

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Melatonin Neurim 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 2 mg melatoniini.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 80 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

Valged kuni kollakasvalged ümmargused kaksikkumerad tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Melatonin Neurim on näidustatud lühiajaliseks monoteerapiaks üle 55-aastastel patsientidel primaarse insomni korral, mida iseloomustab une halb kvaliteet.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on 2 mg üks kord ööpäevas 1...2 tundi enne magamaminekut ja pärast sööki. Sellise annusega võib jätkata kuni kolmteist nädalat.

Lapsed

Melatonin Neurimi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud.

Selles patsiendirühmas võivad manustamiseks paremini sobida teised ravimvormid / tugevused.

Praegu olemasolevaid andmeid on kirjeldatud lõigus 5.1.

Neerukahjustus

Ühegi neerukahjustuse staadiumi mõju melatoniini farmakokineetikale ei ole uuritud. Sellistele patsientidele tuleb melatoniini manustada ettevaatusega.

Maksakahjustus

Melatonin Neurimi kasutuse kohta maksakahjustusega patsientidel andmed puuduvad. Avaldatud andmete kohaselt on maksakahjustusega patsientidel melatoniini kliirensi vähenemise tõttu endogeense melatoniini tase päeval ajal suurenenud. Sellest tulenevalt ei ole soovitatav kasutada Melatonin Neurimi maksakahjustusega patsientidel.

Manustamisviis

Suukaudne. Tabletid tuleb tervelt alla neelata, et säilitada nende toimeainet prolongeeritult vabastamise võime. Neelamise hõlbustamiseks purustada ega katki närida ei ole lubatud.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Melatonin Neurim võib põhjustada uimasust. Seetõttu tuleb ravimit kasutada ettevaatusega olukordades, kus uimasus võib kujutada endast ohutusrisiki.

Puuduvad kliinilised andmed Melatonin Neurimi kasutuse kohta autoimmuunsete haigustega isikutel. Seetõttu ei ole soovitatav kasutada Melatonin Neurimi autoimmuunhaigustega patsientidel.

Melatonin Neurim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Farmakokineetilised koostoimed

- Terapeutilisest suuremate kontsentratsioonide puhul on melatoniinil *in vitro* täheldatud CYP3A indutseerivat toimet. Nende tulemuste kliiniline tähtsus ei ole selge. Induktsioon võib põhjustada samaaegselt manustatavate ravimite plasmakontsentratsioonide langust.
- Supraterapeutiliste kontsentratsioonide puhul ei indutseeri melatoniin *in vitro* CYP1A ensüüme. Seetõttu ei ole melatoniini ja teiste ainete koostoimed seoses melatoniini mõjuga CYP1A ensüümidesse tõenäoliselt olulised.
- Melatoniini metabolism toimub peamiselt CYP1A ensüümide vahendusel. Seetõttu on võimalikud melatoniini ja teiste ainete koostoimed, kui teised ained mõjutavad CYP1A ensüüme.
- Ettevaatlik tuleb olla fluvoksamiini saavate patsientide puhul, sest see suurendab melatoniini kontsentratsiooni (suurendab AUC 17 korda ja seerumi C_{max} 12 korda), inhibeerides selle metabolismi tsütokroom P450 (CYP) isoensüümide CYP1A2 ja CYP2C19 kaudu. Sellist kombinatsiooni tuleb vältida.
- Patsientide puhul, kes saavad 5- või 8-metoksüpsoraleeni (5- ja 8-MOP), tuleb olla ettevaatlik, sest see suurendab melatoniini kontsentratsiooni, inhibeerides selle metabolismi.
- Patsientide puhul, kes saavad CYP2D inhibiitorit tsimetidiini, tuleb olla ettevaatlik, sest see suurendab melatoniini sisaldust vereplasmas, inhibeerides selle metabolismi.
- Sigarettide suitsetamine võib vähendada melatoniini kontsentratsiooni seoses CYP1A2 inhibeerimisega.
- Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kes saavad östrogeeni (st kontratseptiive või hormoonasendusravi), mis suurendab melatoniini kontsentratsiooni, inhibeerides selle metabolismi CYP1A1 ja CYP1A2 kaudu.
- CYP1A2 inhibiitorid, nagu näiteks kinoloonid, võivad põhjustada melatoniini kontsentratsiooni suurenemist.
- CYP1A2 indutseerijad, nagu näiteks karbamasepiin ja rifampitsiin võivad põhjustada melatoniini plasmakontsentratsiooni vähenemist.
- Kirjanduses on palju andmeid adrenergiliste agonistide/antagonistide, opiaatide agonistide/antagonistide, antidepressantide, prostaglandiinide inhibiitorite, bensodiasepiinide, trüptofaani ja alkoholi mõju kohta endogeense melatoniini sekretsioonile. Ei ole uuritud, kas nimetatud ained mõjutavad Melatonin Neurimi farmakodünaamikat või -kineetikat või vastupidi.

Farmakodünaamilised koostoimed

- Alkoholi ei tohiks koos Melatonin Neurimiga võtta, sest see vähendab Melatonin Neurimi mõju unele.
- Melatonin Neurim võib tugevdada bensodiasepiinide ja mitte-bensodiasepiinsete uinutite, nagu zaleplooni, zolpideemi ja zopiklooni sedatiivseid omadusi. Ühes kliinilises uuringus täheldati üks tund pärast Melatonin Neurimi ja zolpideemi samaaegset manustamist selget mööduva iseloomuga farmakodünaamilist koostoimet. Samaaegse manustamise tagajärjel täheldati võrreldes ainult zolpideemi manustamisega tugevamaid tähelepanu-, mälu- ja koordinatsioonihäireid.
- Uuringutes on Melatonin Neurimi manustatud koos kesknärvisüsteemi mõjutavate ainete, tioridasiini ja imipramiini. Ühelgi juhul ei täheldatud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid. Siiski andis Melatonin Neurim koos imipramiini manustades trankviliseeriva toime tugevnemist ja raskusi ülesannete täitmisel võrreldes ainult imipramiini manustamisega, ning koos tioridasiiniga manustades rohkem uimasustunnet võrreldes ainult tioridasiini manustamisega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Melatonini kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Kliiniliste andmete puudumise tõttu ei ole soovitatav ravimit kasutada raseduse ajal ja naistel, kes planeerivad rasedust.

Imetamine

Endogeenset melatonini on leitud inimese rinnapiimast, seega eksogeenne melatonin eritub tõenäoliselt rinnapiimaga. Näriliste, lammaste, veiste ja primaatidega tehtud loomkatsete andmetel kandub melatonin läbi platsenta lootenäpi või antakse edasi emapiimaga. Seetõttu ei ole soovitatav melatonini tarvitamise ajal last rinnaga toita.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Melatonin Neurimil on mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Melatonin Neurim võib põhjustada uimasust, seetõttu tuleb ravimit kasutada ettevaatusega olukordades, kus uimasus võib kujutada endast ohutusrisi.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes (milles Melatonin Neurimi manustati kokku 1931 patsiendile ja platseebot said 1642 patsienti), registreeriti Melatonin Neurimi saanud patsientidest 48,8%-l kõrvalnähtusid, samas kui platseebot saanutel registreeriti neid 37,8%-l. Kui võrreldi kõrvalnähtudega patsientide osakaalusid 100 patsiendiaasta kohta, siis saadi platseeboga suuremad tulemused kui Melatonin Neurimiga (5,743 platseeboga vs 3,013 Melatonin Neurimiga). Kõige sagedamini registreeritud kõrvalnähtudeks olid nii Melatonin Neurimi kui platseebot saanutel peavalu, nasofarüingiit, seljavalu ja artralgia, mis olid MedDRA definitsiooni järgi sagedad.

Kõrvaltoimete tabel

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetes spontaansetes teadetes täheldati järgmisi kõrvalnähtusid. Kliinilistes uuringutes Melatonin Neurimi saanud patsientidest kokku 9,5%-l registreeriti kõrvalnähtusid võrreldes 7,4%-ga platseebot saanud patsientide seas. Allpool on esitatud ainult need kõrvalnähud, mida täheldati patsientidel kliinilistes uuringutes sama sagedasti või sagedamini kui platseeboga.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid				<i>Herpes zoster</i>	
Vere ja lümfisüsteemi häired				Leukopeenia, trombotsütopeenia	
Immuunsüsteemi häired					Ülitundlikkusreaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired				Hüpertriglütserideemia, hüpokaltseemia, hüponatreemia	
Psühhiaatrilised häired			Ärrituvus, närvilisus, rahutus, unetus, ebanormaalsed unenäod, õudusunenäod, ärevus	Meeleolumuutused, agressioon, agitatsioon, nutmine, stressisümptomid, desorientatsioon, varahommikune ärkamine, suurenenud libiido, depressiivne meeleolu, depressioon	
Närvisüsteemi häired			Migreen, peavalu, letargia, psühhomotoorne hüperaktiivsus, pearinglus, uimasus	Sünkoop, mäluhäired, tähelepanuhäired, unelev seisund, rahutute jalgade sündroom, halb une kvaliteet, paresteesia	
Silma kahjustused				Vähenenud nägemisteravus, hägustunud nägemine, suurenenud pisaravool	
Kõrva ja labürindi kahjustused				Asendivertiigo, vertiigo	
Südame häired				Stenokardia, südamepekslemine	
Vaskulaarsed häired			Hüpertensioon	Kuumahood	

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Seedetrakti häired			Kõhuvalu, valu ülakõhus, düspepsia, suuhaavandid, suukuivus, iiveldus	Gastroösofageaalne reflukshaigus, seedetrakti häired, suu limaskesta villid, keelehaavandid, seedetrakti ärritusnähud, oksendamine, ebanormaalsed soole helid, kõhugaasid, ülemäärane süljeeritus, halb hingeõhk, ebamugavustunne kõhus, maohäire, gastriit	
Maksa ja sapiteede häired			Hüperbilirubineemia		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Dermatiit, öine higistamine, kihelus, lööve, generaliseerunud kihelus, nahakuivus	Ekseem, erüteem, käe dermatiit, psoriaas, generaliseerunud lööve, sügelev lööve, küünekahjustused	Angioödeem, suuturse, keeleturse
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			Jäsemevalu	Artriit, lihasspasmid, kaelavalu, öised krambid	
Neerude ja kuseteede häired			Glükosuuria, proteiinuuria	Polüuuria, hematuuria, noktuuria	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Menopausisümptomid	Priapism, prostatiit	Galaktorröa
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			Asteenia, valu rindkeres	Väsimus, valu, janu	
Uuringud			Maksafunktsiooni analüüside kõrvalekalded, kehakaalu tõus	Maksa ensüümide aktiivsuse suurenemine, kõrvalekalded vere elektrolüütide tasemetes, ebanormaalsed laboratoorsed näitajad	

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Turuletulekujärgselt on teatatud mitmest üleannustamise juhtumist. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime oli unisus. Enamik oli kerge kuni mõõduka raskusastmega. Kliinilistes uuringutes on Melatonin Neurimi manustatud 5 mg ööpäevaste annustena 12 kuu jooksul ilma oluliste muutusteta registreeritud kõrvalnähtude olemuses.

Kirjanduses on andmeid kuni 300 mg suuruse ööpäevaste annuste manustamise kohta ilma olulisi kõrvaltoimeid põhjustamata.

Üleannustamise korral on ootuspärane uimasuse teke. Toimeaine kliirens jääb 12 tunni piiresse pärast sissevõtmist. Erimeetmeid ei ole vaja rakendada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühholeptikumid, melatoniinireseptorite agonistid,
ATC-kood: N05CH01

Melatoniin on kehaomane hormoon, mida toodetakse ajuripatsis ja mis on struktuurilt sarnane serotoniinile. Füsioloogiliselt suureneb melatoniini produktsioon kiiresti pärast pimeduse saabumist, maksimum saavutatakse kella 2...4 vahel hommikul ja produktsioon lõpeb öö teisel poolel. Melatoniin on seotud ööpäevase rütmi kontrolliga ning pimedaga ja valge aja vaheldumisega kohanemisel. See on seotud ka hüpnootilise toime ja suurenenud unevajadusega.

Toimemehhanism

Melatoniini toime MT1, MT2 ja MT3 retseptoritesse arvatakse olevat seotud selle und soodustava toimega, sest nimetatud retseptorid (peamiselt MT1 ja MT2) on seotud ööpäevase rütmi ja une regulatsiooniga.

Põhjendus kasutuseks

Seoses melatoniini rolliga une ja ööpäevase rütmi regulatsioonis ja seoses endogeense melatoniini produktsiooni vähenemisega vanuse kasvades võib melatoniin aidata efektiivselt parandada une kvaliteeti, eriti üle 55-aastastel primaarse insomniaga patsientidel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilistes uuringutes, milles osalenud primaarse insomniaga patsiendid said 3 nädala jooksul igal ööl 2 mg Melatonin Neurimi, saadi ravi saanud patsientide rühmas võrreldes platseeborühmaga paremaid tulemusi uinumiseks kulunud aja osas (mõõdetuna objektiivsete ja subjektiivsete meetoditega) ning une subjektiivse kvaliteedi ja päevase funktsioneerimise osas (taastav uni) ilma päevase erksuse häireteta.

Polüsomnograafilises (PSG) uuringus, mis koosnes 2-nädalasest sissejuhatavast faasist (ühepoolse pimemenetlusega manustatav platseebo), millele järgnesid 3 nädalat kestev raviperiood (topeltpime platseebokontrolliga paralleelsete rühmadega disain) ja 3 nädalat kestev ravi lõpetamise periood, lühenes uinumisele kulunud aeg 9 minutit võrreldes platseeboga. Melatonin Neurim ei avaldanud mõju une arhitektuurile ega REM-unele. 2 mg Melatonin Neurimiga ei ilmnunud muutusi päevases funktsioneerimises.

Ambulatoorses uuringus, mis koosnes 2-nädalasest sissejuhatavast platseeboperioodist, 3-nädalasest randomiseeritud topeltpimedast platseebokontrolliga paralleelsete ravirühmadega raviperioodist ja 2-nädalasest võõrutusperioidist, paranes une kvaliteet ja hommikune virgeolek Melatonin Neurimi saanute hulgas 47% patsientidest ja platseebot saanute seas 27% patsientidest. Peale selle paranesid une kvaliteet ja hommikune virgeolek Melatonin Neurimi saanutel oluliselt võrreldes platseeboga. Unenäitajad taastusid algtasemele ilma tagasilöögiefektita, kõrvalnähtude sagenemiseta ja võõrutusnähtude sagenemiseta.

Teises ambulatoorses uuringus, mis koosnes 2-nädalasest sissejuhatavast platseeboperioidist ja topeltpimedast platseebokontrolliga paralleelsete rühmadega 3-nädalasest raviperioidist, paranes une kvaliteet ja hommikune virgeolek 26% patsientidest Melatonin Neurimi rühmas ja 15% patsientidest platseeborühmas. Melatonin Neurimlühendas uinumisele kulunud aega 24,3 minuti võrra võrreldes 12,9 minutiga platseeborühmas. Peale selle paranesid Melatonin Neurimi saanud patsientide hinnangud une kvaliteedile, ärkamiste arvule ja hommikusele virgeolekule oluliselt võrreldes platseebot saanutega. Elukvaliteet paranes oluliselt 2 mg Melatonin Neurimi saanute hulgas võrreldes platseeboga.

Täiendavas randomiseeritud kliinilises uuringus (n=600) võrreldi Melatonin Neurimi ja platseebo toimet kuni kuue kuu jooksul. Patsiendid randomiseeriti ümber 3 nädala järel. Uuring näitas une latentsuse, une kvaliteedi ja hommikuse erksuse paranemist ilma võõrutusnähtude ja unetuse tagasilöögit. Uuring näitas, et pärast 3 nädalat ilmnenu paranemine kestis kuni 3 kuu jooksul, kuid ei jõudnud esmase analüüsini 6 kuu möödudes. 3 kuu möödudes ilmnis Melatonin Neurimi saanud grupis 10% rohkem ravivastuseid.

Lapsed

Laste uuring (n=125), milles manustati 2, 5 või 10 mg prolongeeritult vabanevat melatoniini mitme 1 mg minitablietina (vanusespetsiifiline ravimvorm), koosnes 2-nädalasest sissejuhatavast platseeboperioidist ning randomiseeritud topeltpimedast platseebokontrolliga paralleelsete ravirühmadega 13 nädalat kestnud raviperioidist, andis paranemise koguuneajas (*total sleep time*, TST) pärast 13 nädalat kestnud topeltpimedat ravi perioodi. Uuringus osalejad magasid paremini aktiivravi (508 minutit) korral võrreldes platseeboga (488 minutit).

Uuring näitas une latentsuse paranemist aktiivravi (61 minutit) korral võrreldes platseeboga (77 minutit) pärast 13-nädalast topeltpimedat ravi, sealjuures põhjustamata varasemat ärkamist.

Aktiivravi rühmas oli vähem väljalangejaid (9 patsienti, 15,0%) võrreldes platseeborühmaga (21 patsienti, 32,3%). Ravi poolt põhjustatud kõrvalnähtudest teavitati 85%-l patsientidest aktiivravi rühmas ja 77%-l platseeborühmas. Närvisüsteemi häireid esines sagedamini aktiivravi rühmas võrreldes platseeborühmaga (vastavalt 42% ja 23%), aktiivravi rühmas esines sagedamini unisust ja peavalu.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suu kaudu manustatud melatoniin imendub täiskasvanutel täielikult ja eakatel võib imendumine väheneda kuni 50%. Melatoniini kineetika on lineaarne annuste vahemikus 2...8 mg.

Biosaadavus on ligikaudu 15%. Oluline roll on esmase maksapassaaži toimel, hinnanguline esmase passaaži metabolism on 85%. T_{max} saavutatakse täis kõhu korral 3 tunniga. 2 mg Melatonin Neurimi suukaudse manustamise järgselt mõjutab toit melatoniini imendumise kiirust ja C_{max} -i. Toit aeglustas melatoniini imendumist, mille tagajärjel oli söömisejärgne melatoniini maksimaalne plasmakontsentratsioon madalam ($C_{max}=1020$ versus $C_{max}=1176$ pg/ml) ja saavutati hiljem ($T_{max}=3,0$ h versus $T_{max}=0,75$ h).

Jaotumine

In vitro on melatoniini valkudega seondumise võime 60%. Melatonin Neurim seondub peamiselt albumiiniga, alfa1 happelise glükoproteiiniga ja suure tihedusega lipoproteiiniga.

Biotransformatsioon

Eksperimentaalsete andmete alusel võib oletada, et melatoniini metabolismiga on seotud tsütokroom P450 isoensüümid CYP1A1, CYP1A2 ja võimalik, et ka CYP2C19. Peamine metaboliit on inaktiivne 6-sulfatoksümelatoniin (6-S-MT). Biotransformatsioon toimub maksas. Metaboliidi eritumine lõpeb 12 tunni jooksul pärast sissevõtmist.

Eritumine

Terminaalne poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on 3,5...4 tundi. Eliminatsioon toimub metaboliitide eritumisenä neerude kaudu, 89% eritatakse 6-hüdroksümelatoniini sulfaat- ja glükuroniidkonjugaatidena ning 2% melatoniinina (toimeaine muutumatul kujul).

Sugu

Naistel on täheldatud 3...4 korda suuremat C_{max} kui meestel. Täheldatud on ka viiekordset erinevust C_{max} osas samast soost isikute hulgas.

Vaatamata erinevustele plasmakontsentratsioonides, ei leitud farmakodünaamilisi erinevusi naiste ja meeste vahel.

Patsientide eripopulatsioonid

Eakad patsiendid

Teadaolevalt aeglustub melatoniini metabolism koos vanusega. Erinevate annuste suurustega on vanematel patsientidel võrreldes nooremate patsientidega täheldatud kõrgemaid AUC ja C_{max} väärtusi, mis viitab aeglasemale melatoniini metabolismile vanematel inimestel. C_{max} oli ligikaudu 500 pg/ml täiskasvanutel (18...45) versus 1200 pg/ml eakatel patsientidel (55...69); AUC oli ligikaudu 3000 pg*h/mL täiskasvanutel versus 5000 pg*h/mL eakatel patsientidel.

Neerukahjustus

Tootja andmetel melatoniin korduva manustamise järgselt ei kumuleeru. See fakt on vastavuses melatoniini lühikese poolväärtusajaga inimese organismis.

Pärast 1 ja 3 nädalat kestnud igapäevast Melatonin Neurimi manustamist oli kontsentratsioon veres kell 23:00 (2 tundi pärast manustamist) vastavalt $411,4 \pm 56,5$ ja $432,00 \pm 83,2$ pg/ml, mis sarnaneb tulemustega, mis saadi Melatonin Neurimi 2 mg ühekordsel manustamisel tervetele vabatahtlikele.

Maksakahjustus

Melatoniini metabolism toimub peamiselt maksas ja seetõttu on maksakahjustuse korral endogeense melatoniini kontsentratsioon kõrgem.

Maksatsirroosiga patsientidel oli päevane melatoniinisaldus plasmas märkimisväärselt kõrgem. Nendel patsientidel oli 6-sulfatoksümelatoniini üldine ekskretsioon oluliselt vähenenud võrreldes kontrollgrupiga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel.

Rottidel läbi viidud kartsinogeensusuuringus ei täheldatud toimeid, mis võiksid olla olulised inimesel kasutamise kontekstis.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringus, kus melatoniini manustati emastele tiinetele hiirtele, rottidele ja küülikutele, ei täheldatud järglastel kõrvalnähtusid, mille hindamiseks mõõdeti loote elujõulisust, skeleti- ja siseelundite muutusi, soolist jaotust, sünnikaalu ja sünnijärgset füüsilist, funktsionaalset ja

seksuaalset arengut. Rottidel täheldati kergeid sünnijärgseid kasvu- ja elujõulisuse häireid vaid väga kõrgete annuste juures, mis vastasid umbes 2000 mg ööpäevasele annusele inimestel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Ammooniummetakrülaadi kopolümeer (tüüp B)
Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat
Laktoosmonohüdraat
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Talk
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tabletid on pakendatud läbipaistmatutesse alumiiniumfooliumist tagumise osaga PVC/PVDC blisterlehtedesse. Pakend koosneb ühest blisterlehest, mis sisaldab 7, 20 või 21 tabletti, või kahest blisterlehest, mis kumbki sisaldab 15 tabletti (30 tabletti). Blisterpakendid on pakendatud pappkarpidesse.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: {PP. kuu AAAA}

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{PP. kuu AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimisüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Melatonin Neurim 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
melatoniin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 2 mg melatoniini.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati
Lisainfot vt pakendi infolehest

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

7 tabletti

20 tabletti

21 tabletti

30 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Melatonin Neurim 2 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERLEHT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Melatonin Neurim 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
melatoniin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Melatonin Neurim 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid melatoniin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Melatonin Neurim ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Melatonin Neurim'i võtmist
3. Kuidas Melatonin Neurim'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Melatonin Neurim'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Melatonin Neurim ja milleks seda kasutatakse

Melatonin Neurim'i toimeaine on melatoniin, mis kuulub organismi poolt toodetavate hormoonide hulka.

Melatonin Neurim'i kasutatakse ainsa ravimina primaarse insomnia (püsiv uinumise või unes püsimise raskus või halva kvaliteediga uni) lühiajaliseks raviks 55-aastastel ja vanematel patsientidel. Primaarne tähendab, et unetuse põhjust, sh meditsiinilist, vaimset ega keskkonnaga seotud põhjust, ei ole välja selgitatud.

2. Mida on vaja teada enne Melatonin Neurim'i võtmist

Melatonin Neurim'i ei tohi võtta

- kui olete melatoniini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Melatonin Neurim'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Kui teil on maksa- või neeruhaigusi. Melatonin Neurim'i kasutamist maksa- või neeruhaigustega isikutel ei ole uuritud, pidage nõu arstiga enne Melatonin Neurim'i kasutamist, sest selle kasutamine ei ole soovitatav.
- Kui arst on teile rääkinud, et teil on teatavate suhkrute talumatus.
- Kui teile on öeldud, et teil on autoimmuunne haigus (mille puhul organismi 'ründab' selle enda immuunsüsteem). Melatonin Neurim'i kasutamist autoimmuunsete haigustega isikutel ei ole uuritud; seetõttu pidage nõu arstiga enne Melatonin Neurim'i kasutamist, sest selle kasutamine ei ole soovitatav.
- Melatonin Neurim võib muuta teid uimaseks, peaksite olema ettevaatlik, kui teil tekib uimasus, sest see võib kahjustada näiteks selliste tegevuste sooritamist nagu autojuhtimine.
- Suitsetamine võib vähendada Melatonin Neurim'i efektiivsust, sest tubakasuitsu komponendid võivad suurendada melatoniini lagunemist maksas.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele vanuses 0 kuni 18 aastat, seda ei ole uuritud ja selle toime on teadmata. Lastele vanuses 2 kuni 18 aastat võib olla sobivam mõni muu melatoniini sisaldav ravim – pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Muud ravimid ja Melatonin Neurim

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Nende ravimite hulka kuuluvad:

- fluvoksamiin (kasutatakse depressiooni ja obsessiiv-kompulsiivse häire raviks), psoraleenid (kasutatakse nahaprobleemide nt psoriaasi raviks), tsimetidiin (kasutatakse maohäirete, nt haavandite raviks), kinoloonid ja rifampitsiin (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks), östrogeenid (kasutatakse rasestumisvastastes vahendites või hormoonasendusravis) ja karbamasepiin (kasutatakse epilepsia raviks);
- adrenergilised agonistid/antagonistid (nt teatavat tüüpi ravimid, mida kasutatakse vererõhu kontrolli all hoidmiseks veresoonte ahendamise teel, kinnise nina puhul kasutatavad ravimid, vererõhku alandavad ravimid), opiaadi agonistid/antagonistid (nt narkomaania ravis kasutatavad ravimid), prostaglandiini inhibiitorid (nt mittesteroidsed põletikuvastased ravimid), antidepressandid, trüptofaan ja alkohol;
- bensodiasepiinid ja muud hüpnotikumid peale bensodiasepiinide (uinutid, nt zaleploon, zolpideem ja zopikloon);
- tioridasiin (skisofreenia raviks) ja imipramiin (depressiooni raviks).

Melatonin Neurim koos toidu, joogi ja alkoholiga

Võtke Melatonin Neurim'i pärast sööki. Ärge jooge alkoholi enne ega pärast Melatonin Neurim'i võtmist ega selle võtmise ajal, sest see vähendab Melatonin Neurim'i efektiivsust.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Melatonin Neurim'i, kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Melatonin Neurim võib põhjustada uimasust. Kui teil tekib uimasus, ärge juhtige autot ega kasutage masinaid. Püsiva uimasuse korral pidage nõu oma arstiga.

Melatonin Neurim sisaldab laktoosmonohüdraati

Melatonin Neurim sisaldab laktoosmonohüdraati. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Melatonin Neurim'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on üks Melatonin Neurim'i tablett (2 mg) ööpäevas suu kaudu pärast sööki ja 1...2 tundi enne magamaminekut. Selle annuse kasutamist võib jätkata kuni kolmeteistkümne nädala vältel.

Tabletid tuleb tervelt alla neelata. Melatonin Neurim'i tablette ei tohi purustada ega poolitada.

Kui te võtate Melatonin Neurim'i rohkem, kui ette nähtud

Kui olete kogemata võtnud liiga palju ravimit, võtke esimesel võimalusel ühendust oma arsti või apteekriga.

Soovitavast ööpäevasest annusest suuremad annused võivad põhjustada uimasust.

Kui te unustate Melatonin Neurim'i võtta

Kui te unustate oma tableti võtta, võtke uus tablett enne magamaminekut kohe, kui see teile meenub, või oodake kuni jõuab kätte järgmise annuse võtmise aeg, seejärel jätkake nagu tavaliselt.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Melatonin Neurim'i võtmise

Teadaolevalt ei põhjusta ravi katkestamine või varajane lõpetamine kahjulikke kõrvaltoimeid.

Olemasolevate andmete kohaselt ei põhjusta ravi lõpetamine Melatonin Neurimiga võõrutusnähtusid.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Ükskõik millise järgmise tõsise kõrvaltoime tekkimisel katkestage ravimi kasutamine ja pöörduge **kohe** oma arsti poole.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- valu rindkeres

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000st):

- teadvuse kaotus ja minestamine
- tugev stenokardiavalu rindkeres
- südamelöökide tundmine
- depressioon
- nägemise halvenemine
- nägemise hägustumine
- orientatsioonihäired
- vertiigo (pearinglus või keerlemistunne)
- punaliblede sisaldumine uriinis
- vere valgeliblede arvu vähenemine
- vere trombotsüütide arvu vähenemine, mis suurendab verejooksude või verevalumite ohtu
- psoriaas

Järgmiste mittetõsiste kõrvaltoimete tekkimisel pöörduge oma arsti poole ja/või küsige nõu tervishoiutöötajalt.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

ärrituvus, närvilisus, rahutus, insomnia, ebanormaalsed unenäod, õudusunenäod, ärevus, migreen, peavalu, letargia (väsimus, energiapuudus), suurenenud aktiivsusega seotud rahutus, pearinglus, väsimus, kõrge vererõhk, kõhuvalu ülakõhus, sedehyäire, suuhaavandid, suukuivus, iiveldus, vere koostise muutus, mis võib põhjustada naha või silmade kollasust, nahapõletik, öine higistamine, kihelus, lööve, nahakuivus, jäsemevalu, menopausisümptomid, nõrkustunne, glükoosi eritumine uriiniga, uriini ülemäärane valgusisaldus, maksafunktsiooni häired ning kehakaalu suurenemine.

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000st):

herpes zoster (vöötohatis), rasvamolekulide taseme tõus veres, vereseerumi kaltsiumitaseme vähenemine, vere naatriumitaseme vähenemine, meeleoluhäired, agressiivsus, agitatsioon, nutmine, stressisümptomid, varahommikune ärkamine, suurenenud sugutung, depressiivne meeleolu, mäluhäired, tähelepanuhäired, unelev seisund, rahutute jalgade sündroom, halb une kvaliteet, kipitustunne, vesised silmad, pearinglus seistes või istudes, kuumad hood, happeline refluks,

maohäire, suuvillid, keelehaavandid, maoärritus, oksendamine, ebanormaalsed soolehääled, gaaside väljumine, liigne sülje tootmine, halb hingeõhk, ebamugavustunne kõhus, maohäired, mao limaskesta põletik, ekseem, nahalööve, käe dermatiit, sügelev lööve, küünte kahjustused, artriit, lihasspasmid, kaelavalu, öised krampid, pikenenud erektsiooniaeg, mis võib olla valulik, eesnäärme põletik, väsimus, valu, janu, uriinihulga suurenemine, öine urineerimine, suurenenud maksaensüümide aktiivsus, kõrvalekalded vere elektrolüütide tasemetes ja laboratoorsete analüüside kõrvalekalded.

Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Ülitundlikkusreaktsioon, suu- või keeleturse, nahaturse ja ebanormaalne piima eritumine.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Melatonin Neurim'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil (Kõlblik kuni/EXP). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Melatonin Neurim sisaldab

- Toimeaine on melatoniin. Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 2 mg melatoniini.
- Teised koostisosad (abiained) on ammooniummetakrülaadi kopolümeer (tüüp B), kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat, laktoosmonohüdraat, (kolloidne veevaba) ränidioksiid, talk ja magneesiumstearaat.

Kuidas Melatonin Neurim välja näeb ja pakendi sisu

Melatonin Neurim 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on valged kuni määrdunudvalged ümmargused kaksikkumera kujuga tabletid. Igas karbis on üks blisterleht, milles on 7, 20 või 21 tabletti, või on karbis kaks blisterlehte, kummaski 15 tabletti (30 tabletiga pakend). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

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

Tootja:

Partii vabastamise eest vastutajad EMPs

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

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

Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.