

27. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Melatonin "Pharma Nord", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33779

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Melatonin "Pharma Nord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 3 mg melatonin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (tabletter)

Rund, bikonveks, hvid til offwhite tablet på 7,5 mm med klart filmovertræk.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Kortvarig behandling af jetlag hos voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Startdosen er 3 mg (1 tablet) én gang dagligt i højst 5 dage. Dosen kan øges til 6 mg (2 tabletter taget samtidigt), hvis standarddosen ikke lindrer symptomerne tilstrækkeligt. Den dosis, der er tilstrækkelig til at lindre symptomerne, skal tages i kortest mulig tid.

Første dosis skal tages ved ankomst til destinationen ved den sædvanlige sengetid.

Hvis melatonin indtages på det forkerte tidspunkt, er der risiko for udebleven effekt, eller at der kan ses en uønsket effekt ved gensynkronisering efter jetlag. Derfor må Melatonin "Pharma Nord" ikke tages før kl. 20.00 eller efter kl. 04.00 på destinationen.

Mad kan øge stigningen i plasmakoncentrationen af melatonin (se pkt. 5.2). Indtag af melatonin sammen med måltider, der er rige på kulhydrater, kan svække blodsukkerkontrollen i flere timer (se pkt. 4.4). Det anbefales ikke at indtage mad i 2 timer inden og 2 timer efter indtag af Melatonin "Pharma Nord".

Det anbefales ikke at indtage alkohol sammen med Melatonin Nord Pharma, da alkohol kan forringe søvnen og potentielt forværre visse symptomer på jetlag (f.eks. hovedpine, morgentræthed, koncentrationsbesvær).

Melatonin "Pharma Nord" kan tages i højst 16 behandlingsperioder om året.

Ældre

Da farmakokinetikken for melatonin (umiddelbar udløsning) generelt er sammenlignelig hos unge voksne og ældre personer, gives der ingen specifikke doseringsanbefalinger for ældre (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der er kun begrænsede erfaringer med anvendelse af Melatonin "Pharma Nord" hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der bør udvises forsigtighed, hvis melatonin anvendes af patienter med nedsat nyrefunktion. Melatonin "Pharma Nord" anbefales ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ingen erfaringer med anvendelse af Melatonin "Pharma Nord" hos patienter med nedsat leverfunktion. Begrænsede data antyder, at plasmaclearance af melatonin er væsentligt nedsat hos patienter med levercirrose.Melatonin "Pharma Nord" anbefales ikke til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat glukosetolerance

Da indtagelse af melatonin sammen med måltider, der er rige på kulhydrater, kan svække blodsukkerkontrollen i flere timer (se pkt. 4.4), anbefales personer med væsentligt nedsat glukosetolerance eller diabetes at tage Melatonin "Pharma Nord" mindst 3 timer efter indtagelse af et måltid.

Pædiatrisk population

Melatonin "Pharma Nord"s sikkerhed og virkning ved kortvarig behandling af jetlag hos børn og unge i alderen 0-18 år er ikke klarlagt. Melatonin "Pharma Nord" bør ikke anvendes til behandling af jetlag hos børn og unge i alderen 0-18 år på grund af betænkeligheder vedrørende sikkerhed og virkning (se pkt. 4.4 og 5.1).

Administration

Oral anvendelse.

Tabletterne skal synkes hele med væske.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Melatonin kan medføre døsighed. Melatonin skal anvendes med forsigtighed, hvis effekten af døsigheden kan forbindes med en risiko for patientsikkerheden.

Melatonin kan øge hyppigheden af krampeanfald hos patienter, der oplever krampeanfald (f.eks. epileptiske patienter). Patienter, der lider af krampeanfald, skal informeres om denne risiko, før de bruger melatonin. Melatonin kan fremme eller øge forekomsten af krampeanfald hos børn og unge med multiple neurologiske defekter.

Sporadiske rapporter har beskrevet forværring af en autoimmun sygdom hos patienter, der tog melatonin. Melatonin frarådes hos patienter med autoimmune sygdomme.

Begrænsede data tyder på, at melatonin, der tages tæt på indtagelse af måltider med højt indhold af kulhydrater, kan svække blodsukkerkontrollen i flere timer. Melatonin "Pharma Nord" bør tages mindst 2 timer før eller mindst 2 timer efter et måltid; hos personer med signifikant nedsat glukosetolerance eller diabetes bør det ideelt set tages mindst 3 timer efter et måltid.

Der er kun begrænsede tilgængelige data om sikkerheden og virkningen ved melatonin hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Melatonin anbefales ikke til patienter, der lider af svært nedsat nyrefunktion eller moderat til svært nedsat leverfunktion.

Hjerte-kar-sygdomme

Der er begrænsede data, som indikerer, at melatonin kan påvirke blodtrykket og hjertefrekvensen hos populationer med hjerte-kar-sygdomme og samtidig brug af antihypertensiv medicin. Det vides ikke, om disse bivirkninger kan tilskrives melatonin alene eller interaktioner mellem melatonin og andre lægemidler. Melatonin anbefales ikke til patienter med hjerte-kar-sygdomme og samtidig brug af antihypertensiv medicin (se pkt. 4.5).

Pædiatrisk population

Melatonins sikkerhed og virkning ved kortvarig behandling af jetlag hos børn og unge i alderen 0-18 år er ikke klarlagt. Melatonin anbefales derfor ikke til behandling af jetlag hos børn og unge (se pkt. 5.1).

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. filmovertrukket tablet og er således stort set natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Farmakokinetiske interaktioner

* Melatonin metaboliseres hovedsagelig af de hepatiske cytokrom P450 CYP1A-enzymer, primært CYP1A2 (se pkt. 5.2). Derfor kan der muligvis ses interaktioner mellem melatonin og andre aktive stoffer med indvirkning på CYP1A-enzymer.
* Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der behandles med fluvoxamin, da dette stof øger melatoninniveauerne (17 gange højere AUC og 12 gange højere serum-Cmax) ved at hæmme melatonins metabolisering via CYP1A2 og CYP2C19. Denne kombination bør undgås.
* Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der tager 5- eller 8-methoxypsoralen (5- eller 8-MOP), da dette stof øger melatoninniveauerne ved at hæmme metaboliseringen af melatonin.
* Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der tager cimetidin, da dette stof øger plasmakoncentrationen af melatonin ved at hæmme metaboliseringen via CYP2D.
* Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der får østrogenbehandling (f.eks. i form af prævention eller hormonsubstitutionsbehandling), da østrogener øger koncentrationen af melatonin ved at hæmme metaboliseringen af melatonin, primært via inhibering af CYP1A2.
* CYP1A2-hæmmere (såsom quinoloner) kan øge de systemiske melatoninniveauer.
* CYP1A2-induktorer (såsom carbamazepin og rifampicin) kan nedsætte plasmakoncentrationen af melatonin.
* Cigaretrygning kan sænke niveauet af melatonin på grund af induktion af CYP1A2.

Farmakodynamiske interaktioner

* Melatonin kan forstærke den sederende virkning af benzodiazepiner (f.eks. midazolam og temazepam) og hypnotika, der ikke indeholder benzodiazepin (f.eks. zaleplon, zolpidem, zopiclon). I et studie af behandling af jetlag resulterede kombinationen af melatonin og zolpidem i en højere forekomst af morgentræthed, kvalme og konfusion og reducerede aktiviteten i den første time, efter at personen var stået op, sammenlignet med zolpidem alene.
* Melatonin kan hæmme den gavnlige virkning af blodtrykssænkende lægemidler og øge blodtrykket og hjertefrekvensen hos hypertensive patienter, der behandles med sådan medicin, især kalciumkanalblokkere (f.eks. nifedipin).
* Melatonin kan påvirke warfarins antikoagulerende effekt.
* Alkohol er et sedativum, der kan ændre den fysiske og psykiske funktionsevne. Ved samtidig indtagelse af alkohol og melatonin kan patienter opleve øget døsighed (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Der er kun udført interaktionsstudier hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af melatonin til gravide kvinder.

Eksogent melatonin passerer let placenta hos mennesker.

Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Melatonin "Pharma Nord" bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Data for udskillelse af melatonin/metabolitter i human mælk er utilstrækkelige. Endogen melatonin udskilles i human mælk.

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at melatonin/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer).

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Melatonin "Pharma Nord" må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Høje doser af melatonin og brug i længere tid end anbefalet kan påvirke fertiliteten hos mennesker.

Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige, hvad angår indvirkningen på fertilitet (se pkt. 5.3).

Melatonin "Pharma Nord" frarådes hos kvinder og mænd, der planlægger graviditet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Melatonin påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Melatonin kan medføre døsighed og kan reducere agtpågivenhed i flere timer, så derfor frarådes brug af Melatonin "Pharma Nord" før kørsel og betjening af maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Døsighed/søvnighed, hovedpine og svimmelhed/desorientering er de hyppigst indberettede bivirkninger, når melatonin tages kortvarigt til behandling af jetlag. Døsighed, hovedpine, svimmelhed og kvalme er også de bivirkninger, der indberettes hyppigst, når typiske kliniske doser af melatonin er indtaget af raske personer og patienter i perioder på flere dage til flere uger.

Oversigt over bivirkninger

Følgende bivirkninger ved melatonin er generelt rapporteret i kliniske studier eller spontane indberetninger. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig**  (*≥*1/10) | **Almindelig**  (*≥*1/100 til < 1/10) | **Ikke almindelig**  (*≥*1/1.000 til < 1/100) | **Sjælden**  (*≥*1/10.000 til < 1/1.000) | **Ikke kendt** (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Blod og lymfesystem |  |  |  | Leukopeni  Trombocytopeni |  |
| Immunsystemet |  |  |  |  | Overfølsomhedsreaktion |
| Metabolisme og ernæring |  |  |  | Hypertriglyceridæmi | Hyperglykæmi |
| Psykiske forstyrrelser |  |  | Irritabilitet  Nervøsitet  Rastløshed  Unormale drømme  Angst | Humørsvingninger  Aggressiv adfærd  Desorientering  Øget libido |  |
| Nervesystemet |  | Hovedpine  Somnolens | Svimmelhed | Synkope  Svækket hukommelse  *Restless legs*-syndrom  Paræstesi |  |
| Øjne |  |  |  | Nedsat synsskarphed  Sløret syn  Øget tåreflåd |  |
| Hjerte |  |  |  | Palpitationer |  |
| Vaskulære sygdomme |  |  | Hypertension | Hedeture |  |
| Mave-tarm-kanalen |  |  | Mavesmerter  Smerter i øvre del af maven  Dyspepsi  Sår i munden  Mundtørhed  Kvalme | Opkastning  Luft i maven  Øget spytsekretion  Dårlig ånde  Gastritis |  |
| Hud og subkutane væv |  |  | Pruritus  Udslæt  Tør hud | Negleproblemer | Hævet tunge  Hævede mundslimhinder |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  |  | Ledbetændelse  Muskelspasmer |  |
| Nyrer og urinveje |  |  | Glukosuri  Proteinuri | Polyuri  Hæmaturi |  |
| Det reproduktive system og mammae |  |  |  | Priapisme  Prostatitis | Galaktorré |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  |  | Brystsmerter  Utilpashed | Tørst |  |
| Undersøgelser |  |  | Vægtforøgelse | Unormalt niveau af elektrolytter i blodet |  |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk/)

**4.9 Overdosering**

Døsighed, hovedpine, svimmelhed og kvalme er de hyppigst indberettede tegn og symptomer på overdosering med oralt melatonin.

Indtagelse af daglige doser på op til 300 mg melatonin medførte ikke klinisk signifikante bivirkninger.

Rødme, mavekramper, diarré, hovedpine og scotoma lucidum er rapporteret efter indtagelse af ekstremt høje melatonindoser (3.000 til 6.600 mg) i flere uger.

Generelle understøttende foranstaltninger bør iværksættes.

Clearance af det aktive stof forventes inden for 12 timer efter indtagelse.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psycholeptica, melatonin-receptoragonister, ATC-kode: N05CH01

Melatonin er et hormon og en antioxidant. Melatonin, der udskilles af pinealkirtlen, er medvirkende til synkronisering af døgnrytme og tilvænning til lys-/mørkecyklussen. Melatoninudskillelsen/plasmaniveauet af melatonin stiger kort efter mørkets frembrud, når sit maksimum omkring kl. 02-04 om natten og aftager omkring daggry til dagtimernes niveau. Den højeste udskillelse af melatonin er næsten diametralt modsat dagslysets højeste intensitet, da dagslyset er den primære stimulus for opretholdelse af døgnrytmen for melatoninudskillelse.

Virkningsmekanisme

Den farmakologiske virkningsmekanisme for melatonin menes at være baseret på melatonins interaktion med MT1-, MT2- og MT3-receptorer, da disse receptorer (særligt MT1 og MT2) er involveret i regulering af søvn og døgnrytmen generelt.

Farmakodynamisk virkning

Melatonin har en hypnotisk/sedativ virkning og øger tilbøjeligheden til søvn. Melatonin kan, hvis det administreres tidligere eller senere end det natlige højdepunkt i melatoninudskillelsen, henholdsvis fremme eller forsinke døgnrytmen for melatoninudskillelsen. Administration af melatonin ved sengetid (mellem kl. 22.00 og 24.00) ved destinationen efter hurtig transmeridian rejse (flyrejser) fremskynder gensynkroniseringen af døgnrytmen fra "afgangstid" til "destinationstid", og forbedrer de samlede symptomer, der kendes som jetlag, som er en konsekvens ved denne desynkronisering.

Klinisk virkning og sikkerhed

Typiske symptomer ved jetlag er søvnforstyrrelser og træthed og udmattethed i dagtimerne, men let nedsatte kognitive funktioner, irritabilitet og mave-tarm-forstyrrelser kan også forekomme. Jetlag er værre jo flere tidszoner, man har krydset, og det er typisk værre, når man rejser mod øst, da folk generelt oplever, at det er sværere at fremskynde deres døgnrytme (det biologiske ur) end det er at forsinke den, som det er tilfældet, når man rejser mod vest. Kliniske studier med forsøgspersoner, der fløj over mere end 5 tidszoner, viste, at melatonin reducerer patientopfattelsen af samlede symptomer på jetlag med ca. 44 %, og at det forkorter varigheden af jetlag. I to studier af flyrejser over 12 tidszoner reducerede melatonin effektivt varigheden af jetlag med ca. 33 % (Petrie et al. 1989, BMJ. 298: 705-707.; og Petrie et al. 1993, Biol. Psychiatry 33: 526-530.). På grund af potentialet for forkert timet indtagelse af melatonin, således at det ikke har nogen effekt, eller så det giver en uønsket effekt ved gensynkronisering af døgnrytmen/jetlag, bør melatonin ikke tages før kl. 20.00 eller efter kl. 04.00 på destinationen.

De bivirkninger, der blev rapporteret i jetlagstudier, der involverede melatonindoser på 0,5 til 8 mg, var typisk milde og ofte svære at skelne fra symptomer på jetlag. Forbigående døsighed/sedation, hovedpine og svimmelhed/desorientering blev rapporteret; de samme bivirkninger, plus kvalme, er dem, som typisk associeres med kortvarig brug af melatonin ved gennemgang af sikkerheden af melatonin hos mennesker.

Pædiatrisk population

Melatonins sikkerhed og virkning ved behandling af jetlag hos børn og unge i alderen 0-18 år er ikke klarlagt. Melatonin anbefales derfor ikke til behandling af jetlag hos børn og unge i alderen 0-18 år, da det ikke kan udelukkes, at stoffet kan påvirke endogent melatonins virkning på udviklingen af hypothalamus-hypofyse-gonade-aksen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Melatonin er et lille, amfifilt molekyle (molekylvægt 232 g/mol), der er aktivt i sin grundform. Melatonin dannes i den menneskelige krop af tryptofan via serotonin. Der indtages små mængder via kosten. De nedenfor opsummerede data stammer fra studier, der generelt inkluderede raske mænd og kvinder, primært yngre og midaldrende voksne.

Absorption

Oralt administreret melatonin absorberes næsten fuldstændigt. Oral biotilgængelighed er ca. 15 % på grund af first-pass metabolisering på ca. 85 %. Plasma-tmax er ca. 50 minutter. En dosis på 3 mg melatonin med umiddelbar udløsning hæver Cmax for melatonin i plasma til ca. 3.400 pg/ml, som er ca. 60 gange det natlige (endogene) niveau for Cmax for melatonin i plasma, selvom både endogent og eksogent Cmax viser betydelig interindividual variation.

Data om virkningen af indtagelse af fødevarer på eller omkring tidspunktet for indtagelse af melatonin på melatonins farmakokinetik er begrænsede, men tyder på, at samtidig indtagelse af føde kan øge absorptionen næsten 2 gange. Fødeindtagelse synes at have en begrænset virkning på tmax for melatonin med umiddelbar udløsning. Dette forventes ikke at påvirke sikkerheden eller virkningen ved Melatonin "Pharma Nord", men det anbefales, at der ikke indtages føde fra ca. 2 timer før til 2 timer efter indtagelse af melatonin.

Fordeling

Proteinbindingen af melatonin er ca. 50-60 %. Melatonin binder primært til albumin, men binder også alfa1-syreglykoprotein; binding til andre plasmaproteiner er begrænset. Melatonin fordeles hurtigt fra plasma ind i og ud af de fleste væv og organer og passerer nemt blod-hjerne-barrieren. Melatonin passerer nemt placenta. Niveauet i navlestrengsblodet hos fuldbårne spædbørn korrelerer tæt med og er kun en smule lavere (ca. 15-35 %) end hos moderen efter indtagelse af en dosis på 3 mg.

Biotransformation

Melatonin metaboliseres primært i leveren. Eksperimentelle data tyder på, at det primært er cytokrom P450-enzymerne CYP1A1 og CYP1A2, der er ansvarlige for melatonins metabolisme, samt i mindre grad CYP2C19. Melatonin metaboliseres primært til 6-hydroxymelatonin (udgør ca. 80-90 % af de melatoninmetabolitter, der udskilles i urinen). N-acetylserotonin synes at være den primære af de mindre metabolitter (udgør ca. 10 % af de melatoninmetabolitter, der udskilles i urinen). Metaboliseringen af melatonin sker meget hurtigt, idet plasmaniveauet af 6-hydroxymelatonin stiger inden for minutter, når eksogent melatonin kommer ind i det systemiske kredsløb. 6-hydroxymelatonin undergår sulfatkonjugering (ca. 70 %) og glucuronidkonjugering (ca. 30 %) før udskillelse.

Elimination

Plasmahalveringstiden (t½) er ca. 45 minutter (normalt interval ca. 30-60 minutter) hos raske voksne. Melatoninmetabolitter elimineres hovedsagelig via urinen, ca. 90 % som sulfat og glucuronidkonjugater af 6-hydroxymelatonin. Under 1 % af en melatonindosis udskilles uomdannet i urinen.

Linearitet/non-linearitet

Cmax og AUC for melatonin i plasma stiger direkte proportionelt og lineært ved orale doser af umiddelbart udløst melatonin i intervallet 3-6 mg, hvorimod tmax og plasma-t½ forbliver konstante.

Køn

Begrænsede data tyder på, at Cmax og AUC efter indtagelse af melatonin med umiddelbar udløsning kan være højere hos kvinder end hos mænd (potentielt ca. dobbelt så høje), men der observeres stor variation i farmakokinetikken. Plasmahalveringstiden for melatonin synes ikke at være signifikant forskellig hos mænd og kvinder.

Særlige populationer

*Ældre*

Den natlige endogene plasmakoncentration af melatonin er lavere hos ældre end hos unge voksne. Begrænsede data for plasma-tmax, Cmax, eliminationshalveringstid (t½) og AUC efter indtagelse af melatonin med umiddelbar udløsning viser ikke nævneværdige forskelle mellem unge voksne og ældre personer generelt, selvom intervallet af værdierne (den interindividuelle variation) for hver parameter typisk er større hos ældre.

*Nedsat leverfunktion*

Begrænsede data tyder på, at den endogene koncentration af melatonin i blodet i dagtimerne er markant forhøjet hos patienter med levercirrose, sandsynligvis på grund af reduceret clearance (metabolisme) af melatonin. Serum-t½ for eksogent melatonin hos cirrosepatienter var det dobbelte af kontrollerne i et mindre studie. Da leveren er det primære organ for metabolisering af melatonin, kan leverinsufficiens forventes at medføre øget eksponering for eksogent melatonin.

*Nedsat nyrefunktion*

Publicerede data tyder på, at der ikke er nogen akkumulering af melatonin efter gentagen dosering (3 mg i 5-11 uger) hos patienter i stabil hæmodialyse. Da melatonin primært udskilles som metabolitter i urinen, kan plasmaniveauet af metabolitter af melatonin forventes at være større hos patienter med mere fremskreden nedsat nyrefunktion.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale. I non-kliniske studier blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i tilstrækkelig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Efter intra-peritoneal administration af en enkelt, stor dosis melatonin til drægtige mus var den føtale legemsvægt og længde lavere, muligvis på grund af maternal toksicitet.

Der forekom en forsinkelse i seksuel modning hos han- og hun-rotteafkom og jordlevende egern ved eksponering for melatonin under drægtigheden og post-partum. Disse data indikerer, at eksogen melatonin krydser placenta og udskilles i mælk, samt at det kan have indflydelse på ontogeni og aktivering af hypothalamus-hypofyse-gonade-aksen. Da rotten og jordlevende egern er sæsonynglere er implikationerne af disse fund for mennesker uvisse.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletkerne*

Magnesiumstearat

Vandfri kolloid silica

Maltodextrin

Mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

*Filmovertræk*

Hypromellose

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

10 eller 30 filmovertrukne tabletter i gennemsigtig PVC/PVdC/alu-blister og æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharma Nord ApS

Tinglykke 4‑6

6500 Vojens

Danmark

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

70961

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. september 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-