

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Melatonin Pharma Nord 3 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3 mg melatonina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete

Okrogle, bikonveksne prozorno-obložene, bele do umazano bele tablete premera 7,5 mm.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Kratkotrajno zdravljenje časovne bolezni (»jet-laga«) pri odraslih.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 3 mg (1 tableta) na dan. Če po priporočenem odmerku simptomi niso ustrezno olajšani, se odmerek lahko poveča na 6 mg (2 tableti naenkrat). Odmerek, ki ustrezno olajša simptome, je treba jemati najkrajši možni čas. Najdaljši priporočeni čas zdravljenja je 5 dni.

Prvi odmerek je treba vzeti po prihodu v končni kraj potovanja pred spanjem ob običajnem času spanja. Tudi naslednjih nekaj dni ga je treba jemati ob običajnem času spanja.

Zaradi možnosti, da melatonin, zaužit ob neprimernem času, nima učinka oziroma ima neželene učinke na ponovno sinhronizacijo po jet-legu, se zdravila Melatonin Pharma Nord ne sme zaužiti pred 20.00 uro zvečer oziroma po 04.00 uri zjutraj na novi destinaciji.

Hrana lahko poviša koncentracijo melatonina v plazmi (glejte poglavje 5.2). Zaužitje melatonina skupaj z obrokom, bogatim z ogljikovimi hidrati, lahko za več ur poslabša uravnavanje glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4). Priporočeno je, da se 2 uri pred in 2 uri po zaužitju zdravila Melatonin Pharma Nord ne uživa hrane.

Med jemanjem zdravila Melatonin Pharma Nord ni priporočeno uživanje alkohola, saj lahko alkohol povzroča težave s spanjem in potencialno poslabša nekatere simptome jet-laga (npr. glavobol, jutranjo utrujenost, koncentracijo).

Zdravilo Melatonin Pharma Nord se lahko uporabi za do največ 16 sklopov zdravljenja v enem letu.

##### *Starejši*

Ker je farmakokinetika melatonina (takojsnje sproščanje) pri mlajših odraslih in starejših na splošno primerljiva, ni posebnih priporočil za odmerjanje pri starejših osebah (glejte poglavje 5.2).

##### *Bolniki z okvaro ledvic*

Na voljo je le malo izkušenj v zvezi z uporabo zdravila Melatonin Pharma Nord pri bolnikih z okvaro ledvic. Melatonin je treba uporabljati pri teh bolnikih previdno. Zdravilo Melatonin Pharma Nord ni priporočljivo za

bolnike s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 5.2).

#### *Bolniki z okvaro jeter*

Izkušenj z uporabo zdravila Melatonin Pharma Nord pri bolnikih z okvaro jeter ni. Omejeni podatki kažejo, da je plazemski očistek melatonina bistveno zmanjšan pri bolnikih s cirozo jeter. Zato uporaba zdravila Melatonin Pharma Nord pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Melatonin Pharma Nord pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 18 let, še nista bili dokazani.

Zdravilo Melatonin Pharma Nord se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih zaradi pomislekov glede varnosti in učinkovitosti (glejte poglavje 5.1).

#### Način uporabe

peroralna uporaba

Tablete je treba pogoltniti cele z nekaj tekočine.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Melatonin lahko povzroči zaspanost. Zato je treba zdravilo Melatonin Pharma Nord jemati previdno, če je verjetno, da so učinki zaspanosti povezani s tveganjem za varnost bolnika.

Melatonin lahko poveča pogostnost epileptičnih krčev pri bolnikih, ki doživljajo take krče (npr. pri bolnikih z epilepsijo). Bolnike, ki imajo epileptične napade, je treba pred začetkom jemanja zdravila Melatonin Pharma Nord seznaniti s to možnostjo. Melatonin lahko spodbudi ali poveča pojavnost epileptičnih krčev pri otrocih in mladostnikih z več nevrološkimi okvarami.

Pri bolnikih, ki so jemali melatonin, so občasno poročali o primerih poslabšanja avtoimunskih bolezni. V zvezi z uporabo zdravila Melatonin Pharma Nord pri posameznikih z avtoimunimi boleznimi ni podatkov. Zato uporaba zdravila Melatonin Pharma Nord pri bolnikih z avtoimunimi boleznimi ni priporočljiva.

Omejeni podatki kažejo, da lahko melatonin, zaužit tik pred ali po zaužitju obroka, bogatega z ogljikovimi hidrati, za več ur poslabša uravnavanje glukoze v krvi. Zdravilo Melatonin Pharma Nord je treba zaužiti najmanj 2 uri pred oziroma najmanj 2 uri po obroku; za osebe z občutno okvarjeno toleranco za glukozo ali s sladkorno boleznijo je najbolje, da ga zaužijejo najmanj 3 ure po obroku.

Za varnost in učinkovitost melatonina pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter je na voljo malo podatkov. Zdravilo Melatonin Pharma Nord ni priporočljivo za uporabo pri bolnikih, ki imajo hudo okvaro ledvic ali jeter.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Farmakokinetične interakcije

- Melatonin presnavljajo v glavnem encimi CYP1A, predvsem CYP1A2. Zato so možne interakcije med melatoninom in drugimi učinkovinami, kot posledica njihovega učinka na encime CYP1A.
- Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki se zdravijo s fluvoksaminom, ki povišuje ravni melatonina (za 17-krat višji AUC in 12-krat višji serum C<sub>max</sub>) z zaviranjem njegove presnove preko izocimov jetrnega citokroma P450 (CYP) CYP1A2 in CYP2C19. Taki kombinaciji se je treba izogibati.
- Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki se zdravijo s 5- ali 8-metoksipsoralenom (5 in 8-MOP), saj dviguje ravni melatonina z zaviranjem njegove presnove.

- Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki se zdravijo s cimetidinom, ki povečuje plazemske ravni melatonina in posledično zavira njegovo presnovo z zaviranjem CYP2D.
- Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki jemljejo estrogen (npr. v obliki kontracepcijskega sredstva ali nadomestne hormonske terapije), saj ta zvišuje raven melatonina z zaviranjem njegove presnove, predvsem z zaviranjem CYP1A2.
- Zaviralci CYP1A2 (kot so kinoloni) lahko povišajo sistemsko raven melatonina.
- Snovi, ki inducirajo CYP1A2 (kot sta karbamazepin in rifampicin), lahko znižajo plazemske koncentracije melatonina.
- Kajenje cigaret lahko zniža ravni melatonina zaradi indukcije CYP1A2.

#### Farmakodinamične interakcije

- Melatonin lahko poveča pomirjevalne lastnosti benzodiazepinskih (e.g. midazolam, temazepam) in ne-benzodiazepinskih hipnotikov (kot so zaleplon, zolpidem, zopiklon). V študiji zdravljenja jet-laga je kombinacija melatonina in zolpidema povzročila večjo pojavnost jutranje zaspanosti, navzeje in zmedenosti ter zmanjšane aktivnosti v prvih uri po jutranjem vstajanju, v primerjavi z zolpidemom, zaužitim samostojno.

#### Pediatrična populacija:

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Podatkov o vplivu uporabe melatonina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Eksogeni melatonin lahko prehaja preko človeške placente.

Študije na živalih ne zadostujejo za oceno vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Uporaba zdravila Melatonin Pharma Nord ni priporočljiva pri nosečnicah ali ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

#### Dojenje

Ni dovolj podatkov o izločanju melatonina / presnovkov v mleko. Endogeni melatonin se izloča v materino mleko.

Razpoložljivi farmakodinamski/toksikološki podatki na živalih kažejo, da se melatonin/metaboliti izločajo v mleko (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Zdravila Melatonin Pharma Nord se med dojenjem ne sme uporabljati.

#### Plodnost

Visoki odmerki melatonina in dolgotrajna uporaba lahko zmanjšata plodnost pri človeku. Študije na živalih ne zadostujejo za oceno vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Melatonin Pharma Nord ni priporočeno za uporabo pri ženskah in moških, ki načrtujejo nosečnost.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Melatonin ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Melatonin lahko zmanjša budnost za več ur, zato uporaba zdravila Melatonin Pharma Nord ni priporočljiva pred vožnjo ali upravljanjem strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali v zvezi s kratkotrajnim jemanjem melatonina za zdravljenje jet-laga, so bili zaspanost/sedacija, glavobol ter omotičnost/dezorientacija. Zaspanost, glavobol, omotičnost in navzeja so tudi neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, kadar so značilne klinične odmerke melatonina jemale zdrave osebe in bolniki več dni do več tednov.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Na splošno so poročali o naslednjih neželenih učinkih melatonina v kliničnih študijah ali v spontanih poročilih. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b> (≥ 1/10)	<b>Pogosti</b> (≥1/100 do <1/10)	<b>Občasni</b> (≥1/10,00 do <1/100)	<b>Redki</b> (≥1/10,000 do <1/10,00)	<b>Neznana</b> (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				levkopenija, trombocitopenija	
Bolezni imunskega sistema					preobčutljivostne reakcije
Presnovne in prehranske motnje				hipertrigliceridemija	hiperglikemija
Psihiatrične motnje			razdražljivost, nervoza, nemirnost, nenavadne sanje, anksioznost	nihanje razpoloženja, nasilno obnašanje, dezorientiranost, povečan libido	
Bolezni živčevja		glavobol, zaspanost	vrtočlavinica	sinkopa, težave s spominom, sindrom nemirnih nog, parestezija	
Očesne bolezni				zmanjšana ostrina vida, zamegljen vid, povečano izločanje solz	
Srčne bolezni				palpitacije	
Žilne bolezni			hipertenzija	vročinski valovi	
Bolezni prebavil			bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, dispepsija, razjede v ustih, suha usta, navzea	bruhanje, napenjanje, povečano izločanje sline, ustni zadah, gastritis	
Bolezni kože in podkožja			pruritus, izpuščaj, suha koža	bolezni nohtov	edem jezika, oteklina ustne sluznice
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				artritis, mišični krči	
Bolezni sečil			glikozurija, proteinurija	poliurija, hematurija	
Motnje reprodukcije in dojk				priapizem, prostatitis	galaktoreja

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			bolečina v prsih, občutek slabosti	žeja	
Preiskave			povečanje telesne mase	nenormalni elektroliti v krvi	

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Zaspanost, glavobol, omotičnost in navzeja so neželeni učinki in simptomi, o katerih so najpogosteje poročali pri prevelikem odmerjanju s peroralnim melatoninom.

Zaužitje dnevni odmerkov do 300 mg melatonina ni povzročilo klinično pomembnih neželenih učinkov.

Po uživanju zelo visokih odmerkov melatonina (3000 - 6600 mg) nekaj tednov so poročali o vročinskih valih, krčih v trebuhu, driski, glavobolu in skotom lucidum.

Očistek učinkovine se pričakuje v 12 urah po zaužitju.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

*Farmakoterapevtska skupina:* Psiholeptiki, agonisti melatoninskih receptorjev  
oznaka ATC: N05CH01

Melatonin je hormon in antioksidant. Melatonin, ki ga izloča česarika, sodeluje pri usklajevanju cirkadianega ritma s ciklom menjavanja dneva in noči). Izločanje melatonina / koncentracija melatonina v plazmi se poveča kmalu po nastopu teme, je največje okrog 02.00 – 04.00 ure zjutraj in do zore pade na najnižjo dnevno raven. Največje izločanje melatonina je v skoraj diametralnem nasprotju z intenzivnostjo dnevne svetlobe, pri čemer je dnevna svetloba glavna spodbuda za vzdrževanje cirkadiane ritmičnosti izločanja melatonina.

#### Mehanizem delovanja

Predvidevajo, da farmakološki mehanizem delovanja melatonina temelji na njegovi interakciji z receptorji MT1-, MT2- in MT3, saj ti receptorji (predvsem MT1 in MT2) sodelujejo pri uravnavanju spanja in cirkadianega ritma nasploh.

#### Farmakodinamični učinki

Melatonin deluje hipnotično/sedativno in poveča nagnjenost k spanju. Melatonin, uporabljen pred ali po tem, ko so dosežene najvišje koncentracije ponoči izločenega melatonina, lahko bodisi pospeši bodisi zakasni cirkadiano ritmičnost izločanja melatonina. Zaužitje melatonina pred spanjem (med 22.00 in 24.00 uro) v

novem okolju po hitrem prečkanju več časovnih pasov oz. transmeridijskem potovanju (poletu z letalom) pospeši ponovno usklajenost cirkadianega ritma v 'časa odhoda' s 'časom na novi destinaciji' ter ublaži skupek simptomov, znan kot 'jet-lag', ki je posledica porušene usklajenosti.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Značilni simptomi jet-laga so motnje spanja, utrujenost preko dneva in oslabelost, blage kognitivne motnje in razdražljivost, pojavijo pa se lahko tudi motnje delovanja prebavil. Čim več časovnih pasov prečka potnik, tem hujši je jet-lag, hujši je običajno tudi pri potovanju v smeri zahod - vzhod, saj človek navadno težje pospeši svojo cirkadiano (notranjo biološko) uro kot pa jo upočasni, kot se zgodi pri potovanju v smeri proti zahodu. Klinične študije so pokazale, da melatonin zmanjša splošne simptome jet-laga, kot so jih ocenili bolniki sami, za ~ 44 %, ter skrajša trajanje jet-laga. V 2 študijah letov preko 12 časovnih pasov je melatonin učinkovito zmanjšal trajanje jet-laga za ~ 33 %. Zaradi možnosti, da melatonin, zaužit ob neprimernem času, nima učinka oziroma ima neželene učinke na ponovno sinhronizacijo cirkadianega ritma/jet-laga, se zdravilo Melatonin Pharma Nord ne sme zaužiti pred 20.00 uro zvečer oziroma po 04.00 uri zjutraj na novi destinaciji.

Neželeni učinki, o katerih so poročali v študijah jet-laga, v katerih so uporabljali odmerke melatonina 0,5 do 8 mg, so navadno blagi in jih je pogosto težko ločiti od simptomov jet-laga. Poročali so o prehodni zaspanosti/sedaciji, glavobolu in omotičnosti/dezorientaciji; enaki neželeni učinki, plus navzeja, so tudi neželeni učinki, ki so značilno povezani s kratkotrajno uporabo melatonina pri oceni varnosti uporabe melatonina pri človeku.

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost melatonina pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Zdravilo Melatonin Pharma Nord se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 18 let, zaradi pomislekov glede varnosti in učinkovitosti. To je predvsem posledica dejstva, da ni mogoče izključiti vpliva na delovanje endogenega melatonina na razvoj osi hipotalamus-hipofiza-gonade.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Melatonin je majhna, amfifilna molekula (molekularna masa 232 g/mol), ki je aktivna v nespremenjeni obliki. Melatonin se sintetizira v človeškem telesu iz triptofana preko serotonina. Majhne količine melatonina dobi telo tudi s hrano. Podatki v nadaljevanju so povzeti iz študij, v katere so bili na splošno vključeni zdravi moški in ženske, predvsem mlajši odrasli in odrasli srednjih let.

#### Absorpcija

Peroralno zaužit melatonin se skoraj v celoti absorbira. Biološko uporabnost je ~ 15 % zaradi presnove prvega prehoda v ~ 85 %. Plazemski  $t_{max}$  znaša ~ 50 minut. 3 mg odmerek melatonina s takojšnjim sproščanjem zviša plazemske ravni melatonina ( $C_{max}$ ) do ~ 3400 pg/ml, kar je ~ 60-krat več kot znaša najvišja plazemska raven ( $C_{max}$ ) nočnega (endogenega) melatonina, vendar pa je tako za endogeni kot eksogeni  $C_{max}$  značilna znatna variabilnost med posamezniki.

Podatki o vplivu uživanja hrane ob času vnosa ali okrog časa vnosa melatonina na njegovo farmakokinetiko so omejeni. Omejeni podatki kažejo, da lahko sočasno uživanje hrane poveča absorpcijo za skoraj 2-krat. Zdi se, da ima hrana omejen vpliv na  $t_{max}$  pri melatoninu s takojšnjim sproščanjem. Ni pričakovati, da bi to vplivalo na učinkovitost in varnost zdravila Melatonin Pharma Nord, kljub temu pa je priporočljivo, da se hrane ne uživa približno 2 uri pred vnosom melatonina in še 2 uri po njem.

#### Porazdelitev

Vezava melatonina na proteine je približno 50 - 60%. Melatonin se veže pretežno na albumin kot tudi na alfa1-kisli glikoprotein; vezava na druge plazemske beljakovine je omejena. Melatonin se iz plazme hitro porazdeli v večino tkiv in organov in iz njih ter zlahka prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Melatonin zlahka prehaja skozi placento. Po zaužitju 3 mg melatonina je raven le-tega v popkovnični krvi dojenčkov le malo nižja (~ 15 - 35 %) od ravni v krvi matere in z njo korelira.

#### Biotransformacija

Melatonin se v glavnem presnovi v jetrih. Eksperimentalni podatki kažejo, da sta za presnovo melatonina

odgovorna predvsem CYP1A1 in CYP1A2, encima citokroma P450, v manjši meri pa tudi encim CYP2C19. Melatonin se presnovi pretežno v 6-hidroksimelatonin (ta tvori ~ 80–90 % presnovkov melatonina, zaznanih v urinu). Zdi se, da je N acetilserotonin glavni stranski presnovek (tvori ~ 10 % presnovkov melatonina, zaznanega v urinu). Melatonin se presnovi zelo hitro, pri čemer ravni 6-hidroksimelatonina v plazmi narastejo nekaj minut po tem, ko eksogeni melatonin vstopi v sistemski obtok. 6-hidroksimelatonin je pred izločanjem podvržen sulfatni konjugaciji (~ 70 %) in glukoronidni konjugaciji (~ 30 %).

#### Izločanje

Razpolovni čas izločanja iz plazme ( $t_{1/2}$ ) je ~ 45 minut (normalen razpon ~ 30–60 minut) pri zdravih odraslih. Presnovki melatonina se izločajo v glavnem z urinom, ~ 90% kot sulfatni in glukoronidni konjugati 6-hidroksimelatonina. Manj kot ~ 1% odmerka melatonina se izloči kot nespremenjen melatonin.

#### Linearnost

Vrednosti  $C_{max}$  in AUC melatonina naraščajo neposredno sorazmerno, linearno z danim peroralnim odmerkom melatonina s takojšnjim sproščanjem v območju 3–6 mg, medtem ko ostajajo vrednosti  $t_{max}$  in razpolovnega časa izločanja iz plazme ( $t_{1/2}$ ) nespremenjene.

#### Spol

Omejeni podatki kažejo, da sta  $C_{max}$  in AUC po zaužitju melatonina s takojšnjim sproščanjem lahko višja (tudi približno dvakratna) pri ženskah v primerjavi z moškimi, vendar je bila opažena visoka variabilnost v farmakokinetiki. Plazemska razpolovna doba ne kaže pomembnih razlik med moškimi in ženskami.

#### Posebna populacija

##### *Starejši*

Koncentracije nočnega endogenega melatonina v plazmi so nižje pri starejših osebah kot pri mlajših odraslih. Omejeni podatki za  $t_{max}$ ,  $C_{max}$ , razpolovno dobo izločanja ( $t_{1/2}$ ) in AUC po zaužitju melatonina s takojšnjim sproščanjem na splošno ne kažejo pomembnejših razlik med mlajšimi odraslimi in starejšimi osebami, čeprav se zdi razpon vrednosti (variabilnost med posamezniki) za vsak parameter večji pri starejših osebah.

##### *Bolniki z okvaro jeter*

Omejeni podatki kažejo, da so endogene koncentracije melatonina v krvi v svetlih urah dneva znatno povišane pri bolnikih z jetrno cirozo, verjetno zaradi manjšega očistka (presnove) melatonina. Vrednosti  $t_{1/2}$  eksogenega melatonina v krvi pri bolnikih z jetrno cirozo so bile dvakrat večje kot vrednosti kontrol v manjši študiji. Ker se melatonin primarno presnavlja v jetrih, se lahko pričakuje, da bo jetrna okvara povzročila povečano izpostavljenost eksogenemu melatoninu.

##### *Bolniki z okvaro ledvic*

Literaturni podatki kažejo, da se melatonin po večkratnem odmerjanju (3 mg 5–11 tednov) pri bolnikih na stabilni hemodializi ne akumulira. Ker pa se melatonin izloča predvsem v obliki presnovkov v urinu, je mogoče pričakovati, da se bodo plazemske koncentracije presnovkov melatonina pri bolnikih z napredovalo ledvično okvaro povečale.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Po intra-peritonealni aplikaciji enkratnega visokega odmerka melatonina brejim mišim sta bili telesna masa in dolžina ploda večinoma manjši.

Pri izpostavljenosti melatoninu med brejestjo in po skotitvi je prišlo do zakasnitve spolne dozorelosti pri moških in ženskih potomcih podgan in tekunic. Ti podatki kažejo, da eksogeni melatonin prehaja skozi placento in se izloča v materino mleko ter da lahko vpliva na ontogenost in aktivacijo osi hipotalamus-

hipofiza-gonade. Ker se podgane in tekunice razmnožujejo sezonsko, je pomen teh ugotovitev za človeka nejasen.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

*Jedro tablete:*

magnezijev stearat (E470b)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)  
maltodekstrin  
mikrokristalna celuloza (E460)  
premreženi natrijev karmelozat (E468)

*Filmska obloga:*

hipromeloza (E464)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.  
Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

30 filmsko obloženih tablet v prozornih PVC/PVDC/Al pretisnih oмотih in škatli.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.  
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pharma Nord Aps  
Tinglykke 4-6  
6500 Vojens  
Danska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/20/02718/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 2. 6. 2020

JAZMP-T/001, IB/002-19. 11. 2020



**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

19. 11. 2020