

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Melatonin Neurim 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 2 mg melatoninu.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 80 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Bílé až téměř bílé kulaté, bikonvexní tablety

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Melatonin Neurim je určen k monoterapii pro krátkodobou léčbu primární nespavosti charakterizované zhoršenou kvalitou spánku u pacientů ve věku 55 let a starších.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 2 mg jednou denně po jídle, 1 až 2 hodiny před ulehnutím na lůžko. Tato dávka může být dále užívána až po dobu třinácti týdnů.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Melatonin Neurim u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyly stanoveny. Pro podávání této populaci mohou být vhodnější jiné lékové formy/síly. Dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1.

Porucha funkce ledvin

Vliv renálního poškození jakéhokoliv stupně na farmakokinetiku melatoninu nebyl studován. Při podávání melatoninu takovým pacientům je zapotřebí zachovávat opatrnost.

Porucha funkce jater

S užitím přípravku Melatonin Neurim u pacientů s poškozením jater nejsou žádné zkušenosti. Publikované údaje prokazují významné zvýšení hladin endogenního melatoninu během denních hodin v důsledku sníženého odbourávání u pacientů s poruchou funkce jater. Melatonin Neurim se tedy nedoporučuje podávat pacientům s poruchou funkce jater.

Způsob podání

Perorální podání. Tablety se polykají celé, aby se zachovalo prodloužené uvolňování. Ke snadnějšímu polykání se tablety nemají drtit ani žvýkat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Melatonin Neurim může způsobit ospalost. V případě možného ohrožení bezpečnosti v důsledku ospalosti je zapotřebí užívat tento přípravek s opatrností.

Klinické údaje vztahující se k užívání přípravku Melatonin Neurim u osob s autoimunitními onemocněními nejsou k dispozici. Melatonin Neurim se proto u těchto pacientů nedoporučuje užívat.

Melatonin Neurim obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Farmakokinetické interakce

- Melatonin v dávkách přesahujících terapeutické koncentrace indukuje CYP3A *in vitro*. Klinický význam tohoto zjištění není znám. V případě indukce může dojít ke snížení plazmatických koncentrací současně užívaných léčivých přípravků.
- Melatonin neindukuje enzymy CYP1A *in vitro* v dávkách přesahujících terapeutické koncentrace. Pravděpodobnost vzniku interakce melatoninu a jiných léčivých látek v důsledku působení melatoninu na CYP1A není významná.
- Metabolismus melatoninu je zprostředkován hlavně enzymy CYP1A. Interakce melatoninu a jiných léčivých látek v důsledku jejich účinku na CYP1A je tedy možná.
- Fluvoxamin zvyšuje koncentrace melatoninu (17násobně vyšší AUC a 12násobně vyšší sérová C_{max}) inhibicí jeho metabolismu jaterními isoenzymy cytochromu P450 CYP1A2 a CYP2C19. U pacientů užívajících fluvoxamin je nutná opatrnost. Je zapotřebí se této kombinaci vyhnout.
- Opatrnosti je zapotřebí u pacientů užívajících 5- nebo 8-methoxypsoralen (5 nebo 8-MOP), který inhibuje metabolismus melatoninu a tím zvyšuje jeho hladiny.
- Opatrnosti je zapotřebí u pacientů užívajících inhibitor CYP2D cimetidin, který zvyšuje hladiny melatoninu v plazmě inhibicí jeho metabolismu.
- Kouření cigaret může snižovat hladiny melatoninu indukcí CYP1A2.
- U pacientek užívajících estrogeny (např. antikoncepce nebo hormonální substituční terapie) je zapotřebí opatrnosti. Estrogeny zvyšují hladiny melatoninu inhibicí jeho metabolismu na CYP1A1 a CYP1A2.
- Inhibitory CYP1A2 (např. chinolony) mohou zvýšit expozici melatoninu.
- Induktory CYP1A2 (např. karbamazepin a rifampicin) mohou snížit plazmatické koncentrace melatoninu.
- V literatuře existuje velké množství údajů popisujících účinek adrenergických agonistů/antagonistů, opiátových agonistů/antagonistů, antidepressiv, inhibitorů prostaglandinů, benzodiazepinů, tryptofanu a alkoholu na endogenní sekreci melatoninu. Účinek těchto látek na dynamiku nebo kinetiku přípravku Melatonin Neurim ani účinek přípravku Melatonin Neurim na dynamiku či kinetiku těchto látek nebyl studován.

Farmakodynamické interakce

- Alkohol snižuje účinek přípravku Melatonin Neurim na spánek, a proto se při užívání přípravku Melatonin Neurim nemá konzumovat alkohol.
- Melatonin Neurim může prohlubovat sedativní vlastnosti benzodiazepinů a hypnotik nebenzodiazepinového typu, jako jsou například zaleplon, zolpidem a zopiklon. V klinických

studiích byla jasně prokázána přechodná farmakodynamická interakce přípravku Melatonin Neurim a zolpidemu jednu hodinu po společném podání. Souběžné podání vedlo ke zhoršení pozornosti, paměti a koordinace v porovnání s podáním samotného zolpidemu.

- Ve studiích podávání přípravku Melatonin Neurim společně s thioridazinem a imipraminem, což jsou látky ovlivňující centrální nervový systém, nebyly nalezeny klinicky významné farmakokinetické interakce. Avšak současné podání přípravku Melatonin Neurim vedlo ke zvýšeným pocitům klidu, k potížím při plnění úkolů v porovnání s podáním samotného imipraminu a ke zvýšeným pocitům „tupé hlavy“ v porovnání s podáním samotného thioridazinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání melatoninu během těhotenství. Studie na zvířatech neprokázaly přímé ani nepřímé škodlivé účinky na březost, embryonální/fetální vývoj, vrh nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). S ohledem na nedostatek klinických údajů se užívání u těhotných žen a žen planujících těhotenství nedoporučuje.

Kojení

Endogenní melatonin byl zjištěn v lidském mateřském mléce, tudíž exogenní melatonin se pravděpodobně vylučuje též do lidského mateřského mléka. Údaje na zvířecích modelech zahrnujících hlodavce, ovce, skot či primáty ukazují na přestup melatoninu přes placentu na plod či do mateřského mléka. Kojení u žen léčených melatoninem se proto nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Melatonin Neurim má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Melatonin Neurim může způsobovat ospalost. V případě možného ohrožení bezpečnosti v důsledku ospalosti je tedy zapotřebí užívat tento přípravek s opatrností.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích, v nichž Melatonin Neurim užívalo celkem 1931 pacientů a 1642 pacientů užívalo placebo, 48,8 % pacientů užívajících Melatonin Neurim uvádělo nežádoucí účinky v porovnání s 37,8 % pacientů užívajících placebo. Při porovnání počtu pacientů s nežádoucími účinky na 100 pacientů-týdnů se ukázalo, že počet byl vyšší u pacientů užívajících placebo než Melatonin Neurim (5,743 - placebo oproti 3,013 - Melatonin Neurim). Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky byly bolest hlavy, nasofaryngitida, bolest zad a artralgie, které byly časté podle definice MedDRA ve skupině užívajících Melatonin Neurim i placebo.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v klinických studiích a ze spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh.

V klinických hodnoceních se nežádoucí účinky vyskytly celkem u 9,5 % pacientů užívajících Melatonin Neurim v porovnání se 7,4 % pacientů užívajících placebo. Do následující tabulky byly zahrnuty pouze ty nežádoucí účinky hlášené během klinických hodnocení, které se vyskytly u pacientů ve stejné nebo vyšší míře v porovnání s placebem.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace				Herpes zoster	
Poruchy krve a lymfatického systému				Leukopenie, trombocytopenie	
Poruchy imunitního systému					Hypersenzitivní reakce
Poruchy metabolismu a výživy				Hypertriglyceride mie, hypokalcemie, hyponatremie	
Psychiatrické poruchy			Podrážděnost , nervozita, neklid, nespavost, abnormální sny, noční můry, úzkost	Poruchy nálady, agresivita, agitovanost, pláč, stresové symptomy, ztráta orientace, časně ranní probouzení, zvýšení libida, depresivní nálada, deprese	
Poruchy nervového systému			Migréna, bolest hlavy, letargie, psychomotor ická hyperaktivita , závrať, ospalost	Synkopa, poruchy paměti, poruchy pozornosti, snové stavy, syndrom neklidných nohou, špatná kvalita spánku, parestezie	
Poruchy oka				Snížená ostrost vidění, rozmazané vidění, zvýšená tvorba slz	
Poruchy ucha a labyrintu				Vertigo při změně polohy, vertigo	
Srdeční poruchy				Angina pectoris, palpitace	
Cévní poruchy			Hypertenze	Návaly horka	

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Gastrointestinální poruchy			Bolest břicha, bolest v nadbřišku, dyspepsie, vředy v ústech, sucho v ústech, nauzea	Gastroezofageální refluxní choroba, gastrointestinální porucha, tvorba puchýřů na ústní sliznici, vředy na jazyku, nevolnost, zvracení, abnormální střevní zvuky, flatulence, nadměrná sekrece slin, halitóza, břišní diskomfort, gastrická porucha, gastritida	
Poruchy jater a žlučových cest			Hyperbilirubemie		
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Dermatitida, noční pocení, pruritus, vyrážka, generalizovaný pruritus, suchá kůže	Ekzém, erytém, dermatitida rukou, psoriáza, generalizovaná vyrážka, svědivá vyrážka, poruchy nehtů	Angioedém, otok úst, otok jazyka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Bolest v končetinách	Artritida, svalové spasmy, bolest v oblasti krku, noční křeče	
Poruchy ledvin a močových cest			Glycosurie, proteinurie	Polyurie, hematurie, nykturie	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Menopauzální symptomy	Priapismus, prostatitida	Galaktorea
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Astenie, bolest na hrudi	Únava, bolest, žízeň	
Vyšetření			Abnormální hodnoty testů funkce jater, zvýšení tělesné hmotnosti	Zvýšené hodnoty jaterních enzymů, abnormální hladiny krevních elektrolytů, abnormální výsledky laboratorních testů	

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Po uvedení na trh bylo hlášeno několik případů předávkování. Nejčastěji hlášenou nežádoucí příhodou byla ospalost. Většina příhod byla mírně až středně závažných. Melatonin Neurim byl podáván v klinických studiích déle než 12 měsíců v dávce 5 mg denně bez významné změny povahy hlášených nežádoucích účinků.

V literatuře je popsáno podávání dávek až do 300 mg melatoninu denně, aniž by se vyskytly klinicky významné nežádoucí účinky.

V případě předávkování lze očekávat výskyt ospalosti. Vyplavení léčivé látky lze očekávat během 12 hodin po požití. Není zapotřebí žádné zvláštní léčby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptika, agonisté melatoninových receptorů.
ATC kód: N05CH01

Melatonin je přirozeně se vyskytující hormon produkovaný epifýzou, strukturou podobný serotoninu. Sekrece melatoninu se fyziologicky zvyšuje brzy po setmění, vrcholí ve 2. až 4. hodině ranní a klesá během druhé poloviny noci. Melatonin řídí cirkadiánní rytmus a synchronizuje cyklus světlo-tma. Má rovněž hypnotický účinek a zvyšuje tendenci usnout.

Mechanismus účinku

Účinnost melatoninu na receptorech MT1, MT2 a MT3 pravděpodobně přispívá k jeho vlastnostem podporujícím spánek, protože tyto receptory (hlavně MT1 a MT2) se podílejí na regulaci cirkadiánního rytmu a spánku.

Princip použití

Melatonin má vztah ke spánku a regulaci cirkadiánního rytmu. Pokles endogenního melatoninu je závislý na věku, proto může melatonin účinně zlepšit kvalitu spánku zejména u pacientů starších 55 let s primární insomnií.

Klinická účinnost a bezpečnost

V klinických studiích pacienti s primární insomnií dostávali každý večer 2 mg přípravku Melatonin Neurim po dobu 3 týdnů. U léčených pacientů v porovnání s pacienty užívajícími placebo se projevilo zlepšení ve spánkové latenci (měřené objektivními i subjektivními metodami), v subjektivní kvalitě spánku a v každodenních činnostech (restorativní spánek), bez narušení bdělosti během dne.

V polysomnografické (PSG) studii s 2týdenní úvodní fází (jednoduše zaslepená s podáváním placebo) následovanou 3týdenní fází léčby (dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, s uspořádáním paralelních skupin) a 3týdenní fází po vysazení léčby se spánková latence (sleep latency, SL) zkrátila o 9 minut v porovnání s placebem. Melatonin Neurim nevyvolal žádné změny architektury spánku a neměl žádný účinek na dobu trvání REM spánku. Změna diurnálních rytmů se po podávání přípravku Melatonin Neurim 2 mg neobjevila.

Ve studii ambulantních pacientů s 2týdenním úvodním obdobím s placebem, randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou léčebnou fází paralelních skupin v délce 3 týdnů a 2týdenní fází po vysazení léčby s podáváním placebo byl poměr pacientů, kteří vykázali klinicky významné zlepšení v kvalitě spánku a ranní bdělosti, 47 % ve skupině pacientů užívajících Melatonin Neurim v porovnání s 27 % ve skupině pacientů užívajících placebo. Kvalita spánku a ranní bdělost se při užívání přípravku Melatonin Neurim významně zlepšila v porovnání s placebem. Spánkové proměnné se

postupně vrátily na výchozí úroveň bez rebound fenoménu, bez zvýšení výskytu nežádoucích účinků a bez zvýšení výskytu příznaků z vysazení.

Ve druhé studii ambulantních pacientů s 2týdenní úvodní fází s podáváním placebo a randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou léčebnou fází paralelních skupin v délce 3 týdnů bylo pacientů, kteří vykázali klinicky významné zlepšení v kvalitě spánku a ranní bdělosti, 26 % ve skupině užívající Melatonin Neurim v porovnání s 15 % ve skupině užívající placebo. Melatonin Neurim zkrátil pacienty uváděnou spánkovou latenci o 24,3 minuty oproti 12,9 minutám u placebo. Kvalita spánku hodnocená pacienty, počet probuzení a ranní bdělost se při užívání přípravku Melatonin Neurim významně zlepšila v porovnání s placebem. Kvalita života se významně zlepšila u pacientů užívajících Melatonin Neurim 2 mg v porovnání s placebem.

Další randomizovaná klinická studie (n=600) porovnávala účinek přípravku Melatonin Neurim a placebo po dobu až 6 měsíců. Pacienti byli znovu randomizováni po 3 týdnech. Studie prokázala zlepšení ve spánkové latenci, kvalitě spánku a ranní bdělosti bez příznaků z vysazení a rebound fenoménu. Studie prokázala, že zlepšení pozorované po 3 týdnech přetrvává až po dobu 3 měsíců, ale neprojevilo se při primární analýze provedené po 6 měsících. Po 3 měsících bylo ve skupině léčené přípravkem Melatonin Neurim pozorováno asi o 10 % více reagujících osob.

Pediatrická populace

V pediatrické studii (n=125) s dávkami 2 mg, 5 mg nebo 10 mg melatoninu s prodlouženým uvolňováním podávanými v několika minitabletách po 1 mg (léková forma vhodná pro tento věk) s dvoutýdenním úvodním obdobím, během kterého bylo podáváno placebo, a s 13 týdnů trvajícím randomizovaným, dvojitě zaslepeným a placebem kontrolovaným obdobím léčby v paralelních skupinách, bylo po 13 týdnech dvojitě zaslepené léčby prokázáno zlepšení celkové doby spánku; pacienti spali déle při aktivní léčbě (508 minut) než při podávání placebo (488 minut).

Po 13 týdnech dvojitě zaslepené léčby došlo také ke zkrácení spánkové latence při aktivní léčbě (61 minut) v porovnání s podáváním placebo (77 minut), aniž by byla doba probuzení časnější.

Kromě toho bylo ve skupině s aktivní léčbou méně pacientů, kteří odstoupili ze studie (9 pacientů; 15,0 %), v porovnání se skupinou s placebem (21 pacientů; 32,3 %). Nežádoucí účinky vzniklé při léčbě byly hlášeny u 85 % pacientů ve skupině s aktivní léčbou a u 77 % pacientů ve skupině s placebem. Poruchy nervového systému byly častější ve skupině s aktivní léčbou, a to u 42 % pacientů, v porovnání s 23 % pacientů ve skupině s placebem, představované hlavně somnolencí a bolestí hlavy, které byly častější ve skupině s aktivní léčbou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce perorálně užitého melatoninu je u dospělých úplná, u starších pacientů může poklesnout až o 50 %. V rozsahu 2 až 8 mg je kinetika melatoninu lineární.

Biologická dostupnost je 15 %. Melatonin podléhá first pass efektu s odhadovaným first pass metabolismem 85 %. T_{max} nastává ve stavu po jídle za 3 hodiny. Míra absorpce melatoninu a C_{max} po perorálním podání dávky 2 mg přípravku Melatonin Neurim je ovlivněna jídlem. Přítomnost jídla oddálila absorpci melatoninu ($T_{max}=3,0$ h v porovnání s $T_{max}=0,75$ h) a snížila vrchol plazmatické koncentrace po jídle ($C_{max}=1020$ pg/ml v porovnání s $C_{max}=1176$ pg/ml).

Distribuce

Vazba melatoninu na plazmatické proteiny *in vitro* je přibližně 60 %. Melatonin Neurim se váže převážně na albumin, alfa₁-kyselý glykoprotein a lipoprotein o vysoké hustotě.

Biotransformace

Experimentální údaje ukazují, že na metabolismu melatoninu se podílí isoenzymy CYP1A1, CYP1A2 a možná CYP2C19 systému cytochromu P450. Hlavním metabolitem je neúčinný 6-sulfatoxy-

melatonin (6-S-MT). Biotransformace probíhá v játrech. Exkrece metabolitu je dokončena v průběhu 12 hodin po užití.

Eliminace

Terminální poločas ($t_{1/2}$) je 3,5 až 4 hodiny. Eliminace metabolitů probíhá ledvinami, 89 % se vylučuje jako sulfátové a glukuronidové konjugáty 6-hydroxymelatoninu a 2 % se vylučují jako melatonin (nezměněná léčivá látka).

Pohlaví

U žen dochází k 3 až 4násobnému zvýšení $C_{\max}$ v porovnání s muži. Byla rovněž zaznamenána 5násobná variabilita v $C_{\max}$ mezi různými jedinci stejného pohlaví.

I přes rozdílné hodnoty v krevních koncentracích u mužů a žen nebyly zjištěny žádné rozdíly ve farmakodynamice.

Zvláštní populace

Starší lidé

Je známo, že metabolismus melatoninu klesá s věkem. V celém rozsahu dávek byly zjištěny vyšší hodnoty AUC a $C_{\max}$ u starších pacientů v porovnání s mladšími pacienty v důsledku zpomalení metabolismu melatoninu u starších pacientů. Hodnota $C_{\max}$ byla přibližně 500 pg/ml u dospělých (18 až 45) v porovnání s 1200 pg/ml u starších pacientů (55 až 69); hodnota AUC byla přibližně 3000 pg*h/ml u dospělých v porovnání s 5000 pg*h/ml u starších pacientů.

Porucha funkce ledvin

Údaje ukázaly, že nedochází ke kumulaci melatoninu po opakovaném podávání. Tento nálezn je v souladu s krátkým poločasem melatoninu u lidí.

Hladiny stanovené v krvi pacientů ve 23:00 h (2 hodiny po podání) po 1 a 3 týdnech denního podávání byly $441,4 \pm 56,5$ a $432,00 \pm 83,2$ pg/ml (v uvedeném pořadí) a jsou podobné hodnotám zjištěným u zdravých dobrovolníků po podání jedné dávky přípravku Melatonin Neurim 2 mg.

Porucha funkce jater

Játra jsou primárním místem metabolismu melatoninu, a proto porucha funkce jater má za následek vyšší endogenní hladiny melatoninu.

Plazmatické hladiny melatoninu u pacientů s cirhózou jater byly významně zvýšené během denních hodin. Pacienti měli významně snížené celkové vylučování 6-sulfatoxymelatoninu v porovnání s kontrolními vzorky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

Studie kancerogenity u potkanů neprokázaly žádný účinek významný pro použití u lidí.

V reprodukční toxikologii nemělo perorální podání melatoninu u březích samic myší, potkanů či králíků nežádoucí účinky na jejich potomstvo, měřeno z hlediska životaschopnosti plodu, kosterních a viscerálních abnormalit, poměru pohlaví, porodní hmotnosti a následného fyzického, funkčního a pohlavního vývoje. U potkanů byl zjištěn slabý účinek na postnatální růst a životaschopnost pouze po velmi vysokých dávkách ekvivalentních přibližně 2000 mg/den u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Amonio-methakrylátový kopolymer typ B
Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého
Monohydrát laktózy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Mastek
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety jsou baleny v neprůhledných PVC/PVDC blistrových stripech s podložkou z hliníkové fólie. Balení obsahuje jeden blistrový strip obsahující 7, 20 nebo 21 tablet, nebo dva blistrové stripy po 15 tabletách (celkem 30 tablet). Blistry jsou baleny do papírových krabiček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: {DD. měsíc RRRR}

10. DATUM REVIZE TEXTU

{DD měsíc RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Melatonin Neurim 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
melatonin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 2 mg melatoninu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy
Další údaje naleznete v příbalové informaci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tablety s prodlouženým uvolňováním

7 tablet

20 tablet

21 tablet

30 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Melatonin Neurim 2 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTROVÝ STRIP

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Melatonin Neurim 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
melatonin

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Melatonin Neurim 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním melatonin

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Melatonin Neurim a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Melatonin Neurim užívat
3. Jak se Melatonin Neurim užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Melatonin Neurim uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Melatonin Neurim a k čemu se používá

Melatonin, léčivá látka přípravku Melatonin Neurim, patří do skupiny přirozených hormonů produkováných lidským organismem.

Melatonin Neurim se používá samostatně ke krátkodobé léčbě primární nespavosti (přetrvávající obtíže při usínání nebo udržení spánku, případně špatná kvalita spánku) u pacientů ve věku 55 let a starších. „Primární“ znamená, že nespavost nemá žádnou zjištěnou příčinu, např. jiné zdravotní či psychické důvody nebo vlivy okolního prostředí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Melatonin Neurim užívat

Neužívejte Melatonin Neurim

- jestliže jste alergický(á) na melatonin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Melatonin Neurim se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Jestliže máte potíže s játry nebo ledvinami. Studie použití přípravku Melatonin Neurim u lidí s onemocněním jater nebo ledvin nebyly provedeny; před použitím přípravku Melatonin Neurim se poraďte se svým lékařem, protože jeho užití se nedoporučuje.
- Jestliže Vám lékař řekl, že nesnášíte některé cukry.
- Jestliže Vám bylo sděleno, že trpíte autoimunitním onemocněním (při němž je tělo „napadáno“ svým vlastním imunitním systémem). Studie použití přípravku Melatonin Neurim u lidí s autoimunitním onemocněním nebyly provedeny; z tohoto důvodu se před použitím přípravku Melatonin Neurim poraďte se svým lékařem, protože jeho užití se nedoporučuje.
- Melatonin Neurim může vyvolat pocit ospalosti; pokud se u Vás ospalost vyskytne, buďte opatrný(á), protože by mohla narušit Vaši schopnost vykonávat činnosti, jako např. řízení dopravních prostředků.

- Kouření může snižovat účinnost přípravku Melatonin Neurim, protože složky tabákového kouře mohou zvýšit odbourávání melatoninu v játrech.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem ve věku od 0 do 18 let, protože u nich nebyl zkoumán a jeho účinky nejsou známy. Pro podávání dětem ve věku od 2 do 18 let může být vhodnější jiný léčivý přípravek obsahující melatonin - poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Další léčivé přípravky a Melatonin Neurim

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Mezi tyto léky patří:

- Fluvoxamin (používaný k léčbě deprese a obsedantně kompulzivní poruchy), psoraleny (používané v léčbě kožních onemocnění, např. psoriázy), cimetidin (používaný v léčbě žaludečních potíží, jako jsou vředy), chinolony a rifampicin (používané v léčbě bakteriálních infekcí), estrogeny (používané v antikoncepčních přípravcích nebo hormonální substituční léčbě) a karbamazepin (používaný v léčbě epilepsie).
- Adrenergní agonisté/antagonisté (např. určité druhy léků používaných ke kontrole krevního tlaku prostřednictvím zúžení cév, nosní dekongestiva (přípravky způsobující oplasknutí sliznic), léky na snížení krevního tlaku), agonisté/antagonisté opiátů (např. léčivé přípravky používané v léčbě drogové závislosti), inhibitory prostaglandinů (např. nesteroidní protizánětlivé přípravky), antidepresiva, tryptofan a alkohol.
- Benzodiazepiny a nebenzodiazepinová hypnotika (léky užívané k navození spánku, např. zaleplon, zolpidem a zopiklon).
- Thioridazin (pro léčbu schizofrenie) a imipramin (pro léčbu deprese).

Přípravek Melatonin Neurim s jídlem, pitím a alkoholem

Melatonin Neurim užívejte po jídle. Nepijte alkohol před, během a po užití přípravku Melatonin Neurim, protože snižuje účinnost přípravku Melatonin Neurim.

Těhotenství a kojení

Neužívejte přípravek Melatonin Neurim, pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo se snažíte otěhotnět nebo kojíte. Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Melatonin Neurim může způsobit ospalost. Pokud pociťujete ospalost, vyvarujte se řízení dopravních prostředků a obsluhy strojů. Pokud dlouhodobě trpíte ospalostí, poraďte se se svým lékařem.

Melatonin Neurim obsahuje monohydrát laktózy.

Melatonin Neurim obsahuje monohydrát laktózy. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se Melatonin Neurim užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka je jedna tableta (2 mg) přípravku Melatonin Neurim jednou denně. Tableta se užívá ústy, po jídle, 1 až 2 hodiny před ulehnutím na lůžko. Toto dávkování může pokračovat až po dobu 13 týdnů.

Tablety polykejte celé. Tablety přípravku Melatonin Neurim nedrťte ani je nedělte na polovinu.

Jestliže jste užil(a) více Melatonin Neurimu, než jste měl(a)

Pokud jste náhodně užil(a) příliš mnoho léku, obraťte se co nejdříve na lékaře nebo lékárníka.

Jestliže užijete více přípravku, než je doporučená denní dávka, můžete pocítovat ospalost.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Melatonin Neurim

Jestliže zapomenete užít tabletu, vezměte si ji co nejdříve, jakmile si vzpomenete, a to předtím, než půjdete spát, případně počkejte do doby, kdy si máte vzít další dávku. Poté pokračujte stejně jako předtím.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat Melatonin Neurim

Nejsou známy žádné škodlivé účinky v případě předčasného přerušení či ukončení léčby. Příznaky z vysazení v případě ukončení léčby přípravkem Melatonin Neurim nejsou známy.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, přestaňte přípravek užívat a **okamžitě** kontaktujte svého lékaře:

Méně časté: (mohou postihovat až 1 osobu ze 100)

- Bolest na hrudi

Vzácné: (mohou postihovat až 1 osobu z 1 000)

- Ztráta vědomí nebo mdloby
- Silná bolest na hrudi způsobená anginou pectoris
- Vnímání tlukotu vlastního srdce
- Deprese
- Zhoršení zraku
- Rozmazané vidění
- Dezorientace
- Vertigo (pocit závratě nebo točení hlavy)
- Přítomnost červených krvinek v moči
- Snížený počet bílých krvinek v krvi
- Snížený počet krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo vzniku podlitin
- Psoriáza (lupénka)

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nezávažných nežádoucích účinků, kontaktujte svého lékaře a/nebo vyhledejte lékařskou pomoc:

Méně časté: (mohou postihovat až 1 osobu ze 100)

Podrážděnost, nervozita, neklid, nespavost, abnormální sny, noční můry, úzkost, migréna, bolest hlavy, letargie (únava, nedostatek energie), neklid spojený se zvýšenou aktivitou, závratě, únava, vysoký krevní tlak, bolest v oblasti nadbříšku, špatné trávení, vředy v ústech, sucho v ústech, nevolnost, změny ve složení krve, které by mohly způsobit zežloutnutí kůže nebo očí, zánět kůže, noční pocení, svědění, vyrážka, suchá kůže, bolest v končetinách, menopauzální příznaky, pocit

slabosti, výskyt cukru v moči, nadměrný obsah bílkovin v moči, abnormální funkce jater a zvýšení tělesné hmotnosti.

Vzácné: (mohou postihovat až 1 osobu z 1 000)

Pásový opar, vysoká hladina molekul tuku v krvi, nízké hladiny vápníku v krvi, nízké hladiny sodíku v krvi, poruchy nálady, agresivita, agitovanost, pláč, stresové příznaky, časně ranní vstávání, zvýšené libido (zvýšená sexuální touha), depresivní nálada, zhoršení paměti, poruchy pozornosti, snové stavy, syndrom neklidných nohou, špatná kvalita spánku, pocit mravenčení, zvýšené slzení očí, závrať při změně polohy (závrať vestoje či vsedě), návaly horka, kyselý reflux, žaludeční porucha, puchýře v ústech, tvorba vředů na jazyku, žaludeční nevolnost, zvracení, abnormální střevní zvuky, plynatost, nadměrná tvorba slin, zápach z úst, břišní diskomfort, žaludeční onemocnění, zánět žaludeční výstelky, ekzém, kožní vyrážka, zánět kůže na rukou, svědivá vyrážka, porucha nehtů, artritida (zánět kloubů), svalová křeč, bolest v oblasti krku, noční křeče, prodloužená erekce, která může být bolestivá, zánět prostaty, únava, bolest, žízeň, zvýšený objem moči, močení v noci, zvýšené hodnoty jaterních enzymů, abnormální hodnoty krevních elektrolytů a abnormální výsledky laboratorních testů.

Není známo: (z dostupných údajů nelze určit)

Hypersenzitivní reakce, otok úst nebo otok jazyka, otok kůže a abnormální vylučování mateřského mléka

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Melatonin Neurim uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce (Použitelné do). Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Melatonin Neurim obsahuje

Léčivou látkou je melatonin. Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 2 mg melatoninu. Dalšími složkami jsou amonio-methakrylátový kopolymer typ B, dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, monohydrát laktózy, oxid křemičitý (koloidní bezvodý), mastek a magnesium-stearát.

Jak Melatonin Neurim vypadá a co obsahuje toto balení

Melatonin Neurim 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním jsou bílé až téměř bílé kulaté tablety bikonvexního tvaru. Jedno balení tablet obsahuje jeden blistrový strip s 7, 20 nebo 21 tabletami, nebo alternativně dva blistrové stripy po 15 tabletách (30 tablet v balení). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

Pracoviště odpovědné za propouštění šarží v EHP:

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.