

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Melatonin Neurim 2 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 2 mg melatonina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 80 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Melatonin Neurim je indiciran kao monoterapija za kratkoročno liječenje primarne insomnije, koju karakterizira loša kvaliteta sna, u bolesnika u dobi od 55 ili više godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 2 mg jedanput dnevno, 1-2 sata prije odlaska na spavanje i nakon obroka. Ova se doza može uzimati do trinaest tjedana.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Melatonin Neurima u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu još ustanovljene. Primjena drugih farmaceutskih oblika/jačina može biti primjerenija u ovoj populaciji. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije ispitan učinak bilo kojeg stupnja oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku melatonina. Melatonin se u ovih bolesnika mora primjenjivati s oprezom.

Oštećenje funkcije jetre

Nema iskustva s primjenom Melatonin Neurima u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Objavljeni podaci pokazuju da su u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre razine endogenog melatonina značajno povišene tijekom dnevnih sati zbog smanjenog klirensa. Stoga se ne preporučuje primjena Melatonin Neurima u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Način primjene

Peroralna primjena. Tablete se trebaju progutati cijele kako bi se održala svojstva produljenog oslobađanja. Gutanje se ne smije olakšavati drobljenjem ili žvakanjem.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Melatonin Neurim može uzrokovati omamljenost. Stoga se lijek mora koristiti s oprezom u slučaju kada bi učinci omamljenosti mogli ugroziti sigurnost osobe.

Nema kliničkih podataka o primjeni Melatonin Neurima u osoba s autoimunim bolestima. Stoga se ne preporučuje primjena Melatonin Neurima u bolesnika s autoimunim bolestima.

Melatonin Neurim sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Farmakokinetičke interakcije

- Primijećeno je da melatonin u koncentracijama višim od terapijskih inducira CYP3A *in vitro*. Klinička važnost ovog nalaza nije poznata. Ukoliko dođe do indukcije to može izazvati smanjenje koncentracije drugih istodobno primijenjenih lijekova u plazmi.
- Primijećeno je da melatonin u koncentracijama višim od terapijskih ne inducira enzime CYP1A *in vitro*. Stoga vjerojatno neće biti značajnih interakcija između melatonina i drugih djelatnih tvari zbog učinka melatonina na enzime CYP1A.
- Metabolizam melatonina uglavnom se odvija putem enzima CYP1A. Stoga su moguće interakcije između melatonina i drugih djelatnih tvari zbog posljedica njihova učinka na enzime CYP1A.
- Potreban je oprez u bolesnika koji uzimaju fluvoksamin, koji povećava razinu melatonina (17 puta veća AUC i 12 puta veća serumska C_{max}) tako što inhibira njegov metabolizam putem izoenzima CYP1A2 i CYP2C19 jetrenog citokroma P450 (CYP). Kombinacija ovih lijekova mora se izbjegavati.
- Potreban je oprez u bolesnika koji uzimaju 5- ili 8-metoksiporsoralen (5- i 8-MOP), koji povećava razinu melatonina tako što inhibira njegov metabolizam.
- Potreban je oprez u bolesnika koji uzimaju cimetidin, inhibitor CYP2D, koji povećava razine melatonina u plazmi tako što inhibira njegov metabolizam.
- Pušenje može smanjiti razinu melatonina zbog indukcije CYP1A2.
- Potreban je oprez u bolesnicima koje uzimaju estrogene (npr. kontracepcijske tablete ili hormonsku nadomjesnu terapiju) jer estrogeni povisuju razinu melatonina tako što inhibiraju njegovo metaboliziranje putem CYP1A1 i CYP1A2.
- Inhibitori CYP1A2, poput kinolona, mogu dovesti do povećane ekspozicije melatoninu.
- Induktori CYP1A2, kao što su karbamazepin i rifampicin, mogu prouzročiti sniženje koncentracije melatonina u plazmi.
- U literaturi postoji mnogo podataka o učinku adrenergičkih agonista/antagonista, opijatskih agonista/antagonista, antidepresiva, inhibitora prostaglandina, benzodiazepina, triptofana i alkohola na sekreciju endogenog melatonina. Utjecaj tih djelatnih tvari na dinamičke ili kinetičke učinke Melatonin Neurima i obrnuto nije se ispitivao.

Farmakodinamičke interakcije

- Alkohol se ne smije uzimati s Melatonin Neurimom zato što smanjuje učinkovitost Melatonin Neurima na spavanje.

- Melatonin Neurim može pojačati sedativna svojstva benzodiazepinskih i nebenzodiazepinskih hipnotika, kao što su zaleplon, zolpidem i zopiklon. Kliničko ispitivanje je jasno pokazalo da postoji prolazna farmakodinamička interakcija između Melatonin Neurima i zolpidema jedan sat nakon njihove istodobne primjene. Pozornost, pamćenje i koordinacija bili su jače narušeni u slučaju kad se lijek primjenjivao istodobno sa zolpidemom, nego kad se zolpidem primjenjivao sam.
- Melatonin Neurim se u ispitivanjima primjenjivao zajedno s tioridazinom i imipraminom, djelatnim tvarima koje utječu na središnji živčani sustav. Nisu ustanovljene klinički značajne farmakokinetičke interakcije ni u jednom slučaju. Međutim, istodobna primjena Melatonin Neurima pojačala je osjećaj smirenosti i izazvala poteškoće u obavljanju zadataka u usporedbi sa samim imipraminom te je pojačala osjećaj „smušenosti“ u usporedbi sa samim tioridazinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka o utjecaju melatonina na trudnoću. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, okot ili postnatalni razvoj mladunčadi (vidjeti dio 5.3). Budući da nema dovoljno kliničkih podataka, primjena se ne preporučuje u trudnica i žena koje planiraju trudnoću.

Dojenje

Endogeni melatonin je ustanovljen u majčinom mlijeku u ljudi, pa se u majčino mlijeko vjerojatno izlučuje i egzogeni melatonin. Podaci iz ispitivanja na životinjama, uključujući glodavce, ovce, goveda i primata, ukazuju na prijenos melatonina s majke na fetus putem placente ili mlijeka. Stoga se ne preporučuje dojenje ženama koje se liječe melatoninom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Melatonin Neurim umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Melatonin Neurim može uzrokovati omamljenost, stoga se lijek mora koristiti s oprezom u slučaju kada bi učinci omamljenosti mogli ugroziti sigurnost osobe.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim je ispitivanjima (u kojima je ukupno 1931 bolesnik uzimao Melatonin Neurim, dok su 1642 uzimala placebo) nuspojavu prijavilo 48,8% bolesnika koji su primali Melatonin Neurim i 37,8% onih koji su uzimali placebo. Uspoređujući stopu bolesnika s nuspojavama na 100 bolesnik-tjedana, stopa je bila veća za placebo nego za Melatonin Neurim (5743 za placebo prema 3013 za Melatonin Neurim). Najčešće nuspojave bile su glavobolja, nazofaringitis, bol u leđima i artralgiya, koje su prema MedDRA definiciji bile česte, kako u skupini koja je uzimala Melatonin Neurim, tako i u skupini koja je uzimala placebo.

Tablični popis nuspojava

Sljedeće su nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i iz spontanog prijavljivanja nakon stavljanja na tržište.

U kliničkim ispitivanjima ukupno je 9,5% bolesnika koji su primali Melatonin Neurim prijavilo nuspojavu, u usporedbi s 7,4% bolesnika koji su uzimali placebo. U dolje navedenoj tablici prikazane su samo nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja koje su se u bolesnika javile u jednakoj ili većoj stopi od one uz placebo.

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se ustanoviti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato: (Ne može se ustanoviti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije				herpes zoster	
Poremećaji krvi i limfnog sustava				leukopenija, trombocitopenija	
Poremećaji imunološkog sustava					Reakcija preosjetljivosti
Poremećaji metabolizma i prehrane				Hipertrigliceridemija, hipokalcemija, hiponatremija	
Psihijatrijski poremećaji			razdražljivost, nervoza, nemir, insomnija, neuobičajeni snovi, noćne more, anksioznost	promjena raspoloženja, agresivnost, agitacija, plačljivost, simptomi stresa, dezorijentacija, preuranjeno buđenje, pojačan libido, depresivno raspoloženje, depresija	
Poremećaji živčanog sustava			migrena, glavobolja, letargija, psihomotorna hiperaktivnost, omaglica, somnolencija	sinkopa, narušeno pamćenje, poremećaj pozornosti, sanjivo stanje, sindrom nemirnih nogu, loša kvaliteta sna, parestezije	
Poremećaji oka				smanjena oštrina vida, zamagljen vid, pojačano suženje	
Poremećaji uha i labirinta				pozicijski vertigo, vertigo	
Srčani poremećaji				angina pectoris, palpitacije	
Krvožilni poremećaji			hipertenzija	navale vrućine	
Poremećaji probavnog sustava			bol u trbuhu, bol u gornjem dijelu trbuha, dispepsija, ulceracije sluznice usta, suha usta, mučnina	gastroezofagealni refluks, gastrointestinalni poremećaj, mjehurići na sluznici usta, ulceracije jezika, gastrointestinalni nadražaj, povraćanje, abnormalni probavni zvukovi, flatulencija, pojačana salivacija, neugodan zadah iz usta, nelagoda u abdomenu, želučani poremećaj, gastritis	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato: (Ne može se ustanoviti iz dostupnih podataka)
Poremećaji jetre i žuči			hiperbilirubinemija		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			dermatitis, noćno znojenje, pruritus, osip, generalizirani pruritus, suha koža	ekcem, eritem, dermatitis šake, psorijaza, generalizirani osip, osip sa svrbežom, promjene na noktima	angioedem, edem usta, edem jezika
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			bolovi u udovima	artritis, grčevi u mišićima, bol u vratu, noćni grčevi	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			glukozurija, proteinurija	poliurija, hematurija, nokturija	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			simptomi menopauze	prijapizam, prostatitis	galaktoreja
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			astenija, bol u prsima	umor, bol, žeđ	
Pretrage			poremećeni rezultati jetrenih proba, povećanje tjelesne težine	povišenje jetrenih enzima, promijenjeni nalazi elektrolita u krvi, poremećeni rezultati laboratorijskih pretraga	

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nakon što je lijek stavljen u promet, prijavljeno je nekoliko slučajeva predoziranja. Najčešće prijavljena nuspojava bila je somnolencija. U većini slučajeva bila je blage do umjerene težine. Melatonin Neurim se primjenjivao u kliničkim ispitivanjima u dozama od 5 mg dnevno tijekom 12 mjeseci bez značajne promjene u naravi prijavljenih nuspojave.

U literaturi je navedena primjena dnevnih doza melatonina do najviše 300 mg koja nije prouzročila klinički značajne nuspojave.

U slučaju predoziranja, može se očekivati omamljenost. Klirens djelatne tvari očekuje se unutar 12 sati nakon uzimanja. Nije potrebno posebno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, agonisti melatoninских receptora, ATK oznaka: N05CH01

Melatonin je hormon koji se prirodno proizvodi u hipofizi i strukturom je sličan serotoninu. Fiziološki se sekrecija melatonina povećava ubrzo nakon što padne mrak, najviša je oko 2-4 sata ujutro te opada tijekom druge polovice noći. Melatonin je povezan s kontrolom cirkadijanog ritma i ciklusom izmjene svjetlosti i tame. Ujedno je povezan s hipnotičkim učinkom i pojačanom potrebom za snom.

Mehanizam djelovanja

Vjeruje se da djelovanje melatonina na receptore MT1, MT2 i MT3 pridonosi njegovim svojstvima da potiče spavanje jer su ti receptori (uglavnom MT1 i MT2) uključeni u regulaciju cirkadijanog ritma i sna.

Opravdanost primjene

Zbog uloge melatonina u spavanju i regulaciji cirkadijanog ritma i zbog smanjenog stvaranja endogenog melatonina s povećanjem dobi, melatonin može djelotvorno poboljšati kakvoću sna osobito u osoba s primarnom nesanicom starijih od 55 godina.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U kliničkim ispitivanjima u kojima su bolesnici s primarnom nesanicom primali Melatonin Neurim u dozi od 2 mg svake večeri tijekom 3 tjedna, Melatonin Neurim je u liječenih bolesnika, u usporedbi s onima koji su primali placebo, imao korisne učinke u smislu vremena do usnivanja (mjereno objektivnim i subjektivnim metodama), subjektivne kvalitete sna te dnevnog funkcioniranja (okrepljujući san) bez smanjene budnosti tijekom dana.

U polisomnografskom (PSG) ispitivanju uz uvodno liječenje u trajanju od 2 tjedna (jednstruko slijepo s placebom), nakon kojeg je uslijedilo razdoblje liječenja od 3 tjedna (dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje na usporednim skupinama) te 3-tjedno razdoblje ustezanja, vrijeme do nastupa sna bilo je skraćeno za 9 minuta u usporedbi s placebom. Nije bilo promjena u strukturi sna, niti je Melatonin Neurim utjecao na trajanje REM faze. Nije bilo promjena u dnevnom funkcioniranju uz dozu Melatonin Neurima od 2 mg.

U ispitivanju u ambulantnih bolesnika, koje se sastojalo od 2 tjedna uvodnog liječenja placebo, 3 tjedna randomiziranog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog ispitivanja na usporednim skupinama te razdoblja ustezanja s placebo u trajanju od 2 tjedna, postotak bolesnika koji su pokazali klinički značajno poboljšanje u kvaliteti sna i jutarnjoj budnosti iznosio je 47% u skupini koja je primala Melatonin Neurim, u usporedbi s 27% u skupini koja je primala placebo. Uz to su kakvoća sna i jutarnja budnost bile značajno bolje u skupini koja je primala Melatonin Neurim u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Varijable sna postupno su se vratile na početne vrijednosti bez vraćanja na prvotno stanje, pogoršanja nuspojava niti pojačanja simptoma ustezanja.

U drugom ispitivanju u ambulantnih bolesnika, koje se sastojalo od 2 tjedna uvodnog liječenja placebo i 3 tjedna randomiziranog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog ispitivanja na usporednim skupinama, postotak bolesnika koji su pokazali klinički značajno poboljšanje u kvaliteti sna i jutarnjoj budnosti iznosio je 26% u skupini koja je primala Melatonin Neurim, u usporedbi s 15% u skupini koja je primala placebo. Melatonin Neurim je skratio vrijeme do usnivanja, prema navodima ispitanika, za 24,3 minute u odnosu na 12,9 minuta u ispitanika koji su primali placebo. Uz to, ispitanici koji su uzimali Melatonin Neurim u usporedbi s onima koji su uzimali placebo naveli su značajno poboljšanje kvalitete sna, manje prekida sna i veću jutarnju budnost. Kvaliteta života značajno se poboljšala u ispitanika koji su primali Melatonin Neurim u dozi od 2 mg u usporedbi s onima koji su uzimali placebo.

Dodatno randomizirano kliničko ispitivanje (n=600) uspoređivalo je učinke Melatonin Neurima i placeba u trajanju do šest mjeseci. Bolesnici su bili ponovno randomizirani nakon 3 tjedna. Ispitivanje

je pokazalo skraćanje vremena do usnivanja, poboljšanje kvalitete sna i jutarnje budnosti, bez simptoma ustezanja i povratne nesanice. Ispitivanje je pokazalo da je korist uočena nakon 3 tjedna zadržana sve do 3 mjeseca, ali više nije prisutna kod primarne analize učinjene nakon 6 mjeseci. Nakon 3 mjeseca u skupini liječenih Melatonin Neurimom bilo je 10% više bolesnika koji su odgovorili na liječenje.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijsko ispitivanje (n=125) s dozama od 2, 5 ili 10 mg melatonina s produljenim oslobađanjem u višestrukim mini tabletama od 1 mg (farmaceutski oblik primjeren dobnj skupini), koje se sastojalo od dva tjedna uvodnog liječenja placebo i 13 tjedana randomiziranog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog ispitivanja na usporednim skupinama, pokazalo je poboljšanje u ukupnom vremenu spavanja nakon 13 tjedana dvostruko slijepog liječenja; sudionici koji su primali aktivno liječenje spavali su dulje (508 minuta) od sudionika koji su primali placebo (488 minuta).

Nakon 13 tjedana dvostruko slijepog liječenja kod primjene aktivnog liječenja došlo je i do skraćanja vremena latencije sna u sudionika (61 minuta) u usporedbi s primjenom placebo (77 minuta), bez uzrokovanja ranijeg vremena buđenja.

Nadalje, bilo je manje bolesnika koji su odustali od ispitivanja u skupini koja je primala aktivno liječenje (9 bolesnika; 15,0 %) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (21 bolesnik; 32,3 %). Štetne događaje nastale tijekom liječenja prijavilo je 85 % bolesnika u skupini koja je primala aktivno liječenje i 77 % bolesnika u skupini koja je primala placebo. Poremećaji živčanog sustava bili su češći u skupini koja je primala aktivno liječenje i pojavili su se u 42 % bolesnika, u usporedbi s 23 % bolesnika u skupini koja je primala placebo, te su uglavnom bili izazvani somnolencijom i glavoboljom koje su se pojavljivale češće u skupini koja je primala aktivno liječenje.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija peroralno primijenjenog melatonina je potpuna u odraslih osoba, a može biti smanjena u starijih osoba do 50%. Kinetika melatonina je linearna u rasponu doze od 2-8 mg.

Bioraspoloživost iznosi 15%. Prisutan je značajan učinak prvog prolaska kroz jetru; tijekom kojeg se metabolizira oko 85%. T_{max} nastupa nakon 3 sata u stanju sitosti. Brzina apsorpcije melatonina i C_{max} nakon peroralne primjene Melatonin Neurima u dozi od 2 mg mijenja se pod utjecajem hrane. Prisutnost hrane odgađa apsorpciju melatonina, pa vršna koncentracija melatonina u plazmi u stanju sitosti nastupa kasnije ($T_{max} = 3,0$ h prema $T_{max} = 0,75$ h) i ima nižu vrijednost ($C_{max} = 1020$ pg/ml prema $C_{max} = 1176$ pg/ml).

Distribucija

Vežanje melatonina za proteine plazme *in vitro* iznosi približno 60%. Melatonin Neurim se uglavnom veže za albumin, alfa1-kiseli glikoprotein i lipoproteine visoke gustoće.

Biotransformacija

Eksperimentalni podaci pokazuju da su izoenzimi CYP1A1, CYP1A2 i moguće CYP2C19 sustava citokroma P450 uključeni u metabolizam melatonina. Glavni metabolit je 6-sulfatoksimeletonin (6-S-MT), koji je nedjelotvoran. Biotransformacija se odvija u jetri. Metaboliti se potpuno izluče unutar 12 sati nakon peroralne primjene.

Eliminacija

Terminalni poluvijek ($t_{1/2}$) iznosi 3,5-4,0 sata. Eliminacija se odvija izlučivanjem metabolita putem bubrega, od čega se 89% izluči u obliku konjugata 6-hidroksimeletonina sa sulfatima ili glukuronidima, a 2% se izluči u obliku melatonina (neizmijenjena djelatna tvar).

Spol

C_{max} je 3 do 4 puta veća u žena nego u muškaraca. Opazila se i peterostruka razlika u vrijednostima C_{max} između osoba istog spola. Međutim, usprkos razlikama u koncentraciji u krvi, farmakodinamičke razlike između muškaraca i žena nisu pronađene.

Posebne populacije bolesnika

Starije osobe

Poznato je da metabolizam melatonina opada s dobi. Pri primjeni različitih doza, stariji bolesnici imali su veće vrijednosti AUC i C_{max} nego mlađi bolesnici, što ukazuje na slabiji metabolizam melatonina u starijih osoba. C_{max} iznosila je oko 500 pg/ml u odraslih (18-45 godina) prema 1200 pg/ml u starijih osoba (55-69 godina); razina AUC iznosila je oko 3000 pg*h/ml u odraslih prema 5000 pg*h/ml u starijih.

Oštećenje funkcije bubrega

Podaci proizvođača ukazuju da ne dolazi do nakupljanja melatonina nakon ponovljenog doziranja. To je u skladu s kratkim poluvijekom melatonina u ljudi.

Koncentracija u krvi bolesnika u 23:00 sata (2 sata nakon primjene) iznosila je $411,4 \pm 56,5$ pg/ml nakon jednog tjedna odnosno $432,00 \pm 83,2$ pg/ml nakon 3 tjedna svakodnevne primjene te je bila slična onima pronađenim kod zdravih dobrovoljaca nakon jedne doze Melatonin Neurima od 2 mg.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da je jetra primarno mjesto metabolizma melatonina, oštećenje funkcije jetre dovodi do povećanja razine endogenog melatonina.

Razine melatonina u plazmi u bolesnika s cirozom jetre bile su značajno povišene tijekom dana. Ukupno izlučivanje 6-sulfatoksimeletonina bilo je značajno manje u bolesnika s cirozom nego u kontrolnih ispitanika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri ekspozicijama dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

Ispitivanje kancerogenosti na štakorima nije pokazalo učinke koji bi mogli biti važni za ljude.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti, oralna primjena melatonina u skotnih ženki miševa, štakora ili kunića nije imala štetne učinke na njihovo potomstvo u smislu preživljavanja fetusa, promjena na kostima i unutarnjim organima, omjera ženskog i muškog potomstva, porođajne težine te kasnijeg fizičkog, funkcionalnog i spolnog razvoja. Opažen je blagi učinak na postnatalni rast i vijabilnost štakora, ali samo pri vrlo visokim dozama, koje su odgovarale oko 2000 mg/dan u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

amonio-metakrilat kopolimer vrste B
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
laktoza hidrat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
talk
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tablete su pakirane u neprozirnim PVC/PVDC blisterima, presvučenim aluminijskom folijom. Pakiranje sadrži jedan blister s 7, 20 ili 21 tabletom ili dva blistera od kojih svaki sadrži 15 tableta (30 tableta). Blisteri su pakirani u kartonskim kutijama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: {DD mjesec GGGG}

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{DD mjesec GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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
Španjolska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Melatonin Neurim 2 mg tablete s produljenim oslobađanjem
melatonin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 2 mg melatonina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat
Za dodatne informacije, vidjeti uputu o lijeku

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tablete s produljenim oslobađanjem
7 tableta
20 tableta
21 tableta
30 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Melatonin Neurim 2 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Melatonin Neurim 2 mg tablete s produljenim oslobađanjem
melatonin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Serija:

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Melatonin Neurim 2 mg tablete s produljenim oslobađanjem melatonin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Melatonin Neurim i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Melatonin Neurim
3. Kako uzimati Melatonin Neurim
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Melatonin Neurim
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Melatonin Neurim i za što se koristi

Djelatna tvar u Melatonin Neurimu je melatonin, koji pripada skupini hormona koji se prirodno stvaraju u tijelu.

Melatonin Neurim se koristi kao samostalna terapija za kratkoročno liječenje primarne nesanice (ustrajne poteškoće s usnivanjem ili održavanjem sna ili slaba kvaliteta sna), u bolesnika u dobi od 55 ili više godina. "Primarno" znači da nesanica nema određeni uzrok, uključujući medicinski, mentalni ili uvjetovan okolišem.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Melatonin Neurim

Nemojte uzimati Melatonin Neurim

- ako ste alergični na melatonin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Melatonin Neurim.

- ako imate problema s jetrom ili bubrezima. Nisu provedena ispitivanja o primjeni Melatonin Neurima u osoba s bolestima jetre ili bubrega, trebali biste razgovarati sa svojim liječnikom prije uzimanja Melatonin Neurima jer njegova primjena nije preporučena.
- Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere.
- Ako Vam je rečeno da patite od autoimune bolesti (u kojoj tijelo „napada“ vlastiti imunološki sustav). Nisu provedena ispitivanja o primjeni Melatonin Neurima u osoba s autoimunim bolestima, stoga biste trebali razgovarati sa svojim liječnikom prije uzimanja Melatonin Neurima jer njegova upotreba nije preporučena.
- Melatonin Neurim može uzrokovati da se osjećate omamljeno, trebali biste biti pažljivi ako omamljenost utječe na Vas jer može naškoditi Vašim sposobnostima izvršavanja zadataka, primjerice vožnji.

- Pušenje može učiniti Melatonin Neurim manje učinkovitim jer njegove komponente dima duhana mogu povećati razgradnju melatonina u jetri.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nemojte davati djeci u dobi između 0 i 18 godina jer takva primjena još nije ispitana i njegovi učinci nisu poznati. Drugi lijek koji sadržava melatonin može biti primjereniji za primjenu u djece u dobi između 2 i 18 godina – obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet.

Drugi lijekovi i Melatonin Neurim

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Ti lijekovi obuhvaćaju sljedeće:

- Fluvoksamin (upotrebljava se za liječenje depresije i opsesivno kompulzivnog poremećaja), psoraleni (primjenjuju se u liječenju poremećaja kože, npr. psorijaze), cimetidin (primjenjuje se za liječenje želučanih tegoba, primjerice čireva), kinoloni i rifampicin (primjenjuju se u liječenju bakterijskih infekcija), estrogeni (primjenjuju se u kontracepciji ili zamjenskoj hormonalnoj terapiji) i karbamazepin (primjenjuje se u liječenju epilepsije).
- adrenergički agonisti/antagonisti (poput određenih vrsta lijekova koji kontroliraju krvni tlak sužavanjem krvnih žila, nazalnih dekongestata, lijekova za snižavanje krvnog tlaka), opijatski agonisti/antagonist (poput lijekova koji se primjenjuju u liječenju ovisnosti o drogama), inhibitora prostaglandina (poput nesteroidnih protuupalnih lijekova), antidepresiva, triptofana i alkohola.
- Benzodiazepinski i nebenzodiazepinski hipnotici (lijekovi koji se primjenjuju za izazivanje sna, kao što su zaleplon, zolpidem i zopiklon).
- Tioridazin (za liječenje shizofrenije) i imipramin (za liječenje depresije).

Melatonin Neurim s hranom, pićem i alkoholom

Uzmite Melatonin Neurim nakon obroka. Nemojte piti alkohol prije, tijekom ili nakon uzimanja Melatonin Neurima, zato što smanjuje učinkovitost Melatonin Neurima.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati Melatonin Neurim ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni, pokušavate ostati trudni ili dojite. Upitajte svog liječnika ili ljekarnika za savjet prije uzimanja ovog lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Melatonin Neurim može uzrokovati omamljenost. Ako ju osjećate, ne biste smjeli voziti niti upravljati strojevima. Ako ste stalno omamljeni, potražite savjet liječnika.

Melatonin Neurim sadrži laktozu hidrat.

Melatonin Neurim sadrži laktozu hidrat. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Melatonin Neurim

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako su Vam rekli Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta Melatonin Neurima uzeta dnevno (2 mg) kroz usta nakon obroka 1-2 sata prije odlaska na spavanje. Ovo doziranje se može nastaviti do trinaest tjedana.

Tablete se trebaju progutati cijele. Tablete Melatonin Neurim se ne smiju zdrobiti niti prepoloviti prije uzimanja.

Ako uzmete više Melatonin Neurim nego što ste trebali

Ako ste slučajno uzeli preveliku količinu lijeka, što je prije moguće se javite liječniku ili ljekarniku.

Uzimanje veće količine lijeka od preporučene dnevne doze može izazvati omamljenost.

Ako ste zaboravili uzeti Melatonin Neurim

Ako ste zaboravili uzeti tabletu, uzmite ju čim se sjetite, prije odlaska na spavanje, ili pričekajte vrijeme kada biste trebali uzeti sljedeću dozu te nastavite uzimati tablete na uobičajen način.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Melatonin Neurim

Nema poznatih štetnih učinaka u slučaju prekida ili preranog završetka liječenja. Nakon završetka liječenja Melatonin Neurimom nije poznato da su nastupili simptomi ustezanja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava, prekinite s upotrebom lijeka i **odmah** obavijestite svog liječnika:

Manje često: (može se javiti kod do 1 na 100 osoba)

- bol u prsnom košu

Rijetko: (može se javiti kod do 1 na 1000 osoba)

- gubitak svijesti ili nesvjestica
- jaka bol u prsnom košu uzrokovana anginom
- osjećanje otkucaja vlastitog srca
- depresija
- oštećenje vida
- zamagljen vid
- dezorijentacija
- vrtoglavica (osjećaj omaglice ili "vrtnje")
- pojava eritrocita u urinu
- smanjenje broja leukocita u krvi
- smanjenje broja trombocita koje povećava rizik od krvarenja ili modrica
- psorijaza

Ako primijetite bilo koju od sljedećih manje ozbiljnih nuspojava obavijestite svog liječnika i/ili zatražite medicinski savjet:

Manje često: (može se javiti kod do 1 na 100 osoba)

Razdražljivost, nervoza, nemir, nesanica, neuobičajeni snovi, noćne more, tjeskoba, migrena, glavobolja, letargija (umor, nedostatak energije), nemir povezan s pojačanom aktivnošću, omaglica, umor, povišeni krvni tlak, bol u gornjem trbuhu, probavne tegobe, ulceracije (oštećenja) sluznice usta, suha usta, mučnina, promjene u sastavu krvi koje mogu prouzročiti žutilo kože ili očiju, upala kože, noćno znojenje, svrbež, osip, suhoća kože, bol u udovima, simptomi menopauze, osjećaj slabosti, izlučivanje glukoze u urinu, povišena razina proteina u urinu, poremećena funkcija jetre i povećanje tjelesne težine.

Rijetko: (može se javiti kod do 1 na 1000 osoba)

Herpes zoster, povišena razina masnoća u krvi, smanjena razina kalcija u serumu, smanjena razina natrija u krvi, promjena raspoloženja, agresivnost, uznemirenost, plačljivost, simptomi stresa, ranojutarnje buđenje, pojačani spolni nagon, loše raspoloženje, oslabljeno pamćenje, poremećaj pozornosti, stanje sanjivosti, sindrom nemirnih nogu, slaba kakvoća sna, trnci i bockanje, suženje očiju, omaglica pri stajanju ili sjedenju, navale vrućine, vraćanje želučane kiseline, poremećaji u trbuhu, mjehurići na sluznici usta, ulceracije (oštećenja) na jeziku, probavne tegobe, povraćanje, glasan rad crijeva, vjetrovi, pretjerano stvaranje sline, neugodan zadah iz usta, nelagoda u trbuhu, želučani poremećaji, upala sluznice želuca, ekcem, kožni osip, dermatitis na rukama, osip sa svrbežom, promjene na noktima, artritis, grčevi mišića, bol u vratu, noćni grčevi, produljeno trajanje erekcije koje može biti bolno, upala prostate, umor, bol, žedanje, pojačano izlučivanje mokraće, mokrenje tijekom noći, povišenje jetrenih enzima, poremećeni elektroliti u krvi i poremećeni rezultati laboratorijskih testova.

Učestalost nije poznata: (ne može se ustanoviti iz dostupnih podataka)

Reakcija preosjetljivosti, oticanje usta ili jezika, oticanje kože i neuobičajeno izlučivanje majčinog mlijeka.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Melatonin Neurim

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza (Rok valjanosti). Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Melatonin Neurim sadrži

- Djelatna tvar je melatonin. Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 2 mg melatonina.
- Drugi sastojci su amonio-metakrilat kopolimer vrste B, kalcijev hidrogenfosfat dihidrat, laktoza hidrat, silicijev dioksid, koloidni, bezvodni, talk, magnezijev stearat.

Kako Melatonin Neurim izgleda i sadržaj pakiranja

Melatonin Neurim 2 mg tablete s produljenim oslobađanjem dostupne su kao bijele do gotovo bijele okrugle bikonveksne tablete. Jedna kutija tableta sadrži jedan blister s 7, 20 ili 21 tabletom ili se u kutiji nalaze dva blistera koji svaki sadrži 15 tableta (30 tableta). Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač:

Lokacije odgovorne za puštanje serije lijeka u promet u EEA:

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
Španjolska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec/GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.