

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Melatonin Neurim 2 mg ilgstošās darbības tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra ilgstošās darbības tablete satur 2 mg melatonīna (melatoninum).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: katra ilgstošās darbības tablete satur 80 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tablete.

Baltas līdz gandrīz baltas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Melatonin Neurim ir indicēts kā monoterapija īslaicīgai primāra bezmiega ārstēšanai, ko raksturo slikta miega kvalitāte pacientiem, kuri ir vecāki par 55 gadiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir 2 mg vienu reizi dienā, 1-2 stundas pirms iešanas gulēt un pēc maltītes. Šādu devu var lietot līdz trīspadsmit nedēļām.

Pediatriskā populācija

Melatonin Neurim drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta.

Lietošanai šajā populācijā var būt piemērotas citas zāļu formas/devas. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 5.1. apakšpunktā.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu stadiju ietekme uz melatonīna farmakokinētiku nav pētīta. Melatonīns šādiem pacientiem ir jālieto ļoti piesardzīgi.

Aknu darbības traucējumi

Pieredzes nav par Melatonin Neurim lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Publicētie dati liecina par ievērojami paaugstinātu endogēnā melatonīna līmeni diennakts gaišajā laikā samazināta melatonīna klirensa dēļ pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Tādēļ Melatonin Neurim nav ieteicams pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Tabletes ir jānorij veselas, lai saglabātu ilgstošu iedarbību. Tabletes nedrīkst sasmalcināt un košļāt, lai atvieglotu norīšanu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Melatonin Neurim var izraisīt miegainību. Tādēļ, ja miegainība ir saistīta ar drošuma risku, zāles ir jālieto ļoti piesardzīgi.

Klīnisku datu par Melatonin Neurim iedarbību personām ar autoimūnām slimībām nav. Tādēļ Melatonin Neurim nav ieteicams pacientiem ar autoimūnām slimībām.

Melatonin Neurim satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

- Novērots, ka melatonīns supratērapeitiskās koncentrācijās *in vitro* inducē CYP3A. Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma. Ja rodas indukcija, var paaugstināties vienlaicīgi lietotu zāļu koncentrāciju plazmā.
- Melatonīns supratērapeitiskās koncentrācijās *in vitro* neinducē CYP1A enzīmus. Tādēļ melatonīna mijiedarbība ar citām aktīvajām vielām melatonīna iedarbības dēļ uz CYP1A enzīmiem, visticamāk nebūs nozīmīga.
- Melatonīna metabolismu galvenokārt mediē CYP1A enzīmi. Tādēļ ir iespējama melatonīna mijiedarbība ar citām aktīvām vielām kā sekas to iedarbībai uz CYP1A enzīmiem.
- Piesardzība ir jāievēro, ja pacienti lieto fluvoksamīnu, kas palielina melatonīna līmeni (par 17 reizēm lielāks AUC un par 12 reizēm augstāka C_{max} serumā), inhibējot tā metabolismu ar aknu citohroma P450 (CYP) izozīmiem CYP1A2 un CYP2C19. No šādas kombinācijas ir jāizvairās.
- Piesardzība ir jāievēro, ja pacienti lieto 5- vai 8-metoksipsoralēnu (5 un 8-MOP), jo tas paaugstina melatonīna līmeni, inhibējot tā metabolismu.
- Piesardzība ir jāievēro, ja pacienti lieto cimetidīnu, CYP2D inhibitoru, kas paaugstina melatonīna koncentrāciju plazmā, inhibējot tā metabolismu.
- Smēķēšana var pazemināt melatonīna līmeni CYP1A2 indukcijas dēļ.
- Piesardzība ir jāievēro, ja pacienti lieto estrogēnu preparātus (piemēram, kontracepcijas līdzekļus vai hormonu aizstājterapiju), kas paaugstina melatonīna līmeni, inhibējot tā metabolismu ar CYP1A1 un CYP1A2.
- CYP1A2 inhibitori, piemēram, hinoloni, var pastiprināt melatonīna iedarbību.
- CYP1A2 induktori, piemēram, karbamazepīns un rifampicīns, var pazemināt melatonīna koncentrāciju plazmā.
- Literatūrā ir daudz datu par adrenerģisko antagonistu/agonistu, opiātu antagonistu/agonistu, antidepressantu, prostaglandīna inhibitoru, benzodiazepīnu, triptofānu un alkohola ietekmi uz endogēnā melatonīna sekrēciju. Tas, vai šīs aktīvās vielas ietekmē Melatonin Neurim dinamiku vai kinētiku, vai arī otrādi, nav pētīts.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

- Melatonin Neurim terapijas laikā nedrīkst lietot alkoholu, jo tas mazina Melatonin Neurim spēju ierosināt miegu.
- Melatonin Neurim var pastiprināt benzodiazepīnu un citu miega līdzekļu, piemēram, zaleplona, zolpidēma un zopiklona, sedatīvās īpašības. Klīniskajā pētījumā bija skaidri pierādījumi par Melatonin Neurim pārejošu farmakodinamisku mijiedarbību ar zolpidēmu vienu stundu pēc

vienlaicīgas lietošanas. Vienlaicīga lietošana izraisīja uzmanības, atmiņas un koordinācijas traucējumu palielināšanos, salīdzinot ar viena paša zolpidēma lietošanu.

- Melatonin Neurim pētījumos ir lietots vienlaicīgi ar tioridazīnu un imipramīnu, aktīvajām vielām, kas ietekmē centrālo nervu sistēmu. Nevienā gadījumā klīniski nozīmīgu farmakokinētisku mijiedarbību neatklāja. Tomēr Melatonin Neurim vienlaicīga lietošana izraisīja lielāku miera sajūtu un vēl vairāk apgrūtināja uzdevumu izpildi, salīdzinot ar vienu pašu imipramīnu, kā arī pastiprināja apreibuma sajūtu, salīdzinot ar vienu pašu tioridazīnu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Klīniskie dati par melatonīna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai postnatālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā klīnisko datu trūkst, lietošana grūtniecēm un sievietēm, kuras plāno grūtniecību, nav ieteicama.

Barošana ar krūti

Cilvēka pienā tika noteikts endogēnais melatonīns, tāpēc iespējams, ka pienā var izdalīties arī eksogēnais melatonīns. Dzīvnieku modeļu dati, tai skaitā grauzējiem, aitām, liellopiem un primātiem liecina par melatonīna nodošanu caur placentu vai ar pienu auglīm. Tādēļ sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, nav ieteicams lietot melatonīnu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Melatonin Neurim mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Melatonin Neurim var izraisīt miegainību, tādēļ, ja miegainība ir saistīta ar drošuma risku, zāles ir jālieto ļoti piesardzīgi.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos (kuros kopumā 1931 pacients lietoja Melatonin Neurim un 1642 pacienti lietoja placebo) par nevēlamām blakusparādībām ziņoja 48,8% pacientu, kuri saņēma Melatonin Neurim, un 37,8% pacientu, kuri saņēma placebo. Salīdzinot pacientu ar nevēlamām blakusparādībām rādītāju 100 pacientnedēļu laikā, tas bija lielāks placebo lietotāju vidū nekā Melatonin Neurim lietotāju vidū (5,743- placebo, salīdzinot ar 3,013 Melatonin Neurim). Visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes, nazofaringīts, sāpes mugurā un artralģija, kas saskaņā ar MedDRA bija bieži sastopamas gan Melatonin Neurim, gan placebo grupā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas spontānos ziņojumos ziņots par turpmāk norādītajām nevēlamajām blakus parādībām.

Klīniskos pētījumos kopumā 9,5% pacientu, kuri saņēma Melatonin Neurim, ziņoja par nevēlamām blakusparādībām, salīdzinot ar 7,4% pacientu, kuri lietoja placebo. Turpmāk ir uzskaitītas tikai tās klīniskos pētījumos ziņotās nevēlamās blakusparādības, kas radās pacientiem tikpat bieži vai biežāk nekā pacientiem, kuri lietoja placebo.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Ļoti bieži ($\geq 1/10$) ; bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$) ; reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$), nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
------------------------------	------------	-------	-------	------	--

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Infekcijas un infestācijas				<i>Herpes zoster</i>	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				Leikopēnija, trombocitopēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi					Paaugstinātas jutības reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi				Hipertrigliceridēmija, hipokalcēmija, hiponatriēmija	
Psihiskie traucējumi			Aizkaitināmība, nervozitāte, nemiers, bezmiegs, patoloģiski sapņi, nakts murgi, trauksme	Garastāvokļa izmaiņas, agresija, uzbudinājums, raudāšana, stresa simptomi, dezorientācija, pamošanās agri no rīta, palielināts libido, depresīvs garastāvoklis, depresija	
Nervu sistēmas traucējumi			Migrēna, galvassāpes, letarģija, psihomotorā hiperaktivitāte, reibonis, miegainība	Sinkope, atmiņas traucējumi, koncentrēšanās grūtības, sapņains stāvoklis, „nemierīgo kāju sindroms”, nekvalitatīvs miegs, parestēzija	
Acu bojājumi				Samazināts redzes asums, neskaidra redze, pastiprināta asarošana	
Ausu un labirinta bojājumi				Pozicionāls vertigo, vertigo	
Sirds funkcijas traucējumi				Stenokardija, sirdsklauves	
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Hipertensija	Karstuma viļņi	

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			Sāpes vēderā, sāpes vēdera augšējā daļā, dispepsija, čūlas mutē, sausa mute, slikta dūša	Gastroezofageālā refluksa slimība, kuņģa - zarnu trakta traucējumi, čūlas mutes gļotādā, mēles čūlas, kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, patoloģiski trokšņi zarnās, vēdera uzpūšanās, pastiprināta siekalošanās, halitoze, diskomforta sajūta vēderā, kuņģa darbības traucējumi, gastrīts	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Hiperbilirubinēmija		
Ādas un zemādas audu bojājumi			Dermatīts, svīšana naktī, nieze, izsitumi, ģeneralizēta nieze, sausa āda	Ekzēma, eritēma, roku dermatīts, psoriāze, ģeneralizēti izsitumi, niezoši izsitumi, nagu bojājumi	Angioneirotiskā tūska mutes dobumā, mēles tūska
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			Sāpes ekstremitātēs	Artrīts, muskuļu spazmas, sāpes sprandā, krampji naktī	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Glikozūrija, proteinūrija	Poliūrija, hematūrija, niktūrija	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Menopauzes simptomi	Priapisms, prostatīts	Galaktoreja
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			Astēnija, sāpes krūškurvī	Nogurums, sāpes, slāpes	
Izmeklējumi			Patoloģiski aknu funkcionālo testu rezultāti, ķermeņa masas palielināšanās	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis, asins elektrolītu novirzes no normas, patoloģiski laboratorisko testu rezultāti	

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pēc reģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par vairākiem pārdozēšanas gadījumiem. Visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība bija miegainība. Vairumā gadījumu tā bija viegla vai vidēji smaga.

Klīniskajos pētījumos Melatonin Neurim lietoja 5 mg dienas devā 12 mēnešus bez nozīmīgām ziņoto blakusparādību rakstura izmaiņām.

Literatūrā ziņots par melatonīna dienas devu līdz 300 mg lietošanu, neizraisot klīniski nozīmīgas nevēlamas blakusparādības.

Pārdozēšanas gadījumā sagaidāma miegainība. Aktīvās vielas klīrenss ir sagaidāms 12 stundu laikā pēc zāļu lietošanas. Īpaša terapija nav nepieciešama.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiskie līdzekļi, melatonīna receptoru agonisti, ATK kods: N05CH01

Melatonīns ir dabisks, epifīzes izstrādāts hormons, kura struktūra ir līdzīga serotonīna struktūrai. Fizioloģiski melatonīna sekrēcija palielinās pēc tumsas iestāšanās, savu maksimumu sasniedzot 2 – 4 no rīta, un samazinās nakts otrajā pusē. Melatonīns ir saistīts ar diennakts ritma kontroli un gaismas-tumsas cikla noteikšanu. Tāpat tas ir saistīts ar iemidzinošu iedarbību un pastiprinātu tieksmi pēc miega.

Darbības mehānisms

Uzskata, ka melatonīna spēju veicināt miegu nosaka tā afinitāte pret MT1 MT2 un MT3 receptoriem, jo šie receptori (galvenokārt MT1 un MT2) ir iesaistīti diennakts ritma miega regulēšanā.

Lietošanas pamatojums

Tā kā melatonīns palīdz kontrolēt miegu un diennakts ritmu, turklāt endogēnā melatonīna sekrēcija ar gadiem samazinās, melatonīns var efektīvi uzlabot miega kvalitāti primārā bezmiega gadījumā, īpaši pacientiem, kuri ir vecāki par 55 gadiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskajos pētījumos pacienti, kuriem bija primārs bezmiegs, saņēma Melatonin Neurim 2 mg katru vakaru 3 nedēļas; ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar placebo, novēroja ieguvumu attiecībā uz iemigšanu (ko noteica, izmantojot objektīvus un subjektīvus rādītājus), miega subjektīvo kvalitāti un darbošanos dienas laikā (atjaunojošs miegs), nepasliktinot modrību dienas laikā.

Polisomnogrāfiskā (PSG) pētījumā ar 2 nedēļu ilgu uzsākšanas periodu (daļēji maskēts, izmantojot placebo), un kam sekoja 3 nedēļu ilgs terapijas periods (dubultmaskēts, placebo kontrolēts, paralēlu grupu plānojums) un 3 nedēļu ilgs pārtraukuma periods, iemigšanas periods (*sleep latency* – SL) saīsinājās par 9 minūtēm, salīdzinot ar placebo. Melatonin Neurim neizmainīja miega struktūru un neietekmēja REM fāzes ilgumu. Lietojot Melatonin Neurim 2 mg, diennakts cikls nemainījās.

Ambulatoro pacientu pētījumā ar divu nedēļu ilgu uzsākšanas sākotnējo periodu ar placebo, 3 nedēļu ilgu randomizētu, dubultmaskētu, placebo kontrolētu, paralēlo grupu terapijas periodu un divu nedēļu ilgu pārtraukuma periodu ar placebo, pacientu, kuriem klīniski nozīmīgi uzlabojās miega kvalitāte un

možums no rīta, rādītājs bija 47% Melatonin Neurim grupā, salīdzinot ar 27% placebo grupā. Turklāt miega kvalitāte un režims no rīta, lietojot Melatonin Neurim, nozīmīgi uzlabojās salīdzinājumā ar placebo. Miega mainīgie rādītāji pakāpeniski atgriezās sākotnējā līmenī bez rīkošeta efekta, bez nevēlamo blakusparādību biežuma palielināšanās un bez abstinences simptomu pastiprināšanās.

Otrajā ambulatoro pacientu pētījumā ar divu nedēļu ilgu uzsākšanas periodu ar placebo un 3 nedēļu ilgu randomizētu, dubultmaskētu, placebo kontrolētu, paralēlo grupu terapijas periodu, pacientu, kuriem klīniski nozīmīgi uzlabojās miega kvalitāte un režims no rīta, rādītājs bija 26% Melatonin Neurim grupā, salīdzinot ar 15% placebo grupā. Melatonin Neurim saīsināja pacientu ziņoto iemigšanas laiku par 24,3 minūtēm, salīdzinot ar 12,9 minūtēm, lietojot placebo. Turklāt, salīdzinot ar placebo, Melatonin Neurim lietošana nozīmīgi uzlaboja pacientu pašziņoto miega kvalitāti, samazināja pamošanās skaitu un uzlaboja režimu no rīta. Salīdzinot ar placebo, Melatonin Neurim 2 mg lietošana būtiski uzlaboja dzīves kvalitāti.

Papildu randomizētā klīniskā pētījumā (n=600) sešus mēnešus salīdzināja Melatonin Neurim un placebo efektivitāti. Pēc 3 nedēļām pacienti tik atkārtoti randomizēti. Šajā pētījumā pierādīja aizmigšanas, miega kvalitātes un rīta režima uzlabošanās bez zāļu lietošanas pārtraukšanas simptomiem un rīkošeta bezmiega. Pētījumā pierādīja, ka pēc 3 nedēļām novērotais ieguvums saglabājās līdz 3 mēnešiem, taču nepierādīja primārajā efektivitātes analizē pēc 6 mēnešiem. Pēc 3 mēnešiem ar Melatonin Neurim ārstēto grupā novēroja papildus 10% pacientu ar atbildes reakciju uz zālēm.

Pediatriskā populācija

Pediatriskā pētījumā (n=125), lietojot 2, 5 vai 10 mg devas ilgstošas darbības melatonīna kā vairākas 1 mg mini tabletes (vecumam atbilstoša zāļu forma), ar divu nedēļu ilgu uzsākšanas periodu ar placebo, un 13 nedēļu ilgu randomizētu, dubultmaskētu, placebo kontrolētu, paralēlu grupu ārstēšanas periodu pierādīja kopējā miega laika (KML) uzlabošanās pēc 13 nedēļu ilgas dubultmaskētas ārstēšanas; dalībnieki, kuriem tika veikta aktīva ārstēšana, gulēja ilgāk (508 minūtes), salīdzinot ar placebo grupu (488 minūtes).

Pēc 13 nedēļu ilgas dubultmaskētas ārstēšanas bija samazināts aizmigšanai nepieciešamais laiks (61 minūte) salīdzinājumā ar placebo (77 minūtes), neizraisot agrāku pamošanās laiku.

Turklāt aktīvās ārstēšanas grupā bija mazāks skaits pacientu, kas neturpināja ārstēšanu, (9 pacienti; 15,0%) salīdzinājumā ar placebo grupu (21 pacienti; 32,3%). Par ārstēšanas izraisītām nevēlamām blakusparādībām ziņoja 85% pacientu aktīvajā grupā un 77% placebo grupā. Nervu sistēmas traucējumi biežāk bija aktīvajā grupā — 42% pacientu, salīdzinot ar 23% pacientu placebo grupā; aktīvajā grupā tos biežāk izraisīja miegainība un galvassāpes.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Iekšķīgi lietots melatonīns pieaugušo organismā uzsūcas pilnīgi, savukārt gados vecākiem cilvēkiem uzsūkšanās var samazināties pat par 50%. Melatonīna kinētika intervālā no 2 līdz 8 mg ir lineāra.

Biopieejamība ir 15%. Pastāv nozīmīgs pirmā loka metabolisms, kurā tiek metabolizēti 85% savienojuma. Pēc ēšanas T_{max} tiek sasniegts pēc 3 stundām. Melatonīna uzsūkšanās ātrumu un C_{max} pēc Melatonin Neurim 2 mg iekšķīgas lietošanas ietekmē pārtika. Pārtika aizkavēja melatonīna uzsūkšanos, novilcinot ($T_{max}=3,0$ h, salīdzinot ar $T_{max}=0,75$ h) un samazinot maksimālo koncentrāciju plazmā pēc ēšanas ($C_{max}=1020$ pg/ml, salīdzinot ar $C_{max}=1176$ pg/ml).

Izkliede

In vitro ar plazmas proteīniem saistās aptuveni 60% melatonīna. Melatonin Neurim saistās galvenokārt ar albumīnu, alfa₁-skābo glikoproteīnu un augsta blīvuma lipoproteīniem.

Biotransformācija

Eksperimentālie dati liecina, ka melatonīna metabolismā ir iesaistīti citohroma P450 sistēmas izoenzīmi CYP1A1, CYP1A2 un iespējams arī CYP2C19. Galvenais metabolīts ir 6-sulfatoksi-melatonīns (6-S-MT), kas ir neaktīvs. Biotransformācija notiek aknās. Metabolīts izdalās 12 stundu laikā pēc lietošanas.

Eliminācija

Terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir 3,5-4 stundas. Eliminācija notiek, izvadot metabolītus caur nierēm, 89% ir 6-hidroksimelatonīna sulfātkonjugāti un glikuronīdu konjugāti, bet 2% tiek izvadīti kā melatonīns (aktīvā viela neizmainītā veidā).

Dzimums

Sievietēm C_{max} ir 3-4 reizes lielāks kā vīriešiem. Tāpat tika novērotas pieckārtīgas C_{max} atšķirības starp viena dzimuma pārstāvjiem. Tomēr, neskatoties uz atšķirīgiem līmeņiem asinīs, farmakodinamiskas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm neatklāja.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Ir zināms, ka melatonīna metabolisms, cilvēkam novecojot, samazinās. Salīdzinot dažādas devas, gados vecāku pacientu AUC un C_{max} bija lielāki nekā jaunākiem pacientiem, kas ir skaidrojams ar vecākiem cilvēkiem raksturīgo melatonīna metabolisma pavājināšanos. C_{max} pieaugušajiem (18-45) bija apmēram 500 pg/ml, savukārt gados vecākiem cilvēkiem (55-69) – 1200 pg/ml; AUC pieaugušajiem bija 3000 pg*h/ml, bet gados vecākiem cilvēkiem 5000 pg*h/ml.

Nieru darbības traucējumi

Uzņēmuma dati liecina, ka pēc atkārtotas lietošanas melatonīns organismā neuzkrājas. Šī atrade atbilst melatonīna īsajam eliminācijas pusperiodam cilvēka organismā.

Pēc 1 un 3 nedēļu lietošanas katru dienu pacientu asinīs noteiktais līmenis plkst. 23:00 (2 stundas pēc lietošanas) bija attiecīgi $411,4 \pm 56,5$ un $432,00 \pm 83,2$ pg/ml, un tas ir līdzīgs līmenim, kas noteikts veseliem brīvprātīgajiem pēc vienas Melatonin Neurim 2 mg devas.

Aknu darbības traucējumi

Aknas ir melatonīna metabolisma galvenā vieta, tādēļ aknu darbības traucējumi izraisa endogēnā melatonīna līmeņa paaugstināšanos.

Pacientiem ar aknu cirozi melatonīna līmenis plazmā diennakts gaišajā laikā bija nozīmīgi paaugstināts. Pacientiem, salīdzinot ar kontroles grupu, bija būtiski samazināta 6-sulfatoksimeletonīna kopējā ekskrecija.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamās, apliecinot, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

Kancerogenitātes pētījums ar žurkām neatklāja nekādu ietekmi, kas var attiekties uz cilvēkiem.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos iekšķīgi lietots melatonīns grūsnām peļu, žurku un trušu mātītēm neizraisīja nevēlamas blakusparādības to pēcnācējiem, ko noteica pēc augļu dzīvotspējas, skeleta un vēdera dobuma orgānu patoloģijām, dzimumu skaitliskās attiecības, ķermeņa masas piedzimstot, kā arī pēcnācēju turpmākās fiziskās, funkcionālās un seksuālās attīstības. Nelielu ietekmi uz postnatālo augšanu un dzīvotspēju atklāja žurkām, kuru mātes bija saņēmušas ļoti lielas devas, kas līdzvērtīgas aptuveni 2000 mg/dienā cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Amonija metakrilāta kopolimērs, B tips
Kalcijs hidroģēnfosfāta dihidrāts
Laktozes monohidrāts
Koloidāls bezūdens silīcija oksīds
Talks
Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Tabletes ir iepakotas PVH/PVDH necaurspīdīgās blisterplāksnītēs ar alumīnija folijas pamatni. Iepakojumā ir viena blisterplāksnīte, kurā ir 7, 20 vai 21 tablete, vai divas blisterplāksnītes ar 15 tabletēm katrā (30 tabletes). Blisterplāksnītes ir iepakotas kartona kastītēs.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Francija
Elektroniskais pasts: regulatory@neurim.com

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: {GGGG. gada DD. mēnesis}

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{GGGG. DD. mēnesis}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Melatonin Neurim 2 mg ilgstošās darbības tabletes
melatoninum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 2 mg melatonīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu
Papildu informācija ir izklāstīta lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošās darbības tabletes
7 tabletes
20 tabletes
21 tablete
30 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Francija
Elektroniskais pasts: regulatory@neurim.com

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Melatonin Neurim 2 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERPLĀKSNĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Melatonin Neurim 2 mg ilgstošās darbības tabletes
melatoninum

2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Melatonin Neurim 2 mg ilgstošās darbības tabletes melatoninum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet savam ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Melatonin Neurim un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Melatonin Neurim lietošanas
3. Kā lietot Melatonin Neurim
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Melatonin Neurim
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Melatonin Neurim un kādam nolūkam to lieto

Melatonin Neurim aktīvā viela melatonīns ir viens no organisma dabiskajiem hormoniem.

Melatonin Neurim lieto vienu pašu, lai īslaicīgi ārstētu primāro bezmiegu (pastāvīgas grūtības aizmigt vai palikt aizmigušam, vai sliktas kvalitātes miegs), stāvokli, ko raksturo sliktas miega kvalitāte pacientiem, kuri ir vecāki par 55 gadiem. „Primārs” nozīmē, ka bezmiegam nav nekāda noteikta cēloņa, tai skaitā medicīniska, psiholoģiska vai apkārtējās vides izraisīta cēloņa.

2. Kas Jums jāzina pirms Melatonin Neurim lietošanas

Nelietojiet Melatonin Neurim šādos gadījumos:

- ja jums ir alerģija pret melatonīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Melatonin Neurim lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Ja Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi. Pētījumi par Melatonin Neurim lietošanu cilvēkiem ar aknu vai nieru slimībām nav veikti, tāpēc pirms ārstēšanas konsultējieties ar ārstu, jo Melatonin Neurim lietošana šādos gadījumos nav ieteicama.
- Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība.
- Ja Jums ir atklāta autoimūna slimība (kad imūnā sistēma “uzbrūk” sava saimnieka organismam). Pētījumi par Melatonin Neurim lietošanu cilvēkiem ar autoimūnām slimībām nav veikti; tādēļ pirms ārstēšanas konsultējieties ar ārstu, jo Melatonin Neurim lietošana nav ieteicama.
- Melatonin Neurim var izraisīt miegainību, tāpēc Jums jāievēro piesardzība, ja rodas miegainība, jo tā var negatīvi ietekmēt Jūsu spējas veikt tādus uzdevumus kā transportlīdzekļa vadīšana.
- Smēķēšana var mazināt Melatonin Neurim efektivitāti, jo tabakas dūmu daļiņas veicina Melatonin Neurim sašķelšanos aknās.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, jo tās nav pārbaudītas un to iedarbība nav zināma. Bērniem vecumā no 2 līdz 18 gadiem var būt piemērotas citas zāles, kuras satur melatonīnu. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Citas zāles un Melatonin Neurim

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tās var būt:

- Fluvoksamīns (lieto depresijas un obsesīvi kompulsīvo traucējumu ārstēšanai), psoralēns (lieto ādas slimību, piemēram, psoriāzes, ārstēšanai), cimetidīns (lieto kuņģa slimību, piemēram, kuņģa čūlas, ārstēšanai), hinoloni un rifampicīns (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai), estrogēni (lieto kontracepcijas līdzekļos vai hormonaizstājterapijā) un karbamazepīns (lieto epilepsijas ārstēšanai).
- Adrenerģiskie agonisti/antagonisti (noteikta veida zāles asinsspiediena kontrolei, veicinot asinsvadu sašaurināšanos, deguna gļotādas asinsvadu sašaurinošas zāles, asinsspiediena pazeminošas zāles), opiātu agonisti/antagonisti (piemēram, zāles narkotiku atkarības ārstēšanai), prostaglandīnu inhibitori (piemēram, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi), antidepresanti, triptofāns un alkohols.
- Benzodiazepīnu un nebenzodiazepīnu grupas miega līdzekļi (miega zāles, piemēram, zaleplons, zolpidēms un zopiklons)
- Tioridazīns (šizofrēnijas ārstēšanai) un imipramīns (depresijas ārstēšanai).

Melatonin Neurim kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu

Melatonin Neurim ir jālieto pēc ēšanas. Alkoholiskos dzērienus nedrīkst lietot ne pirms, ne pēc, ne Melatonin Neurim lietošanas laikā, jo tas samazina Melatonin Neurim efektivitāti.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Melatonin Neurim, ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību. Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Melatonin Neurim var izraisīt miegainību. Ja tā ir noticis, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Ja miegainība ir ilgstoša, konsultējieties ar ārstu.

Melatonin Neurim satur laktozes monohidrātu

Melatonin Neurim satur laktozes monohidrātu. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Melatonin Neurim

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā Melatonin Neurim deva ir viena tablete (2 mg), kas jālieto iekšķīgi pēc ēšanas, 1-2 stundas pirms gulētiešanas. Šādu devu var lietot līdz trīspadsmit nedēļām.

Tablete ir jānorij vesela. Melatonin Neurim tabletes nedrīkst smalcināt vai sadalīt divās daļās.

Ja esat lietojis Melatonin Neurim vairāk nekā noteikts

Ja esat nejauši iedzēris pārāk daudz zāļu, nekavējoties vērsieties pie ārsta vai farmaceita.

Lietojot devu, kas pārsniedz ieteicamo dienas devu, Jūs varat justies miegains.

Ja esat aizmirsis lietot Melatonin Neurim

Ja esat aizmirsis lietot tableti, lietojiet tiklīdz atceraties, pirms gulētiešanas, vai arī gaidiet līdz būs pienācis laiks lietot nākamo devu un tad turpiniet lietot kā līdz šim.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Melatonin Neurim

Šobrīd nav informācijas par kaitīgu ietekmi, ja ārstēšanu pārtrauc vai beidz priekšlaicīgi. Nav zināms, ka Melatonin Neurim lietošana pēc ārstēšanas pabeigšanas izraisītu jebkādas atcelšanas simptomus.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums rodas jebkādas no šeit uzskaitītajām nopietnajām blakusparādībām, pārtrauciet zāļu lietošanu un **nekavējoties** konsultējieties ar ārstu.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- sāpes krūškurvī.

Reti (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- samaņas zudums vai ģībonis;
- stipras sāpes krūškurvī stenokardijas dēļ;
- sirdsklauves;
- depresija;
- redzes traucējumi;
- neskaidra redze;
- dezorientācija;
- vertigo (reibonis vai “griešanās” sajūta);
- sarkanās asins šūnas (eritrocīti) urīnā;
- samazināts balto asins šūnu (leikocītu) skaits asinīs;
- samazināts trombocītu skaits, kas paaugstina asiņošanas vai asinsizplūdumu risku;
- psoriāze.

Ja novērojat jebkuras no tālāk uzskaitītajām blakusparādībām, konsultējieties ar ārstu un/vai jautājat medicīnisku padomu.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

aizkaitināmība, nervozitāte, nemiers, bezmiegs, patoloģiski sapņi, nakts murgi, trauksme, migrēna, galvassāpes, letarģija (nogurums vai enerģijas trūkums), nemiers līdz ar palielinātu aktivitāti, reibonis, nogurums, augsts asinsspiediens, sāpes vēdera augšdaļā, gremošanas traucējumi, čūlu veidošanās mutē, sausa mute, slikta dūša, izmaiņas asins sastāvā, kas var izraisīt ādas vai acu dzelti, ādas iekaisums, svīšana naktī, nieze, izsitumi, sausa āda, sāpes ekstremitātēs, menopauzes simptomi, vājums, glikoze urīnā, olbaltumvielas urīnā, novirzes aknu funkcionālajos testos un ķermeņa masas palielināšanās.

Reti (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

Herpes zoster (jostas roze), augsts tauku molekulu līmenis asinīs, zems kalcija līmenis asins serumā, zems nātrijs līmenis asinīs, izmaiņas garastāvoklī, agresija, uzbudinājums, raudāšana, stresa simptomi, pamošanās agri no rīta, palielināts libido (dzimumtieksme), depresīvs garastāvoklis, atmiņas traucējumi, apgrūtināta koncentrēšanās, sapņains stāvoklis, „nemierīgo kāju sindroms”, slikta

kvalitātes miegs, notirpuma sajūta, asarošana, pozicionāls vertigo (reibonis stāvēt vai sēžot), karstuma viļņi, skābes reflukss, kuņģa darbības traucējumi, pūslīšu veidošanās mutē, čūlu veidošanās uz mēles, gremošanas traucējumi, vemšana, neparasti trokšņi zarnās, vēdera uzpūšanās, pastiprināta siekalu veidošanās, slikta elpa, diskomforta sajūta vēderā, kuņģa traucējumi, kuņģa gļotādas iekaisums, ekzēma, izsitumi uz ādas, roku dermatīts, niezoši izsitumi, nagu bojājumi, artrīts, muskuļu spazmas, sāpes sprandā, krampji naktī, ieilgusi erekcija, kas var būt sāpīga, prostatas iekaisums, nogurums, sāpes, slāpes, liela urīna daudzuma izdalīšanās, urinēšana naktī, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, novirzes asins elektrolītos un novirzes laboratorisko testu rezultātos.

Biežums nav zināms: (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

paaugstinātas jutības reakcija, mutes dobuma vai mēles pietūkums, ādas pietūkums un patoloģiska piena sekrēcija.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Melatonin Neurim

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes(Derīgs līdz). Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam kā izmest zāles, kuras vairs nelieto. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Melatonin Neurim satur

- Aktīvā viela ir melatonīns. Katra ilgstošās darbības tablete satur 2 mg melatonīna.
- Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir amonija metakrilāta kopolimērs, B tips; kalcija hidroģēfosfāta dihidrāts, laktozes monohidrāts, koloidāls silīcija oksīds, talks un magnija stearāts.

Melatonin Neurim ārējais izskats un iepakojums

Melatonin Neurim 2 mg ilgstošās darbības tabletes ir baltas līdz gandrīz baltas, abpusēji izliektas tabletes. Katrā iepakojumā ir viena blisterplāksnīte ar 7, 20 vai 21 tableti, vai divas blisterplāksnītes ar 15 tabletēm katrā (30 tablešu iepakojums). Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Francija
Elektroniskais pasts: regulatory@neurim.com

Ražotājs:

Atbildīgie par sērijas izlaidi EEZ:

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {GGGG. mēnesis}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.