

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Melatonin Neurim 2 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 2 mg melatonino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 80 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Pailginto atpalaidavimo tabletė.

Baltos arba balkšvos, apvalios, abipus išgaubtos tabletės

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Melatonin Neurim monoterapija skirta trumpalaikiam pirminės nemigos, pasireiškiančios nekokybišku miegu, gydymui 55 metų amžiaus ir vyresniems pacientams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 2 mg vieną kartą per parą 1–2 valandas prieš miegą po valgio. Gydymą tokia doze galima tęsti ne ilgiau nei tryliką savaičių.

Vaikų populiacija

Melatonin Neurim saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų dar neištirti.

Šiai populiacijai geriau tinka kitos farmacinės formos ir stiprumai. Šiuo metu turimi duomenys aprašyti 5.1 skyriuje.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Bet kokio laipsnio inkstų funkcijos sutrikimo poveikis melatonino farmakokinetikai neištirtas.

Tokiems pacientams melatoninas skiriamas atsargiai.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Melatonin Neurim vartojimo patirties pacientams, kurių sutrikusi kepenų funkcija, nėra. Remiantis paskelbtais duomenimis, kepenų nepakankamumu sergančių pacientų organizme dienos metu dėl sumažėjusio klirensa žymiai padidėja endogeninio melatonino kiekis, todėl nerekomenduojama Melatonin Neurim skirti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Tabletę reikia praryti visą, kad būtų išlaikytos pailginto atpalaidavimo savybės. Smulkinti arba kramtyti, kad būtų lengviau praryti, negalima.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Melatonin Neurim gali sukelti mieguistumą, todėl tais atvejais, kai mieguistumas gali kelti pavojų saugumui, vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Nėra klinikinių duomenų apie Melatonin Neurim skyrimą autoimuninėmis ligomis sergantiems pacientams, todėl šiomis ligomis sergantiems pacientams Melatonin Neurim skirti nerekomenduojama.

Melatonin Neurim sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Farmakokinetinė sąveika

- *In vitro* nustatyta, kad didesnės už terapines melatonino koncentracijos indukuoja CYP3A. Šios savybės klinikinė svarba nežinoma. Jeigu tokia sąveika atsiranda, ji gali sumažinti kitų kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentraciją plazmoje.
- Didesnės už terapines melatonino koncentracijos CYP1A *in vitro* sąlygomis fermentų neindukuoja, todėl melatonino ir kitų veikliųjų medžiagų kliniškai svarbi sąveika, kurią sukeltų melatonino poveikis CYP1A fermentams, mažai tikėtina.
- Melatonino metabolizmas daugiausia vyksta veikiant CYP1A fermentams, todėl yra galima melatonino ir kitų veikliųjų medžiagų sąveika, kurią sukeltų jų poveikis CYP1A fermentams.
- Pacientams, vartojantiems fluvoksamino, didinančio melatonino kiekį (AUC padidėja 17 kartų, o C_{max} serume padidėja 12 kartų) slopinant jo metabolizmą, kurį atlieka kepenų citochromo P450 (CYP) izofermentai CYP1A2 ir CYP2C19, vaistinio preparato reikia skirti atsargiai. Šio vaistinių preparatų derinio reikia vengti.
- Pacientams, vartojantiems 5- arba 8-metoksipsoralenus (5-MOP ir 8-MOP), didinančius melatonino kiekį slopinant jo metabolizmą, vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.
- Pacientams, vartojantiems CYP2D inhibitorių cimetidiną, didinantį melatonino kiekį plazmoje slopinant jo metabolizmą, vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.
- Cigarečių rūkymas gali sumažinti melatonino kiekį dėl CYP1A2 indukcijos.
- Pacientėms, vartojančioms estrogenus (pvz., kontracepcijai arba pakaitiniam hormoniniam gydymui), didinančius melatonino kiekį slopinant jo metabolizmą, kurį vykdo CYP1A1 ir CYP1A2, vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.
- CYP1A2 inhibitoriai (pvz., chinolonai) gali padidinti melatonino ekspoziciją.
- CYP1A2 induktoriai (pvz., karbamazepinas ir rifampicinas) gali sumažinti melatonino koncentraciją plazmoje.
- Mokslinėje literatūroje yra daug duomenų apie adrenerginių agonistų/antagonistų, opioidinių agonistų/antagonistų, antidepresantų, prostaglandino inhibitorių, benzodiazepinų, triptofano ir alkoholio poveikį endogeninio melatonino išsiskyrimui. Neiširta, ar šios veikliosios medžiagos veikia Melatonin Neurim dinamines arba kinetines savybes arba atvirkščiai.

Farmakodinaminė sąveika

- Kartu su Melatonin Neurim negalima vartoti alkoholio, nes pastarasis sumažina Melatonin Neurim poveikį miegui.

- Melatonin Neurim gali sustiprinti benzodiazepinų ir nebenzodiazepininių hipnotikų (pvz., zaleplono, zolpidemo ir zopiklono) raminamąjį poveikį. Klinikinių tyrimų metu buvo pastebėta aiški Melatonin Neurim ir zolpidemo trumpalaikė farmakodinaminė sąveika vieną valandą po suvartojimo. Kartu skiriant šiuos vaistinius preparatus daugiau sutriko dėmesingumas, atmintis ir koordinacija, lyginant su vieno zolpidemo poveikiu.
- Tyrimų metu Melatonin Neurim buvo skiriama su tioridazinu ir imipraminu – centrinę nervų sistemą veikiančiomis veikliosiomis medžiagomis. Šiais atvejais klinikai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nenustatyta. Tačiau kartu skiriant Melatonin Neurim, padidėjo liguisto ramumo ir užduočių atlikimo sutrikimų atvejų, lyginant su vieno imipramino poveikiu bei padidėjo apdūjimo pojūčio atvejų, lyginant su vieno tioridazino poveikiu.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie melatonino vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Dėl klinikinių duomenų stokos nerekomenduojama vaistinio preparato skirti nėščioms ir planuojančioms pastoti moterims.

Žindymas

Motinos piene buvo rasta endogeninio melatonino, tad išorinio melatonino gali išsiskirti į motinos pieną. Pagal gyvūnų modelius (įskaitant griaužikus, avis, galvijus ir primatus) gauta duomenų, kad melatoninas perduodamas per placentą arba pieną, todėl Melatonin Neurim vartojančioms pacientėms žindyti nerekomenduojama.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Melatonin Neurim gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Melatonin Neurim gali sukelti mieguistumą, todėl, kai mieguistumas gali kelti pavojų saugumui, vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų metu (kuriuose 1931 pacientas vartojo Melatonin Neurim, o 1642 pacientai vartojo placebo); 48,8 % Melatonin Neurim vartojusių pacientų ir 37,8 % placebo vartojusių pacientų pasireiškė šalutinis poveikis. Palyginus pacientų, kuriems pasireiškė nepageidaujamos reakcijos per 100 pacientų savaitę, dalį, placebo grupėje šių pacientų dalis buvo didesnė negu Melatonin Neurim grupėje (5,743 placebo grupėje lyginant su 3,013 Melatonin Neurim grupėje). Melatonin Neurim ir placebo vartojusių pacientų grupėse dažniausiai pasireiškė šios nepageidaujamos reakcijos: galvos skausmas, nazofaringitas, nugaros skausmas ir artralgiya, kurios pagal MedDRA apibūdinamos kaip dažnos.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka pateikta lentelėje

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta klinikinių tyrimų metu, bei spontaninių pranešimų atvejai, vaistinį preparatą pateikus į rinką.

Klinikiniuose tyrimuose Melatonin Neurim grupėje 9,5 % pacientų pasireiškė nepageidaujamos reakcijos, lyginant su 7,4 % placebo vartojusių pacientų. Toliau pateiktos tik tos nepageidaujamos reakcijos, kurios klinikinių tyrimų metu vaistinį preparatą vartojusiems pacientams pasireiškė taip pat dažnai arba dažniau, nei placebo grupėje.

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Infekcijos ir infestacijos				Juostinė pūslelinė (<i>herpes zoster</i>)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				Leukopenija, trombocitopenija	
Imuninės sistemos sutrikimai					Padidėjusio jautrumo reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai				Hipertrigliceridemia, hipokalcemija, hiponatremija	
Psichikos sutrikimai			Irzlumas, nervingumas, neramumas, nemiga, neįprasti sapnai, košmarai, nerimas	Nuotaikos pokyčiai, agresija, ažitacija, verkimas, streso simptomai, dezorientacija, prabudimas anksti ryte, libido padidėjimas, depresyvi nuotaika, depresija	
Nervų sistemos sutrikimai			Migrena, galvos skausmas, letargija, psichomotorinis hiperaktyvumas, svaigulys, mieguistumas	Sinkopė, atminties pablogėjimas, dėmesio sutrikimai, svajinga būseną, neramių kojų sindromas, nekokybiškas miegas, parestezija	
Akių sutrikimai				Regos aštrumo pablogėjimas, neryškus matymas, pagausėjęs ašarojimas	

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Ausų ir labirintų sutrikimai				Nuo padėties priklausomas galvos svaigimas, galvos svaigimas	
Širdies sutrikimai				Krūtinės angina, palpitacijos	
Kraujagyslių sutrikimai			Hipertenzija	Veido paraudimas	
Virškinimo trakto sutrikimai			Pilvo skausmas, pilvo viršutinės dalies skausmas, dispepsija, burnos išopėjimas, burnos sausmė, pykinimas	Gastroezofaginio reflukso liga, virškinimo trakto sutrikimai, burnos gleivinės pūslelinė, liežuvio išopėjimas, virškinimo trakto negalavimas, vėmimas, neįprasti žarnyno garsai, vidurių pūtimas, seilių hipersekrecija, blogas kvapas iš burnos, nemalonūs jausmai pilve, skrandžio sutrikimai, gastritas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Hiperbilirubinemija		

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			Dermatitas, naktinis prakaitavimas, niežėjimas, išbėrimas, generalizuotas niežėjimas, odos sausumas	Egzema, eritema, delnų dermatitas, žvynelinė, generalizuotas išbėrimas, niežtintis išbėrimas, nagų sutrikimai	Angioneurozinė edema, burnos edema, liežuvio edema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			Galūnių skausmas	Artritas, raumenų spazmai, sprando skausmas, naktinis mėšlungis	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Glikozurija, proteinurija	Poliurija, hematurija, nokturija	
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			Menopauzės simptomai	Priapizmas, prostatitas	Galaktorėja
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			Astenija, krūtinės skausmas	Nuovargis, skausmas, troškulys	
Tyrimai			Nenormalūs kepenų tyrimų rezultatai, kūno svorio padidėjimas	Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, nenormalus elektrolitų kiekis kraujyje, nenormalūs laboratorinių tyrimų rezultatai	

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Vaistinių preparatų pateikus į rinką, buvo pastebėti keli perdozavimo atvejai. Dažniausiai pasitaikantis nepageidaujamas reiškinys buvo mieguistumas. Dažniausiai jis buvo lengvo arba vidutinio sunkumo. Klinikinių tyrimų metu Melatonin Neurim buvo skiriamas 5 mg per parą dozėmis 12 mėnesių; per šį laikotarpį žymesnių nepageidaujamų reakcijų pobūdžio pokyčių nepastebėta.

Mokslinėje literatūroje yra pranešimų, kad skiriant iki 300 mg melatonino per parą kliniškai reikšmingų nepageidaujamų reakcijų tokios dozės nesukėlė.

Perdozavus vaistinio preparato, labiausiai tikėtina reakcija yra mieguistumas. Tikimasi, kad veiklioji medžiaga bus pašalinta per 12 valandų po nurijimo. Specialaus gydymo nereikia.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – psicholeptikai, melatonino receptorių agonistai, ATC kodas - N05CH01

Melatoninas yra natūraliai išsiskiriantis hormonas, kurį gamina kankorėžinė liauka; jo struktūra panaši į serotonino. Fiziologiškai melatonino sekrecija padidėja iškart sutemus, didžiausia būna 2–4 val. nakties ir mažėja antroje nakties pusėje. Melatoninas siejamas su cirkadinių ritmų kontrole ir prisitaikymu prie šviesos ir tamsos ciklo. Jis taip pat siejamas su migdomuoju poveikiu ir padidėjusiu polinkiu miegoti.

Veikimo mechanizmas

Manoma, kad melatonino miego kokybės gerinimo savybės susijusios su jo poveikiu MT1, MT2 ir MT3 receptoriams, nes šie receptoriai (ypač MT1 ir MT2) dalyvauja reguliuojant cirkadinius ritmus ir miegą.

Vartojimo pagrindimas

Dėl melatonino vaidmens reguliuojant miegą ir cirkadinius ritmus, ir dėl su amžiumi susijusio endogeninio melatonino išsiskyrimo sumažėjimo, melatoninas gali veiksmingai pagerinti miego kokybę, ypač vyresniems kaip 55 metų pacientams, sergantiems pirmine nemiga.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikiniuose tyrimuose, kur pirmine nemiga sergantys pacientai 3 savaites kas vakarą vartojo Melatonin Neurim 2 mg, vaistinio preparato gavusių pacientų grupėje, lyginant su placebo, nustatyta didesnė nauda miego latentiniam periodui (matuojamam objektyviosiomis ir subjektyviosiomis priemonėmis) ir subjektyviai miego kokybei bei funkcionalumui dienos metu (jėgas grąžinantis miegas), o neigiamo poveikio budrumui dienos metu nepasireiškė.

Atlikus polisomnografinį (PSG) tyrimą, kurio viengubai koduota, gydymo placebo parengiamoji fazė truko 2 savaites; dvigubai koduota, placebo kontroliuojama, lygiagrečių grupių struktūros gydymo fazė truko 3 savaites, o vaistinio preparato vartojimo nutraukimo fazė truko 3 savaites, nustatyta, kad vaistinių preparatų vartojusių pacientų miego latentinis periodas (LP) buvo 9 minutėmis trumpesnis, nei placebo grupėje. Nuo Melatonin Neurim nepakito miego struktūra ir nepastebėta poveikio greitojo miego fazės (GMF) trukmei. Vartojant Melatonin Neurim 2 mg, neigiamo poveikio dieniniam veiklumui nenustatyta.

Ambulatorinių pacientų tyrime, kurio gydymo placebo parengiamoji fazė truko dvi savaites; atsitiktinių imčių, dvigubai koduota, placebo kontroliuojama, lygiagrečių grupių struktūros gydymo fazė truko 2 savaites, o vaistinio preparato vartojimo nutraukimo fazė, vartojant placebo, truko 3 savaites; 47% Melatonin Neurim vartojančių pacientų kliniškai reikšmingai pagerėjo miego kokybė ir sumažėjo būdravimo ryte atvejų, lyginant su 27% placebo grupėje. Be to, lyginant su placebo, vartojant Melatonin Neurim žymiai pagerėjo miego kokybė ir sumažėjo būdravimo ryte atvejų. Miego

kintamieji dydžiai palaipsniui grįžo į pradinę būseną be priešingo poveikio, nepageidaujamų reakcijų ir abstinencijos simptomų nepadaugėjo.

Antrajame ambulatorinių pacientų tyrime, kurio gydymo placebo parengiamoji fazė truko dvi savaites; o atsitiktinių imčių, dvigubai koduota, placebo kontroliuojama, lygiagrečių grupių struktūros gydymo fazė truko 2 savaites; 26% Melatonin Neurim vartojančių pacientų kliniškai reikšmingai pagerėjo miego kokybė ir sumažėjo būdravimo ryte atvejų, lyginant su 15% placebo grupėje. Remiantis pacientų pranešimais, nuo Melatonin Neurim miego latentinė fazė sutrumpėjo 24,3 minutės, lyginant su 12,9 minutės placebo grupėje. Be to, kaip pranešė pacientai, nuo Melatonin Neurim, lyginant su placebo, žymiai pagerėjo miego kokybė ir sumažėjo ankstyvo pabudimo ir būdravimo ryte atvejų. Vartojant Melatonin Neurim 2 mg žymiai pagerėjo gyvenimo kokybė, lyginant su placebo.

Papildomo atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo (n=600), trukusio 6 mėnesius, metu Melatonin Neurim poveikis buvo lyginamas su placebo. Po 3 savaičių buvo atlikta pakartotinė atsitiktinė pacientų atranka. Tyrimo metu nustatytas miego latentinio periodo, miego kokybės ir budrumo ryte pagerėjimas, o nutraukimo simptomų ar atoveiksmio nemigos atvejų nepastebėta. Tyrimas parodė, kad po 3 savaičių nustatytas teigiamas poveikis išliko maždaug 3 mėnesius, tačiau po 6 mėnesių pirminės analizės rezultatų jau neatitiko. Po 3 mėnesių Melatonin Neurim grupėje reagavusiųjų į gydymą buvo maždaug 10 % daugiau.

Vaikų populiacija

Tyrimu su vaikais (n=125), kurio metu buvo skiriamos 2, 5 arba 10 mg pailginto atpalaidavimo melatonino dozės daugkartinėmis 1 mg mažosiomis tabletėmis (amžiui pritaikyta farmacinė forma) ir taikomas dviejų savaičių trukmės pradinis placebo laikotarpis bei 13 savaičių trukmės atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas paralelinių grupių gydymas, po 13 savaičių trukusio dvigubai koduoto gydymo nustatytas bendros miego trukmės (BMT) pagerėjimas; tiriamieji, gydyti veikliosios medžiagos turinčiu vaistiniu preparatu, miegojo ilgiau (508 minutes) negu gavusieji placebo (488 minutes).

Gydant veikliosios medžiagos turinčiu vaistiniu preparatu, po 13 savaičių trukusio dvigubai koduoto gydymo sumažėjo miego latencijos trukmė (61 minutė), palyginti su placebo (77 minutės), ir tai nebuvo susiję su ankstesniu pabudimo laiku.

Be to, gydymo veikliosios medžiagos turinčiu vaistiniu preparatu grupėje buvo mažiau iš tyrimo pasitraukusių tiriamųjų (9 pacientai; 15,0%) negu placebo grupėje (21 pacientas; 32,3%). Gydant nepageidaujami reiškiniai pasireiškė 85% pacientų veikliosios medžiagos turinčiu vaistiniu preparatu gydytoje grupėje ir 77% pacientų – placebo grupėje. Veikliosios medžiagos turinčiu vaistiniu preparatu gydytoje grupėje nervų sistemos sutrikimai pasireiškė dažniau ir buvo nustatyti 42% pacientų, palyginti su 23% pacientų placebo grupėje; šį skirtumą daugiausia lėmė veikliosios medžiagos turinčiu vaistiniu preparatu gydytoje grupėje dažniau pasireiškęs mieguistumas ir galvos skausmas.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Nurytas melatoninas visiškai absorbuojamas suaugusių asmenų organizme, tačiau vyresnio amžiaus pacientų organizme absorbcija gali būti iki 50% mažesnė. Melatonino kinetika yra linijinė, vartojant 2–8 mg dozes.

Biologinis prieinamumas paprastai siekia 15%. Stebimas žymus pirminio poveikio efektas – po pirminio poveikio išmatuojamas metabolizmas siekia 85%. T_{max} pasiekama po 3 valandų, jei vaistinio preparato vartojama po valgio. Melatonino absorbcijos rodiklį ir C_{max} po Melatonin Neurim 2 mg išgėrimo veikia maistas. Vartojant su maistu, melatonino absorbcija sulėtėja ($T_{max}=3,0$ h, lyginant su $T_{max}=0,75$ h); pavalgius taip pat sumažėja maksimali koncentracija plazmoje ($C_{max}=1020$, lyginant su $C_{max}=1176$ pg/ml).

Pasiskirstymas

In vitro sąlygomis, maždaug 60% melatonino susijungia su plazmos baltymais. Melatonin Neurim daugiausia jungiasi su albuminu, alfa₁ rūgšties glikoproteinu ir didelio tankio lipoproteinu.

Biotransformacija

Eksperimentiniai duomenys rodo, kad, melatonino metabolizme dalyvauja citochromo P450 sistemos izofermentai CYP1A1, CYP1A2 ir galbūt CYP2C19. Pagrindinis metabolitas yra 6-sulfatoksimelatoninas (6-S-MT), kuris nėra aktyvus. Biotransformacija vyksta kepenyse. Metabolitas visiškai išskiriamas per 12 valandų po suvartojimo.

Eliminacija

Galutinis pusperiodis ($t_{1/2}$) yra 3,5–4 valandos. Metabolitai šalinami per inkstus: 89% pašalinama 6-hidroksimelatonino sulfatinių ir gliukoronido junginių forma, 2% pašalinama nepakitusio melatonino (veikliosios medžiagos) forma.

Lytis

Lyginant su vyrais, moterų C_{max} yra 3–4 kartus didesnė. Tačiau ir tarp skirtingų tos pačios lyties asmenų buvo nustatyti penkis kartus didesni arba mažesni C_{max} rezultatai.

Vis dėlto, farmakodinaminių skirtumų vyrų ir moterų organizme, nepaisant kiekio kraujyje skirtumų, nenustatyta.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Žinoma, kad melatonino metabolizmas su amžiumi mažėja. Vartojant įvairias šio vaistinio preparato dozes, vyresniems pacientams nustatyti didesni AUC ir C_{max} rodmenys, lyginant su jaunesniais pacientais; tai patvirtina, kad melatonino metabolizmas vyresnio amžiaus asmenų organizme yra mažesnis. Suaugusiųjų (18–45) C_{max} buvo apie 500 pg/ml, tuo tarpu vyresnio amžiaus asmenų (55–69) - 1200 pg/ml; suaugusiųjų AUC lygis buvo apie 3 000 pg*h/ml, o vyresnio amžiaus asmenų - 5 000 pg*h/ml.

Inkstų funkcijos sutrikimai

Remiantis kompanijos duomenimis, pakartotinai skiriamas melatoninas nesikaupia. Ši išvada atitinka trumpą melatonino pusinės eliminacijos periodą žmogaus organizme.

Po 1 ir 3 kasdieninio gydymo savaitių, pacientų kraujyje 23 val. 00 min. (2 h po suvartojimo) nustatyta atitinkamai $411,4 \pm 56,5$ ir $432,00 \pm 83,2$ pg/ml; šie kiekiai panašūs į sveikų savanorių, suvartojusių vieną Melatonin Neurim 2 mg dozę, organizme aptiktus kiekius.

Kepenų funkcijos sutrikimai

Kepenys yra pagrindinė melatonino metabolizmo vieta, tad jei kepenų veikla sutrikusi, endogeninio melatonino organizme bus daugiau.

Ciroze sergančių pacientų plazmoje dienos metu melatonino kiekis buvo žymiai didesnis. Lyginant su kontroline grupe, bendrasis 6-sulfatoksimelatonino išskyrimas buvo žymiai mažesnis.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža.

Kancerogeniškumo tyrimo metu žiurkėms nenustatyta jokio poveikio, kuris galėtų būti aktualus žmonėms.

Toksinio poveikio reprodukcijai atžvilgiu, duodant geriamojo melatonino vaikingoms pelių, žiurkių ar triušių patelėms, nepageidaujamo poveikio jų jauniklių vaisiaus gyvybingumui, skeleto ir vidurių anomalijoms, lyties rodikliui, gimimo kūno masei ir tolesniam fiziniam, funkciniam bei seksualiniam vystymuisi nepastebėta. Nežymus poveikis postnataliniam augimui ir gyvybingumui buvo pastebėtas bandymuose su žiurkėmis, tačiau tik skiriant itin dideles dozes, atitinkančias maždaug 2 000 mg per parą žmogui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Amonio metakrilato kopolimeras B
Kalcio-vandenilio fosfatas dihidratas
Laktozė monohidratas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Talkas
Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Tabletės supakuotos nepermatomose PVC/PVDC lizdinėse plokštelėse su aliuminio folijos nugarėle. Pakuotėje yra viena lizdinė plokštelė, kurioje yra 7, 20 arba 21 tabletė, arba dvi lizdinės plokštelės, kuriose yra po 15 tablečių (30 tablečių). Lizdinės plokštelės supakuotos kartoninėse dėžutėse. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Prancūzija
El. paštas: regulatory@neurim.com

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1694/001

EU/1/22/1694/002

EU/1/22/1694/003

EU/1/22/1694/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data {MMMM m. {mėnesio} DD d.}

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijos išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Melatonin Neurim 2 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
melatoninas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 2 mg melatonino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Pailginto atpalaidavimo tabletės
7 tabletės
20 tablečių
21 tabletė
30 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Prancūzija
El. paštas: regulatory@neurim.com

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1694/001 7 tabletės
EU/1/22/1694/002 20 tablečių
EU/1/22/1694/003 21 tabletė
EU/1/22/1694/004 30 tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Melatonin Neurim 2 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALŪS IDENTIFIKATORIAI – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Melatonin Neurim 2 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
melatoninas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

4. SERIJOS NUMERIS

Serija:

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Melatonin Neurim 2 mg pailginto atpalaidavimo tabletės melatoninas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Melatonin Neurim ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Melatonin Neurim
3. Kaip vartoti Melatonin Neurim
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Melatonin Neurim
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Melatonin Neurim ir kam jis vartojamas

Melatonin Neurim veiklioji medžiaga melatoninas priklauso natūraliai organizmo gaminamų hormonų grupei.

Melatonin Neurim vartojamas trumpalaikiam pirminiam miego sutrikimui (jei nuolat sunku užmigti arba blogai miegate arba jei miegas yra nekokybiškas) gydyti 55 metų amžiaus ir vyresniems pacientams. „Pirminis“ reiškia, kad nėra nustatyta jokia miego sutrikimo priežastis, įskaitant bet kokią medicininę, psichikos ar aplinkos priežastį.

2. Kas žinotina prieš vartojant Melatonin Neurim

Melatonin Neurim vartoti negalima

- jeigu yra alergija melatoninui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Melatonin Neurim.

- Jeigu Jūsų kepenų ar inkstų veikla sutrikusi. Melatonin Neurim vartojimo tyrimų žmonėms, sergantiems inkstų ar kepenų ligomis, nebuvo atlikta, todėl, prieš vartodami Melatonin Neurim, turėtumėte pasitarti su gydytoju, kadangi šio vaisto vartoti nerekomenduojama.
- Jeigu Jūsų gydytojas sakė, kad Jūs netoleruojate kai kurių angliavandenių.
- Jeigu Jums buvo pasakyta, kad sergate autoimunine liga (kai organizmas „atakuoja“ savo paties imuninės sistemos). Melatonin Neurim vartojimo tyrimų žmonėms, sergantiems autoimuninėmis ligomis, nebuvo atlikta, todėl, prieš vartodami Melatonin Neurim, turėtumėte pasitarti su gydytoju, kadangi šio vaisto vartojimas yra nerekomenduojamas.
- Melatonin Neurim gali sukelti mieguistumą, Jūs turite būti atsargūs, jeigu tampate mieguisti, kadangi tai gali paveikti Jūsų gebėjimą atlikti tokias užduotis kaip vairavimas.
- Rūkymas gali sumažinti Melatonin Neurim efektyvumą, kadangi tabako dūmų komponentai gali padidinti melatonino suardymą kepenyse.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite šio vaisto vaikams nuo 0 iki 18 metų amžiaus, kadangi jis nebuvo tirtas ir jo poveikiai yra nežinomi. Vaikams nuo 2 iki 18 metų labiau gali tikt kitas vaistas, kurio sudėtyje yra melatonino – kreipkitės patarimo į gydytoją arba vaistininką.

Kiti vaistai ir Melatonin Neurim

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tais vaistais gali būti:

- fluvoksaminas (skiriamas depresijai ir obsesiniam kompulsiniam sutrikimui gydyti), psoralenai (skiriami odos sutrikimams, pvz., žvynelinei gydyti), cimetidinas (skiriamas skrandžio ligoms, pavyzdžiui, opoms gydyti), chinolonai ir rifampicinas (skiriami bakterinėms infekcijoms gydyti), estrogenai (kontraceptikai arba pakaitinis gydymas hormonais) ir karbamazepinas (skiriamas epilepsijai gydyti);
- adrenerginiai agonistai/antagonistai (pavyzdžiui, tam tikro tipo vaistai, vartojami kraujospūdžiui kontroliuoti sutraukiant kraujagysles, nosies dekongestantai, kraujo spaudimą mažinantys vaistai), opiatų agonistai/antagonistai (pavyzdžiui, vaistiniai preparatai, vartojami gydant priklausomybę nuo vaistų), prostaglandinų inhibitoriai (tokie kaip nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo), antidepresantai, triptofanas ir alkoholis;
- benzodiazepinai ir nebenzodiazepininiai hipnotikai (vaistai, skiriami miegui sukelti, tokie kaip zaleplonas, zolpidemas ir zopiklonas);
- tioridazinas (vartojamas šizofrenijai gydyti) ir imipraminas (vartojamas depresijai gydyti).

Melatonin Neurim vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu

Gerkite Melatonin Neurim po valgio. Nevartokite alkoholio kartu su Melatonin Neurim, kadangi jis mažina Melatonin Neurim veiksmingumą.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nevartokite šio vaisto jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, planuojate pastoti arba žindote kūdikį. Prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Melatonin Neurim gali sukelti mieguistumą. Jei jaučiate tokį poveikį, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų. Jeigu nuolat jaučiatės apsnūdę, kreipkitės į gydytoją.

Melatonin Neurim sudėtyje yra laktozės monohidrato

Melatonin Neurim sudėtyje yra laktozės monohidrato. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Melatonin Neurim

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra viena Melatonin Neurim tabletė (2 mg) per parą po valgio, 1–2 valandas prieš miegą. Tokią vaisto dozę galima vartoti ne ilgiau nei 13 savaičių.

Tabletę nurykite visą. Melatonin Neurim tablečių nereikia trinti arba padalinti pusiau.

Ką daryti pavartojus per didelę Melatonin Neurim dozę?

Jeigu atsitiktinai pavartojote vaisto daugiau, nei reikia, kuo greičiau kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pavartoję per didelę vaisto paros dozę, galite jaustis apsnūdę.

Pamiršus pavartoti Melatonin Neurim

Jeigu pamiršote išgerti tabletę, išgerkite ją iškart, kai prisiminsite, prieš eidami miegoti, arba palaukite, kol ateis laikas gerti sekančią tabletę. Toliau vaisto gerkite, kaip paskirta.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Melatonin Neurim

Nėra žinoma, kad gydymo nutraukimas arba kurso baigimas anksčiau laiko sukeltų žalingą poveikį. Nėra žinoma, kad Melatonin Neurim vartojimas sukeltų abstinenciją baigus gydymą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš toliau išvardytų sunkių šalutinių poveikių, nutraukite vaisto vartojimą ir **nedelsiant** susisiekit su gydytoju:

Nedažnas: (gali pasireikšti rečiau nei 1 iš 100 žmonių)

- Krūtinės skausmas

Retas: (gali pasireikšti rečiau nei 1 iš 1000 žmonių)

- sąmonės netekimas arba alpimas
- stiprus krūtinės skausmas dėl krūtinės anginos
- širdies plakimo jautimas
- depresija
- regos aštrumo pablogėjimas
- neryškus matymas
- dezorientacija
- svaigulys (galvos svaigimo ar „sukimosi“ jausmas)
- raudonųjų kraujo ląstelių buvimas šlapime
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis kraujyje
- sumažėjęs trombocitų skaičius ir dėl to padidėjusi kraujavimo ar kraujosruvų tikimybė
- žvynelinė

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš toliau išvardytų nesunkių šalutinių poveikių, susisiekit su savo gydytoju ir (arba) kreipkitės medicininės pagalbos:

Nedažnas: (gali pasireikšti rečiau nei 1 iš 100 žmonių)

Irzlumas, nervingumas, neramumas, nemiga, neįprasti sapnai, košmarai, nerimas, migrena, galvos skausmas, letargija (nuovargis, energijos stoka), su padidėjusiu aktyvumu susijęs neramumas, svaigulys, nuovargis, padidėjęs kraujospūdis, viršutinės dalies pilvo skausmas, sutrikęs virškinimas, burnos išopėjimas, burnos sausmė, pykinimas, kraujo sudėties pokyčiai, dėl kurių pagelsta oda ir akys, odos uždegimas, naktinis prakaitavimas, niežulys, bėrimas, odos sausumas, galūnių skausmas, menopauzės simptomai, silpnumo pojūtis, gliukozė šlapime, padidėjęs baltymo kiekis šlapime, kepenų funkcijos sutrikimai bei kūno svorio padidėjimas.

Retas: (gali pasireikšti rečiau nei 1 iš 1000 žmonių)

Juostinė pūslelinė, padidėjęs riebalų (lipidų) kiekis kraujyje, sumažėjęs kalcio kiekis kraujyje, sumažėjęs natrio kiekis kraujyje, nuotaikos pokyčiai, agresija, ažitacija, verkimas, streso simptomai, prabudimas anksti ryte, padidėjęs lytinis potraukis, depresyvi nuotaika, atminties sutrikimai, dėmesio sutrikimai, svajinga būseną, neramių kojų sindromas, prastos kokybės miegas, dilgčiojimo ir tirpulo

pojūtis, pagausėjęs ašarojimas, galvos svaigimas stovint arba sėdint, veido paraudimas, rėmuo, pilvo sutrikimai, burnos pūslelinė, liežuvio išopėjimas, skrandžio suerzinimas, vėmimas, neįprasti žarnyno garsai, vidurių pūtimas, pagausėjęs seilių išsiskyrimas, blogas burnos kvapas, nemalonūs pojūtis pilve, skrandžio sutrikimai, skrandžio gleivinės uždegimas, egzema, odos bėrimas, delnų dermatitas, niežtintis bėrimas, nagų sutrikimai, artritas, raumenų spazmai, sprando skausmas, naktinis mėšlungis, pailgėjusi ir galbūt skausminga erekcija, priešinės liaukos uždegimas, nuovargis, skausmas, troškulys, šlapimo išskyrimo padidėjimas, šlapinimasis naktį, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, nenormalus elektrolitų kiekis kraujyje ir nenormalūs laboratorinių tyrimų rezultatai.

Dažnis nežinomas: (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

Padidėjusio jautrumo reakcija, burnos arba liežuvio patinimas, odos patinimas ir nenormalus pieno išsiskyrimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Melatonin Neurim

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės to mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Melatonin Neurim sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra melatoninas. Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 2 mg melatonino.
- Pagalbinės medžiagos yra amonio metakrilato kopolimeras B, kalcio-vandenilio fosfatas dihidratas, laktozė monohidratas, silicio dioksidas (bevandenis, koloidinis), talkas ir magnio stearatas.

Melatonin Neurim išvaizda ir kiekis pakuotėje

Melatonin Neurim 2 mg pailginto atpalaidavimo tabletės yra baltos arba balkšvos, apvalios, abipusiai išgaubtos. Kiekvienoje kartono dėžutėje yra viena lizdinė plokštelė, kurioje yra 7, 20 arba 21 tabletė, arba (alternatyviai) kartono dėžutėje gali būti dvi lizdinės plokštelės, kuriose yra po 15 tablečių (30 tablečių pakuotė). Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Prancūzija
El. paštas: regulatory@neurim.com

Gamintojas:

Gamintojai, atsakingi už serijos išleidimą EEE:

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM/mm}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.