

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мелатонин Neurim 2 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 2 mg мелатонин (melatonin).

Помощно вещество с известно действие: всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 80 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Бели до почти бели, кръгли, двойно изпъкнали таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Мелатонин Neurim е показан за монотерапия при краткотрайно лечение на първично безсъние, характеризиращо се с лошо качество на съня при пациенти на възраст 55 или над 55 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчаната доза е 2 mg един път дневно, 1-2 часа преди лягане и след хранене. Тази дозировка може да се продължи до тринадесет седмици.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Мелатонин Neurim при деца на възраст 0 до 18 години все още не са установени.

Други лекарствени форми/видове таблетки с различно количество на активното вещество може да са по-подходящи за приложение в тази популация.

Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1.

Бъбречно увреждане

Няма проучвания за ефекта на различните степени на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на мелатонин. Мелатонин трябва да се прилага с повишено внимание при такива пациенти.

Чернодробно увреждане

Няма опит от употребата на Мелатонин Neurim при пациенти с чернодробно увреждане.

Публикувани данни показват подчертано повишени нива на ендогенен мелатонин през дневните часове, дължащи се на понижен клирънс при пациенти с чернодробно увреждане.

Поради това, не се препоръчва употребата на Мелатонин Neurim при пациенти с чернодробно увреждане.

Начин на приложение

Перорално приложение. Таблетките трябва да се гълтат цели, за да се запази способността за удължено освобождаване. Не трябва да се чупят или сдъвкват за улесняване на поглъщането.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Мелатонин Neurim може да причини сънливост. Поради това, този продукт трябва да се използва с повишено внимание, ако има вероятност сънливостта да бъде свързана с риска за безопасност.

Няма клинични данни за употреба на Мелатонин Neurim при хора с автоимунни заболявания. Поради това, не се препоръчва употребата на Мелатонин Neurim при пациенти с автоимунни заболявания.

Мелатонин Neurim съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Фармакокинетични взаимодействия

- Наблюдава се, че мелатонин индуцира CYP3A *in vitro* при концентрации над терапевтичните. Клиничното значение на това откритие не е известно. Ако настъпи индукция, това може да доведе до намалена плазмена концентрация на съпътстващите лекарствени продукти.
- Мелатонин не индуцира ензимите CYP1A *in vitro* при концентрации над терапевтичните. Поради това е малко вероятно взаимодействията между мелатонин и други активни вещества, като следствие от ефекта на мелатонин върху ензимите CYP1A, да бъдат значителни.
- Метаболизмът на мелатонин е медиран главно от ензимите CYP1A. Поради това са възможни взаимодействия между мелатонин и други активни вещества като следствие от техния ефект върху ензимите CYP1A.
- Трябва да се прояви повишено внимание при пациенти на флувоксамин, който повишава нивата на мелатонин, (със 17-пъти по-висока AUC и 12-пъти по-висока серумна C_{max}), чрез потискане на неговия метаболизъм от страна на хепаталния цитохром P450 (CYP) изоензими CYP1A2 и CYP2C19. Комбинацията трябва да се избягва.
- Трябва да се прояви повишено внимание при пациенти на 5- или 8-метоксипсорален (5 и 8-MOP), който повишава нивото на мелатонин, чрез потискане на неговия метаболизъм.
- Трябва да се прояви повишено внимание при пациенти на симетидин, CYP2D инхибитор, който повишава плазмените нива на мелатонин, чрез потискане на неговия метаболизъм.
- Пушенето на цигари може да намали нивото на мелатонин, поради индукция на CYP1A2.
- Трябва да се прояви повишено внимание при пациенти на естрогени (напр. контрацептивни или хормонозаместителна терапия), които повишават нивата на мелатонин, чрез потискане на неговия метаболизъм чрез CYP1A1 и CYP1A2.
- CYP1A2 инхибитори, като хинолони, могат да доведат до повишена експозиция на мелатонин.

- CYP1A2 индуктори като карбамазепин и рифампицин, могат да доведат до понижена плазмена концентрация на мелатонин.
- В литературата има обширни данни относно ефектите на адренергични агонисти/антагонисти, опиоидни агонисти/антагонисти, антидепресанти, простагландинови инхибитори, бензодиазепини, триптофан и алкохол върху ендогенната секреция на мелатонин. Няма проучвания дали тези активни вещества повлияват динамичните или кинетични ефекти на Мелатонин Neurim или обратното.

Фармакодинамични взаимодействия

- Алкохол не трябва да се приема с Мелатонин Neurim, защото намалява ефективността на Мелатонин Neurim по отношение на съня.
- Мелатонин Neurim може да засили седативните свойства на бензодиазепиновите и небензодиазепиновите хипнотици, като залеплон, золпидем и зопиклон. В клинично изпитване ясно е доказано, че съществува преходно фармакодинамично взаимодействие между Мелатонин Neurim и золпидем един час след едновременно прием. Съпътстващото приложение е довело до повишено нарушение на вниманието, паметта и координацията, в сравнение с прилагането само на золпидем.
- Мелатонин Neurim е прилаган едновременно при проучвания с тиоридазин и имипрамин, активни вещества, които засягат централната нервна система. Не са установени клинично значими фармакокинетични взаимодействия в отделните случаи. Независимо от това, едновременното прилагане на Мелатонин Neurim с тях е довело до засилено усещане за спокойствие и затруднение при изпълнение на задачите в сравнение само с имипрамин и засилено усещане за “натежала глава” в сравнение само с тиоридазин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

За мелатонин няма клинични данни за експозиция по време на бременност. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Поради липса на клинични данни, не се препоръчва употребата при бременни жени и при жени, които възнамеряват да забременеят.

Кърмене

Ендогенният мелатонин е установен в кърмата. Поради това е вероятно и екзогенният мелатонин да се секретира в кърмата. Данни от модели върху животни, включващи гризачи, овце, едър рогат добитък и примати, показват преминаване на мелатонин от майката към фетуса чрез плацентата или с млякото. Поради това не се препоръчва кърмене при жени, които са на лечение с мелатонин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Мелатонин Neurim повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Мелатонин Neurim може да причини сънливост, поради което този продукт трябва да се използва с повишено внимание, ако ефектите на сънливост могат да представляват риск за безопасността.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

При клинични изпитвания (при които общо 1 931 пациенти са приемали Мелатонин Neurim и 1 642 пациенти са приемали плацебо) 48,8% от пациентите, получаващи Мелатонин Neurim, са съобщили нежелана реакция, в сравнение с 37,8%, приемащи плацебо. При сравнение на дела пациенти с нежелани реакции на 100 пациент-седмици, делът е по-висок при плацебо, отколкото при Мелатонин Neurim (5 743 – плацебо с/у 3 013 – Мелатонин Neurim). Най-честите нежелани реакции са главоболие, назофарингит, болка в гърба и артралгия, които са чести

според дефиницията на MedDRA, както при групата, лекувана с Мелатонин Neurim, така и при групата, лекувана с плацебо.

Списък на нежеланите реакции в таблица

Следните нежелани реакции са съобщени при клинични изпитвания и от пост-маркетингови спонтанни съобщения.

При клинични изпитвания общо 9,5% от пациентите, получаващи Мелатонин Neurim са съобщили нежелана реакция, в сравнение с 7,4% от пациентите, приемащи плацебо. По-долу са включени само онези нежелани реакции, съобщени при клинични изпитвания, които са настъпили при пациенти с честота, равна или надхвърляща тази при плацебо.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Много чести ($\geq 1/10$); Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); Много редки ($< 1/10\,000$), С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органна класификация	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота: (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации				Херпес зостер	
Нарушения на кръвта и лимфната система				Левкопения, тромбоцитопения	
Нарушения на имунната система					Реакция на свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето				Хипертриглицеридемия, хипокалциемия, хипонатриемия	
Психични нарушения			Раздразнителност, нервност, неспокойствие, безсъние, патологични сънища, кошмари, тревожност	Променливо настроение, агресивност, възбуда, плачливост, прояви на стрес, нарушена ориентация, ранно сутрешно събуждане, повишено либидо, потиснато настроение, депресия	
Нарушения на нервната система			Мигрена, главоболие, летаргия, психомоторна хиперактивност, замаяност, сомнолентност	Синкоп, засягане на паметта, нарушено внимание, състояние на мечтателност, синдром на неспокойните крака, лошо качество на съня, парестезия	

Системо-органна класификация	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота: (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на очите				Намалена зрителна острота, замъглено виждане, повишено съълзо-отделяне	
Нарушения на ухото и лабиринта				Позиционен световъртеж, световъртеж	
Сърдечни нарушения				Стенокардия, палпитации	
Съдови нарушения			Хипертония	Горещи вълни	
Стомашно-чревни нарушения			Коремна болка, горна коремна болка, диспепсия, улцерации в устата, сухота в устата, гадене	Гастроезофагеална рефлуксна болест, гастроинтестинални нарушения, образуване на мехури на устната лигавица, улцерации на езика, гастроинтестинално разстройство, повръщане, абнормни звуци в червата, флатуленция, повишено слюнообразуване, халитоза, коремен дискомфорт, нарушение на стомаха, гастрит	
Хепатобилиарни нарушения			Хипербилирубинемия		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Дерматит, нощно потене, сърбеж, обрив, генерализиран пруритус, суха кожа	Екзема, еритема, дерматит на ръцете, псориазис, генерализиран обрив, сърбящ обрив, заболяване на ноктите	Ангиедем, едем на устата, едем на езика
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Болка в крайниците	Артрит, мускулни спазми, болка във врата, нощни крампи,	

Системо-органна класификация	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота: (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Глюкозурия, протеинурия	Полиурия, хематурия, никтурия	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Симптоми на менопауза	Приапизъм, простатит	Галакторея
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Астения, болка в гърдите	Умора, болка, жажда	
Изследвания			отклонение в чернодробните функционални показатели, повишаване на теглото	Повишени чернодробни ензими, отклонение в кръвни електролити, отклонение в лабораторните показатели	

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В постмаркетинговия период са получени съобщения за няколко случая на предозиране. Най-често съобщаваното нежелано събитие е сомнолентност. В повечето случаи са леки до умерени по тежест. Мелатонин Neurim е прилаган в дневна доза от 5 mg при клинични изпитвания в продължение на 12 месеца без значителна промяна в естеството на съобщените нежелани реакции.

В литературата има съобщения за прилагане на дневни дози до 300 mg мелатонин, без да бъдат предизвикани клинично значими нежелани реакции.

В случай на предозиране може да се очаква сънливост. Клирънсът на активното вещество се очаква до 12 часа след поглъщането. Не се налага специално лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психолептици, агонисти на мелатониновите рецептори, АТС код: N05CH01

Мелатонинът е естествен хормон, образуван от пинеалната жлеза и е близък по структура със серотонина. Физиологично, секрецията на мелатонин нараства скоро след смрачаване, достига

своя връх между 2-4 часа през нощта и намалява през втората половина на нощта. Мелатонинът е свързан с контрола на циркадните ритми и поддържане на цикъла ден-нощ. Той е свързан, също така, с хипнотичен ефект и повишена нагласа за сън.

Механизъм на действие

Смята се, че действието на мелатонина върху MT1, MT2 и MT3 рецепторите допринася за неговите подобряващи съня качества, тъй като тези рецептори (предимно MT1 и MT2) са свързани с регулацията на циркадните ритми и регулацията на съня.

Обосновка за употреба

Поради ролята на мелатонина в регулацията на съня и циркадните ритми, както и свързаното с възрастта намаление на ендогенното му производство, мелатонинът може ефективно да подобри качеството на съня, особено при пациенти с първично безсъние, които са над 55 години.

Клинична ефикасност и безопасност

При клинични изпитвания, при които пациенти с първично безсъние, са получавали Мелатонин Neurim 2 mg всяка вечер в продължение на 3 седмици, са установени подобрения при лекуваните пациенти, в сравнение с плацебо при латентността на съня (установено с обективни и субективни средства), субективна оценка на качеството на съня и дневно функциониране (възстановителен сън) без нарушение на вниманието през деня.

При полисомнографско изпитване (PSG) с продължителност 2 седмици (единично-сляпо лечение с плацебо), последвано от 3 седмичен период на лечение (двойно-сляпо, плацебо контролирано, с паралелни групи) и 3- седмичен период на прекъсване, латентността на съня (SL) е била скъсена с 9 минути, в сравнение с плацебо. Не е имало изменения в структурата на съня и никакъв ефект върху продължителността на REM фазата на съня с Мелатонин Neurim. Изменения в дневните функции не са настъпили с Мелатонин Neurim 2 mg.

При изпитване при амбулаторни пациенти с продължителност 2 седмици на изходния период с плацебо, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано, с паралелни групи лечение за период от 3 седмици и 2 седмици период на прекъсване с плацебо, делът на пациентите, които са показали клинично значимо подобрение по отношение на качество на съня и сутрешна бодрост е 47% в групата с Мелатонин Neurim, в сравнение с 27% в групата с плацебо. Като допълнение, качеството на съня и сутрешната бодрост значително са се подобрили с Мелатонин Neurim в сравнение с плацебо. Променливите на съня постепенно са се върнали към изходните стойности без последващо влошаване, без засилване на нежеланите реакции и без засилване на симптомите на отнемане.

При второ изпитване при амбулаторни пациенти с продължителност 2 седмици на изходния период с плацебо и рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано, с паралелни групи лечение за период от 3 седмици, делът на пациентите, които са показали клинично значимо подобрение по отношение на качество на съня и сутрешна бодрост е 26% в групата с Мелатонин Neurim, в сравнение с 15% в групата с плацебо. Мелатонин Neurim е скъсил съобщената от пациентите латентност на съня с 24,3 минути с/у 12,9 минути с плацебо. Съобщеното от пациентите качество на съня, брой на събуждания и сутрешна бодрост са значимо подобрени с Мелатонин Neurim в сравнение с плацебо. Качеството на живот е значимо подобро с Мелатонин Neurim 2 mg в сравнение с плацебо.

При допълнително рандомизирано клинично изпитване (n=600) са сравнени ефектите на Мелатонин Neurim с тези на плацебо за срок до шест месеца. Пациентите са били повторно рандомизирани на 3-та седмица. Проучването е показало подобрение по отношение латентността и качеството на съня и на сутрешната бодрост, без симптоми на отнемане и без ребаунд на безсънието. Проучването е показало, че ползата, наблюдавана след 3 седмици, се поддържа за срок до 3 месеца, но не е отговаряла на комплексния първичен анализ на 6-ия месец. На 3-тия месец се наблюдават допълнително около 10% повече повлияли се в групата, лекувана с Мелатонин Neurim.

Педиатрична популация

Педиатрично проучване ($n = 125$) с дози от 2,5 или 10 mg мелатонин с удължено освобождаване като няколко минитаблетки по 1 mg (подходящата за възрастта лекарствена форма) с продължителност две седмици на въвеждащия изходен период на плацебо и рандомизиран, двойнослеп, плацебо-контролиран, с паралелни групи период на лечение от 13 седмици показва подобрене на общото време на сън (TST) след 13-седмично двойнослепо лечение; участниците спят повече при активно лечение (508 минути) в сравнение с плацебо (488 минути).

Наблюдавано е също намаление на латентността на съня при активното лечение (61 минути) в сравнение с плацебо (77 минути) след 13-седмично двойнослепо лечение, без да води до по-ранно време на събуждане.

В допълнение на това има по-малко отпаднали участници в групата на активно лечение (9 пациенти; 15,0%) в сравнение с групата на плацебо (21 пациенти; 32,3%). Съобщава се за нежелани събития, свързани с лечението, при 85% от пациентите в групата на активно лечение и при 77% в групата на плацебо. Нарушенията на нервната система са по-чести в групата на активно лечение при 42% от пациентите в сравнение с 23% в групата на плацебо, като водещото нарушение е сънливост, а главоболието е по-често в групата на активно лечение.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на перорално приет мелатонин е пълна при възрастни хора и може да намалее до 50% при хора в старческа възраст. Кинетиката на мелатонин е линейна в рамките на 2-8 mg.

Бионаличността е от порядъка на 15%. Има значителен ефект на първо преминаване, с метаболизъм при първо преминаване, оценяван около 85%. T_{max} настъпва след 3 часа при състояние след хранене. Скоростта на абсорбция на мелатонин и C_{max} след перорално приложение на Мелатонин Neurim 2 mg се влияе от храна. Присъствието на храна забавя абсорбцията на мелатонин, което води до удължаване на времето за постигане на пикова плазмена концентрация ($T_{max}=3,0$ h спрямо $T_{max}=0,75$ h) и нейната по-ниска стойност след хранене ($C_{max}=1020$ pg/ml спрямо $C_{max}=1176$ pg/ml)..

Разпределение

In vitro свързването на мелатонин с плазмените протеини е приблизително 60%. Мелатонин Neurim се свързва главно с албумин, алфа₁-кисел гликопротеин и липопротеин с висока плътност.

Биотрансформация

Експериментални данни показват, че изоензими CYP1A1, CYP1A2 и най-вероятно CYP2C19 от системата на цитохром P450 участват в обмяната на мелатонин. Основният метаболит е 6-сулфатокси-мелатонин (6-S-MT), който е неактивен. Биотрансформацията се извършва в черния дроб. Екскрецията на метаболита е пълна до 12 часа след поглъщане.

Елиминиране

Терминалният полуживот ($t_{1/2}$) е 3,5-4 часа. Отделянето става чрез ренална екскреция на метаболитите, като 89% са сулфатни и глюкоронидни конюгати на 6-хидроксимелатонин и 2% се отделя като мелатонин (непроменено активно вещество).

Пол

При жените C_{max} е повишено 3-4 пъти, в сравнение с мъжете. Петкратна разлика в C_{max} е наблюдавана при различни хора от същия пол.

Не са установени фармакодинамични разлики между мъже и жени, независимо от разликите в кръвните нива.

Специални популации

Старческа възраст

Известно е, че метаболизмът на мелатонина намалява с възрастта. При различни дози, по-високи AUC и C_{max} нива са съобщени при по-възрастни пациенти, сравнени с по-млади пациенти, отразяващи по-ниска обмяна на мелатонин в напреднала възраст. C_{max} нива около 500 pg/ml при възрастни (18-45) в сравнение с 1 200 pg/ml при стари хора (55-69); AUC нива около 3 000 pg*h/mL при възрастни в сравнение с 5 000 pg*h/mL при напреднала възраст.

Бъбречно увреждане

Фирмени данни показват, че мелатонинът не се кумулира след многократно приложение. Това откритие е съвместимо с късия полуживот на мелатонин при хората.

Нивата, установени в кръвта на пациенти в 23:00 (2 часа след прием) след ежедневно приложение в продължение на 1 и 3 седмици, са съответно $411,4 \pm 56,5$ и $432,00 \pm 83,2$ pg/ml и са подобни на тези, установени при здрави доброволци, след еднократна доза от Мелатонин Neurim 2 mg.

Чернодробно увреждане

Обмяната на мелатонин се извършва основно в черния дроб, поради което чернодробното увреждане води до по-високи нива на ендогенния мелатонин.

Плазмените нива на мелатонин при пациенти с цироза са значително повишени през дневните часове. Пациентите имат значително намалена обща екскреция на 6-хидроксимелатонин в сравнение с контролите.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

При неклиничните проучвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба.

Проучването за карциногенност при плъхове не е разкрило какъвто и да било ефект, който би могъл да бъде съотнесен при хора.

При репродуктивна токсикология, пероралното приложение на мелатонин при бременни женски мишки, плъхове или зайци, не е причинило нежелани реакции в поколенията им по отношение на жизненост на фетуса, скелетни и висцерални деформации, съотношение между половете, тегло при раждане, последващото физическо, функционално и полово развитие. Лек ефект върху постнаталния растеж и жизненост е установен при плъхове само при много високи дози, еквивалентни на приблизително 2000 mg/дневно при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Амониев метакрилат, съполимер тип Б
Калциев хидрогенфосфат дихидрат
Лактоза монохидрат
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Талк
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетките са опаковани в непрозрачни PVC/PVDC блистери, покрити с алуминиево фолио от едната страна. Опаковката се състои от един блистер, съдържащ 7, 20 или 21 таблетки или два блистера, съдържащи 15 таблетки всеки (30 таблетки). Блистерите са опаковани в картонени кутии.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Франция
e-mail: regulatory@neurim.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1694/001
EU/1/22/1694/002
EU/1/22/1694/003
EU/1/22/1694/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: {ДД месец ГГГГ г.}

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ДД месец ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Iberfar Indústria Farmacêutica S.A.
Estrada Consiglieri Pedroso 123
Queluz De Baixo
Barcarena
2734-501
Португалия

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Vía Complutense, 140
Alcalá de Henares
Madrid, 28805
Испания

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мелатонин Neurim 2 mg таблетки с удължено освобождаване
мелатонин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 2 mg мелатонин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат
Прочетете листовката за допълнителна информация

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетки с удължено освобождаване
7 таблетки
20 таблетки
21 таблетки
30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Франция
e-mail: regulatory@neurim.com

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1694/001 7 таблетки
EU/1/22/1694/002 20 таблетки
EU/1/22/1694/003 21 таблетки
EU/1/22/1694/004 30 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Мелатонин Neurim 2 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мелатонин Neurim 2 mg таблетки с удължено освобождаване
мелатонин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Мелатонин Neurim 2 mg таблетки с удължено освобождаване мелатонин (melatonin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Мелатонин Neurim и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Мелатонин Neurim
3. Как да приемате Мелатонин Neurim
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Мелатонин Neurim
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Мелатонин Neurim и за какво се използва

Активното вещество на Мелатонин Neurim, мелатонин, принадлежи към групата на естествените хормони, произвеждани от тялото.

Мелатонин Neurim се използва самостоятелно при краткотрайно лечение на първично безсъние (постоянна трудност при заспиване или продължаване на съня, или лошо качество на съня), при пациенти на възраст 55 и над 55 години. "Първично" означава, че няма определена причина за безсънието, включително медицинска, психична или свързана със средата на живот причина.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Мелатонин Neurim

Не приемайте Мелатонин Neurim

- ако сте алергични към мелатонин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Мелатонин Neurim.

- Ако имате проблеми с черния дроб или бъбреците. Не са провеждани проучвания относно употребата на Мелатонин Neurim при хора с чернодробни или бъбречни заболявания. Трябва да говорите с Вашия лекар преди да приемете Мелатонин Neurim, тъй като употребата му не се препоръчва.
- Ако лекарят Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари.
- Ако Ви е казано, че имате автоимунно заболяване (когато тялото е "атакувано" от собствената си имунна система). Не са провеждани проучвания относно употребата на Мелатонин Neurim при хора с автоимунни заболявания. Поради това, трябва да говорите с Вашия лекар преди да приемете Мелатонин Neurim, тъй като употребата му не се препоръчва.

- Мелатонин Neurim може да Ви накара да се чувствате сънлив. Трябва да внимавате, ако сънливостта Ви влияе и може да наруши способността да извършвате дейности като шофиране.
- Пушенето може да намали ефективността на Мелатонин Neurim, тъй като съдържанието на тютюневия дим може да повиши разграждането на мелатонина в черния дроб.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца между 0 и 18 години, тъй като не е изпитвано и ефектите му не са известни. Други лекарства, съдържащи мелатонин, може да са по-подходящи за приложение при деца на възраст от 2 до 18 години – попитайте Вашия лекар или фармацевт за съвет.

Други лекарства и Мелатонин Neurim

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Тези лекарства включват:

- Флувоксамин (използван за лечение на депресия или obsесивно компулсивно разстройство), псоралени (използван за лечение на кожни проблеми, като напр. псориазис), циметидин (използван за лечение на стомашни проблеми, като напр. язви), хинолони и рифампицин (използвани за лечение на бактериални инфекции), естрогени (използвани в контрацептивни средства или хормонално заместително лечение) и карбамазепин (използван за лечение на епилепсия).
- Адренергични агонисти/антагонисти (като някои видове лекарства, използвани за контрол на кръвното налягане чрез свиване на кръвоносните съдове, за отпушване на носа, лекарства понижавачи кръвното налягане), опиоидни агонисти/антагонисти (като някои лекарства, използвани за лечение на наркомания), простагландинови инхибитори (като нестероидни противовъзпалителни лекарства), антидепресанти, триптофан и алкохол.
- Бензодиазепини и не-бензодиазепинови хипнотици (приспивателни лекарства като залеплон, золпидем и зопиклон)
- Тиоридазин (за лечение на шизофрения) и имипрамин (за лечение на депресия).

Мелатонин Neurim с храна, напитки и алкохол

Приемайте Мелатонин Neurim след хранене. Не пийте алкохол преди, по време и след приемане на Мелатонин Neurim, тъй като той намалява ефективността на Мелатонин Neurim.

Бременност и кърмене

Не приемайте Мелатонин Neurim, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна, планирате бременност или кърмите. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Мелатонин Neurim може да причини сънливост. Ако имате такива оплаквания, не трябва да шофирате или да работите с машини. Ако сте постоянно сънливи, трябва да се посъветвате с лекаря.

Мелатонин Neurim съдържа лактоза монохидрат

Мелатонин Neurim съдържа лактоза монохидрат. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

3. Как да приемате Мелатонин Neurim

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка (2 mg) Мелатонин Neurim дневно, приета през устата след хранене, 1-2 часа преди лягане. Тази дозировка може да се продължи до тринадесет седмици.

Глътнете таблетката цяла. Таблетките Мелатонин Neurim не трябва да се трошат или режат на половина.

Ако сте приели повече от необходимата доза Мелатонин Neurim

Ако случайно сте приели повече от необходимото лекарство, свържете се незабавно с Вашия лекар или фармацевт.

Приемането на по-голяма от препоръчваната дневна доза, може да Ви накара да се почувствате сънливи.

Ако сте пропуснали да приемете Мелатонин Neurim

Ако сте пропуснали да приемете таблетката, вземете друга веднага след като се сетите преди сън или почакайте да стане време за следващата доза, след което продължете както преди.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Мелатонин Neurim

Не са известни никакви вредни реакции при прекъсване или преждевременно спиране на лечението. Не е известно употребата на Мелатонин Neurim да води до прояви на отнемане след завършване на лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции, спрете приема на лекарството и се свържете **незабавно** с Вашия лекар.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 човека)

- Болка в гърдите

Редки: (могат да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- Загуба на съзнание или припадък
- Силна болка в гърдите, поради стенокардия
- Сърцебиене
- Депресия
- Увредено зрение
- Замъглено зрение
- Нарушена ориентация
- Световъртеж (чувство на замаяност или "виене на свят")
- Наличие на червени кръвни клетки в урината
- Намален брой бели кръвни клетки в кръвта
- Намален брой тромбоцити в кръвта, което засилва риска за кървене и насиняване
- Псориазис

Ако изпитвате някоя от следните несериозни нежелани реакции, свържете се с Вашия лекар и/или потърсете медицински съвет.

Нечести: (могат да засегнат до 1 на 100 човека)

Раздразнителност, нервност, беспокойствие, безсъние, странни сънища, кошмари, тревожност, мигрена, главоболие, летаргия (уморяемост, липса на енергия), беспокойствие, свързано с повишена активност, замаяност, уморяемост, високо кръвно налягане, горна коремна болка, нарушено храносмилане, язви в устата, сухота в устата, гадене, промени в състава на кръвта, които могат да причинят пожълтяване на кожата или на очите, възпаление на кожата, нощно потене, сърбеж, обрив, суха кожа, болка в крайниците, прояви на менопауза, чувство на слабост, отделяне на глюкоза в урината, прекомерно отделяне на протеини в урината, отклонение в чернодробната функция и повишаване на телното.

Редки: (могат да засегнат до 1 на 1 000 човека)

Херпес зостер, повишено ниво на мастните молекули в кръвта, ниски нива на серумния калций в кръвта, ниски нива на натрия в кръвта, променливо настроение, агресивност, възбуда, плачливост, прояви на стрес, ранно сутрешно събуждане, повишено сексуално влечение, потиснато настроение, засягане на паметта, нарушено внимание, състояние на мечтателност, синдром на беспокойните крака, лошо качество на съня, чувство на изтръпване, насълзени очи, замаяност в изправено или седнало положение, горещи вълни, киселинен рефлукс, стомашни нарушения, образуване на мехури в устата, язви на езика, стомашно разстройство, повръщане, странни звуци в червата, газове, повишено образуване на слюнка, лош дъх, коремен дискомфорт, заболяване на стомаха, възпаление на стомашната лигавица, екзема, кожен обрив, дерматит на ръцете, сърбящ обрив, заболяване на ноктите, артрит, мускулни спазми, болка във врата, нощни спазми, удължена ерекция, която може да бъде болезнена, възпаление на простатната жлеза, уморяемост, болка, жажда, отделяне на голямо количество урина, уриниране през нощта, повишени чернодробни ензими, абнормни кръвни електролити и отклонения в резултатите при лабораторни изследвания.

С неизвестна честота: (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Реакции на свръхчувствителност, подуване на устата или езика, подуване на кожата и необичайно отделяне на кърма.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Мелатонин Neurim

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка (след Годен до:). Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Мелатонин Neurim

- Активно(и) вещество(а): мелатонин. Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 2 mg мелатонин.
- Други съставки: амониев метакрилат съполимер тип Б, калциев хидрогенфосфат, лактоза монохидрат, колоиден, безводен силициев диоксид, талк и магнезиев стеарат.

Как изглежда Мелатонин Neurim и какво съдържа опаковката

Мелатонин Neurim 2 mg таблетки с удължено освобождаване се предлага като бели до почти бели, кръгли, двойно изпъкнали таблетки. Всяка картонена опаковка съдържа една блистер лента с 7, 20 или 21 таблетки или в картонена опаковка, съдържа два блистера с 15 таблетки всеки (картонена опаковка с 30 таблетки). Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител:

Притежател на разрешението за употреба:

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Франция
e-mail: regulatory@neurim.com

Производител:

Страни, отговорни за освобождаване на партидите в ЕИП:

Iberfar Indústria Farmacêutica S.A.
Estrada Consiglieri Pedroso 123
Queluz De Baixo
Barcarena
2734-501
Португалия

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Vía Complutense, 140
Alcalá de Henares
Madrid, 28805
Испания

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.