

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Melatonin Neurim 2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 2 mg melatonina.
Pomožne snovi z znanim učinkom: ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 80 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta s podaljšanim sproščanjem.

Bele do umazano bele, okrogle, bikonveksne tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Melatonin Neurim se uporablja kot monoterapija za kratkotrajno zdravljenje primarne nespečnosti, za katero je značilna slaba kakovost spanca pri bolnikih, starih 55 ali več let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 2 mg enkrat dnevno, 1-2 uri pred spanjem in po hrani. S tem odmerkom se lahko nadaljuje do trinajst tednov.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Melatonin Neurim pri otrocih, starih 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Pri tej populaciji je morda primernejša uporaba drugih farmacevtskih oblik/jakosti. Podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavju 5.1.

Ledvična okvara

Učinkov ledvične okvare katere koli stopnje na farmakokinetiko melatonina niso raziskovali. Pri dajanju melatonina takim bolnikom je potrebna previdnost.

Jetrna okvara

Izkušenj z uporabo zdravila Melatonin Neurim pri bolnikih z okvaro jeter ni. Objavljeni podatki kažejo na znatno povišane ravni endogenega melatonina podnevi zaradi zmanjšanega očistka pri bolnikih z okvaro jeter. Zato uporaba zdravila Melatonin Neurim pri bolnikih z okvaro jeter ni priporočljiva.

Način uporabe

Peroralna uporaba. Tablete je treba pogoltniti cele, da se ohrani njihovo podaljšano sproščanje. Ne sme se jih drobiti ali žvečiti zaradi lažjega požiranja.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Melatonin Neurim lahko povzroči zaspanost. Zato je treba zdravilo jemati previdno, če so učinki zaspanosti povezani s tveganjem za varnost.

V zvezi z uporabo zdravila Melatonin Neurim pri posameznikih z avtoimunimi boleznimi ni kliničnih podatkov. Zato se uporaba zdravila Melatonin Neurim pri bolnikih z avtoimunimi boleznimi ne priporoča.

Zdravilo Melatonin Neurim vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Farmakokinetične interakcije

- Opazili so, da melatonin inducira CYP3A *in vitro* pri koncentracijah, višjih kot so terapevtske. Klinični pomen te ugotovitve ni znan. Če se indukcija pojavi, lahko to privede do znižane plazemske koncentracije zdravil, ki se dajejo sočasno.
- Melatonin ne inducira CYP1A encimov *in vitro* pri koncentracijah, višjih kot so terapevtske. Zato je manj verjetno, da so interakcije med melatoninom in drugimi zdravilnimi učinkovinami, kot posledica učinkovanja melatonina na CYP1A encime, pomembne.
- Melatonin v glavnem presnavljajo CYP1A encimi. Zato so možne interakcije med melatoninom in drugimi zdravilnimi učinkovinami, kot posledica njihovega učinka na encime CYP1A.
- Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki se zdravijo s fluvoksaminom, ki povišuje ravni melatonina (za 17-krat višji AUC in 12-krat višji serum C_{max}) z zaviranjem njegove presnove preko izocimov jetrnega citokroma P450 (CYP) CYP1A2 in CYP2C19. Izogibajte se tej kombinaciji.
- Pri bolnikih, ki se zdravijo s 5- ali 8-metoksiporsoralenom (5 in 8-MOP) je potrebna previdnost, saj dviguje ravni melatonina z zaviranjem njegove presnove.
- Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki se zdravijo s cimetidinom, zaviralcem CYP2D, ki povečuje ravni melatonina v plazmi z zaviranjem njegove presnove.
- Kajenje cigaret lahko zniža ravni melatonina zaradi indukcije CYP1A2.
- Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki jemljejo estrogen (npr. kontracepcijska sredstva ali nadomestno hormonsko terapijo), saj ta zvišuje raven melatonina z zaviranjem njegove presnove s CYP1A1 in CYP1A2.
- Zaviralci CYP1A2, kot so kinoloni, lahko povzročijo povečano izpostavljenost melatoninu.
- Snovi, ki inducirajo CYP1A2, kot sta karbamazepin in rifampicin, lahko povzročijo znižane koncentracije melatonina v plazmi.
- V literaturi so na voljo številni podatki glede učinkov adrenergičnih agonistov/antagonistov, opiatnih agonistov/antagonistov, zdravil proti depresiji, zaviralcev prostaglandina, benzodiazepin, triptofanu in alkoholu na endogeno izločanje melatonina. Niso preučevali ali te zdravilne učinkovine vplivajo na dinamične ali kinetične učinke zdravila Melatonin Neurim ali obratno.

Farmakodinamične interakcije:

- Z zdravilom Melatonin Neurim naj ne bi uživali alkohola, saj slednji zmanjša učinkovitost zdravila Melatonin Neurim na spanje.

- Zdravilo Melatonin Neurim lahko poveča pomirjevalne lastnosti benzodiazepinskih in ne-benzodiazepinskih hipnotikov kot so zaleplon, zolpidem in zopiklon. V kliničnem preskušanju so se pokazali jasni znaki prehodnih farmakodinamičnih interakcij med zdravilom Melatonin Neurim in zolpidemom eno uro po hkratnem dajanju. Hkratno dajanje je vplivalo na poslabšanje pozornosti, spominskih funkcij in koordinacije v primerjavi z dajanjem samega zolpidema.
- V študijah so zdravilo Melatonin Neurim dajali hkrati s tioridazinom in imipraminom, zdravilnima učinkovinama, ki vplivata na centralni živčni sistem. V nobenem primeru niso ugotovili klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij. Vendar pa je povzročilo hkratno dajanje zdravila Melatonin Neurim povečan občutek mirnosti in težave pri izvajanju nalog v primerjavi z dajanjem samega imipramina, ter povečan občutek „topoglavosti“ v primerjavi s samim tioridazinom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za melatonin ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Uporaba zdravila pri nosečnicah in ženskam, ki načrtujejo nosečnost, ni priporočljiva zaradi pomanjkanja kliničnih podatkov.

Dojenje

V materinem mleku je bil izmerjen endogeni melatonin, iz česar se sklepa, da se eksogeni melatonin verjetno izloča v materino mleko. Obstajajo podatki iz živalskih modelov, vključno z glodavci, ovcami, govedom in primati, ki nakazujejo prenos melatonina na zarodek preko placente ali v mleko. Zato se dojenje ženskam, ki se zdravijo z melatoninom, ne priporoča.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Melatonin Neurim ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Zdravilo Melatonin Neurim lahko povzroči zaspanost, zato je treba zdravilo jemati previdno, če so učinki zaspanosti povezani s tveganjem za varnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preskušanjih (v katerih je skupno 1931 bolnikov jemalo zdravilo Melatonin Neurim in 1642 bolnikov placebo) je 48,8 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Melatonin Neurim, poročalo o neželenih učinkih v primerjavi s 37,8 %, ki so jemali placebo. Pri primerjavi razmerja bolnikov z neželenimi učinki s 100 tedni zdravljenja je bila stopnja za placebo višja od stopnje za zdravilo Melatonin Neurim (5,743 – placebo v primerjavi s 3,013 – zdravilo Melatonin Neurim). Najpogostejši neželeni učinki so bili glavobol, nazofaringitis, bolečine v hrbtu in artralgijska, ki so bili, po opredelitvi MedDRA, pogosti v obeh skupinah, v skupini, ki je prejela zdravilo Melatonin Neurim in v skupini, ki je prejela placebo.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

V kliničnih preskušanjih in spontanah poročilih iz obdobja trženja so poročali o naslednjih neželenih učinkih.

V kliničnih preskušanjih je skupno 9,5 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Melatonin Neurim, poročalo o neželenih učinkih, v primerjavi s 7,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V nadaljevanju so vključeni le neželeni učinki, ki so se med kliničnimi preskušnji pojavili v enaki ali večji pogostnosti pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo, glede na tiste, ki so prejeli placebo.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$); zelo redki ($<1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni				herpes zoster	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				levkopenija, trombocitopenija	
Bolezni imunskega sistema					preobčutljivostne reakcije
Presnovne in prehranske motnje				hipertrigliceridemija, hipokalcemija, hiponatriemija	
Psihiatrične motnje			razdražljivost, nervoza, nemirnost, nespečnost, nenavadne sanje, nočne more, anksioznost	nihanje v razpoloženju, nasilnost, razburjenost, jokanje, simptomi stresa, dezorientiranost, zgodnje jutranje zbujanje, povečan libido, depresivno razpoloženje, depresija	
Bolezni živčevja			migrena, glavobol, letargija, psihomotorična hiperaktivnost, vrtoglavica, zaspanost	sinkopa, težave s spominom, motnje pozornosti, zaspanost, sindrom nemirnih nog, šibek spanec, parestezija	
Očesne bolezni				zmanjšana ostrina vida, zamegljen vid, povečano izločanje solz	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta				pozicijski vertigo, vertigo	
Srčne bolezni				angina pectoris, palpitacije	
Žilne bolezni			hipertenzija	vročinski vali	

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni prebavil			bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, dispepsija, razjede v ustih, suha usta, navzea	gastro-ezofagealna refluksna bolezen, gastrointestinalne težave, mehurji ustne sluznice, razjede jezika, gastrointestinalne motnje, bruhanje, nenormalni črevesni zvoki, napenjanje, povečano izločanje sline, ustni zadah, nelagodje v trebuhu, želodčne motnje, gastritis	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			hiperbilirubinemija		
Bolezni kože in podkožja			dermatitis, nočno potenje, pruritus, izpuščaj, generalizirani pruritus, suha koža	ekcemi, eritem, dermatitis rok, psoriza, generalizirani osip, pruritični osip, motnje nohtov	angioedem, edem v ustih, edem jezika
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			bolečina v okončinah	artritis, mišični spazmi, bolečine v vratu, nočni krči	
Bolezni sečil			glikozurija, proteinurija	poliurija, hematurija, nokturija	
Motnje reprodukcije in dojk			menopavzni sindrom	priapizem, prostatitis	galaktoreja
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			astenija, bolečina v prsih	utrujenost, bolečina, žeja	
Preiskave			abnormalni testi delovanja jeter, povečanje telesne mase	povečanje jetrnega encima, nenormalni elektroliti v krvi, nenormalni laboratorijski testi	

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V obdobju trženja so poročali o nekaj primerih prevelikega odmerjanja. Najpogosteje navedeni neželeni učinek je bila somnolenca. Ta je bila v večini primerov blaga do zmerna. V kliničnih preskušanjih so zdravilo Melatonin Neurim dajali v 5 mg dnevni odmerkih 12 mesecev brez pomembne spremembe v naravi sporočenih neželenih učinkov.

V literaturi poročajo o dajanju dnevni odmerkov do 300 mg melatonina brez klinično pomembnih neželenih učinkov.

Pri prevelikem odmerku je treba pričakovati zaspanost. Očistek zdravilne učinkovine se pričakuje v 12 urah po zaužitju. Posebno zdravljenje ni potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, agonisti receptorjev melatonina, oznaka ATC: N05CH01

Melatonin je naraven hormon, ki ga proizvaja česarika in je po strukturi soroden serotoninu. Fiziološko se pojavi izločanje melatonina takoj, ko se začne temniti, in doseže vrhunec med 2-4 uro zjutraj, v drugi polovici noči pa se količina manjša. Melatonin povezujejo z nadzorom cirkadianega ritma in uvajanjem v cikel svetlobe in teme. Povezuje se tudi s hipnotičnimi učinki in povečano nagnjenostjo k spanju.

Mehanizem delovanja

Predvideva se, da aktivnost melatonina pri receptorjih MT1, MT2 in MT3 prispeva k lastnostim, ki spodbujajo spanje, saj ti receptorji (pretežno MT1 in MT2) sodelujejo pri uravnavanju cirkadianega ritma in uravnavanju spanja.

Smiselnost uporabe

Zaradi vloge melatonina pri uravnavanju spanja in cirkadianega ritma in s starostjo povezanim zmanjšanjem proizvodnje endogenega melatonina, lahko melatonin učinkovito izboljša kakovost spanja, še zlasti pri bolnikih s primarno nespečnostjo, starih več kot 55 let.

Klinična učinkovitost in varnost

V kliničnih preskušanjih, kjer so bolniki s primarno nespečnostjo 3 tedne vsak večer prejeli zdravilo Melatonin Neurim 2 mg, so se pokazale prednosti pri zdravljenih bolnikih v primerjavi s tistimi, ki so jemali placebo, pri latentnosti uspavanja (merjeno z objektivnimi in subjektivnimi sredstvi), subjektivni kakovosti spanja in funkcioniranjem čez dan (krepčilni spanec) brez vpliva na budnost čez dan.

V polisomnografični (PSG) študiji, ki je trajala 2 tedna (enojno slepa, s placebom), ki ji je sledilo 3-tedensko obdobje zdravljenja (dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija, zasnovana kot paralelna skupina) in 3-tedensko obdobje odtegnitve, je bila latentnost uspavanja krajša za 9 minut, v primerjavi s placebom. Sprememb v arhitekturi spanja in učinkov na trajanje spanja REM pri jemanju zdravila Melatonin Neurim niso opazili. Pri jemanju zdravila Melatonin Neurim 2 mg niso opazili sprememb funkcioniranja v vsakodnevem življenju.

V ambulantni študiji primerjave s placebom, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani, z dvotedenskim uvajalnim obdobjem, s 3-tedenskim trajanjem in dvotedenskim obdobjem odtegnitve, je bil odstotek bolnikov, ki so pokazali klinično pomembno izboljšanje tako v kakovosti spanja kot jutranji budnosti 47 % v skupini, ki je jemala zdravilo Melatonin Neurim, v primerjavi s 27 % v skupini, ki je jemala placebo. Poleg tega se je kakovost spanja in jutranje budnosti v skupini z zdravilom Melatonin Neurim pomembno izboljšala v primerjavi s tisto s placebom. Spremenljivke

spanja so se postopoma vrstile k izhodišču brez povratnega učinka (rebound), povečanih neželenih učinkov in brez povečanih odtegnitvenih simptomov.

V drugi ambulantni študiji z dvotedenskim uvajalnim obdobjem s placebom, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani s 3-tedenskim trajanjem paralelni skupini je bila stopnja bolnikov, ki so kazali klinično pomembno izboljšanje v kakovosti spanja in budnosti zjutraj 26% v skupini z zdravilom Melatonin Neurim v primerjavi s 15% v skupini s placebom. Bolniki, ki so jim zmanjšali odmerek zdravila Melatonin Neurim, so poročali o latentnosti uspavanja 24,3 minute v primerjavi z 12,9 minutami s placebom. Poleg tega poročila bolnikov kažejo na pomembno izboljšavo kakovosti spanja in jutranje budnosti v skupini z zdravilom Melatonin Neurim v primerjavi s tisto s placebom. V skupini, ki je jemala zdravilo Melatonin Neurim 2 mg se je kakovost življenja pomembno izboljšala v primerjavi s tisto, ki je jemala placebo.

V dodatnem randomiziranem kliničnem preskušanju ($n = 600$) so primerjali učinke zdravila Melatonin Neurim in placeba v obdobju do šest mesecev. Bolniki so bili pri 3 tednih ponovno randomizirani. Študija je pokazala izboljšanje latence spanja, kakovosti spanja in jutranje budnosti brez odtegnitvenih simptomov in povratne nespečnosti. Študija je pokazala, da se koristi, opažene po 3 tednih, ohranijo do 3 mesece, vendar pa ni prestala niza primarnih analiz pri 6 mesecih. Pri 3 mesecih so v skupini, zdravljeni z zdravilom Melatonin Neurim opazili dodatnih približno 10 % oseb, ki se je odzivalo.

Pediatrična populacija

Pediatrična študija ($n = 125$) z odmerki 2 mg, 5 mg ali 10 mg melatonina s podaljšanim sproščanjem v večkratni količini 1-mg mini tablet (starosti primerna farmacevtska oblika), z dvotedenskim uvajanjem placeba v izhodiščnem obdobju in z randomiziranim, dvojno slepim, s placebom nadzorovanim, 13-tedenskim obdobjem zdravljenja z vzporedno skupino, je po 13 tednih dvojno slepega zdravljenja pokazala izboljšanje skupnega časa spanja (TST, total sleep time). Udeleženci z aktivnim zdravljenjem so spali več (508 minut) v primerjavi s placebom (488 minut).

Pri aktivnem zdravljenju so po 13 tednih dvojno slepega zdravljenja opazili tudi zmanjšanje latence spanja (61 minut) v primerjavi s placebom (77 minut), brez zgodnejšega časa prebujanja.

Tudi upad udeležencev je bil v skupini zdravljenja z učinkovino manjši (9 bolnikov; 15,0 %) v primerjavi s skupino s placebom (21 bolnikov; 32,3 %). O neželenih učinkih zaradi zdravljenja je poročalo 85 % bolnikov v aktivni skupini in 77 % v skupini s placebom. Motnje živčnega sistema so bile pogostejše v skupini z učinkovino, in sicer pri 42 % bolnikov, v primerjavi s 23 % v skupini s placebom, predvsem zaradi zaspanosti in glavobola, ki sta bila bolj pogosta v skupini z učinkovino.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absorpcija peroralno zaužitega melatonina pri odraslih je popolna in se lahko zmanjša za do 50 % pri starejših. Kinetika melatonina je linearna v razponu med 2-8 mg.

Biološka uporabnost je približno 15 %. Učinek prvega prehoda je pomemben z oceno presnove prvega prehoda 85 %. T_{max} se pojavi po 3 urah na poln želodec. Hrana vpliva na stopnjo absorpcije melatonina in C_{max} po peroralnem jemanju zdravila Melatonin Neurim 2 mg. Prisotnost hrane upočasni absorpcijo melatonina, kar povzroči kasnejši ($T_{max} = 3,0$ h v primerjavi s $T_{max} = 0,75$ h) in nižji vrh plazemske koncentracije v stanju na poln želodec ($C_{max} = 1020$ pg/ml v primerjavi s $C_{max} = 1176$ pg/ml).

Porazdelitev

In vitro vezava melatonina na proteine plazme je približno 60 %. Zdravilo Melatonin Neurim se veže pretežno na albumin, alfa₁ kisli glikoprotein in lipoprotein visoke gostote.

Biotransformacija

Eksperimentalni podatki nakazujejo, da pri presnovi melatonina sodelujejo izoenzimi CYP1A1, CYP1A2 in morebiti CYP2C19 sistema citokroma P450. Najpomembnejši metabolit je 6-sulfatoksi-

melatonin (6-S-MT), ki ni aktiven. Biotransformacija poteka v jetrih. Izločanje metabolita je zaključeno v 12 urah po zaužitju.

Izločanje

Končna razpolovna doba ($t_{1/2}$) je 3,5-4 ure. Izločanje poteka z izločanjem metabolitov skozi ledvice, 89 % kot sulfatni in glukoronidni konjugati 6-hidroksimelatonina in 2 % se izloča kot melatonin (nespremenjena zdravilna učinkovina).

Spol

Pri ženskah je povečanje C_{max} 3-4-kratno v primerjavi z moškimi. Opazili so tudi petkratno spremenljivost C_{max} med različnimi predstavniki istega spola.

Vendar pa farmakodinamičnih razlik med moškimi in ženskami kljub različnih ravneh v krvi niso zaznali.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Znano je, da z leti presnova melatonina upada. Med različnimi razponi odmerkov poročajo o višjih ravneh AUC and C_{max} pri starejših bolnikih v primerjavi z mlajšimi, kar kaže na nižjo presnovo melatonina pri starejših: ravni C_{max} okoli 500 pg/ml pri odraslih (18-45) v primerjavi z 1200 pg/ml pri starejših (55-69); ravni AUC okoli 3.000 pg*h/ml pri odraslih, v primerjavi s 5.000 pg*h/ml pri starejših.

Okvara ledvic

Podatki družbe kažejo, da se melatonin ne akumulira s ponavljajočimi odmerki. Ta ugotovitev je združljiva s kratko razpolovno dobo melatonina pri ljudeh.

Ravni, izmerjene v krvi bolnikov ob 23:00 (2 uri po zaužitju) po 1 in 3 tednih vsakodnevnega jemanja so bile $411,4 \pm 56,5$ oziroma $432,00 \pm 83,2$ pg/ml in so bile podobne tistim, ki so jih izmerili pri zdravih prostovoljcih po enojnem odmerku zdravila Melatonin Neurim 2 mg.

Okvara jeter

Presnova melatonina poteka pretežno v jetrih, zato so posledica okvare jeter višje ravni endogenega melatonina.

Ravni melatonina v plazmi pri bolnikih s cirozo so bile v svetlih urah dneva znatno povečane. V primerjavi s kontrolnimi skupinami je bil skupni izloček 6-sulfatoksimeletonin pri teh bolnikih znatno manjši.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Študija kancerogenosti pri podganah ni pokazala nikakršnih učinkov, ki bi lahko bili pomembni pri ljudeh.

Pri reproduktivni toksičnosti preoralno dajanje melatonina brejim samicam miši, podgan in kuncev ni pokazalo neželenih učinkov na mladiče, merjeno glede na zarodkovo sposobnost preživetja, okvar okostja in drobovja, razmerja med spoloma, porodne teže in naknadnega fizičnega, funkcionalnega in spolnega razvoja. Rahel učinek na rast in sposobnost preživetja po rojstvu se je pokazal pri podganah samo pri zelo visokih odmerkih, ki ustrezajo približno 2000 mg/dni pri ljudeh.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

amonijev metakrilat, kopolimer (vrsta B)
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
laktoza monohidrat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
smukec
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete so pakirane v neprozorne pretisne omote PVC/PVDC s hrbtno stranjo iz aluminija. Pakiranje vsebuje en pretisni omot z 7, 20 ali 21 tabletami ali dva dvojna traka, ki vsebujeta po 15 tablet (30 tablet). Pretisni omoti so pakirani v kartonaste škatle.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: {DD. mesec LLLL}

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{DD. mesec LLLL}

Podrobne informacije o tem zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serije

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Melatonin Neurim 2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem melatonin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 2 mg melatonina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Tablete s podaljšanim sproščanjem
7 tablet
20 tablet
21 tablet
30 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za peroralno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25°C. Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Melatonin Neurim 2 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Melatonin Neurim 2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
melatonin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Melatonin Neurim 2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem melatonin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Melatonin Neurim in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Melatonin Neurim
3. Kako jemati zdravilo Melatonin Neurim
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Melatonin Neurim
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Melatonin Neurim in za kaj ga uporabljamo

Zdravilna učinkovina zdravila Melatonin Neurim, melatonin, sodi v skupino naravnih hormonov, ki jih izloča telo.

Zdravilo Melatonin Neurim se uporablja samostojno za kratkotrajno zdravljenje primarne nespečnosti (težave zaspati ali ohraniti spanec, šibek spanec) pri bolnikih, starih 55 let ali starejših. »Primarna« pomeni, da vzrok za nespečnost, vključno s karšnim koli medicinskim, duševnim ali okoljskim razlogom, ni pojasnjen.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Melatonin Neurim

Ne jemljite zdravila Melatonin Neurim

- če ste alergični na melatonin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Melatonin Neurim se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom,

- če imate težave z jetri ali ledvicami. Študij o uporabi zdravila Melatonin Neurim pri ljudeh z boleznimi jeter ali ledvic niso izvedli; pred začetkom jemanja zdravila Melatonin Neurim se zato posvetujte z zdravnikom, saj uporaba ni priporočljiva.
- če vam je vaš zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev.
- če so vam povedali, da imate avtoimunsko bolezen (kjer telo »napada« njegov lastni imunski sistem). Študij o uporabi zdravila Melatonin Neurim pri ljudeh z avtoimunskimi boleznimi niso izvedli; pred začetkom jemanja zdravila Melatonin Neurim se zato posvetujte z zdravnikom, saj uporaba ni priporočljiva.
- Zdravilo Melatonin Neurim lahko povzroča zaspanost; če postanete zaspani, morate biti previdni, saj lahko to vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil.

- kajenje lahko zmanjša učinkovitost zdravila Melatonin Neurim, ker sestavine tobačnega dima lahko povečajo razgradnjo melatonina v jetrih.

Otroci in mladostniki

Ne dajajte tega zdravila otrokom do 18 leta starosti, ker preskusov niso izvedli in učinki niso znani. Pri otrocih, starih od 2 do 18 let, je morda primernejša uporaba drugega zdravila, ki vsebuje melatonin – posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

Druga zdravila in zdravilo Melatonin Neurim

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Med ta zdravila spadajo:

- fluvoksamin (uporablja se za zdravljenje depresije in obsesivne kompulzivne motnje), psoraleni (za zdravljenje kožnih bolezni, npr. luskavice), cimetidin (za zdravljenje želodčnih težav, kot so razjede), kinoloni in rifampicin (za zdravljenje bakterijskih okužb), estrogeni (v kontracepcijskih sredstvih in nadomestnem hormonskem zdravljenju) ter karbamazepini (za zdravljenje epilepsije).
- adrenergični agonisti/antagonisti (kot so nekatere vrste zdravil za obvladovanje krvnega tlaka, ki delujejo tako, da ožijo krvne žile, nazalni dekongestivi, zdravila za zniževanje krvnega tlaka), opioidni agonisti/antagonisti (kot so zdravila za zdravljenje odvisnosti od mamil), zaviralci sinteze prostaglandina (kot so nesteroidna protivnetna zdravila), antidepresivi, triptofan in alkohol.
- benzodiazepini in nebenzodiazepinski hipnotiki (zdravila za uspavanje, kot so zaleplon, zopidem in zopiklon).
- tioridazin (za zdravljenje shizofrenije) in imipramin (za zdravljenje depresije).

Zdravilo Melatonin Neurim skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

Zdravilo Melatonin Neurim vzemite po tem, ko ste zaužili hrano. Pred, med ali po jemanju zdravila Melatonin Neurim ne pijte alkohola, ker ta zmanjšuje učinkovitost zdravila Melatonin Neurim.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Melatonin Neurim, če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Melatonin Neurim lahko povzroči zaspanost. Ne vozite in ne upravljajte s stroji, če čutite vpliv zdravila. Če je zaspanost trajna, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Melatonin Neurim vsebuje laktozo monohidrat

Zdravilo Melatonin Neurim vsebuje laktozo monohidrat. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Melatonin Neurim

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena tableta zdravila Melatonin Neurim (2 mg) dnevno, zaužita peroralno, po obroku, 1-2 uri pred spanjem. S tem odmerkom se lahko nadaljuje do trinajst tednov.

Pogoltnite celo tableto. Tablet Melatonin Neurim ne drobite in ne režite na pol.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Melatonin Neurim, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč zdravila, se čim prej posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Zaradi dnevnega odmerka, večjega od priporočenega, boste morda zaspani.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Melatonin Neurim

Če ste pozabili vzeti tableto, jo vzemite takoj, ko se spomnite, preden greste spat, ali pa počakajte do naslednjega odmerka, nato pa nadaljujte kot običajno.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati Melatonin Neurim

V zvezi s prekinitvijo ali predčasnim prenehanjem jemanja tega zdravila ni znanih škodljivih učinkov. Ni znano, da bi uporaba zdravila Melatonin Neurim povzročala kakršne koli odtegnitvene učinke po končanju zdravljenja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, prenehajte jemati to zdravilo in se **takoj** posvetujte z zdravnikom:

Občasni: (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- Bolečine v prsih

Redki: (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- izguba zavesti in omedlevica
- huda bolečina v prsih zaradi angine pektoris
- razbijanje srca
- depresija
- slabši vid
- zamegljen vid
- motena orientacija
- vertigo (občutek omotice ali vrtoglavice)
- prisotnost rdečih krvničk v urinu
- zmanjšano število levkocitov v krvi
- zmanjšano število trombocitov, kar povečuje tveganje za pojav krvavitev ali modric
- luskavica

Če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov, ki niso resni, se posvetujte z zdravnikom in/ali poiščite zdravniški nasvet:

Občasni: (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

Razdražljivost, živčnost, nemirnost, nespečnost, nenavadne sanje, nočne more, anksioznost, migrena, glavobol, letargija (utrujenost, pomanjkanje energije), nemirnost, povezana s povečano aktivnostjo, omotičnost, utrujenost, visok krvni tlak, bolečine v zgornjem delu trebuha, prebavne motnje, razjede v ustih, suha usta, navzea (siljenje na bruhanje), spremembe v sestavi krvi, ki povzročajo rumenost kože ali oči, vnetje kože, nočno potenje, srbečica, osip, suha koža, bolečina v okončinah, menopavzni simptomi, občutek šibkosti, izločanje glukoze v urinu, preveč beljakovin v urinu, nenormalno delovanje jeter in povečana telesna masa.

Redki: (lahko se pojavijo največ kot 1 od 1000 bolnikov)

Herpes Zoster (pasasti izpuščaj), visoka raven maščobnih molekul v krvi, nizke ravni serumskega kalcija v krvi, nizke ravni natrija v krvi, nihanja v razpoloženju, nasilnost, nemir, jokanje, simptomi

stresa, zgodnje jutranje zbujanje, povečan libido (povečana spolna sla), depresivno razpoloženje, težave s spominom, motnje pozornosti, zaspanost, sindrom nemirnih nog, šibek spanec, zbadanje in mravljinčenje, povečano solzenje (solzne oči), omotica pri stanju ali sedenju, vročinski vali, refluks kisline, želodčne motnje, mehurji v ustih, razjede jezika, razdražen želodec, bruhanje, nenormalni črevesni zvoki, vetrovi, povečano izločanje sline, neprijeten ustni zadah, nelagodje v trebuhu, želodčne motnje, vnetje trebušne stene, ekcem, kožni osip, dermatitis rok, srbenje, motnje nohtov, artritis, mišični spazmi, bolečine v vratu, nočni krči, podaljšanje erekcije, ki je lahko boleče, vnetje prostate, utrujenost, bolečina, žeja, izločanje velikih količin urina, uriniranje ponoči, povečani jetrni encimi, nenormalni elektroliti v krvi in nenormalni laboratorijski testi.

Neznana pogostnost: (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Preobčutljivostne reakcije, oteklost ust ali jezika, oteklost kože in nenormalno izločanje mleka.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Melatonin Neurim

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli (EXP). Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25°C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Melatonin Neurim

- Zdravilna učinkovina je melatonin. Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 2 mg melatonina.
- Druge sestavine (pomožne snovi) so kopolimer amonijevega metakrilata (vrsta B), kalcijev hidrogenfosfat dihidrat, laktoza monohidrat, silicijev dioksid (brezvodni koloidni), smuček in magnezijev stearat.

Izgled zdravila Melatonin Neurim in vsebina pakiranja

Melatonin Neurim 2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem so bele do umazano bele okrogle tablete bikonveksne oblike. Ena škatla vsebuje pretisni omot z 7, 20 ali 21 tabletami ali škatlo z dvema dvojnima trakovima, ki vsebujeta po 15 tablet (30 tablet na pakiranje). Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Izdelovalec:

Odgovoren za sproščanje serije v EGP:

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne (MM/LLLL)

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.