

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Melatonin Pharma Nord 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3 mg melatoniini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett. Ümmargune, kaksikkumer, läbipaistva kattega, valge kuni valkjast 7,5 mm läbimõõduga tablett.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Ajavahestressi lühiajaline ravi täiskasvanutel.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Standardannus on 3 mg (1 tablett) ööpäevas maksimaalselt 5 päeva jooksul. Kui standardannus ei leevenda sümptomeid, võib annust suurendada 6 mg-ni (2 tabletti korraga). Annust, mis leevendab sümptomeid, tuleb võtta võimalikult lühikese aja jooksul.

Esimene annus tuleb võtta sihtkohta saabudes, harjumuslikul magamajäämise ajal.

Kuna melatoniini võtmine valesti ajastatud ajal ei pruugi avaldada toimet või võib ajavahestressijärgsele taassünkroniseerimisele avaldada kahjulikku toimet, ei tohi Melatonin Pharma Nordi võtta enne kella 20:00 ega pärast kella 04:00 sihtkoha aja järgi.

Toit võib kiirendada melatoniini sisalduse tõusu vereplasmas (vt lõik 5.2). Melatoniini võtmine süsivesikuterikka toiduga võib vere glükoosisisalduse kontrolli mitme tunni jooksul halvendada (vt lõik 4.4). Soovituslik on mitte süüa 2 tundi enne ja 2 tundi pärast Melatonin Pharma Nordi võtmist.

Kuna alkohol võib und häirida ja potentsiaalselt raskendada teatud ajavahestressi sümptomeid (nt peavalu, hommikune väsimus, keskendumine), on soovitatav Melatonin Pharma Nordi võtmise ajal alkoholi mitte tarbida.

Melatonin Pharma Nord 3 mg maksimaalne ravikuuride arv aastas on 16.

##### Eakad

Kuna melatoniini farmakokineetika (kohene vabanemine) on noorte täiskasvanute ja eakate inimeste puhul üldiselt võrreldav, ei ole eakatele konkreetseid annustamissoovitusi esitatud (vt lõik 5.2).

### Neerukahjustus

Melatonin Pharma Nordi kasutuse kohta neerukahjustusega patsientidel on piiratud andmed. Neerukahjustusega patsiendid peavad melatoniini kasutama ettevaatusega. Melatonin Pharma Nordi ei soovitata kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).

### Maksakahjustus

Melatonin Pharma Nordi kasutuse kohta maksakahjustusega patsientidel on piiratud andmed. Piiratud andmete kohaselt on maksatsirroosi patsientidel plasma melatoniinikliirens oluliselt vähenenud. Melatonin Pharma Nordi ei soovitata kasutada mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).

### Lapsed

Melatonin Pharma Nordi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0...18 aastat ei ole veel tõestatud. Melatonin Pharma Nordi ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel seoses ohutuse ja efektiivsusega (vt lõik 4.4 ja 5.1).

### Manustamisviis

Suukaudne.

Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos vedelikuga.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Melatonin võib tekitada unisust. Melatonin Pharma Nordi tuleb kasutada ettevaatust, kui unisus võib kujutada ohtu patsiendi turvalisusele.

Patsientidel, kellel esineb krambihooge (nt epilepsiahaiged), võib melatoniin hoogusid sagedasemaks muuta. Krambihoogetega patsiente tuleb sellest teavitada enne Melatonin Pharma Nordi kasutamist. Mitme neuroloogilise häirega lastel ja noorukitel võib melatoniin krambihoogete esinemist soodustada või suurendada.

Patsientidel, kes kasutavad melatoniini, on teatatud autoimmuunhaiguste ägenemise juhtudest. Melatonin Pharma Nordi kasutamisest autoimmuunhaigusega patsientidel puuduvad kliinilised andmed. Seetõttu ei ole Melatonin Pharma Nordi soovitatav kasutada autoimmuunhaigusega patsientidel.

Piiratud hulk andmeid viitab, et melatoniini manustamine süsivesikuterikka toiduga võib nõrgendada glükoositaluvust mitmeks tunniks. Melatonin Pharma Nordi tuleb võtta vähemalt 2 tundi enne või 2 tundi pärast söömist; vähenenud glükoositaluvusega või diabeediga patsiendid vähemalt 3 tundi pärast söömist.

Melatoniini ohutuse ja efektiivsuse kohta neeru- või maksakahjustusega patsientidel on piiratud andmed. Melatonin Pharma Nordi ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega ega mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel.

### Lapsed

Melatoniini ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 0...18 aastat ei ole veel tõestatud. Seoses ohutuse ja efektiivsusega ei soovitata Melatonin Pharma Nordi kasutada lastel ja noorukitel vanuses 0...18 aastat (vt lõik 5.1).

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

### Farmakokineetilised koostoimed

- Melatoniini metabolism toimub peamiselt maksa tsütokroom P450 CYP1A ensüümide, peamiselt CYP1A2 vahendusel. Seetõttu on võimalikud melatoniini ja teiste ainete koostoimed, kui teised ained mõjutavad CYP1A ensüüme.
- Ettevaatlik tuleb olla fluvoksamiini saavate patsientide puhul, sest see suurendab melatoniini kontsentratsiooni (AUC suureneb 17 korda ja seerumi  $C_{max}$  12 korda), inhibeerides melatoniini metabolismi CYP1A2 ja CYP2C19 kaudu. Sellist kombinatsiooni tuleb vältida.
- Patsientide puhul, kes saavad 5- või 8-metoksüpsoraleeni (5- ja 8-MOP), tuleb olla ettevaatlik, sest see suurendab melatoniini taset, inhibeerides selle metabolismi.
- Patsientide puhul, kes saavad tsimetidiini, tuleb olla ettevaatlik, sest see suurendab melatoniini sisaldust vereplasmas, inhibeerides selle metabolismi CYP2D kaudu.
- Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kes saavad östrogeenravi (nt kontratseptiivid või hormoonasendusravi), sest östrogeenid suurendavad melatoniini taset, inhibeerides selle metabolismi peamiselt CYP1A2 kaudu.
- CYP1A2 inhibiitorid (näiteks kinoloonid) võivad põhjustada melatoniini süsteemse kontsentratsiooni suurenemist.
- CYP1A2 indutseerijad (näiteks karbamasepiin ja rifampitsiin) võivad põhjustada melatoniini plasmakontsentratsiooni vähenemist.
- Sigarettide suitsetamine võib melatoniini taset vähendada seoses CYP1A2 indutseerimisega.

### Farmakodünaamilised koostoimed

- Melatoniin võib tugevdada bensodiasepiinide (nt midasolaam, temasepaam) ja bensodiasepiinisarvaste (nt zaleplooni, zolpideemi ja zopiklooni) uinutite sedatiivseid omadusi. Ühes ajavahestressi uuringus täheldati melatoniini ja zolpideemi samaaegsel manustamisel rohkem hommikuse unisuse, iivelduse ja segadusseisundi juhte ning madalamat aktiivsust ühe tunni jooksul pärast ärkamist, võrreldes ainult zolpideemi võtmisega.

### Lapsed

Koostoimete uuringud on tehtud ainult täiskasvanutega.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Melatoniini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Eksogeenne melatoniin läbib kergesti inimese platsenta.

Loomkatsete andmed ei ole piisavad, et välistada reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

Melatonin Pharma Nordi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasedumisvastaseid vahendeid.

### Imetamine

Andmed melatoniini/metaboliitide eritumisest rinnapiima on puudulikud. Endogeenne melatoniin eritub rinnapiima.

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et melatoniin/metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3).

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Melatonin Pharma Nordi ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

### Fertiilsus

Suured annused ja melatoniini soovituslikust pikemaajalisem kasutus võib mõjuda inimese viljakusele kahjulikult.

Loomkatsete andmed ei ole fertiilsusele avalduva mõju osas piisavad (vt lõik 5.3).

Melatonin Pharma Nord ei ole soovitatav rasedust planeerivatele naistele ja meestele.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Melatonin mõjutab mõeldukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Melatonin võib põhjustada uimasust ja vähendada tähelepanuvõimet mitme tunni jooksul, seega ei ole Melatonin Pharma Nordi kasutamine enne autojuhtimist ja masinate käsitlemist soovitatav.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed melatoniini lühiajalisel võtmisel ajavahestressi raviks on uimasus/unisus, peavalu ja iiveldus/desorientatsioon. Samuti olid unisus, peavalu, pearinglus ja iiveldus kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed, kui terved inimesed ja patsiendid võtsid melatoniini tavalistes kliinilistes annustes mitme päeva kuni mitme nädala jooksul.

#### Kõrvaltoimete tabel

Kliinilistes uuringutes või spontaansete juhtumite aruannetes on teatatud melatoniini järgmistest üldistest kõrvaltoimetest. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sage</b> (≥ 1/10)	<b>Sage</b> (≥ 1/100 kuni < 1/10)	<b>Aeg-ajalt</b> (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	<b>Harv</b> (≥ 1/10 000 kuni < 1/1 000)	<b>Teadmata</b> (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Vere ja lümfisüsteemi häired				leukopeenia, trombotsütopeenia	
Immuunsüsteemi häired					Ülitundlikkusreaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired				Hüpertriglütserideemia	hüperglükeemia
Psühhiaatrilised häired			ärrituvus, närvilisus, rahutus, ebanormaalsed unenäod, ärevus	meeleolumuutused, agressiivsus, desorientatsioon, suurenenud libiido	
Närvisüsteemi häired		peavalu, unisus	pearinglus	sünkoop, mäluhäired, rahutute jalgade sündroom, paresteesia	

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sage</b> (≥ 1/10)	<b>Sage</b> (≥ 1/100 kuni < 1/10)	<b>Aeg-ajalt</b> (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	<b>Harv</b> (≥ 1/10 000 kuni < 1/1 000)	<b>Teadmata</b> (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Silma kahjustused				nägemisteravuse halvenemine, hägustunud nägemine, suurenenud pisaravool	
Südame häired				südamepekslemine	
Vaskulaarsed häired			hüpertensioon	kuumahood	
Seedetrakti häired			kõhuvalu, valu kõhu ülaosas, düspepsia, suuhaavandid, suukuivus, iiveldus	oksendamine, soolegaasid, ülemäärane süljeeritus, halitoos, gastriit	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			sügelus, lööve, naha kuivus	küünekahjustused	keeleturse, suuturse
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused				artriit, lihasspasmid	
Neerude ja kuseteede häired			glükosuuria, proteiinuuria	polüuuria, hematuuria	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired				priapism, prostatiit	galaktorröa
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			valu rindkeres, halb enesetunne	janu	
Uuringud			Kehakaalu tõus	ebanormaalne elektrolüütide sisaldus veres	

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Suukaudse melatoniini üleannustamise kõige sagedamini esinevad nähud ja sümptomid on unisus, peavalu, pearinglus ja iiveldus.

Kuni 300 mg suuruste ööpäevaste annuste manustamine ei põhjutanud kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid. Ülisuurte melatoniini annuste (3000...6600 mg) manustamisel mitme nädala jooksul on teatatud kuumahogudest, kõhukrampidest, kõhulahtisusest, peavalust ja defektidest nägemisväljas.

Rakendada tuleb üldisi toetavaid meetmeid. Võib kaaluda maoloputust ja aktiivsõe manustamist. Toimeaine kliirens jääb 12 tunni piiresse pärast sissevõtmist.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

*Farmakoterapeutiline rühm: psühholeptikumid, melatoniinireseptori agonistid, ATC-kood: N05CH01*

Melatoniin on hormoon ja antioksidant. Ajuripatsist sekreteeritav melatoniin osaleb ööpäevase rütmi sünkroniseerimises ööpäevase valguse ja pimeduse tsükliga. Melatoniini sekretsioon / plasma melatoniini tase suureneb vahetult pärast pimeduse saabumist, saavutab haripunkti ligikaudu kella 02.00 kuni 04.00 vahel ning langeb hommikuks madalaimale tasemele. Maksimalne melatoniini sekretsioon on päevavalguse maksimaalse intensiivsusega peaaegu diametraalselt vastupidine, kusjuures päevavalgus on peamine melatoniini sekretsiooni ööpäevase rütmi säilitamise stiimul.

#### Toimemehhanism

Melatoniini farmakoloogiline toimemehhanism arvatakse põhinevat selle integratsioonil MT1, MT2 ja MT3 retseptoritega, kuna need retseptorid (eriti MT1 ja MT2) on seotud une ja ööpäevase rütmi üldise regulatsiooniga.

#### Farmakodünaamilised toimed

Melatoniinil on uinutav/rahustav toime ja see tõstab uinumise soovi. Melatoniin, mida manustatakse varem või hiljem kui melatoniini sekretsiooni öine maksimum, võib vastavalt melatoniini sekretsiooni ööpäevast rütmi varasemaks tuua või hilisemaks lükata. Melatoniini manustamine enne magamaminekut (vahemik 22.00 kuni 24.00) pärast kiiret transmeridiaalset reisi (lennukireis) kiirendab ööpäevase rütmi sünkroniseerumist „väljumisajast“ „sihtaega“ ja parandab sellise desünkroniseerumise tagajärjel tekkinud sümptomite kompleksi, mida nimetatakse ajavahestressiks.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ajavahestressi tüüpilised sümptomid on unehäired ning päevane väsimus ja kurnatus, kuid esineda võivad ka mõõdukas kognitiivsete võimete langus, ärritatavus ja sedehyäired. Ajavahestress on seda raskem, mida rohkem ajavööndeid ületatakse, ning võrreldes läänesuunalise reisiga on see idasuunalise reisi korral tavaliselt raskem, kuna inimestel on üldiselt keerulisem ööpäevast rütmi varasemaks tuua kui seda hilisemaks lükata. Kliinilistes uuringutes on leitud, et patsientide hinnangul vähendab melatoniin ajavahestressi üldisi sümptomeid ~ 44% ja lühendab ajavahestressi kestust. Kahes uuringus, kus inimesed lendasid läbi 12 ajavööndi, vähendas melatoniin ajavahestressi kestust ~ 33%. Kuna melatoniini võtmine valesti ajastatud ajal ei pruugi avaldada toimet või võib taassünkroniseerimisele / ajavahestressile avaldada ebasoodsat toimet, ei tohi melatoniini võtta enne kella 20:00 ega pärast kella 04:00 sihtkoha aja järgi.

Ajavahestressi uuringutes, mis hõlmasid melatoniini annuseid 0,5...8 mg, esinenud kõrvaltoimed olid tavaliselt kerged ja sageli ajavahestressi sümptomitest raskesti eristatavad. Esines mõõduvat unisust / rahusti mõju all olemise tunnet, peavalu ja iiveldust/desorienteeritust; melatoniini ohutuse ülevaateartiklites seostatakse neid samu kõrvaltoimeid ja iiveldust tavaliselt melatoniini lühiajalise kasutamisega inimestel.

#### Lapsed

Melatoniini ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 0...18 aastat ei ole veel tõestatud. Seoses ohutusega ei soovitata Melatonin Pharma Nordi kasutada lastel ja noorukitel vanuses 0...18 aastat. Täpsemalt on see tingitud asjaolust, et ei saa välistada, et sekkumine endogeense melatoniini funktsiooni võib kahjustada hüpotaalamuse-hüpofüüsi-sugunäärme telje arengut.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Melatoniin on väike, amfiifiline molekul (molekulmass 232 g/mol), mis on aktiivne tüviühendi vormis. Inimese kehas sünteesitakse melatoniini trüptofaanist, vaheühendiks on serotoniin. Väike kogus saadakse toidu kaudu. Järgnevalt kokkuvõtlikult esitatud andmed pärinevad uuringutest, mis hõlmasid üldiselt terveid mehi ja naisi ning peamiselt noori ja keskealisi täiskasvanuid.

### Imendumine

Suukaudselt manustatud melatoniini imendumine on peaaegu täielik. Suukaudse melatoniini biokättesaadavus on ~ 15% tänu ~ 85% esmase passaaži metabolismile.  $T_{max}$  saavutatakse ~ 50 minutiga. Koheselt vabaneva melatoniini 3 mg annus tõstab plasma melatoniini  $C_{max}$  ~ 3400 pg/ml tasemele, mis on ~ 60-kordne öise (endogeense) plasma melatoniini  $C_{max}$ , kuigi nii endogeensed kui eksogeensed  $C_{max}$  tasemed on indiviiditi märkimisväärselt erinevad. Andmed melatoniini toiduga või toidukorra ligiduses võtmise kohta selle farmakokineetikale on piiratud, ehkki viitavad sellele, et samaaegne toidu tarbimine võib imendumist peaaegu kaks korda suurendada. Toidu mõju koheselt vabaneva melatoniini  $t_{max}$ -le on vähene. Eeldatavasti ei mõjuta see Melatonin Pharma Nordi efektiivsust ega ohutust, kuid siiski soovitatakse ligikaudu 2 tundi enne ja 2 tundi pärast melatoniini võtmist mitte süüa.

### Jaotumine

Melatoniini valkudega seondumise võime on ligikaudu 50...60%. Melatoniin seondub peamiselt albumiiniga, aga ka alfa1-happe glükoproteiiniga. Teiste plasmavalkudega seondumine on piiratud. Melatoniin jaotub kiiresti plasmast enamikku kudedesse ja elunditesse ning neist välja ja läbib kergesti hematoentsefaalse barjääri. Melatoniin läbib kergesti platsenta. Pärast 3 g annuse võtmist on ajaliste imikute nabanööri vere melatoniini tase tihedas korrelatsioonis ja vaid pisut madalam (~ 15–35%) kui emal.

### Biotransformatsioon

Melatoniini metabolism toimub peamiselt maksas. Eksperimentaalsete andmete alusel võib oletada, et melatoniini metabolismi eest vastutavad peamiselt tsütokroom P450 ensüümid CYP1A1 ja CYP1A2 ning väiksema osakaaluga ka CYP2C19. Peamine metaboliit on 6-sulfatoksümetlatoniin (moodustab ~ 80–90% melatoniini metaboliitidest uriinis). Osakaalult järgmine metaboliit on ilmselt N-atsetüülserotoniin (moodustab ~ 10% uriinist leitud melatoniini metaboliitidest). Melatoniini metabolism on väga kiire, plasma 6-hüdroksümetlatoniini tase tõuseb mõne minuti jooksul pärast eksogeense melatoniini jõudmist vereringlusse. 6-hüdroksümetlatoniin konjugeeritakse enne eritumist sulfaat- (~ 70%) ja glükuroniidkonjugaatideks (~ 30%).

### Eritumine

Plasma eritumise poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) tervetel täiskasvanutel on ~ 45 minutit (normaalne vahemik ~ 30 minutit...60 minutit). Eritumine toimub metaboliitide eritumisena uriini kaudu, ~ 90% eritatakse 6-hüdroksümetlatoniini sulfaat- ja glükuroniidkonjugaatidena. Vähem kui ~ 1% eritatakse uriiniga muutumatul kujul.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Koheselt vabaneva suukaudse melatoniini annusevahemikus 3 mg–6 mg suurenevad plasma melatoniini  $C_{max}$  ja AUC võrdeliselt ja lineaarselt, samas  $t_{max}$  ja plasma  $t_{1/2}$  jäävad samaks.

### Sugu

Piiratud hulk andmeid viitab, et koheselt vabaneva melatoniini võtmisel võivad  $C_{max}$  ja AUC olla naistel kõrgemad (potentsiaalselt ligikaudu kahekordsed) kui meestel. Samas on täheldatud märkimisväärset farmakokineetilist varieeruvust. Plasma melatoniini poolväärtusaeg meeste ja naiste võrdluses oluliselt ei erine.

### Patsientide erirühmad

### *Eakad*

Eakatel on öise endogeense melatoniini plasma kontsentratsioon noorte täiskasvanutega võrreldes madalam. Piiratud andmed plasma  $t_{max}$ ,  $C_{max}$ , eritumise poolväärtusaja ( $t_{1/2}$ ) ja AUC kohta pärast koheselt vabaneva melatoniini võtmist ei näita nooremate täiskasvanute ja eakate vahel üldiselt olulisi erinevusi, ehkki väärtuste vahemik (indiviididevaheline varieeruvus) on eakate seas iga parameetri puhul suurem.

### *Maksakahjustus*

Piiratud hulk andmeid viitab, et maksatsirroosiga patsientide päevane melatoniinisaldus plasmas on märkimisväärselt suurenenud, mis on tõenäoliselt põhjustatud melatoniini vähenenud kliirensist (metabolismist). Ühes uuringus täheldati maksatsirroosi patsientidel kahekordset eksogeense melatoniini seerumi  $t_{1/2}$  võrreldes kontrollgrupiga. Melatoniini metabolism toimub peamiselt maksas, seetõttu on maksakahjustuse korral eksogeense melatoniini kontsentratsioon kõrgem.

### *Neerukahjustus*

Kirjanduse andmetel ei kumuleeru melatoniin hemodialüüsi patsientidel korduvate annusete manustamisel (3 mg 5...11 nädala jooksul). Samas, kuna melatoniin eritub peamiselt metaboliitidena uriinis, võib eeldada, et kaugelearenenud neerukahjustusega patsientidel suureneb melatoniini metaboliitide tase plasmas.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel.

Pärast melatoniini ühe suure annuse intraperitoneaalset manustamist tiinetele hiirtele täheldati väiksemat loote kehakaalu ja pikkust, mis võib olla tingitud emaslooma toksilisusest. Pärast raseduse jooksul ja sünnitusjärgsel ajal melatoniiniga kokku puutumist saavutasid roti ja maaoravate isased ja emased järglased sugulise küpsuse hiljem. Need andmed viitavad, et melatoniin läbib platsenta ja eritub piima ning võib mõjutada hüpotaalamuse-hüpopüüsi-sugunäärme telje ontogeneesi ja aktivatsiooni. Kuna rotid ja maaoravad paljunevad hooajaliselt, on inimeste puhul sarnaste järelduste tegemine küsitav.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Magneesiumstearaat  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Maltodekstriin  
Mikrokristalliline tselluloos  
Naatriumkroskarmelloos

*Õhuke polümeerikate:*  
hüpromelloos

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.



### **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.  
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

10 või 30 õhukese polümeerikihiga tabletti läbipaistvas PVC/PVDC//Alu blistris ja pappkarbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pharma Nord Aps  
Tinglykke 4-6  
DK-6500 Vojens  
Taani

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

996119

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.11.2019

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

juuni 2020