

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Melatonin Neurim 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 2 mg melatonínu.
Pomocná látka so známym účinkom: Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 80 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Biele až sivobiele, okrúhle, bikonvexné tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Melatonin Neurim je indikovaný ako monoterapia pre krátkodobú liečbu primárnej insomnie charakterizovanej nízkou kvalitou spánku u pacientov starších ako 55 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 2 mg jedenkrát denne, 1-2 hodiny pred spánkom a po jedle. V tomto dávkovaní sa môže pokračovať po dobu trinástich týždňov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Melatonin Neurim u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené. Na podávanie tejto populácii môžu byť vhodnejšie iné liekové formy/sily. Údaje, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, sú opísané v časti 5.1.

Poškodenie funkcie obličiek

Účinok v ktorejkoľvek fáze poškodenia funkcie obličiek na farmakokinetiku melatonínu nebol študovaný. Pri podávaní melatonínu týmto pacientom treba dbať na opatrnosť.

Poškodenie funkcie pečene

Neexistujú žiadne skúsenosti s užívaním Melatonin Neurimu u pacientov s poškodením funkcie pečene. Zverejnené údaje preukazujú nápadne zvýšené hladiny endogénneho melatonínu počas denných hodín vzhľadom na znížený klírens u pacientov s poškodením funkcie pečene. Preto sa neodporúča užívanie Melatonin Neurimu u pacientov s poškodením funkcie pečene.

Spôsob podania

Perorálne použitie. Tablety sa musia prehltnúť vcelku, aby sa zachoval účinok predĺženého uvoľňovania liečiva. Tablety sa nesmú drviť ani rozhrýzať kvôli uľahčeniu prehĺtania.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Melatonin Neurim môže vyvolávať ospalosť. Preto treba tento prípravok užívať opatrne, ak sa účinky ospalosti môžu spájať s ohrozením bezpečnosti.

Neexistujú žiadne klinické údaje týkajúce sa užívania Melatonin Neurimu u jednotlivcov s autoimúnnymi ochoreniami. Preto sa Melatonin Neurim neodporúča užívať u pacientov s autoimúnnymi ochoreniami.

Melatonin Neurim obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Farmakokinetické interakcie

- Bolo pozorované, že melatonín indukuje CYP3A *in vitro* pri vyšších terapeutických koncentráciách. Klinický význam tohto nálezu nie je známy. Ak dôjde k indukcii, môže to viesť k zníženým plazmatickým koncentráciám súbežne podávaných liekov.
- Melatonín neindukuje enzýmy CYP1A *in vitro* pri vyšších terapeutických koncentráciách. Preto interakcie medzi melatonínom a inými účinnými látkami v dôsledku účinku melatonínu na enzýmy CYP1A, sú pravdepodobne nevýznamné.
- Metabolizmus melatonínu je prevažne sprostredkovaný enzýmami CYP1A. Preto sú možné interakcie medzi melatonínom a inými liečivami v dôsledku ich účinku na enzýmy CYP1A.
- Je treba dbať na opatrnosť u pacientov užívajúcich fluvoxamín, ktorý zvyšuje hladiny melatonínu (17 x vyššie AUC a 12 x vyššie C_{max} v sére) tým, že potláča jeho metabolizmus izoenzýmami CYP1A2 a CYP2C19 hepatického cytochrómu P-450 (CYP). Tejto kombinácii je potrebné sa vyhnúť.
- Je treba dbať na opatrnosť u pacientov užívajúcich 5- alebo 8-methoxypsoralen (5-a 8-MOP), ktorý zvyšuje hladiny melatonínu potlačením jeho metabolizmu.
- Je treba dbať na opatrnosť u pacientov užívajúcich cimetidín, inhibítor CYP2D, ktorý zvyšuje hladiny melatonínu v plazme potlačením jeho metabolizmu.
- Fajčenie cigariet môže znižovať hladiny melatonínu vzhľadom na indukciu CYP1A2.
- Je treba dbať na opatrnosť u pacientov užívajúcich estrogény (napr. antikoncepciu alebo náhradnú hormonálnu liečbu), ktoré zvyšujú hladiny melatonínu potlačením estrogénového metabolizmu prostredníctvom CYP1A1 a CYP1A2.
- Inhibítory CYP1A2, ako sú chinolóny, môžu viesť k zvýšenému pôsobeniu melatonínu.
- Induktory CYP1A2, ako je karbamazepín a rifampicín, môžu viesť k zníženiu koncentrácie melatonínu v plazme.
- V literatúre existuje veľké množstvo údajov týkajúcich sa účinku adrenergných agonistov/antagonistov, opiátových agonistov/antagonistov, antidepresívnych liekov, prostaglandínových inhibítorov, benzodiazepínov, tryptofánu a alkoholu na sekréciu endogénneho melatonínu. Nebolo skúmané, či tieto liečivá ovplyvňujú respektíve neovplyvňujú dynamické alebo kinetické účinky Melatonin Neurimu.

Farmakodynamické interakcie

- S Melatonin Neurimom sa nesmie požívať alkohol, ktorý znižuje účinnosť Melatonin Neurimu na spánok.
- Melatonin Neurim môže posilňovať sedatívne vlastnosti benzodiazepínov a ne-benzodiazepínových hypnotík, ako je zaleplon, zolpidem a zopiklon. Pri klinickej skúške bol jasný dôkaz dočasnej farmakodynamickej interakcie medzi Melatonin Neurimom a zolpidemom jednu hodinu po súbežnom podaní. Súbežné podávanie viedlo k zvýšenému zhoršeniu pozornosti, pamäti a koordinácie v porovnaní so samotným zolpidemom.
- Melatonin Neurim bol pri štúdiách súbežne podávaný s thioridazínom a imipramínom, účinnými látkami, ktoré pôsobia na centrálny nervový systém. V žiadnom z týchto prípadov neboli zistené klinicky významné farmakokinetické interakcie. Súbežné podávanie Melatonin Neurimu však viedlo k zvýšeným pocitom pokoja a k ťažkostiam pri plnení úloh v porovnaní so samotným imipramínom, a k zvýšeným pocitom „zmätku v hlave“ v porovnaní so samotným thioridazínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku melatonínu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri 5.3). Vzhľadom na nedostatok klinických údajov sa užívanie u gravidných žien a u žien, ktoré majú v úmysle otehotnieť, neodporúča.

Laktácia

Endogénny melatonín bol nameraný v ľudskom materskom mlieku, preto je pravdepodobné, že exogénny melatonín sa taktiež vylučuje do materského mlieka. Existujú údaje u živočíšnych modelov, vrátane hlodavcov, oviec, hovädzieho dobytku a primátov, ktoré uvádzajú, že melatonín prechádza placentou do plodu alebo sa vylučuje do materského mlieka. Preto sa ženám, ktoré sa liečia melatonínom, neodporúča dojčiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Melatonin Neurim má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Melatonin Neurim môže vyvolávať ospalosť, preto treba tento prípravok užívať opatrne, ak sa účinky ospalosti môžu spájať s ohrozením bezpečnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

V klinických skúšaníach (pri ktorých vcelku 1931 pacientov užívalo Melatonin Neurim a 1642 pacientov užívalo placebo) u 48,8 % pacientov, ktorí dostávali Melatonin Neurim boli hlásené nežiaduce účinky v porovnaní s 37,8 % pacientmi, ktorí užívali placebo. Pri porovnaní počtu pacientov s nežiaducimi reakciami na 100 paciento-týždňov bol počet vyšší u placeba ako u Melatonin Neurimu (5,743 – placebo versus 3,013 – Melatonin Neurim). Najčastejšie nežiaduce účinky boli bolesť hlavy, nazofaryngitída, bolesť chrbta a artralgia, ktoré boli časté podľa definície MedDRA u oboch skupín liečených Melatonin Neurimom a placebom.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

V klinických skúšaníach a v rámci postmarketingového spontánneho hlásenia boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky.

V klinických štúdiách celkom 9,5 % pacientov, ktorí dostávali Melatonin Neurim, hlásilo nežiaducu reakciu v porovnaní s 7,4 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Nižšie boli zaradené iba tie nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u pacientov v ekvivalentnom alebo vyššom počte než u placeba.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100, < 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000, < 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000, < 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10,000$), neznáme (z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme (Nemožno určiť na základe dostupných údajov)
Infekcie a nákazy				Pásový opar	
Ochorenia krvi a lymfatického systému				Leukopénia, trombocytopénia	
Poruchy imunitného systému					Hypersenzitívna reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy				Hypertriglyceridémia, Hypokalcémia, Hyponatrémia	
Psychiatrické poruchy a ochorenia			Iritabilita, nervozita, nepokoj, insomnie, abnormálne sny, nočné mory, strach	Premenlivá nálada, agresivita, vzrušenie, plač, symptómy stresu, dezorientácia, časté ranné budenie, zvýšené libido, depresívna nálada, depresia	
Poruchy nervového systému			Migréna, bolesť hlavy, letargia, psychomotorická a hyperaktivita, závrat, somnolencia	Synkopa zhoršenie pamäti, narušená pozornosť, stav zasnenia, syndróm nepokojných nôh, nízka kvalita spánku, parestézia	
Ochorenia oka				Znížená zraková ostrosť, rozmazané videnie, zvýšená lakrimácia	
Ochorenia ucha a labyrintu				Vertigo pozičné, vertigo	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				Angina pectoris, palpitácie	
Cievne poruchy			Hypertenzia	Návaly horúčavy	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme (Nemožno určiť na základe dostupných údajov)
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu			Bolesť brucha, bolesť v hornej oblasti brucha, dyspepsia, ulcerácia v ústach, sucho v ústach, nevoľnosť	gastroezofagálny reflux, gastrointestinálne poruchy, pľuzgierie ústnej sliznice, ulcerácia jazyka, gastrointestinálne ťažkosti, vracanie, abnormálne zvuky v črevách, plynatosť, salivárna hypersekrécia, halitóza, žalúdočná nevoľnosť, poruchy žalúdka, gastritída	
Ochorenia pečene a žlčových ciest			Hyperbilirubinémia		
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Dermatitída, nočné potenie, svrbenie, vyrážky, generalizované svrbenie, suchá koža	Ekzém, erytém, dermatitída na rukách, psoriáza, generalizované vyrážky, svrbivé vyrážky, poruchy nechtov	Opuch podkožného tkaniva (angioedém), opuch úst, opuch jazyka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Bolesť končatín	Artritída, Svalové kŕče, bolesti šije, nočné kŕče	
Poruchy obličiek a močových ciest			Glykozúria, proteinúria	Polyúria, hematuria, noktúria	
Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov			Symptómy menopauzy	Priapizmus, prostatitída	Samovoľný odtok mlieka
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania			Asténia, bolesť na hrudi	Únava, bolesť, smäd	
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia			Anomálie testu funkcie pečene, zvýšená hmotnosť	Zvýšená hladina pečeňových enzýmov, anomálie hladín krvných elektrolytov, anomálie laboratórných testov	

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V rámci postmarketingu bolo hlásených niekoľko prípadov predávkovania. Najčastejšie hlásenou nežiaducou udalosťou bola ospalosť. Väčšina prípadov bola mierne až stredne závažná. Melatonin Neurim bol v klinických štúdiách podávaný po dobu 12 mesiacov v 5 mg denných dávkach bez toho, aby sa významne zmenila povaha hlásených nežiaducich účinkov.

V literatúre sa uvádza podávanie denných dávok až do 300 mg melatonínu bez toho, aby boli spôsobené klinicky významné nežiaduce účinky.

Ak dôjde k predávkovaniu, dá sa očakávať ospalosť. Klírens liečiva sa očakáva do 12 hodín po požití. Žiadna mimoriadna liečba nie je potrebná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, agonisty melatonínových receptorov,
ATC kód: N05CH01

Melatonin je prirodne sa vyskytujúci hormón, ktorý produkuje epifýza, a je štrukturálne príbuzný so serotonínom. Fyziologicky sa sekrécia melatonínu zvyšuje skoro po zotmení, vrcholí o 2.-4. hod. a znižuje sa v druhej polovici noci. Melatonin sa spája s kontrolou denných rytmov a prispôbovaním cyklu svetla a tmy. Rovnako sa spája s hypnotickým účinkom a zvýšenou tendenciou k spánku.

Mechanizmus účinku

Panuje presvedčenie, že aktivita melatonínu na receptoroch MT1, MT2 a MT3 prispieva k jeho vlastnostiam podnecujúcich spánok, lebo tieto receptory (hlavne MT1 a MT2) sa podieľajú na regulácii denných rytmov a spánku.

Zdôvodnenie použitia

Vzhľadom na úlohu melatonínu pri regulácii spánku a denných rytmov a pokles produkcie endogénneho melatonínu súvisiaceho s vekom, môže melatonin účinne zlepšiť kvalitu spánku, predovšetkým u pacientov starších ako 55 rokov s primárnou insomniou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V klinických štúdiách u pacientov s primárnou insomniou, užívajúcich 2 mg Melatonin Neurimu každý večer počas troch týždňov, bola preukázaná účinnosť v porovnaní s placebom v skrátení doby zaspávania (meranom subjektívnymi aj objektívnymi meradlami) a v subjektívnej kvalite spánku a dennom fungovaní (regeneračný spánok) bez toho, že by dochádzalo ku oslabeniu bdlosti počas nasledujúceho dňa po jeho užití.

V polysomnografickej štúdii (PSG) s dvojtýždňovou úvodnou časťou (jednoducho zaslepená s liečbou placebom), následnou terapeutickou časťou trvajúcou tri týždne (dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, v paralelných skupinách prebiehajúca) a trojtýždňovým obdobím s vysadením liečby boli zistené nasledovné výsledky: pri liečbe Melatonin Neurimom bol čas do zaspánia v porovnaní s placebom skrátený o 9 minút, neboli pozorované žiadne zmeny v jednotlivých fázach spánku a žiaden efekt na trvanie REM spánku. Pri užívaní Melatonin Neurimu 2 mg sa nevyskytovali zmeny v dennom fungovaní.

V štúdii s ambulantnými pacientmi s dvojtýždňovou úvodnou časťou s placebom a trojtýždňovým randomizovaným, dvojito zaslepeným, placebom kontrolovaným, v paralelných skupinách prebiehajúcim skúšaním a dvojtýždňovou odvykacou časťou s placebom bolo u 47% pacientov v Melatonin Neurimovej skupine v porovnaní s 27% pacientov v placebovej skupine preukázané zlepšenie kvality spánku a ranej bdlosti. Navyiac, kvalita spánku a ranná bdlosť sa signifikantne (štatisticky významne) zlepšila s Melatonin Neurimom v porovnaní s placebom. Variability spánku sa

postupne vrátili na pôvodnú úroveň bez rebound efektu (zhoršenia spánku), v porovnaní s placebom nebol udávaný vyšší počet nežiaducich reakcií ani príznakov z vysadenia.

V inej štúdií s ambulantnými pacientmi s dvojtýždňovou úvodnou časťou s placebom a randomizovaným dvojito zaslepeným placebom kontrolovaným trojtýždňovým liečebným obdobím bolo u 26% pacientov v Melatonin Neurimovej skupine preukázané klinicky signifikantné zlepšenie v kvalite spánku a ranej bdlosti v porovnaní s 15% pacientov v placebovej skupine. Melatonin Neurim skrátil nástup spánku o 24,3 minúty v porovnaní s 12,9 minútami pri placebe. S Melatonin Neurimom sa v porovnaní s placebom signifikantne zlepšila kvalita spánku, počet prebudení a ranná bdlosť zisťované sebaopisovaním pacientov. V porovnaní s placebom bola pri užívaní 2 mg Melatonin Neurimu signifikantne zlepšená kvalita života.

V ďalšom randomizovanom klinickom skúšaní (n=600) sa porovnával účinok Melatonin Neurimu a placebo do šiestich mesiacov. Pacienti boli opäť randomizovaní po 3 týždňoch. Štúdia ukázala zlepšenie trvania spánku, kvality spánku a ranej bdlosti, bez symptómov návyku a reakcie nespavosti. Štúdia tiež dokázala, že prospech pozorovaný po 3 týždňoch zotrúva až do 3 mesiacov, ale neuspela v primárnej analýze stanovenej pri 6 mesiacoch. Po 3 mesiacoch bolo v skupine liečenej Melatonin Neurimom ďalších približne 10% pacientov reagujúcich na liečbu.

Pediatrická populácia

V pediatrickej štúdií (n = 125) s dávkami 2, 5 alebo 10 mg melatonínu s predĺženým uvoľňovaním vo forme niekoľkých 1 mg minitabliet (lieková forma vhodná pre daný vek) s dvojtýždňovým úvodným východiskovým obdobím s placebom a randomizovaným, dvojito zaslepeným, placebom kontrolovaným liečebným obdobím s paralelnými skupinami trvajúcim 13 týždňov sa preukázalo zlepšenie v celkovom čase spánku (TST) po 13 týždňoch dvojito zaslepenej liečby. Účastníci spali dlhšie v prípade účinnej liečby (508 minút) ako s placebom (488 minút).

Pri účinnej liečbe došlo po 13 týždňoch dvojito zaslepenej liečby tiež k skráteniu nástupu spánku (61 minút) v porovnaní s placebom (77 minút) bez toho, aby to spôsobilo skorší čas prebudenia.

Okrem toho bolo v skupine s účinnou liečbou menej prípadov predčasného ukončenia liečby (9 pacientov, 15,0 %) v porovnaní so skupinou s placebom (21 pacientov, 32,3 %). Nežiaduce udalosti, ktoré sa objavili počas liečby, hlásilo 85 % pacientov v skupine s účinnou liečbou a 77 % pacientov v skupine s placebom. Poruchy nervovej sústavy boli častejšie v skupine s účinnou liečbou so 42 % pacientov ako v skupine s placebom s 23 %, pričom dôvodom bol najmä častejší výskyt somnolencie a bolesti hlavy v skupine s účinnou liečbou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia perorálne užívaného melatonínu je u dospelých úplná a u starších osôb sa môže znižovať až o 50 %. Kinetika melatonínu je lineárna v rozsahu 2-8 mg.

Biodostupnosť je rádovo 15 %. Existuje významný účinok prvého prechodu („first pass“) s odhadovaným metabolizmom prvého prechodu 85 %. T_{max} nastáva po 3 hodinách v nasýtenom stave. Rýchlosť absorpcie melatonínu C_{max} po perorálnom podaní 2 mg Melatonin Neurimu je ovplyvnená stravou. Prítomnosť stravy oneskorila absorpciu melatonínu, čo vedie k neskoršej ($T_{max}=3,0$ hod. versus $T_{max}=0,75$ hod.) a nižšej maximálnej plazmatickej koncentrácii v nasýtenom stave ($C_{max}=1020$ versus $C_{max}=1176$ pg/ml).

Distribúcia

Väzba melatonínu na plazmatické bielkoviny *in vitro* je cca 60 %. Melatonin Neurim sa hlavne viaže na albumín, alfa₁-kyslý glykoproteín a lipoproteín vysokej hustoty.

Biotransformácia

Experimentálne údaje naznačujú, že na metabolizme melatonínu sa podieľajú izoenzýmy CYP1A1, CYP1A2 a pravdepodobne CYP2C19 zo systému cytochrómu P-450. Hlavným metabolitom je

6-sulfatoxy-melatonín (6-S-MT), ktorý je neaktívny. Miestom biotransformácie je pečeň. Vylučovanie metabolitu je ukončené do 12 hodín od užitia.

Eliminácia

Konečný polčas je ($t_{1/2}$) 3,5-4 hodiny. Eliminácia prebieha obličkovým vylučovaním metabolitov, 89 % ako sulfátové a glukoronidové konjugáty 6-hydroxymelatonínu a 2 % sa vylučujú ako melatonín (nezmenené liečivo).

Pohlavie

U žien je zjavné 3-4 krát zvýšené C_{max} v porovnaní s mužmi. Rovnako bola pozorovaná päťnásobná variabilita C_{max} medzi rôznymi príslušníkmi toho istého pohlavia. Navzdory rozdielnym hladinám melatonínu v krvi však neboli zistené žiadne farmakodynamické rozdiely medzi mužmi a ženami.

Špeciálne populácie

Staršie osoby

O metabolizme melatonínu je známe, že klesá s vekom. Pri rôznych dávkach boli hlásené vyššie hladiny AUC a C_{max} u starších pacientov v porovnaní s mladšími pacientmi, čo odráža nižší metabolizmus melatonínu u starších osôb. Hladiny C_{max} zhruba 500 pg/ml u dospelých (18-45) versus 1200 pg/ml u starších osôb (55-69); hladiny AUC zhruba 3 000 pg*h/mL u dospelých versus 5 000 pg*h/mL u starších osôb.

Poškodenie funkcie obličiek

Firemné údaje uvádzajú, že po opakovanom dávkovaní nedochádza k hromadeniu melatonínu. Toto zistenie je v súlade s krátkym polčasom melatonínu u človeka.

Hladiny určené v krvi pacientov o 23:00 (2 hodiny po podaní) po 1 až 3 týždňoch denného podávania boli $411,4 \pm 56,5$ a $432,00 \pm 83,2$ pg/ml, a sú obdobné hladinám zistených u zdravých dobrovoľníkov po jedinej dávke Melatonin Neurimu 2 mg.

Poškodenie funkcie pečene

Pečeň je primárnym miestom metabolizmu melatonínu, a preto poškodenie funkcie pečene vedie k vyšším hladinám endogénneho melatonínu.

Hladiny plazmového melatonínu u pacientov s cirhózou boli značne zvýšené počas denných hodín. Pacienti mali významne znížené celkové vylučovanie 6-sulfatoxymelatonínu v porovnaní s kontrolnou skupinou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Štúdia karcinogenicity na potkanoch neodhalila žiaden účinok, ktorý by mohol byť závažný pre človeka.

V reprodukčnej toxicite nevedlo perorálne podávanie melatonínu gravidným myšiam, krysám alebo králikom k nežiaducim účinkom na ich potomkoch merané z hľadiska životaschopnosti plodu, kostrových a útrobných abnormalít, pomeru pohlavia, hmotnosti pri narodení a následný telesný, funkčný a sexuálny vývoj. Mierny účinok na postnatálny rast a životaschopnosť bol zistený u kryš iba pri veľmi vysokých dávkach ekvivalentných zhruba 2000 mg denne u človeka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Amonio-metakrylát, kopolymér typu B
Dihydrát fosforečnanu vápenatého
Monohydrát laktózy
Koloidný oxid kremičitý
Mastenec
Magnéziumstearát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety sú balené v nepriehľadných blistrových stripoch z PVC/PVDC s hliníkovou fóliou. Balenie sa skladá z jedného blistrového stripu, ktorý obsahuje 7, 20 alebo 21 tabliet alebo z dvoch blistrových stripov, z ktorých každý obsahuje 15 tabliet (spolu 30 tabliet). Blistre sú balené do kartónových škatúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: {DD. mesiac RRRR}

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{DD. mesiac RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľov lieku musí obsahovať meno a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

Melatonin Neurim 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
melatonín

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 2 mg melatonínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy.
Pozri písomnú informáciu s ďalšími informáciami.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tablety s predĺženým uvoľňovaním.
7 tabliet
20 tabliet
21 tabliet
30 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Šarža:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Melatonin Neurim 2 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER/STRIP

1. NÁZOV LIEKU

Melatonin Neurim 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
melatonín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Šarža:

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Melatonin Neurim 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním melatonín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať Váš liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako Vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Melatonin Neurim a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Melatonin Neurim
3. Ako užívať Melatonin Neurim
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Melatonin Neurim
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Melatonin Neurim a na čo sa používa

Liečivo Melatonin Neurimu, melatonín patrí do skupiny prírodných hormónov, ktoré telo produkuje.

Melatonin Neurim sa používa samostatne pre krátkodobú liečbu primárnej insomnie (pretrvávajúce ťažkosti, keď zaspávate alebo ak zotrávate v spánku, alebo jeho zlá kvalita) u pacientov vo veku alebo starších ako 55 rokov. 'Primárna' znamená, že insomnie nemá žiadnu identifikovanú príčinu, vrátane žiadnej zdravotnej, mentálnej alebo environmentálnej príčiny.

2. Čo potrebuje vedieť predtým, ako použijete Melatonin Neurim

Neužívajte Melatonin Neurim

- keď ste alergický na melatonín alebo na niektorú z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Melatonin Neurim, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

- Ak trpíte problémami s pečeňou alebo obličkami. Nevykonali sa žiadne štúdie o použití Melatonin Neurimu u ľudí s ochorením pečene alebo obličiek, Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete užívať Melatonin Neurime, keďže sa jeho použitie neodporúča.
- Ak Vám Váš lekár povedal, že ste precitlivенý na niektoré cukry.
- Ak Vám bolo povedané, že trpíte autoimunitným ochorením (kde je telo 'napadnuté' vlastným imunitným systémom). Nevykonali sa žiadne štúdie o použití Melatonin Neurimu u ľudí s autoimunitným ochorením; preto sa musíte poradiť s Vaším lekárom predtým, ako užijete Melatonin Neurim, keďže sa jeho použitie neodporúča.
- Melatonin Neurim môže spôsobiť, že sa budete cítiť ospalo, musíte byť preto opatrný, ak Vás ospalosť ovplyvní, keďže môže zhoršiť Vašu schopnosť reagovať na aktivity ako vedenie motorového vozidla.

- Fajčenie môže spôsobiť, že bude Melatonin Neurim menej účinný, pretože zložky dymu tabaku môžu zvyšovať rozklad melatonínu pečeňou.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte tento liek deťom vo veku medzi 0 a 18 rokov, keďže nebol skúšaný a jeho účinky nie sú známe. Na podávanie deťom vo veku od 2 do 18 rokov môže byť vhodnejší iný liek obsahujúci melatonín – poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Iné lieky a Melatonin Neurim

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, resp. či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Medzi tieto lieky patria:

- Fluvoxamín (používaný na liečbu depresie a obsesnou nutkavou poruchou), psoralény (používané v liečbe porúch kože, napr. psoriáza), cimetidín (používaný v liečbe žalúdočných problémov ako vredy), chinolóny a rifampicín (používané v liečbe bakteriálnych infekcií), estrogény (používané v antikoncepcijnej liečbe alebo v liečbe nahradenia hormónov) a karbamazepín (používaný v liečbe epilepsie).
- Agonisty / antagonisty adrenergík (ako sú určité typy liekov používaných na kontrolu krvného tlaku tým, že sťahujú krvné cievy, nosové dekongestíva, lieky znižujúce krvný tlak), agonisty / antagonisty opiátov (ako lieky používané v návykovej liečbe na lieky), inhibítory prostaglandínov (ako sú nesteroidné protizápalové lieky), antidepresíva, tryptofán a alkohol.
- Benzodiazepíny a nebenzodiazepínové hypnotiká (lieky používané na indukciu spánku, ako sú zaleplon, zolpidem a zopiklón)
- Tioridazín (na liečbu schizofrénie) a imipramín (na liečbu depresie).

Melatonin Neurim a jedlo, nápoje a alkohol

Melatonin Neurim užívajte po jedle. Nepite alkohol pred, počas a po užití Melatonin Neurimu, pretože to znižuje účinnosť Melatonin Neurimu.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte Melatonin Neurim ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, alebo ak dojčíte. Poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Melatonin Neurim môže vyvolávať ospalosť. Ak pôsobí na vás, nepoužívajte žiadne nástroje a neobsluhujte stroje. Ak trpíte pokračujúcou ospalosťou, požiadajte o radu svojho lekára.

Melatonin Neurimu obsahuje monohydrát laktózy

Melatonin Neurim obsahuje monohydrát laktózy. Ak Vám Váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Melatonin Neurim

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako Vám povedal Váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna tableta Melatonin Neurimu (2 mg) denne užívaná perorálne po jedle, 1-2 hodiny pred spánkom. V tomto dávkovaní sa môže pokračovať po dobu trinástich týždňov.

Tablety prehltajte vcelku. Tablety Melatonin Neurimu nie sú určené na lámanie alebo drvenie na menšie časti.

Ak užijete viac Melatonin Neurimu ako máte

Ak ste náhodou užili príliš veľkú dávku svojho lieku, oznámte to okamžite svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Po požití väčšieho množstva, než je odporúčaná denná dávka, môžete pociťovať ospalosť.

Ak zabudnete užiť Melatonin Neurim

Ak si zabudnete vziať tabletu, vezmite si ďalšiu hneď ako si spomeniete, skôr než pôjdete spať, alebo počkajte, dokiaľ nastane čas vziať si ďalšiu dávku, a potom pokračujte ako predtým.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Melatonin Neurim

Nie sú známe žiadne škodlivé účinky ak je liečba prerušená alebo predčasne ukončená.

Nie je známe, že by užívanie Melatonin Neurimu vyvolalo po dokončení liečby akékoľvek abstinenčné účinky.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, prestaňte užívať liek a **ihneď** sa obráťte sa na svojho lekára:

Menej časté: (môžu sa vyskytnúť u 1 zo 100 osôb)

- Bolesť na hrudi

Zriedkavé: (môžu sa vyskytnúť u 1 z 1000 osôb)

- Strata vedomia alebo mdloby
- Závažná bolesť na hrudi spôsobená angínou
- Cítanie vlastného búšenia srdca
- Depresia
- Poškodenie videnia
- Zahmlené videnie
- Dezorientácia
- Vertigo (pocit závrate alebo točenia hlavy)
- Prítomnosť červených krviniek v moči
- Znížený počet bielych krviniek v krvi
- Znížený počet krvných doštičiek v krvi, čo zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín
- Psoriáza

Ak sa u Vás vyskytne akýkoľvek z nasledujúcich nezávažných vedľajších účinkov, kontaktujte Vášho lekára a/alebo vyhľadajte lekársku pomoc:

Menej časté: (môžu sa vyskytnúť u 1 zo 100 osôb)

Iritabilita, nervozita, nepokoj, insomnia, abnormálne sny, nočné mory, strach, migréna, bolesť hlavy, letargia (únava, nedostatok energie), nepokoj spájajúci sa so zvýšenou aktivitou, závrat, únava, vysoký krvný tlak, bolesť v hornej časti brucha, poruchy trávenia, vredy v ústach, sucho v ústach, nevoľnosť, zmeny v zložení vašej krvi, ktoré môžu vyvolať zožltnutie pokožky alebo očí, zápal kože, nočné potenie, svrbenie, vyrážky, suchá koža, bolesť končatín, príznaky menopauzy, pocit slabosti, vylučovanie cukru v moči, nadmerné množstvo proteínov v moči, anomálna funkcia pečene a zvýšená hmotnosť.

Zriedkavé: (môžu sa vyskytnúť u 1 z 1000 osôb)

Herpes zoster (pásový opar), vysoká hladina molekúl tuku v krvi, znížená hladina sérového vápnika v krvi, znížená hladina sodíka v krvi, premenlivá nálada, agresivita, vzrušenie, plač, príznaky stresu, včasné ranné budenie, zvýšené libido (zvýšený sexuálny pud), depresívna nálada, zhoršenie pamäti, narušená pozornosť, stav zasnenia, syndróm nepokojných nôh, nízka kvalita spánku, mravenčenie, zvýšená lakrimácia (vodnaté oči), pozičné závraty, keď stojíte alebo sedíte, návaly horúčavy, reflux kyseliny, porucha žalúdka, tvorba pľuzgierov v ústach, tvorba vredov na jazyku, žalúdočné ťažkosti, vracanie, abnormálne zvuky v črevách, vetry, nadmerná tvorba slín, zápach z úst, žalúdočná nevoľnosť, poruchy žalúdka, zápal výstelky žalúdka, ekzém, kožná vyrážka, dermatitída (zápal kože) na rukách, svrbíaca vyrážka, poruchy nechtov, artritída (zápal kĺbov), svalové kŕče, bolesti šije, nočné kŕče, predĺžená erekcia, ktorá môže byť bolestivá, zápal prostaty, únava, bolesť, smäd, vylučovanie veľkého objemu moču, močenie v noci, zvýšená hladina pečeňových enzýmov, neobvyklé hodnoty elektrolytov v krvi a neobvyklé hodnoty laboratórnych testov.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Neznáma častota výskytu: (nemožno určiť na základe dostupných údajov)

Hypersenzitívna reakcia, opuchnutie úst a jazyka, opuchnutie kože a samovoľné vylučovanie mlieka.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Melatonin Neurim

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli (EXP). Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Opýtajte Vášho lekárnika, ako sa zbaviť liekov, ktoré už nepoužívate.. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Melatonin Neurim obsahuje

- Liečivo je melatonín. Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 2 mg melatonínu.
- Ďalšie zložky (pomocné látky) sú amonio-metakrylát, kopolymér typu B, dihydrát fosforečnanu vápenatého, monohydrát laktózy, koloidný oxid kremičitý, mastenec a magnéziumstearát.

Ako vyzerá Melatonin Neurim a obsah balenia

Melatonin Neurim 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním dostať ako biele až sivobiele, okrúhle, bikonvexné tablety. Každá škatuľa tabliet obsahuje jeden blisterový strip s 7, 20 alebo 21 tabletami

alebo dva blistrové stripy, z ktorých každý obsahuje 15 tabliet (balenie obsahuje spolu 30 tabliet). Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

Pracoviská zodpovedné za hromadné uvedenie v krajinách EEA:

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

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {mesiac/RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.