

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Melatonin Neurim 2 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver depottablet indeholder 2 mg melatonin.

Hjælpestof med kendt effekt, som behandleren skal være opmærksom på: Hver depottablet indeholder 80 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depottabletter

Hvide til næsten hvide, runde, bikonvekse tabletter

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Melatonin Neurim er indiceret til monoterapi ved korttidsbehandling af primær søvnløshed kendetegnet ved dårlig søvnkvalitet hos patienter i alderen 55 år eller derover.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis er 2 mg én gang daglig, 1-2 timer inden sengetid og efter indtagelse af mad. Denne dosis kan fortsættes i op til tretten uger.

Pædiatrisk population

Melatonin Neurims sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-18 år er endnu ikke klarlagt. Andre farmaceutiske former/styrker kan være mere passende til administration hos denne population. Aktuelt tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.1.

Nedsat nyrefunktion

Melatonins farmakokinetiske egenskaber er ikke undersøgt hos patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion. Der bør udvises forsigtighed, når melatonin administreres til patienter med nedsat nyrefunktion uanset graden.

Nedsat leverfunktion

Der findes ingen erfaring med anvendelse af Melatonin Neurim til patienter med nedsat leverfunktion. Publicerede data påviser markant forhøjede endogene melatoninniveauer i dagtimerne på grund af nedsat elimination af melatonin hos patienter med nedsat leverfunktion. Melatonin Neurim bør derfor ikke anvendes til patienter med nedsat leverfunktion.

Administration

Oral anvendelse. Tabletterne skal sluges hele for at bevare egenskaberne, der medfører længerevarende frigivelse. Tabletterne bør ikke knuses eller tygges for at lette indtagelsen.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for melatonin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Melatonin Neurim kan medføre døsighed. Derfor bør produktet anvendes med forsigtighed, hvis døsigheden kan indebære en sikkerhedsrisiko.

Melatonin Neurim er ikke undersøgt hos patienter med autoimmunsygdomme. Melatonin Neurim bør derfor ikke bruges til patienter med autoimmunsygdomme.

Melatonin Neurim indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Farmakokinetiske interaktioner

- Melatonin inducerer *in vitro* CYP3A-enzymet ved supratherapeutiske koncentrationer. Den kliniske relevans af dette kendes ikke. Hvis en sådan induktion forekommer, kan det medføre nedsatte plasmakoncentrationer af samtidigt administrerede medicinske produkter.
- Melatonin inducerer ikke CYP1A *in vitro* ved supratherapeutiske koncentrationer. Det er derfor ikke sandsynligt, at der er interaktioner mellem melatonin og andre aktive stoffer på grund af melatonins indvirkning på CYP1A-enzymet.
- Melatonin omsættes hovedsageligt af CYP1A-enzymet. Der kan derfor forekomme interaktioner mellem melatonin og andre aktive stoffer som følge af de andre stoffers indvirkning på CYP1A-enzymet.
- Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der tager fluvoxamin, som øger melatoninniveauerne (17 gange større AUC og 12 gange højere serum C_{max}). Det skyldes hæmning af melatonins omsætning via de hepatiske cytochrom P450 (CYP) isozymer: CYP1A2 og CYP2C19. Denne kombination bør undgås.
- Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der tager 5- eller 8-methoxypsoralen (5- og 8-MOP), som øger melatoninniveauerne, da disse stoffer hæmmer omsætningen af melatonin.
- Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der tager cimetidin, som er en CYP2D-hæmmer, der øger melatoninniveauerne i plasma ved at hæmme omsætningen af melatonin.
- Cigaretrykning kan nedsætte melatoninniveauerne via induktion af CYP1A2.
- Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der tager østrogener (f.eks. som prævention eller hormonsubstitutionsbehandling). Østrogener øger melatoninniveauerne ved at hæmme den melatoninomsætning, som sker via CYP1A1 og CYP1A2.
- CYP1A2-hæmmere såsom quinoloner kan medføre øgede plasmakoncentrationer af melatonin.
- Carbamazepin og rifampicin inducerer CYP1A2, hvilket kan medføre nedsatte plasmakoncentrationer af melatonin.
- Der findes omfattende dokumentation i litteraturen vedrørende virkningen af adrenerge agonister/antagonister, opiatagonister/antagonister, antidepressiva, prostaglandinhæmmere, benzodiazepiner, tryptofan og alkohol på den endogene sekretion af melatonin. Hvorvidt disse aktive stoffer forstyrrer de dynamiske eller kinetiske virkninger af Melatonin Neurim eller omvendt er ikke undersøgt.

Farmakodynamiske interaktioner

- Der bør ikke indtages alkohol sammen med Melatonin Neurim, da alkohol nedsætter Melatonin Neurims virkning på søvnen.
- Melatonin Neurim kan forstærke de sedative egenskaber af benzodiazepiner og hypnotika, der ikke indeholder benzodiazepin såsom zaleplon, zolpidem og zopiclon. I et klinisk forsøg var der tydelige tegn på en forbigående dynamisk interaktion mellem Melatonin Neurim og zolpidem én time efter dosering. Samtidig administration af de to stoffer resulterede i en forringet opmærksomhed, hukommelse og koordination sammenlignet med zolpidem administreret alene.
- I kliniske forsøg er Melatonin Neurim blevet administreret sammen med thioridazin og imipramin, aktive stoffer der påvirker centralnervesystemet. Der blev ikke observeret klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner i disse forsøg. Der blev imidlertid, når produkterne blev administreret sammen, set en øget fornemmelse af ro og vanskelighed ved at udføre opgaver sammenlignet med imipramin administreret alene samt en øget fornemmelse af omtågethed sammenlignet med thioridazin administreret alene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for melatonin under graviditet. Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). På grund af manglen på kliniske data bør Melatonin Neurim ikke bruges til gravide kvinder eller til kvinder, der planlægger graviditet.

Amning

Endogen melatonin blev målt i human brystmælk, så eksogen melatonin udskilles sandsynligvis i human mælk. Der foreligger data fra forsøgsdyr herunder gnavere, får, køer og primater, som tyder på overførsel af melatonin fra moderdyret til fostret via placenta eller i mælken. Kvinder, der er i behandling med melatonin, frarådes derfor at amme.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Melatonin Neurim påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Melatonin Neurim kan medføre døsighed, og derfor skal produktet anvendes med forsigtighed, hvis det er muligt at virkningerne af døsighed kan være forbundet med en sikkerhedsrisiko.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

I kliniske forsøg (hvor i alt 1.931 patienter tog Melatonin Neurim, og 1.642 patienter tog placebo) rapporterede 48,8 % af de patienter, der fik Melatonin Neurim, en bivirkning sammenlignet med 37,8 % af de patienter, der fik placebo. Når man sammenlignede antallet af patienter, der fik bivirkninger per 100 patient-uger, var hyppigheden højere for placebo end for Melatonin Neurim (5.743 for placebo over for 3.013 for Melatonin Neurim). De hyppigste bivirkninger hos både de Melatonin Neurim- og de placebobehandlede grupper var hovedpine, nasopharyngitis, rygsmerter og artralgi, som var almindelige ifølge MedDRA-definitionen.

Sammenstillet liste over bivirkninger

Følgende bivirkninger blev rapporteret i kliniske forsøg og findes fra spontant rapportering efter markedsføringen. I kliniske forsøg rapporterede i alt 9,5 % af de patienter, der fik Melatonin Neurim, en bivirkning sammenlignet med 7,4 % af de patienter, der fik placebo. Kun de bivirkninger, der blev rapporteret under kliniske forsøg, og som forekom hos patienter med en tilsvarende eller højere hyppighed end placebo, er medtaget nedenfor.

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorgan klasser	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ukendt (Kan ikke fastsættes ud fra de tilgængelige data)
Infektioner og parasitære sygdomme				herpes zoster	
Blod og lymfesystem				leukopeni, trombocytopeni	
Immunsystem sygdomme					Hypersensitiv reaktion
Metabolisme og ernæring				hypertriglyceridæmi, hypokalcæmi, hyponatriæmi	
Psyriske forstyrrelser			irritabilitet, nervøsitet, rastløshed, søvnløshed, abnorme drømme, mareridt, angst	ændret sindsstemning, aggression, agitation, gråd, stresssymptomer, desorientering, tidlig opvågning, øget libido, nedtrykt sindstilstand, depression	
Nervesystemet			migræne, hovedpine, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, svimmelhed, somnolens	synkope, hukommelsessvækkelse, opmærksomhedsforstyrrelse, drømmende sindstilstand, uro i benene (<i>restless legs syndrome</i>), dårlig søvnkvalitet, paræstesier	
Øjne				nedsat synsskarphe, sløret syn, øget tåresekretion	
Øre og labyrint				positionsvertigo, vertigo	
Hjerte				Angina pectoris, palpitationer	
Vaskulære sygdomme			hypertension	hedetur	
Mave-tarm-kanalen			mavesmerter, øvre mavesmerter, dyspepsi, mundsår, mundtørhed, kvalme	gastroøsofageal reflukssygdom, mave-tarm-sygdom, blister i mundslimhinden, tungeulceration, mave-tarm-forstyrrelse, opkastning, abnorme tarmlyde, flatulens, hypersekretion af spyt, halitose, abdominalt ubehag, gastrisk forstyrrelse, gastritis	

Systemorgan klasser	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ukendt (Kan ikke fastsættes ud fra de tilgængelige data)
Lever og galdeveje			Hyper-bilirubinæmi		
Hud og subkutane væv			dermatitis, natlige svedeture, pruritus, udslæt, generaliseret pruritus, tør hud	eksem, erytem, hånddermatitis, psoriasis, generaliseret udslæt, kløende udslæt, neglelidelser	Angioødem, mundødem, tungeødem
Knogler, led, muskler og bindevæv			smerter i ekstremiteterne	arthritis, muskelspasmer, nakkesmerter, nattekramper	
Nyrer og urinveje			glykosuri, proteinuri	polyuri, hæmaturi, nykturi	
Det reproduktive system og mammae			menopausale symptomer	priapisme, prostatitis	Galactorrhoea
Almene symptomer og reaktioner på administration sstedet			asteni, brystsmerte	træthed, smerte, tørst	
Undersøgelser			abnorm leverfunktions-test, vægtforøgelse	forhøjet leverenzym, abnorme blodelektrolytter, abnorm laboratorietest	

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Adskillige tilfælde af overdosering er blevet rapporteret efter markedsføring. Somnolens var den oftest rapporterede bivirkning. De fleste var milde til moderate i sværhedsgrad. I kliniske forsøg er Melatonin Neurim administreret i daglige doser på 5 mg over 12 måneder, og der er ikke observeret ændringer i arten af de registrerede bivirkninger.

I litteraturen er der rapporteret daglige doser på op til 300 mg melatonin, uden at dette har medført klinisk betydende bivirkninger.

Ved overdosering kan der forekomme døsighed. Clearance af det aktive stof forventes inden for 12 timer efter indtagelse. Der kræves ingen speciel behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoleptika, melatonin-receptor-agonister, ATC-kode: N05CH01

Melatonin er et naturligt forekommende hormon, der produceres i pinealkirtlen og strukturelt er relateret til serotonin. Fysiologisk øges melatoninsekretionen kort tid efter mørkets frembrud og når sit maksimum ved 2-4 tiden om natten og falder i løbet af anden halvdel af natten. Melatonin sættes i forbindelse med kontrol af døgnrytmen og tilvænning til lys/mørke-cyklussen. Melatonin associeres også med en hypnotisk og søvnfremmende virkning.

Virkningsmekanisme

Melatonins virkning på MT1, MT2- og MT3-receptorer menes at bidrage til dens søvnfremmende egenskaber, da disse receptorer (hovedsageligt MT1 og MT2) er involveret i reguleringen af døgnrytmen og søvnen.

Rationale for brug

På grund af den rolle melatonin spiller i reguleringen af søvn og døgnrytme og det aldersrelaterede fald i den endogene melatoninproduktion, kan melatonin effektivt forbedre søvnkvaliteten, og dette gælder især hos patienter over 55 år, der lider af primær søvnløshed.

Klinisk virkning og sikkerhed

I kliniske forsøg hvor patienter, der led af primær søvnløshed, blev behandlet med 2 mg Melatonin Neurim hver aften i tre uger, blev der registreret effekt hos de behandlede patienter sammenlignet med placebo med hensyn til søvnlatens (målt objektivt og subjektivt) samt med hensyn til den subjektive søvnkvalitet og funktionsevne om dagen (udhvilende søvn) uden forringelse af årvågenhed om dagen.

I en polysomnografisk (PSG) undersøgelse med en indkøringsperiode på to uger (enkeltblind, placebokontrolleret) efterfulgt af en behandlingsperiode på tre uger (dobbeltblind, placebokontrolleret, parallelgruppedesign) og en tre ugers nedtrapningsperiode blev søvnlatensen (SL) forkortet med ni minutter sammenlignet med placebo. Der var ingen ændringer i søvnmønstret og ingen virkning på REM-søvnens varighed med Melatonin Neurim-behandling. Der forekom ingen ændringer i funktionsevnen om dagen med 2 mg Melatonin Neurim-behandling.

I et forsøg med ambulante patienter med to ugers baseline-indkøringsperiode (placebokontrolleret), en randomiseret, dobbeltblind, placebokontrolleret, parallelgruppe behandlingsperiode på tre uger og to ugers nedtrapningsperiode (placebokontrolleret) var andelen af patienter, der viste en klinisk effekt med hensyn til såvel søvnkvalitet som årvågenhed om morgenen 47 % i Melatonin Neurim-gruppen sammenlignet med 27 % i placebo-gruppen. Desuden forbedredes søvnkvaliteten og årvågenheden om morgenen signifikant i Melatonin Neurim-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen. Søvnparametrene vendte gradvist tilbage til baseline uden tilbagefald, der var ingen forøgelse af bivirkninger og ingen forøgelse af abstinenssymptomer.

I et andet forsøg med ambulante patienter med to ugers baseline-indkøringsperiode (placebokontrolleret) og en randomiseret, dobbeltblind, placebokontrolleret, parallelgruppe behandlingsperiode på tre uger var andelen af patienter, der viste en klinisk effekt i såvel søvnkvalitet som årvågenhed om morgenen 26 % i Melatonin Neurim-gruppen sammenlignet med 15 % i placebo-gruppen. I Melatonin Neurim-gruppen blev patienternes søvnlatens forkortet med 24,3 minutter over for 12,9 minutter i placebo-gruppen. Desuden var patienternes rapporterede søvnkvalitet, antal opvågninger og årvågenhed om morgenen signifikant forbedret i Melatonin Neurim-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen. Livskvaliteten blev betydelig forbedret i 2 mg Melatonin Neurim-gruppen sammenlignet med placebo.

Yderligere et randomiseret klinisk forsøg (n=600) sammenlignede effekten af Melatonin Neurim og placebo i op til seks måneder. Patienter blev randomiseret igen efter 3 uger. Forsøget viste forbedringer i søvnlatens, søvnkvalitet og årvågenhed om morgenen uden abstinenssymptomer og

rebound insomni. Forsøget viste, at den fordel, der blev observeret efter 3 uger, blev bevaret i op til 3 måneder, men ikke ved den primære analyse efter de fastlagte 6 måneder. Efter 3 måneder blev der set ca. 10 % ekstra respondenter i den gruppe, der blev behandlet med Melatonin Neurim.

Pædiatrisk population

Et pædiatrisk studie (n=125) med doser på 2, 5 eller 10 mg depot melatonin i multipler af 1 mg mini-tabletter (alderssvarende farmaceutisk formulering) med to ugers baseline-indkøringsperiode på placebo og en randomiseret, dobbeltblind, placebokontrolleret, parallelgruppe behandlingsperiode på 13 uger, påviste en forbedring i total sovetid (total sleep time, TST) efter 13 uger med dobbeltblind behandling. Deltagerne sov mere med aktiv behandling (508 minutter) sammenlignet med placebo (488 minutter).

Der var også en reduktion i søvnlatenstid med aktiv behandling (61 minutter) sammenlignet med placebo (77 minutter) efter 13 ugers dobbeltblind behandling, uden at det medførte tidligere opvågningsstid.

Derudover var der færre frafaldne i gruppen med aktiv behandling (9 patienter; 15,0 %) sammenlignet med placebogruppen (21 patienter; 32,3 %). Bivirkninger fremkommet ved behandlingen blev rapporteret af 85 % af patienterne i den aktive gruppe og af 77 % i placebogruppen. Lidelser i nervesystemet var mere almindelige hos den aktive gruppe med 42 % patienter, sammenlignet med 23 % i placebogruppen, hovedsagelig som følge af somnolens og hovedpine, der forekom oftere i den aktive gruppe.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Absorptionen af oralt indtaget melatonin er fuldstændig hos voksne og kan være nedsat med op til 50 % hos ældre. Melatonins kinetik er lineær ved dosering i området: 2-8 mg.

Biotilgængeligheden er i størrelsesordenen 15 %. Der er en signifikant førstepassage (first pass)-effekt med en skønnet first pass-metabolisme på 85 %. T_{max} optræder tre timer efter fødeindtagelse.

Hastigheden af absorptionen af melatonin og C_{max} efter oral administration af 2 mg Melatonin Neurim påvirkes af fødeindtagelse. Fødeindtagelse forsinkede absorptionen af melatonin, hvilket resulterede i en senere ($T_{max}=3,0t$ versus $T_{max}=0,75t$) og lavere peak plasmakonzentration efter fødeindtagelse ($C_{max}=1020$ versus $C_{max}=1176$ pg/ml).

Distribution

In vitro plasmaproteinbindingen af melatonin er cirka 60 %. Melatonin Neurim binder sig hovedsageligt til albumin, surt α_1 -glykoprotein og *high-density lipoprotein* (HDL).

Biotransformation

Eksperimentelle data tyder på, at cytokrom P450-systemet er involveret i melatoninmetabolismen via isoenzymerne CYP1A1, CYP1A2 og muligvis CYP2C19. Hovedmetabolitten er 6-sulfatoxymelatonin (6-S-MT), som er inaktiv. Omsætningen sker i leveren. Udskillelse er fuldstændig i løbet af 12 timer efter indtagelse.

Elimination

Terminal halveringstid ($t_{1/2}$) er 3,5-4 timer. Eliminationen foregår renalt ved udskillelse af metabolitter, heraf 89 % som sulfat- og glukoronidkonjugater af 6-hydroxymelatonin og 2 % som melatonin (uomdannet aktivt stof).

Køn

C_{max} hos kvinder er 3-4 gange højere end hos mænd. Der er observeret op til 5 gange forskel på C_{max} mellem personer af samme køn. Der er dog ikke fundet farmakodynamiske forskelle mellem mænd og kvinder trods forskelle i melatoninniveauerne.

Særlige populationer

Ældre mennesker

Melatonins metabolisme aftager med alderen. Der er ved forskellige doser rapporteret højere AUC værdier og $C_{\max}$ niveauer hos ældre patienter sammenlignet med yngre patienter, hvilket afspejler den lavere metabolisme af melatonin hos ældre. $C_{\max}$ niveauer på omkring 500 pg/ml hos voksne (18-45 år) versus 1200 pg/ml hos ældre (55-69 år); AUC niveauer på omkring 3.000 pg*t/ml hos voksne versus 5.000 pg*t/ml hos ældre.

Nedsat nyrefunktion

Data fra firmaet tyder på, at melatonin ikke akkumuleres efter gentagen dosering. Dette er i overensstemmelse med melatonins korte halveringstid hos mennesker.

De niveauer, der blev målt i blodet fra patienterne kl. 23:00 (2 timer efter administration) efter én og tre ugers daglig administration, var henholdsvis $411,4 \pm 56,5$ og $432,00 \pm 83,2$ pg/ml, og det svarer til det, der ses hos raske frivillige efter en enkelt dosis Melatonin Neurim 2 mg.

Nedsat leverfunktion

Melatonin metaboliseres primært i leveren, og derfor medfører nedsat leverfunktion højere endogene melatoninniveauer.

Melatoninniveauerne i plasma hos patienter med cirrose var signifikant forhøjede i dagtimerne. Patienterne havde en signifikant nedsat total udskillelse af 6-sulfatoxymelatonin sammenlignet med kontrolpersonerne.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

I non-kliniske studier blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i væsentlig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

En karcinogenicitetsstudie af rotter viste ingen relevant effekt for mennesker.

Reproduktionstoksikologiske studier af dyr, hvor melatonin blev givet oralt til drægtige hunmus, rotter eller kaniner, resulterede ikke i skadelige virkninger på deres afkom, målt som fostrets levedygtighed, skeletale og viscerale abnormiteter, kønsratio, fødselsvægt og efterfølgende fysiske, funktionelle og seksuelle udvikling. Hos rotter blev der ved meget høje doser, svarende til cirka 2000 mg/dag hos mennesker, fundet en mindre påvirkning af den postnatale udvikling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Ammoniummethacrylat copolymer (type B)

Calciumhydrogenphosphatdihydrat

Lactosemonohydrat

Vandfri, kolloid silica

Talcum

Magnesiumstearat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C. Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Tabletterne er pakket i uigennemsigtige PVC/PVDC-blisterstrips med en bagside af aluminiumsfolie. Pakken består af én blisterstrip med 7, 20 eller 21 tabletter eller to blisterstrips med hver 15 tabletter (30 tabletter). Blisterpakningerne er derefter pakket i papæsker.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse. Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: {DD. måned ÅÅÅÅ}

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

DD. måned ÅÅÅÅ

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerene ansvarlige for batchfrigivelse

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
Spanien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af det pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Melatonin Neurim 2 mg depottabletter
melatonin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 2 mg melatonin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat
Se yderligere oplysninger i indlægssedlen

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depottabletter
7 tabletter
20 tabletter
21 tabletter
30 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Exp.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 C. Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Melatonin Neurim 2 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder den entydige identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIPS**STRIP****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Melatonin Neurim 2 mg depottabletter
melatonin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. UDLØBSDATO

Exp.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Melatonin Neurim 2 mg depottabletter melatonin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Melatonin Neurim til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt. 4.

Øversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Melatonin Neurim
3. Sådan skal du tage Melatonin Neurim
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Melatonin Neurim, melatonin, hører til en naturlig gruppe af hormoner, som kroppen selv danner.

Melatonin Neurim anvendes som monoterapi (et enkelt lægemiddel) til korttidsbehandling af primær søvnløshed (vedvarende vanskelighed ved at falde i søvn eller blive ved med at sove eller dårlig søvnkvalitet) hos patienter i alderen 55 år og derover. "Primær" vil sige, at søvnløsheden ikke har nogen identificeret årsag, hverken medicinsk, psykisk eller miljømæssig årsag.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Melatonin Neurim

Tag ikke Melatonin Neurim

- hvis du er allergisk over for melatonin eller et af de øvrige indholdsstoffer i denne medicin (angivet i pkt. 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteket, før du tager Melatonin Neurim.

- Hvis du lider af lever- eller nyreproblemer. Der er ikke gennemført undersøgelser af brugen af Melatonin Neurim hos personer med lever- eller nyresygdomme, du bør tale med din læge, før du tager Melatonin Neurim, da det ikke kan anbefales at anvende det.
- Hvis du har fået at vide af din læge, at du har en intolerans over for visse sukkerarter.
- Hvis du har fået at vide, at du lider af en autoimmun sygdom (hvor kroppen 'angribes' af sit eget immunsystem). Der er ikke gennemført undersøgelser af brugen af Melatonin Neurim hos personer med autoimmun-sygdomme, derfor skal du tale med din læge, før du tager Melatonin Neurim, da det ikke kan anbefales at anvende det.
- Melatonin Neurim kan få dig til at føle dig døsigt, du skal være forsigtig, hvis døsigheden påvirker dig, da det kan nedsætte din evne til fx at køre bil.

- Rygning kan gøre Melatonin Neurim mindre effektivt, fordi indholdsstofferne i tobaksrøg kan øge leverens nedbrydning af melatonin.

Børn og unge

Denne medicin må ikke gives til børn og teenagere mellem 0 og 18 år, da det ikke er testet på dem, og dets virkninger på dem ikke er kendt. Et andet lægemiddel indeholdende melatonin kan være mere passende til indgift hos børn i alderen 2 til 18 år – søg rådgivning hos din læge eller apotekspersonalet.

Brug af anden medicin sammen med Melatonin Neurim

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Disse lægemidler omfatter:

- Fluvoxamin (bruges til behandling af depression og obsessiv-kompulsiv tilstand OCD), psoralener (anvendes til behandling af hudproblemer, fx psoriasis), cimetidin (brugs til behandling af maveproblemer, som fx mavesår), quinoloner og rifampicin (bruges til behandling af bakterieinfektioner), østrogener (bruges i præventionsmidler eller hormonsubstitutionsbehandling) og carbamazepin (bruges til behandling af epilepsi).
- Adrenerge agonister/antagonister (som fx. visse typer medicin, der bruges til at kontrollere blodtrykket ved at indsnævre blodkarrene, midler mod tilstoppet næse, blodtryks-sænkende medicin), opiate agonister/antagonister (som fx ikke-steroid anti-inflammatoriske lægemidler), antidepressive midler, tryptophan og alkohol.
- Benzodiazepiner og hypnotika uden benzodiazepin (indsovningsmedicin som fx zaleplon, zolpidem og zopiclon)
- Thioridazin (til behandling af skizofreni) og imipramin (til behandling af depression).

Brug af Melatonin Neurim sammen med mad, drikke og alkohol

Tag Melatonin Neurim efter, at du har spist. Drik ikke alkohol før, under eller efter, du har taget Melatonin Neurim, da det mindsker virkningen af Melatonin Neurim.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Melatonin Neurim kan medføre døsighed. Hvis du er døsig, bør du ikke køre bil eller betjene maskiner. Hvis du lider af vedvarende døsighed, skal du spørge din læge til råds.

Melatonin Neurim indeholder lactosemonohydrat

Melatonin Neurim indeholder lactosemonohydrat. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Melatonin Neurim

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den anbefalede dosis er én Melatonin Neurim-tablet (2 mg) taget daglig gennem munden, efter mad, 1-2 timer inden sengetid. Du kan fortsætte med at tage denne dosis i op til tretten uger.

Du skal synke tabletterne hele. Melatonin Neurim-tabletter må ikke knuses eller deles i to dele.

Hvis du har taget for meget Melatonin Neurim

Hvis du er kommet til at tage for meget medicin, skal du hurtigst muligt kontakte din læge eller apoteket.

Hvis du tager mere end den anbefalede daglige dosis, kan du føle dig døsigt.

Hvis du har glemt at tage Melatonin Neurim

Hvis du glemmer at tage din tablet, skal du tage én, så snart du kommer i tanker om det, før du går i seng, eller vente til det er tid for næste dosis. Fortsæt derefter som før.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Melatonin Neurim

Der er ingen kendte skadelige virkninger, hvis behandlingen afbrydes eller afsluttes før tiden. Brugen af Melatonin Neurim menes ikke at give abstinenser efter, at behandlingen er afsluttet.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er tvivl om eller føler dig usikker på med hensyn til brugen af denne medicin.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis du oplever nogen af følgende alvorlige bivirkninger, skal du ophøre med at tage medicinen og **omgående** kontakte din læge.:

Ikke almindelige: (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Brystmerter

Sjældne: (kan forekomme hos op til 1 ud af 1000 personer)

- Tab af bevidsthed eller besvimelse
- Alvorlige brystmerter på grund af angina
- Følelse af hjertebanken
- Depression
- Nedsat syn
- Uklart syn
- Desorientering
- Vertigo (en følelse af svimmelhed, "det hele snurrer rundt")
- Tilstedeværelse af røde blodceller i urinen
- Nedsat antal hvide blodlegemer i blodet
- Nedsat antal blodplader, hvilket øger risikoen for blødning eller blå mærker
- Psoriasis

Hvis du oplever nogen af følgende ikke-alvorlige bivirkninger, bør du kontakte din læge og/eller søge lægehjælp:

Ikke almindelige: (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

Irritabilitet, nervøsitet, rastløshed, søvnløshed, abnorme drømme, mareridt, angst, migræne, hovedpine, letargi (træthed, mangel på energi), rastløshed i forbindelse med øget aktivitet, svimmelhed, døsighed, forhøjet blodtryk, mavepine, fordøjelsesbesvær, mundsår, mundtørhed, kvalme, forandringer i sammensætningen af dit blod, som kan medføre, at huden eller det hvide i øjnene bliver farvet gul, betændelse i huden, natlige svedeture, kløe, udslæt, tør hud, smerter i arme og ben, symptomer på overgangsalder, følelse af svaghed, udskillelse af glukose i urinen, for meget protein i urinen, unormal leverfunktion og vægtforøgelse.

Sjældne: (kan forekomme hos op til 1 ud af 1000 personer)

Helvedesild, et højt niveau af fedt i blodet, lave niveauer af kalcium i blodet, lave niveauer af natrium i blodet, humørændringer, aggression, rastløs uro, gråd, stresssymptomer, tidlig opvågning om morgenen, øget sexlyst, nedtrykt sindstilstand, nedsat hukommelse, opmærksomhedsforstyrrelse, drømmende sindstilstand, uro i benene, dårlig søvnkvalitet, en prikkende og stikkende fornemmelse i huden, rindende øjne, svimmelhed i stående eller siddende stilling, hedeture, halsbrand og sure opstød, maveproblemer, blister i munden, sårdannelse på tungen, mavebesvær, opkastning, unormale tarmlyde, luft fra tarmen, overdreven spytdannelse, dårlig ånde, mavebesvær, lidelse i mavesækken, betændelse i mavesækken, eksem, hududslæt, udslæt på hænderne, kløende udslæt, negleproblemer, ledsmerter, muskelkrampe, nakkesmerter, nattekramper, forlænget erektionsvarighed, hvilket kan være smertefuldt, betændelse i blærehalskirtlen, træthed, smerter, tørst, voldsom vandladning, natlig vandladning, forhøjede leverenzymmer, unormale blodelektrolytter og unormale laboratorieprøver.

Hyppighed ikke kendt: (kan ikke fastsættes ud fra de tilgængelige data)

Overfølsomhedsreaktion, hævelse af mund eller tunge, hævelse af huden og unormalt mælkesekret.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på æsken. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C. Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Melatonin Neurim indeholder:

- Aktivt stof/aktive stoffer: melatonin. Hver depottablet indeholder 2 mg melatonin.
- Øvrige indholdsstoffer (hjelpestoffer): Ammoniummethacrylat copolymer (type B), Calciumhydrogenphosphatdihydrat, lactosemonohydrat, vandfri, kolloid silica, talcum og magnesiumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser

Melatonin Neurim 2 mg depottabletter fås som hvide til off-white, runde, bikonvekse tabletter. Hver æske indeholder en blisterstrip med 7, 20 eller 21 tabletter eller alternativt to blisterstrips med hver 15 tabletter (i alt 30 tabletter i æsken). Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstiller:

Fremstillerne ansvarlige for batchfrigivelse i 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
Spanien

Denne indlægsseddel blev senest ændret den (måned ÅÅÅÅ)

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.