intages på kvällen kan hämma de endogena melatoninnivåerna. Om möjligt bör administreringen av NSAID undvikas på kvällen.

#### Beta-blockerare

Beta-blockerare kan hämma frisättningen av endogent melatonin och bör därför administreras på morgonen.

## Graviditet

#### Graviditet

Data saknas för behandling av gravida kvinnor med melatonin. Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning och utveckling efter födsel (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Exogent melatonin passerar lätt genom human placenta. Med hänsyn till brist på kliniska data rekommenderas ej behandling med Mellozzan under graviditet eller i kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

## Amning

Data från djurstudier visar på maternell överföring av melatonin till fostret via placenta eller i mjölk. Endogent melatonin har också uppmätts i bröstmjölk från ammande kvinnor och således utsöndras sannolikt även exogent melatonin i bröstmjölk.

Melatonin rekommenderas därför inte till kvinnor som ammar.

## Fertilitet

Höga doser av melatonin försämrade manlig och kvinnlig fertilitet hos djur. Relevansen av dessa data för mänsklig fertilitet är okänd.

## Trafik

Melatonin har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Melatonin kan ge upphov till dåsighet och ska därför användas med försiktighet om det är sannolikt att dåsigheten kan vara förenad med säkerhetsrisk.

## Biverkningar

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Melatonin orsakar få och inga allvarliga biverkningar på kort sikt, upp till 3 månader. Långtidseffekter är dåligt studerade. Rapporterade biverkningar av melatonin är främst huvudvärk, illamående och trötthet hos både vuxna och barn. Dessa biverkningar är dock även vanliga för placebobehandlade patienter i redovisade kliniska studier och någon signifikant skillnad mellan patienter som fått aktiv substans och placebo föreligger inte i dessa studier.

Inga vanliga eller mycket vanliga biverkningar har rapporterats.

Biverkningarna hos vuxna sammanställda enligt MeDRA-klassificering av organsystem presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad med användning av följande kategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $\leq 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer				herpes zoster	
Blodet och lymfsystemet				leukopeni, trombocytopeni	
Immunsystemet					överkänslighetsreaktion
Metabolism och nutrition				hypertriglyceridemi, hypokalcemi, hyponatremi	hyperglykemi
Psykiska störningar			irritabilitet, nervositet, rastlöshet, insomni, onormala dagdrömmar, mardrömmar, ångest	förändrad sinnesstämning, aggressivitet, agitation, gråtmildhet, stressymptom, desorientering, tidigt uppvaknande på morgonen, ökad libido, nedstämdhet, depression	
Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk, somnolens	migrän, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, yrsel	synkope, minnesnedsättning, uppmärksamhetsstörning, drömande tillstånd, rastlösa ben-syndrom, dålig sömnkvalitet, parestesi	
Ögon					

				försämrad synskärpa, dimsyn, ökat tårflöde	
<b>Öron och balansorgan</b>				lägesyrsel, yrsel	
<b>Hjärtat</b>				angina pectoris	
<b>Blodkärl</b>			hypertoni	blodvallningar	
<b>Magtarm-kanalen</b>			buksmärtor i övre delen av buken, dyspepsi, sår i munnen, muntorrhet, illamående	gastroesofagal refluxsjukdom, magtarmsjukdom, blåsor i munslemhinnan, sår på tungan, orolig magtarmkanal, kräkningar, onormala tarmljud, flatulens, hypersalivation, halitos, bukobehag, magbesvär, gastrit	
<b>Lever och gallvägar</b>			hyperbilirubinemi		
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			dermatit, nattliga svettningar, klåda, utslag, generell klåda, torr hud	eksem, erytem, handdermatit, psoriasis, generella utslag, kliande utslag, nagelrubbningar	angiödem, svullnad av munnen, svullnad av tungan
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			smärtor i extremiteterna	artrit, muskelkramper, nacksmärtor, nattliga kramper	
<b>Njurar och urinvägar</b>			glukosuri, proteinuri	polyuri, hematuri, nokturi	
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>			menopausala symtom	priapism, prostatit	galaktorré
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>			asteni, bröstsmärtor	trötthet, smärtor, törst	
<b>Undersökningar</b>					

			onormalt leverfunktionsprov, viktökning	förhöjt leverenzym, onormala blodelektrolyter, onormala laboratorievärden	
--	--	--	---	---	--

### Pediatrik population

Hos den pediatrika populationen har en låg frekvens av generellt milda biverkningar rapporterats. Antalet biverkningar har inte signifikant skiljt sig mellan barn som fått placebo och barn som fått melatonin. De vanligaste biverkningarna var huvudvärk, hyperaktivitet, yrsel och smärta i buken. Inga allvarliga biverkningar har observerats. Långtidseffekter är dåligt studerade (se avsnitt Farmakodynamik).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **Överdoser**

Dåsighet, huvudvärk, yrsel och illamående är de vanligaste rapporterade tecken och symtomen på överdosering av oralt melatonin.

Dagliga doser på upp till 300 mg i upp till 2 år utan några kliniskt signifikanta biverkningar har rapporterats i litteraturen.

En dos på 250 mg intaget 4 gånger dagligen under 25 – 30 dagar har endast rapporterats medföra dåsighet/sömnighet. Också i flera fall av överdosering som har rapporterats var somnolens, av lindrig till måttlig allvarlighetsgrad, den oftast rapporterade biverkningen.

Efter doser på 3,0 – 6,6 gram i 15 – 36 dagar rapporterade 6 av 11 patienter somnolens på dagtid och 4 av 11 patienter magkramper, diarré eller migränhuvudvärk.

Clearance av den aktiva substansen förväntas inom 12 timmar efter intag. Läkare bör bedöma om gängse åtgärder vid överdosering behövs sättas in.



# Farmakodynamik

Melatonin är ett naturligt förekommande hormon som produceras av epifysen och som är strukturellt besläktat med serotonin. Melatoninsekretionen ökar strax efter mörkrets inbrott, når sin topp mellan klockan 02 och 04 på morgonen och avtar under senare halvan av natten. Melatonin är involverat i kontroll av dygnsrytmen och anpassningen till ljus-mörkercykeln. Melatonin är också förenat med en sövande effekt och en ökad benägenhet för sömn.

## Verkningsmekanism

Melatoninets aktivitet på MT1-, MT2- och MT3-receptorerna anses bidra till dess sömnbefrämjande egenskaper eftersom dessa receptorer (speciellt MT1 och MT2) är inblandade i regleringen av dygnsrytm och sömnreglering.

## Farmakodynamisk effekt

Melatonin har en sömn- och rogivande effekt och ökar benägenheten att somna. Om melatonin administreras tidigare eller senare än den nattliga toppsekretionen av melatonin kan melatoninsekretionens dygnsrytm tidigare- respektive senareläggas. Administreringen av melatonin vid sänggåendet (mellan 22.00 och 00.00) på destinationen efter snabba resor över flera meridianer (flygplansresor) påskyndar omställningen av dygnsrytmen på "avgångstid" till "ankomsttid" och lindrar de symtom som kallas jetlag som följer på en sådan störning av dygnsrytmen.

## Klinisk effekt och säkerhet

Typiska symtom på jetlag är sömnstörningar, dagtrötthet och trötthet, men även lindriga kognitiva symtom, irritabilitet och mag-tarmstörningar kan förekomma.

Jetlag blir värre ju fler tidszoner som passeras och blir vanligtvis sämre efter resa österut.

Åtta av tio kliniska prövningar fann att melatonin, taget i anslutning till tiden för planerat sänggående på destinationen (kl. 22.00 till midnatt) minskade jetlag efter flygningar som korsade fem eller fler tidszoner. Fördelen blir sannolikt större ju fler tidszoner som passeras, och mindre för flygningar i västlig riktning. Dagliga doser av melatonin mellan 0,5 mg och 5 mg är i lika grad effektiva, förutom att människor somnar snabbare och sover bättre efter 5 mg än 0,5 mg.

Vid kliniska prövningar har man funnit att melatonin minskar de övergripande patientbedömda symtomen på jetlag med cirka 44 % och förkortar jetlagens varaktighet. I två studier av flygningar över 12 tidszoner minskade melatonin effektivt jetlagens varaktighet med cirka 33 %. Intag av melatonin vid felaktig tidpunkt innebär en risk för att läkemedlet inte har någon effekt eller har negativ inverkan på omställningen av dygnsrytmen efter jetlag. Därför ska inte melatonin tas före kl. 20.00 eller efter kl. 04.00 destinationstid.

De rapporterade biverkningarna vid jetlagstudier med melatoninindoser på 0,5 mg – 8 mg har vanligtvis varit lindriga och ofta svåra att särskilja från symtomen på jetlag. Övergående dåsighet/sedering, huvudvärk och yrsel/desorientering har rapporterats. Dessa biverkningar, plus illamående, är de som vanligtvis har förknippats med kortvarig användning av melatonin i granskningar av melatonins säkerhet för människor.

## Pediatrik population

Behandling med melatonin undersöktes i en 4-veckors randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad studie på 105 barn mellan 6 och 12 år med diagnosen ADHD och kroniska insomningssvårigheter (van der Heijden KB et al 2007). Deltagarna fick melatonin (3 mg vid kroppsvikt <40 kg [n=44]; eller 6 mg vid kroppsvikt >40 kg [n=9] tabletter med omedelbar frisättning eller placebo.

Genomsnittlig aktigrafisk uppskattning av tid till insomning visade en förbättring på  $26,9 \pm 47,8$  minuter med melatonin till skillnad från placebo där insomningstiden försköts med  $10,5 \pm 37,4$  minuter ( $p < 0,0001$ ). 48,8 % av barnen som fick melatonin visade en förbättring av tid till insomning >30 minuter jämfört med 12,8 % med placebo ( $p = 0,001$ ). Genomsnittlig total sovtid förbättrades med  $19,8 \pm 61,9$  minuter melatonin och minskade med  $13,6 \pm 50,5$  minuter med placebo ( $p = 0,01$ ). I jämförelse med placebo visade melatoningruppen en minskning av sömnlätens ( $p = 0,001$ ) och förbättrad sömneffektivitet ( $p = 0,01$ ). Genomsnittlig poäng på sömnskattningsskalan för insomningssvårigheter minskade med  $1,2 \pm 1,2$  poäng (35,3 % från baseline) med melatonin och med  $0,1 \pm 0,8$  poäng (4,3 % från baseline) med placebo ( $p < 0,0001$ ).

Det sågs ingen signifikant effekt på beteende, kognition eller livskvalitet. Ingen pausade eller avbröt sin behandling på grund av biverkningar.

Det finns mycket få säkerhetsdata avseende långtidssäkerhet för melatoninläkemedel med omedelbar frisättning, speciellt hos barn och ungdomar med ADHD.

## Farmakokinetik

### Absorption

Absolut biotillgänglighet för melatonin har i två studier skattats till i genomsnitt 13% av given dos via lösning och till 14-16% av given via tablett. Maximal koncentration av oralt administrerat melatonin infaller efter 15-90 minuter (median  $T_{\max} = 52$  min).

Data om effekten av intag av mat vid eller runt tiden för intag av melatonin på dess farmakokinetik är begränsade men tyder på att samtidigt födointag kan öka absorptionen nästan 2-faldigt. Matintag verkar ha en begränsad effekt på  $t_{\max}$  för melatonin med omedelbar frisättning. Detta förväntas inte påverka effekten eller säkerheten för melatonin.

### Distribution

Plasmaproteinbindningen av melatonin *in vitro* är cirka 60 %. Distributionsvolymen under terminal eliminationsfas är proportionell mot kroppsvikt, i genomsnitt drygt 1 L/kg.

Melatonin binder främst till albumin, men även till surt alfa 1- glykoprotein. Bindningen till andra plasmaproteiner är begränsad. Melatonin distribueras snabbt från plasma in och ut ur de flesta vävnader och organ och korsar lätt blod-hjärnbarriären.

### Metabolism

Melatonin elimineras huvudsakligen genom hydroxylering till 6-hydroxymelatonin i levern, framför allt medierad av CYP1A2 (i mindre utsträckning CYP1A1). Kvantitativt mindre viktig O-demetylering till N-acetyl-5-hydroxytryptamine medierat av CYP2C19 förekommer. Melatoninmetaboliterna elimineras huvudsakligen via uringen, runt 90 % som sulfat- och glukuronidkonjugat av 6-hydroxymelatonin. Mindre än 1 % av en melatoninidos utsöndras oförändrad i urinen.

### Eliminering

Halveringstiden i plasma ( $T_{1/2}$ ) är ungefär 45 minuter (det normala intervallet är runt 30-60 minuter) hos friska vuxna. Halveringstiden är i genomsnitt jämförbar eller något kortare hos barn jämfört med vuxna.

#### Linjäritet

$C_{max}$  och AUC för melatonin i plasma ökar på ett proportionellt, linjärt sätt för orala doser av melatonin med omedelbar frisättning i dosintervallet 0,25-10 mg.

#### Kön

Högre exponering och maximala plasmakoncentrationer har rapporterats hos kvinnor jämfört med män som fått melatonin oralt, dock har en stor variabilitet i farmakokinetiken observerats. Melatonins halveringstid i plasma verkar inte skilja sig signifikant mellan män och kvinnor. Det behövs ingen dosjustering för kvinnor.

#### Särskilda patientgrupper

##### *Äldre*

I en jämförande studie av serummelatonin med och utan exogent tillägg fann man lägre koncentrationer i måttligt äldre vuxna utan behandling medan en tendens till högre koncentrationer observerades jämfört med friska yngre vuxna efter behandling. Skillnaden var inte statistiskt signifikant; samma dosering kan rekommenderas till måttligt äldre som till yngre vuxna.

##### *Nedsatt leverfunktion*

Begränsade data indikerar att blodkoncentrationen av endogent melatonin dagtid är markant förhöjd hos patienter med levercirros, förmodligen på grund av minskad clearance (metabolism) av melatonin. Serums  $t_{1/2}$  för exogent melatonin hos patienter med cirros var dubbelt så hög som kontrollernas i en liten studie. Eftersom melatonin primärt metaboliseras i levern kan nedsatt leverfunktion förväntas leda till ökad exponering för exogent melatonin.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Inga studier har gjorts av effekten på melatonins farmakokinetik vid något stadium av nedsatt njurfunktion, se under rubriken 4.2 Särskilda populationer.

## **Prekliniska uppgifter**

Prekliniska data visar inga särskilda risker för människa baserat på studier vid engångsdosering och upprepad dosering för toxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet.

Data för reproduktionstoxikologi är begränsade.

Studier av embryo-fosterutveckling på råttor och kaniner visade inga direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, fosteröverlevnad, fostrets kroppsvikt eller förekomst av fostermissbildningar/variationer.

Resultat från studier av prenatal och postnatal utveckling hos råttor tyder på att administrering av melatonin påverkar hormonnivån och könsmognaden hos avkomman.

Data från djurstudier tyder på överföring av melatonin till fostret via placentan och till bröstmjolk.

Säkerhetsstudier på juvenila djur saknas.

## **Innehåll**

## Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 tablett innehåller 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg eller 5 mg melatonin.

## Förteckning över hjälpämnen

Pregalatiniserad stärkelse (E 1404)

Mikrokristallin cellulosa (E 460)

Vattenfri kolloidal kiseldioxid (E 551)

Magnesiumstearat (E 470b)

## Blandbarhet

Ej relevant.

## Hållbarhet, förvaring och hantering

### Hållbarhet

0,5 mg och 1 mg: 2 år

2 mg, 3 mg, 4 mg och 5 mg: 3 år

### Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## Egenskaper hos läkemedelsformen

Tablett.

Samtliga styrkor: Vita till svagt gulaktiga, runda bikonvexa tabletter.

Mellozzan 0,5 mg: prägling "0" på ena sidan, tablettstorlek 7,5 mm i diameter

Mellozzan 1 mg: prägling "1" på ena sidan, tablettstorlek 9,5 mm i diameter

Mellozzan 2 mg: prägling "2" på ena sidan, tablettstorlek 7,0 mm i diameter

Mellozzan 3 mg: prägling "3" på ena sidan, tablettstorlek 8,0 mm i diameter

Mellozzan 4 mg: prägling "4" på ena sidan, tablettstorlek 9,0 mm i diameter

Mellozzan 5 mg: prägling "5" på ena sidan, tablettstorlek 10,0 mm i diameter

## Förpackningsinformation

*Tablett 0,5 mg* Mellozzan 0,5 mg är en vit till svagt gulaktig, rund tablett med prägling "0" på ena sidan, tablettstorlek 7,5 mm.

100 tablett(er) burk, 572:56, (F)

*Tablett 1 mg* Mellozzan 1 mg är en vit till svagt gulaktig, rund tablett med prägling "1" på ena sidan, tablettstorlek 9,5 mm.

100 tablett(er) burk, 572:56, (F)

*Tablett 2 mg* Mellozzan 2 mg är en vit till svagt gulaktig, rund tablett med prägling "2" på ena sidan, tablettstorlek 7,0 mm.

100 tablett(er) burk, 572:56, (F)

*Tablett 3 mg* Mellozzan 3 mg är en vit till svagt gulaktig, rund tablett med prägling "3" på ena sidan, tablettstorlek 8,0 mm.

100 tablett(er) burk, 572:56, (F)

*Tablett 4 mg* Mellozzan 4 mg är en vit till svagt gulaktig, rund tablett med prägling "4" på ena sidan,

tablettstorlek 9,0 mm.

100 tablett(er) burk, 572:56, (F)

*Tablett 5 mg* Mellozzan 5 mg är en vit till svagt gulaktig, rund tablett med prägling "5" på ena sidan, tablettstorlek 10,0 mm.

100 tablett(er) burk, 572:56, (F)