

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Melatonin Neurim 2 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 2 mg melatoniny.  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 80 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Okrągłe, dwuwypukłe tabletki o barwie białej lub złamanej bieli.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Melatonin Neurim jest wskazany jako monoterapia w krótkotrwałym leczeniu pierwotnej bezsenności, charakteryzującej się niską jakością snu, u pacjentów w wieku 55 lat lub starszych.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Zalecana dawka to 2 mg raz na dobę, 1 – 2 godziny przed snem, po posiłku. Dawkę tę można stosować przez okres do trzynastu tygodni.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Melatonin Neurim u dzieci w wieku od 0 do 18 lat.

Do stosowania w tej grupie pacjentów bardziej odpowiednie mogą być inne postacie farmaceutyczne i (lub) moce. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.1.

#### *Niewydolność nerek*

Nie zbadano wpływu żadnego ze stadiów niewydolności nerek na farmakokinetykę melatoniny. Podczas podawania melatoniny w tej grupie pacjentów należy zachować ostrożność.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania produktu Melatonin Neurim u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Opublikowane dane wskazują na znacznie podwyższone stężenia endogennej melatoniny w ciągu dnia, z powodu zmniejszonego klirensu, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Melatonin Neurim u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

#### Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy połykać w całości, aby zachować ich właściwości przedłużonego uwalniania. Nie należy kruszyć ani ssać tabletek w celu łatwiejszego połknięcia.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Melatonin Neurim może powodować senność, dlatego produkt należy stosować ostrożnie, jeśli senność pacjenta może się wiązać z zagrożeniem dla bezpieczeństwa.

Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Melatonin Neurim u osób z chorobami autoimmunologicznymi. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Melatonin Neurim u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi.

Produkt Melatonin Neurim zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

#### Interakcje farmakokinetyczne

- Zaobserwowano, że melatonina indukuje izoenzym CYP3A *in vitro* w stężeniach przekraczających stężenia terapeutyczne. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane. W przypadku wystąpienia indukcji, może nastąpić zwiększenie redukcji stężeń w osoczu innych jednocześnie stosowanych produktów leczniczych.
- Melatonina nie indukuje enzymów CYP1A *in vitro* w stężeniach przekraczających stężenia terapeutyczne. W związku z tym, interakcje między melatoniną a innymi substancjami czynnymi w efekcie oddziaływania melatoniny na enzymy CYP1A najprawdopodobniej nie będą istotne.
- Metabolizm melatoniny następuje głównie przez enzymy CYP1A. W związku z tym, możliwe są interakcje między melatoniną a innymi substancjami czynnymi w efekcie ich oddziaływania na enzymy CYP1A.
- Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych fluwoksaminą, która zwiększa stężenia melatoniny (17-krotnie wartość AUC i 12-krotnie stężenie  $C_{max}$  w surowicy), hamując jej metabolizm przez izoenzymy CYP1A2 i CYP2C19 cytochromu wątrobowego P450 (CYP). Należy unikać łączenia tych leków.
- Należy zachować ostrożność u chorych leczonych 5- lub 8-metoksypsoralenem (5 i 8-MOP), który zwiększa stężenia melatoniny poprzez hamowanie jej metabolizmu.
- Należy zachować ostrożność u chorych leczonych cymetydyną (inhibitor CYP2D), która zwiększa stężenia melatoniny w osoczu poprzez hamowanie jej metabolizmu.
- Palenie papierosów może zmniejszać stężenia melatoniny w wyniku indukowania CYP1A2.
- Należy zachować ostrożność u pacjentek stosujących estrogeny (np. środki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą), ponieważ produkty te zwiększają stężenia melatoniny poprzez hamowanie jej metabolizmu przez enzymy CYP1A1 i CYP1A2.
- Inhibitory CYP1A2, takie jak chinolony, mogą prowadzić do wzrostu ekspozycji na melatoninę.
- Induktory CYP1A2, takie jak karbamazepina i ryfampicyna, mogą powodować zwiększenie redukcji stężeń melatoniny w osoczu.
- W piśmiennictwie znajduje się duża ilość danych dotyczących wpływu agonistów/antagonistów receptorów adrenergicznych, agonistów/antagonistów opioidowych, leków przeciwdepresyjnych, inhibitorów prostaglandyn, pochodnych benzodiazepiny, tryptofanu i alkoholu na wydzielanie endogennej melatoniny. Nie prowadzono badań, dotyczących zaburzenia przez te substancje czynne właściwości farmakodynamicznych lub

farmakokinetycznych produktu leczniczego Melatonin Neurim, jak również nie badano odwrotnego zjawiska.

#### Interakcje farmakodynamiczne

- Przyjmując produkt leczniczy Melatonin Neurim nie należy spożywać alkoholu, gdyż zmniejsza on skuteczność działania nasennego produktu leczniczego.
- Melatonin Neurim może nasilać właściwości uspokajające pochodnych benzodwiazepiny i innych leków, takich jak zaleplon, zolpidem i zopiklon. W badaniu klinicznym wyraźnie stwierdzono dowody przemijającej interakcji farmakodynamicznej między lekiem Melatonin Neurim i zolpidemem, godzinę po jednoczesnym podaniu dawek. Jednoczesne podawanie prowadziło do nasilonych zaburzeń uwagi, pamięci i koordynacji, w porównaniu ze stosowaniem samego zolpidemu.
- Melatonin Neurim był stosowany w badaniach równocześnie z tiorydazyną i imipraminą — substancjami czynnymi wpływającymi na ośrodkowy układ nerwowy. W żadnym przypadku nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Melatonin Neurim prowadziło jednak do nasilonego uczucia rozluźnienia oraz trudności z wykonywaniem zadań, w porównaniu z leczeniem samą imipraminą oraz nasilonego „zamroczenia” w porównaniu ze stosowaniem samej tiorydazyny.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania melatoniny w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). W świetle braku danych klinicznych nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży i kobiet zamierzających zajść w ciążę.

##### Karmienie piersią

W pokarmie kobiecym stwierdzano obecność endogennej melatoniny, można więc przypuszczać, że również melatonina egzogenna jest wydzielana w pokarmie kobiecym. Dostępne są dane pochodzące z modeli zwierzęcych, w tym gryzoni, owiec, bydła i naczelnych, wskazujące na przenikanie melatoniny z organizmu matki do płodu przez łożysko lub w pokarmie. Z tego względu nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety leczone melatoniną.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Melatonin Neurim wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Melatonin Neurim może wywoływać senność, dlatego produkt należy stosować ostrożnie, jeśli senność pacjenta może wiązać się z zagrożeniem dla bezpieczeństwa.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych (z udziałem ogółem 1931 pacjentów stosujących Melatonin Neurim i 1642 pacjentów otrzymujących placebo) działanie niepożądane zgłoszono u 48,8% pacjentów leczonych produktem Melatonin Neurim w porównaniu z 37,8% otrzymujących placebo. Przy porównaniu wskaźnika pacjentów z działaniami niepożądanymi na 100 pacjento-tygodni, wyższy wskaźnik odnotowano po placebo niż po produkcie Melatonin Neurim (5,743 dla placebo w porównaniu z 3,013 dla Melatonin Neurim). Do najczęstszych działań niepożądanych należały: ból głowy, zapalenie nosogardzieli, ból pleców i stawów, które – według klasyfikacji MedDRA, występowały często, zarówno w grupie leczonej produktem Melatonin Neurim, jak placebo.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych oraz w spontanicznych raportach po wprowadzeniu do obrotu zgłoszono niżej wymienione działania niepożądane.

W badaniach klinicznych działanie niepożądane wystąpiło ogółem u 9,5% pacjentów leczonych produktem Melatonin Neurim w porównaniu z 7,4% pacjentów otrzymujących placebo. Poniżej wyszczególniono tylko działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych, które występowały u pacjentów z częstością równą lub większą niż w grupie placebo.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1000$ ); bardzo rzadko ( $<1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasa układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				Półpasiec	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Leukopenia, małopłytkowość	
Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcja nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Hipertriglicydemia, Hipokalcemia, Hiponatremia	
Zaburzenia psychiczne			Drażliwość, nerwowość, niepokój, bezsenność, nietypowe sny, koszmary senne, lęk	Zmiany nastroju, agresja, pobudzenie, płacz, objawy napięcia, dezorientacja, budzenie się wcześniej rano, zwiększone libido, nastrój depresyjny, depresja	
Zaburzenia układu nerwowego			Migrena, ból głowy, letarg, pobudzenie psychoruchowe, zawroty głowy, senność	Omdlenia, zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, stan marzeniowy, zespół niespokojnych nóg, niska jakość snu, parestezje	
Zaburzenia oka				Zmniejszona ostrość widzenia, niewyraźne widzenie, nasilone łzawienie	
Zaburzenia ucha i błędnika				Zawroty głowy przy zmianie pozycji, zawroty głowy	

Klasa układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia serca				Dusznicza bolesna, Palpitacje	
Zaburzenia naczyniowe			Nadciśnienie	Uderzenia krwi do głowy („uderzenia gorąca”)	
Zaburzenia żołądka i jelit			Bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, dyspepsja, owrzodzenie jamy ustnej, suchość w ustach, nudności	Choroba refluksowa przełyku, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, pęcherze na błonie śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie języka, rozstrój żołądka, wymioty, odbiegające od normy odgłosy perystaltyki jelit, wzdęcia, nadmierne wydzielanie śliny, cuchnący oddech, dolegliwości brzuszne, zaburzenia żołądkowe, zapalenie żołądka	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Hiperbilirubinemia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Zapalenie skóry, pocenie się w nocy, świąd, wysypka, ogólny świąd, suchość skóry	Wyprysk, rumień, zapalenie skóry rąk, łuszczyca, ogólna wysypka, wysypka ze świądem, zmiany chorobowe płytki paznokciowej	Obrzęk naczynioruchowy twarzy, obrzęk języka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Bóle kończyn	Zapalenie stawów, skurcze mięśni, ból karku, skurcze w nocy	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Cukromocz, białkomocz	Wielomocz, hematuria, moczenie nocne	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Objawy menopauzalne	Priapizm, zapalenie gruczołu krokowego	Mlekokot
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Astenia, ból w klatce piersiowej	Uczucie znużenia, bóle, pragnienie	

Klasa układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Badania diagnostyczne			Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie masy ciała	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, nieprawidłowy poziom elektrolitów we krwi, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych	

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

#### 4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono kilka przypadków przedawkowania w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była senność. Większość przypadków miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Melatonin Neurim był podawany w badaniach klinicznych w dawce 5 mg na dobę przez okres 12 miesięcy bez istotnej zmiany charakterystyki zgłaszanych działań niepożądanych.

W piśmiennictwie znajdują się doniesienia o podawaniu dawek dobowych do 300 mg melatoniny bez wywołania klinicznie istotnych działań niepożądanych.

W przypadku przedawkowania należy oczekiwać senności. Należy spodziewać się klirensu substancji czynnej w ciągu 12 godzin od spożycia. Nie jest wymagane żadne specjalne leczenie.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne, agoniści receptora melatoninowego, kod ATC: N05CH01

Melatonina jest naturalnie występującym hormonem wytwarzanym przez szyszynkę i strukturalnie pokrewnym serotoninie. Fizjologicznie wydzielanie melatoniny zwiększa się wkrótce po zapadnięciu zmroku, a jej maksymalne stężenie przypada na 2:00 – 4:00 godzinę rano i zmniejsza się w drugiej połowie nocy. Melatonina bierze udział w sterowaniu rytmemi okołodobowymi i dostosowywaniu się organizmu do cyklu światła i ciemności. Ma również związek z działaniem nasennym i zwiększoną skłonnością do snu.

#### Mechanizm działania

Uważa się, że działanie melatoniny na receptory MT1, MT2 i MT3 przyczynia się do jej właściwości wywoływania snu, gdyż receptory te (głównie MT1 i MT2) biorą udział w regulacji rytmów okołodobowych i regulacji snu.

### Uzasadnienie stosowania

Ze względu na rolę melatoniny w regulacji snu i rytmu okołodobowego oraz związane z wiekiem zmniejszone wytwarzanie melatoniny endogennej, melatonina może skutecznie podnosić jakość snu, szczególnie u pacjentów w wieku powyżej 55 lat z pierwotną bezsennością.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych, w których pacjenci z pierwotną bezsennością otrzymywali produkt Melatonin Neurim 2 mg codziennie wieczorem przez 3 tygodnie, stwierdzono korzyści u leczonych pacjentów w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo, w zakresie latencji snu (mierzonej za pomocą wskaźników obiektywnych i subiektywnych) oraz subiektywnej jakości snu i funkcjonowania w trakcie dnia (sen regenerujący) bez obniżenia poziomu czujności w ciągu dnia.

W badaniu polisomnograficznym (PSG) z 2-tygodniowym okresem wprowadzającym (prowadzonym metodą pojedynczej ślepej próby z leczeniem placebo), po którym następował 3-tygodniowy okres leczenia (metodą podwójnie ślepej próby, z kontrolą placebo w grupach równoległych) i 3-tygodniowym okresem odstawienia, latencja snu (ang. SL) ulegała skróceniu o 9 minut w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono modyfikacji architektury snu ani wpływu na czas fazy REM snu w wyniku stosowania produktu Melatonin Neurim. Podczas leczenia produktem Melatonin Neurim 2 mg nie następowały zmiany funkcjonowania w trakcie dnia.

W badaniu pacjentów ambulatoryjnych z dwutygodniowym początkowym okresem wprowadzającym z placebo, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, w grupach równoległych, z 3-tygodniowym okresem leczenia i dwutygodniowym okresem odstawienia z placebo, odsetek pacjentów, u których następowała klinicznie istotna poprawa zarówno jakości snu, jak i czujności rano, wynosił 47% w grupie leczonej produktem Melatonin Neurim w porównaniu z 27% w grupie placebo. Ponadto jakość snu i czujność rano uległy znacznej poprawie podczas leczenia produktem Melatonin Neurim w porównaniu z placebo. Parametry snu stopniowo powracały do wartości wyjściowych bez efektu odbicia, zwiększenia częstości działań niepożądanych lub nasilenia objawów odstawienia.

W drugim badaniu pacjentów ambulatoryjnych z dwutygodniowym początkowym okresem wprowadzającym z placebo, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, w grupach równoległych, z 3-tygodniowym okresem leczenia, odsetek pacjentów, u których następowała klinicznie istotna poprawa zarówno jakości snu, jak i czujności rano, wynosił 26% w grupie leczonej produktem Melatonin Neurim w porównaniu z 15% w grupie placebo. Melatonin Neurim skracał latencję snu zgłaszaną przez pacjentów o 24,3 minuty w porównaniu z 12,9 minuty dla placebo. Ponadto zgłaszana przez samych pacjentów jakość snu, liczba wybudzeń i czujność rano uległy znacznej poprawie podczas leczenia produktem Melatonin Neurim w porównaniu z placebo. W porównaniu z placebo produkt Melatonin Neurim 2 mg znacznie poprawiał jakość życia.

W kolejnym, randomizowanym badaniu klinicznym (n=600) porównywano działanie produktu Melatonin Neurim oraz placebo przez okres do 6 miesięcy. Pacjentów poddano ponownej randomizacji w tygodniu 3. Badanie wykazało poprawę latencji snu, jakości snu i czujności rano; nie odnotowano objawów odstawienia ani nawrotu bezsenności. Według danych z badania korzyści obserwowane po upływie 3 tygodni utrzymywały się przez okres do 3 miesięcy, co jednak stanowiło odchylenie od analizy podstawowej wyznaczonej na 6 miesięcy. W 3. miesiącu dodatkowe 10% pacjentów znalazło się w grupie otrzymującej produkt Melatonin Neurim.

### *Dzieci i młodzież*

W badaniu obejmującym pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (n = 125) z zastosowaniem dawek 2, 5 lub 10 mg melatoniny w odpowiedniej liczbie minitabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 1 mg (postać farmaceutyczna odpowiednia do wieku), z początkowym dwutygodniowym okresem wstępnym z zastosowaniem placebo i 13-tygodniowym okresem leczenia prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i kontrolą placebo w grupach równoległych wykazano poprawę w zakresie łącznego czasu snu po 13 tygodniach leczenia metodą podwójnie ślepej próby; uczestnicy z grupy leczenia czynnego spali dłużej (508 minut) w porównaniu z grupą placebo (488 minut).



Zaobserwowano także skrócenie latencji snu w grupie leczenia czynnego (61 minut) w porównaniu z grupą placebo (77 minut) po 13 tygodniach leczenia metodą podwójnie ślepej próby, co nie powodowało wcześniejszego budzenia się.

Ponadto w grupie czynnego leczenia było mniej przypadków przerwania leczenia (9 pacjentów, 15%) w porównaniu z grupą placebo (21 pacjentów, 32,3%). Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia zgłoszono u 85% pacjentów w grupie leczenia czynnego oraz u 77% pacjentów w grupie placebo. Zaburzenia układu nerwowego występowały częściej w grupie leczenia czynnego (42% pacjentów) w porównaniu do 23% pacjentów w grupie placebo, co wynikało głównie z większej częstości występowania senności i bólu głowy w grupie leczenia czynnego.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Wchłanianie melatoniny podanej doustnie jest całkowite u dorosłych, ale może zmniejszać się nawet o 50% u osób w podeszłym wieku. Właściwości farmakokinetyczne melatoniny są liniowe w zakresie dawek 2 - 8 mg.

Dostępność biologiczna produktu leczniczego jest rzędu 15%. Obserwuje się znaczny efekt pierwszego przejścia, z szacowanym metabolizmem przy pierwszym przejściu przez wątrobę na poziomie 85%.  $T_{max}$  występuje po 3 godzinach w stanie po posiłku. Na szybkość wchłaniania i  $C_{max}$  melatoniny po doustnym podaniu produktu Melatonin Neurim 2 mg ma wpływ spożycie posiłku. Spożycie posiłku opóźniało wchłanianie melatoniny, prowadząc do późniejszego ( $T_{max} = 3,0$  h w porównaniu z  $T_{max} = 0,75$  h) i niższego maksymalnego stężenia substancji czynnej w osoczu po posiłku ( $C_{max} = 1020$  pg/ml w porównaniu z  $C_{max} = 1176$  pg/ml).

### Dystrybucja

*In vitro* melatonina wiąże się z białkami osocza w około 60%. Melatonin Neurim wiąże się głównie z albuminami, alfa-1-kwaśną glikoproteiną i lipoproteinami o dużej gęstości.

### Metabolizm

Z danych eksperymentalnych wynika, że w metabolizmie melatoniny biorą udział izoenzymy CYP1A1, CYP1A2 i być może CYP2C19 układu cytochromu P450. Głównym metabolitem jest 6-sulfatoksymelatonina (6-S-MT), która jest nieaktywna. Metabolizm leku zachodzi w wątrobie. Metabolit jest całkowicie wydalany w ciągu 12 godzin od przyjęcia produktu.

### Eliminacja

Końcowy okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) wynosi 3,5 - 4 godziny. Eliminacja następuje poprzez wydalanie metabolitów z moczem – 89% w postaci koniugatów 6-hydroksymelatoniny z kwasem siarkowym lub glukuronowym, a 2% jest wydalane w postaci melatoniny (substancja czynna w postaci niezmiennionej).

### Płeć

U kobiet stwierdza się 3 - 4-krotnie większe stężenie  $C_{max}$  niż u mężczyzn. Obserwowano również zmienność  $C_{max}$  do 5-krotności stężenia w obrębie tej samej płci.

Pomimo różnych stężeń substancji czynnej we krwi nie stwierdzono żadnych różnic farmakodynamicznych między mężczyznami i kobietami.

### Szczególne populacje

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Stwierdzono, że metabolizm melatoniny zmniejsza się wraz z wiekiem. W obrębie dawek zgłaszano wyższe wartości AUC i  $C_{max}$  u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami, co odzwierciedla słabszy metabolizm melatoniny u osób starszych. Stężenia  $C_{max}$  wynoszą około 500 pg/ml u osób dorosłych (18 – 45 lat) w porównaniu z 1200 pg/ml u osób starszych (55 – 69 lat);

wartości AUC kształtują się na poziomie 3000 pg\*h/ml u osób dorosłych w porównaniu z 5000 pg\*h/ml u osób starszych.

#### *Niewydolność nerek*

Dane firmy wskazują, że po podaniu wielu dawek nie następuje kumulacja melatoniny. Wniosek ten jest zbieżny z krótkim okresem półtrwania melatoniny u ludzi.

Stężenia leku oznaczane we krwi pacjentów o godzinie 23:00 (2 godziny po podaniu) po 1 i 3 tygodniach codziennego podawania wynosiły odpowiednio  $411,4 \pm 56,5$  pg/ml i  $432,00 \pm 83,2$  pg/ml i były podobne do stężeń stwierdzanych u zdrowych ochotników po podaniu pojedynczej dawki produktu Melatonin Neurim 2 mg.

#### *Niewydolność wątroby*

Metabolizm melatoniny następuje głównie w wątrobie, dlatego niewydolność wątroby prowadzi do wyższych stężeń melatoniny endogennej.

Stężenia melatoniny w osoczu u pacjentów z marskością wątroby były znacznie podwyższone w godzinach światła dziennego. U pacjentów stwierdzano znacznie obniżone całkowite wydalanie 6-sulfatoksymelatoniny w porównaniu z grupą kontrolną.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach nieklinicznych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Badanie rakotwórczości u szczurów nie ujawniło żadnego działania, które mogłoby odnosić się do ludzi.

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję podanie doustne melatoniny ciężarnym samicom myszy, szczurów lub królików nie wywoływało działań niepożądanych u ich potomstwa w oparciu o zdolność do przeżycia płodu, wad budowy szkieletu i narządów wewnętrznych, odsetek płci, masę urodzeniową oraz dalszy rozwój fizyczny, czynnościowy i płciowy. Stwierdzono niewielki wpływ na rozwój pourodzeniowy i zdolność przeżycia u szczurów tylko przy użyciu bardzo dużych dawek, stanowiących równoważnik około 2 000 mg/dobę u ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Amoniowego metakrylanu kopolimer (typ B)

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Laktoza jednowodna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Talk

Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres trwałości**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki są pakowane w nieprzezroczyste opakowania blistrowe PCW/PCWD zaklejone od spodu folią aluminiową. Opakowanie zawiera jeden pasek blistra z 7, 20 lub 21 tabletkami lub dwa paski blistra po 15 tabletek każdy (łącznie 30 tabletek). Blistry są następnie pakowane w kartoniki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: {DD miesiąc RRRR}

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

{DD miesiąc RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Iberfar - Indústria Farmacêutica S.A.  
Rua Consiglieri Pedroso, n.º 121-123 - Queluz de Baixo  
Barcarena, 2734-501  
Portugalia

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **KARTON**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Melatonin Neurim 2 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
melatonina

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Jedna tabletki zawiera 2 mg melatoniny.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę jednowodną.  
Więcej informacji zawiera ulotka.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
7 tabletek  
20 tabletek  
21 tabletek  
30 tabletek

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:



**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii:

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Melatonin Neurim 2 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Kod kreskowy 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**OPAKOWANIE BLISTROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Melatonin Neurim 2 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu melatonina

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

**4. NUMER SERII**

Nr serii:

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

### **Melatonin Neurim 2 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu melatonina**

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Melatonin Neurim i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Melatonin Neurim
3. Jak przyjmować lek Melatonin Neurim
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Melatonin Neurim
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Melatonin Neurim i w jakim celu się go stosuje**

Substancja czynna leku Melatonin Neurim, melatonina, należy do grupy naturalnych hormonów wytwarzanych przez organizm człowieka.

Melatonin Neurim jest stosowany samodzielnie w krótkoterminowym leczeniu pierwotnej bezsenności (utrzymujące się trudności z zaśnięciem lub z utrzymaniem ciągłości snu bądź niska jakość snu u pacjentów w wieku 55 lat i starszych). „Pierwotna” oznacza, że bezsenność nie ma żadnej stwierdzonej przyczyny, w tym przyczyny medycznej, psychicznej lub środowiskowej.

#### **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Melatonin Neurim**

##### **Kiedy nie przyjmować leku Melatonin Neurim**

- jeśli pacjent ma uczulenie na melatoninę lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

##### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Melatonin Neurim należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- Jeśli pacjent ma problemy z nerkami lub wątrobą. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku Melatonin Neurim u osób z chorobami wątroby lub nerek; pacjent powinien skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku, bowiem jego stosowanie nie jest w takiej sytuacji zalecane.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono chorobę autoimmunologiczną (w której organizm jest atakowany przez własny układ odpornościowy). Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku Melatonin Neurim u ludzi z chorobami autoimmunologicznymi; w związku z tym pacjent powinien skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku, bowiem jego stosowanie nie jest w takiej sytuacji zalecane.

- Melatonin Neurim może wywołać senność; należy zachować ostrożność, jeżeli senność ma wpływ na pacjenta, bowiem może to upośledzić zdolność do pewnych działań, takich jak prowadzenie pojazdów.
- Palenie tytoniu może zmniejszyć skuteczność leku Melatonin Neurim, bowiem składniki dymu tytoniowego mogą przyspieszyć rozkładanie melatoniny w wątrobie.

### **Dzieci i młodzież**

Nie stosować tego leku u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat, bowiem nie został on przetestowany w tej grupie pacjentów i jego działanie jest nieznane. Do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat może być bardziej odpowiedni inny lek zawierający melatoninę. Należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

### **Melatonin Neurim a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio przez pacjenta, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Do takich leków zalicza się:

- Fluwoksaminę (stosowaną w leczeniu depresji i zaburzenia obsesyjno-kompulsywnego), psoraleny (stosowane w leczeniu zaburzeń skóry jak np. łuszczyca), cymetydynę (stosowaną w leczeniu zaburzeń żołądka, takich jak wrzody), chinolony i ryfampicynę (stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych), estrogeny (stosowane w środkach antykoncepcyjnych i w hormonalnej terapii zastępczej) oraz karbamazepinę (stosowaną w leczeniu padaczki).
- Agonistów/antagonistów receptorów adrenergicznych (takich jak pewne typy leków stosowane w kontrolowaniu ciśnienia krwi przez kurczenie naczyń krwionośnych, leki udroźniające nos, leki obniżające ciśnienie krwi), agonistów/antagonistów receptorów opioidowych (takich jak leki stosowane w leczeniu uzależnień od narkotyków), inhibitory prostaglandyn (takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne), leki przeciwdepresyjne, tryptofan i alkohol.
- Leki nasenne, pochodne benzodiazepiny i inne (leki stosowane w celu wywołania snu, takie jak zaleplon, zolpidem i zopiklon).
- Tiorydazynę (stosowaną w leczeniu schizofrenii) oraz imipraminę (stosowaną w leczeniu depresji).

### **Stosowanie leku Melatonin Neurim z jedzeniem, pić i alkoholem**

Melatonin Neurim należy stosować po spożyciu posiłku. Nie spożywać alkoholu przed, w trakcie ani po zażyciu leku Melatonin Neurim, ponieważ zmniejsza on skuteczność leku.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Melatonin Neurim może powodować senność. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn. W przypadku utrzymującej się senności należy skonsultować się z lekarzem.

### **Melatonin Neurim zawiera laktozę jednowodną**

Lek Melatonin Neurim zawiera laktozę jednowodną. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

## **3. Jak przyjmować lek Melatonin Neurim**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku Melatonin Neurim to jedna tabletką (2 mg) zażywana doustnie codziennie po posiłku, 1-2 godziny przed snem. Dawkę tę można kontynuować przez okres do trzynastu tygodni.

Tabletkę należy połknąć w całości. Tabletek leku Melatonin Neurim nie należy rozkruszać ani przełamywać na pół.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Melatonin Neurim**

W przypadku przypadkowego przyjęcia zbyt dużej dawki leku należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zażycie większej niż zalecana dawki dobowej leku może spowodować senność.

#### **Pominięcie zastosowania leku Melatonin Neurim**

W przypadku pominięcia zażycia tabletki należy przyjąć kolejną tabletkę przed snem, gdy pacjentowi się o tym przypomniało, lub poczekać do chwili, kiedy będzie pora na przyjęcie kolejnej dawki, a następnie powrócić do normalnego cyklu leczenia.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### **Przerwanie stosowania leku Melatonin Neurim**

Nie są znane żadne szkodliwe skutki przerwania lub przedterminowego zakończenia leczenia. Nie stwierdzono, aby stosowanie leku Melatonin Neurim wywoływało jakiegokolwiek objawy odstawienia po zakończeniu leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych, należy przerwać stosowanie leku i **natychmiast** skontaktować się z lekarzem:

#### **Niezbyt często: (mogą występować do 1 na 100 pacjentów)**

- Ból w klatce piersiowej

#### **Rzadko: (mogą występować do 1 na 1000 pacjentów)**

- Utrata świadomości lub omdlenie,
- Silny ból w klatce piersiowej z powodu dusznicy bolesnej,
- Odczuwanie bicia serca,
- Depresja,
- Zaburzenia widzenia,
- Nieostre widzenie,
- Dezorientacja,
- Zawroty głowy,
- Obecność czerwonych krwinek w moczu,
- Zmniejszenie liczby białych krwinek we krwi, (niedokrwistość)
- Zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawień lub tworzenia się siniaków,
- Łuszczyca.

Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych, należy skontaktować się z lekarzem i (lub) zwrócić się o poradę lekarską:

**Niezbyt często:** (mogą występować do 1 na 100 pacjentów)

Drażliwość, nerwowość, niepokój, bezsenność, nietypowe sny, koszmary senne, lęk, migrena, ból głowy, letarg (męczliwość, brak energii), niepokój związany ze zwiększoną aktywnością, zawroty głowy, zmęczenie, wysokie ciśnienie krwi, ból brzucha w górnej części, niestrawność, owrzodzenie jamy ustnej, suchość w ustach, nudności (mdłości), zmiany w składzie krwi, które mogą wywoływać żółte zabarwienie skóry i białek oczu, zapalenie skóry, pocenie się w nocy, swędzenie, wysypka, suchość skóry, bóle w kończynach, objawy menopauzalne, osłabienie, wydalanie glukozy z moczem, zbyt wysoki poziom białka w moczu, nieprawidłowa czynność wątroby i przyrost masy ciała.

**Rzadko:** (mogą występować do 1 na 1000 pacjentów)

Półpasiec, wysoki poziom cząsteczek tłuszczów we krwi, niski poziom wapnia w surowicy krwi, niski poziom sodu we krwi, zmiany nastroju, agresja, pobudzenie, płacz, objawy napięcia, budzenie się wcześnie rano, zwiększone libido (zwiększony popęd płciowy), nastrój depresyjny, zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, stan marzeniowy, zespół niespokojnych nóg, niska jakość snu, uczucie mrowienia, łzawienie oczu, zawroty głowy przy wstawaniu lub w pozycji siedzącej, uderzenia gorąca do głowy, choroba refluksowa, zaburzenia żołądkowe, pęcherze w jamie ustnej, owrzodzenie języka, rozstrój żołądka, wymioty, nietypowe odgłosy z jelit, wiatry, wytwarzanie zbyt dużej ilości śliny, cuchnący oddech, dolegliwości brzuszne, zaburzenia żołądka, zapalenie błony śluzowej żołądka, wyprysk, wysypka skórna, zapalenie skóry rąk, swędząca wysypka, zmiany płytki paznokciowej, zapalenie stawów, kurcze mięśni, ból karku, nocne skurcze, wydłużony czas trwania erekcji mogącej wywoływać ból, zapalenie gruczołu krokowego, uczucie znużenia (zmęczenie), bóle, pragnienie, oddawanie dużej ilości moczu, oddawanie moczu w nocy, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, nieprawidłowy poziom elektrolitów we krwi i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych.

**Częstość nieznana:** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Reakcja nadwrażliwości, obrzęk (opuchlizna) ust lub języka, obrzęk skóry lub nieprawidłowe wydzielanie mleka przez piersi.

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

**5. Jak przechowywać lek Melatonin Neurim**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.



## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Melatonin Neurim

- Substancją czynną leku jest melatonina. Jedna tabletko o przedłużonym uwalnianiu zawiera 2 mg melatoniny.
- Pozostałe składniki (substancje pomocnicze) to: amoniowego metakrylanu kopolimer (typ B), wapnia wodorofosforan dwuwodny, laktoza jednowodna, krzemionka (koloidalna bezwodna), talk i magnezu stearynian.

### Jak wygląda lek Melatonin Neurim i co zawiera opakowanie

Lek Melatonin Neurim 2 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu jest dostępny w postaci okrągłych, dwuwypukłych tabletek o barwie białej lub złamanej bieli. Każdy kartonik tabletek zawiera jeden blister z 7, 20 lub 21 tabletkami lub dwa paski blistra po 15 tabletek każdy (łącznie 30 tabletek w opakowaniu). Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

#### Podmiot odpowiedzialny:

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL  
4 rue de Marivaux  
75002 Paris  
Francja  
e-mail: [regulatory@neurim.com](mailto:regulatory@neurim.com)

#### Wytwórca:

Strony odpowiedzialne za zwolnienie serii w krajach Europejskiego Obszaru Gospodarczego:

Iberfar - Indústria Farmacêutica S.A.  
Rua Consiglieri Pedroso, n.º 121-123 - Queluz de Baixo  
Barcarena, 2734-501  
Portugalia

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:** {miesiąc RRRR}

### Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.