

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Melatonin Neurim 2 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 2 mg Melatonin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 80 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

Weiß bis cremefarbene, runde, bikonvexe Tabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Melatonin Neurim ist indiziert als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 2 mg einmal täglich, 1-2 Stunden vor dem Zubettgehen und nach der letzten Mahlzeit. Diese Dosierung kann bis zu 13 Wochen beibehalten werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Melatonin Neurim bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Bei dieser Population kann die Anwendung anderer pharmazeutischer Darreichungsformen/Stärken geeigneter sein. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Nierenfunktionseinschränkung

Der Einfluss einer Nierenfunktionseinschränkung jeglicher Ausprägung auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Melatonin wurde nicht untersucht. Daher ist mit Vorsicht vorzugehen wenn Melatonin bei Patienten mit Niereninsuffizienz angewendet wird.

Leberfunktionseinschränkung

Es gibt keine Erfahrungen zur Anwendung von Melatonin Neurim bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung. Veröffentlichte Daten zeigen deutlich erhöhte endogene Melatoninspiegel während des Tages aufgrund der herabgesetzten Clearance bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung. Daher wird die Anwendung von Melatonin Neurim bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten müssen im Ganzen geschluckt werden, damit die Retardeigenschaften aufrechterhalten werden. Die Tabletten dürfen zur Erleichterung des Schluckvorgangs weder zerdrückt noch zerkaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Melatonin Neurim kann Schläfrigkeit hervorrufen. Daher ist das Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden, wenn die Auswirkungen von Schläfrigkeit ein Sicherheitsrisiko darstellen könnten.

Zur Anwendung von Melatonin Neurim bei Personen mit Autoimmunerkrankungen liegen keine klinischen Daten vor. Daher wird die Anwendung von Melatonin Neurim bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen nicht empfohlen.

Melatonin Neurim enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkung wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

- Es wurde beobachtet, dass Melatonin *in vitro* CYP3A in supra-therapeutischen Konzentrationen induziert. Die klinische Relevanz dieser Erkenntnis ist unklar. Das Auftreten dieser Induktion kann zu einer Reduktion der Plasmakonzentrationen von begleitend verabreichten Arzneimitteln führen.
- Melatonin in supra-therapeutischen Konzentrationen induziert *in vitro* keinerlei CYP1A Enzyme. Daher sind Wechselwirkungen zwischen Melatonin und anderen Wirkstoffen infolge der Wirkung von Melatonin auf die CYP1A-Enzyme wahrscheinlich nicht signifikant.
- Die Metabolisierung von Melatonin wird vorwiegend durch CYP1A-Enzyme vermittelt. Daher sind Wechselwirkungen zwischen Melatonin und anderen Wirksubstanzen infolge ihrer Wirkung auf die CYP1A-Enzyme möglich.
- Vorsicht ist geboten bei Patienten, die mit Fluvoxamin behandelt werden, das die Melatoninspiegel erhöht (um das 17fach größere Fläche unter der Kurve (AUC) und eine um das 12fach höhere C_{max} im Serum), indem es dessen Metabolisierung durch die Cytochrom P450 (CYP) Isoenzyme CYP1A2 und CYP2C19 in der Leber hemmt. Die Kombination muss daher vermieden werden.
- Vorsicht ist geboten bei Patienten, die 5- oder 8-Methoxypsoralen (5 und 8-MOP) erhalten, die die Melatoninspiegel durch Hemmung der Metabolisierung erhöhen.
- Vorsicht ist geboten bei Patienten, die den CYP2D-Hemmer Cimetidin erhalten, der die Plasmakonzentrationen von Melatonin erhöht, da er dessen Metabolisierung hemmt.
- Zigarettenrauchen kann die Melatoninspiegel aufgrund der Induktion von CYP1A2 senken.
- Vorsicht ist geboten bei Patientinnen, die Östrogene erhalten (z. B. Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie), da diese die Melatoninspiegel durch Hemmung der Metabolisierung über CYP1A1 und CYP1A2 erhöhen.
- CYP1A2-Inhibitoren wie Chinolone können eine erhöhte Melatoninexposition verursachen.
- CYP1A2-Induktoren wie Carbamazepin und Rifampicin können eine Reduktion der Plasmakonzentrationen von Melatonin hervorrufen.

- Es gibt umfangreiche Literaturdaten zum Effekt von adrenergen Agonisten/Antagonisten, Opiatagonisten/Antagonisten, antidepressiv wirksamen Substanzen, Prostaglandinhemmern, Benzodiazepinen, Tryptophan und Alkohol auf die endogene Melatoninsekretion. Ob diese Wirkstoffe Einfluss auf die dynamischen oder kinetischen Wirkungen von Melatonin Neurim oder umgekehrt haben, wurde nicht untersucht.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

- Melatonin Neurim darf nicht zusammen mit Alkohol eingenommen werden, da dieser die Wirkung von Melatonin Neurim auf den Schlaf herabsetzt.
- Melatonin Neurim kann die sedierenden Eigenschaften von Benzodiazepinen und von Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika wie Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon verstärken. In einer klinischen Prüfung gab es klare Hinweise auf eine vorübergehende pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Melatonin Neurim und Zolpidem eine Stunde nach der gleichzeitigen Anwendung. Die gleichzeitige Anwendung hatte im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Zolpidem eine vermehrte Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit, Gedächtnisleistung und Koordination zur Folge.
- Melatonin Neurim wurde in Studien gleichzeitig mit Thioridazin und Imipramin angewendet, Wirkstoffen, die das zentrale Nervensystem beeinflussen. In keinem Fall wurden klinisch signifikante pharmakokinetische Wechselwirkungen festgestellt. Die gleichzeitige Anwendung von Melatonin Neurim führte jedoch im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Imipramin zu einer übermäßigen Ruhigstellung und Schwierigkeiten in der Bewältigung von Aufgaben sowie im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Thioridazin zu einer vermehrten Benommenheit.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Melatonin liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der fehlenden klinischen Daten wird die Anwendung bei schwangeren Frauen und Frauen, die beabsichtigen schwanger zu werden, nicht empfohlen.

Stillzeit

Endogenes Melatonin wurde beim Menschen in der Muttermilch nachgewiesen, so dass wahrscheinlich auch exogenes Melatonin in die Muttermilch übergehen wird. Es liegen Daten aus Tiermodellen mit Nagern, Schafen, Rindern und Primaten vor, die darauf schließen lassen, dass Melatonin über die Plazenta oder die Milch von der Mutter auf den Fetus/das Neugeborene übergeht. Daher wird Frauen nicht empfohlen, unter der Behandlung mit Melatonin zu stillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Melatonin Neurim hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Melatonin Neurim kann Schläfrigkeit hervorrufen, so dass das Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden ist, wenn die Auswirkungen der Schläfrigkeit eine Gefahr für die Sicherheit darstellen könnten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Prüfungen (in denen insgesamt 1.931 Patienten Melatonin Neurim und 1.642 Patienten ein Placebo einnahmen) berichteten 48,8 % der mit Melatonin Neurim behandelten Patienten über eine Nebenwirkung im Vergleich zu 37,8 %, die ein Placebo erhielten. Der Vergleich der Rate der Patienten mit Nebenwirkungen pro 100 Patientenwochen fiel für die mit Placebo behandelten Patienten höher aus als für die mit Melatonin Neurim behandelten Patienten (5,743 – Placebo versus

3,013 – Melatonin Neurim). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Rückenschmerzen und Arthralgie, die nach MedDRA-Konvention sowohl in der Melatonin Neurim- als auch in der Plazebo-Gruppe unter die Kategorie „häufig“ fielen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Prüfungen und im Rahmen von Spontanberichten nach der Markteinführung berichtet.

In klinischen Prüfungen berichteten insgesamt 9,5 % der Patienten, die Melatonin Neurim erhielten, eine Nebenwirkung im Vergleich zu 7,4 % der Patienten, die das Plazebo erhielten. Untenstehend wurden nur diejenigen Nebenwirkungen aufgenommen, die im Rahmen klinischer Prüfungen bei den Patienten mit gleicher oder höherer Häufigkeit auftraten als unter Plazebo-Behandlung.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Herpes zoster	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Leukopenie, Thrombozytopenie	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Überempfindlichkeitsreaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Hypertriglyzeridämie, Hypokalziämie, Hyponatriämie	
Psychiatrische Erkrankungen			Reizbarkeit, Nervosität, Rastlosigkeit, Insomnie, anormale Träume, Alpträume, Angst	Veränderte Stimmungslage, Aggression, Agitiertheit, Weinerlichkeit, Stresssymptome, fehlende Orientierung, frühmorgendliches Erwachen, gesteigerte Libido, gedrückte Stimmung, Depression	
Erkrankungen des Nervensystems			Migräne, Kopfschmerzen, Lethargie, psychomotorische Hyperaktivität, Benommenheit, Somnolenz	Synkope, Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung, Aufmerksamkeitsstörung, Verträumtheit, Restless-Legs-Syndrom, schlechter Schlaf, Parästhesie	

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Augenerkrankungen				Verminderte Sehschärfe, Verschwommensehen, vermehrter Tränenfluss	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Lageabhängiger Schwindel, Schwindel	
Herzerkrankungen				Angina pectoris, Palpitationen	
Gefäßerkrankungen			Hypertonie	Hitzewallungen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, Dyspepsie, Mundgeschwür, Mundtrockenheit, Übelkeit	Gastroösophageale Refluxkrankheit, Magen-Darm-Störung, Blasen an der Mundschleimhaut, Zungengeschwür, Verdauungsstörung, Erbrechen, auffällige Darmgeräusche, Flatulenz, Hypersalivation, Halitosis, Bauchbeschwerden, Magenerkrankung, Gastritis	
Leber- und Gallenerkrankungen			Hyperbilirubinämie		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Dermatitis, nächtliches Schwitzen, Juckreiz, Hautausschlag, generalisierter Juckreiz, trockene Haut	Ekzem, Erythem, Handdermatitis, Psoriasis, generalisierter Hautausschlag, juckender Hautausschlag, Nagelerkrankungen,	Angioödem, Mundödem, Zungenödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Schmerzen in den Extremitäten	Arthritis, Muskelspasmen, Nackenschmerzen, nächtliche Krämpfe	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Glukosurie, Proteinurie	Polyurie, Hämaturie, Nykturie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Menopausale Symptome	Priapismus, Prostatitis	Galaktorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Asthenie, Schmerzen im Brustraum	Abgeschlagenheit, Schmerzen, Durst	

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Untersuchungen			Abnorme Leberfunktionswerte, Gewichtszunahme	Anstieg von Leberenzymen, abnorme Blutelektrolyte, abnorme Labortests	

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Mehrere Fälle von Überdosierung wurden nach dem Inverkehrbringen berichtet. Somnolenz war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung. Die meisten Nebenwirkungen waren leicht bis mittelschwer. Melatonin Neurim wurde in klinischen Prüfungen in Dosen von 5 mg täglich über 12 Monate angewendet, ohne die berichteten Nebenwirkungen in ihrem Wesen signifikant zu verändern.

In der Literatur wurde über die Gabe von täglichen Dosen von bis zu 300 mg Melatonin berichtet, die keine klinisch signifikanten Nebenwirkungen hervorriefen.

Für den Fall einer Überdosierung ist Schläfrigkeit zu erwarten. Die Clearance des Wirkstoffs dürfte erwartungsgemäß innerhalb von 12 Stunden nach Aufnahme erfolgen. Es ist keine spezielle Behandlung erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Melatonin-Rezeptor-Agonisten,
ATC-Code: N05CH01

Melatonin ist ein natürlicherweise vorkommendes Hormon, das von der Zirbeldrüse produziert wird und mit dem Serotonin strukturverwandt ist. Physiologisch steigt die Melatoninsekretion bald nach Einsetzen der Dunkelheit, gipfelt um 2 bis 4 Uhr nachts und fällt in der zweiten Nachthälfte dann wieder ab. Melatonin ist assoziiert mit der Steuerung des zirkadianen Rhythmus und der Synchronisation der inneren Uhr mit dem Tag-Nacht-Zyklus. Es ist ebenfalls assoziiert mit einer schlafanstoßenden Wirkung und einer Erhöhung der Schlafneigung.

Wirkmechanismus

Die Aktivität von Melatonin an den MT1, MT2 und MT3-Rezeptoren soll Anteil an den schlaffördernden Eigenschaften haben, da diese Rezeptoren (vorwiegend MT1 und MT2) an der Steuerung der zirkadianen Rhythmen und des Schlafes beteiligt sind.

Beweggründe für die Anwendung

Aufgrund der Rolle von Melatonin für die Steuerung des Schlafes und der zirkadianen Rhythmen und dem altersbedingten Rückgang der endogenen Melatoninproduktion kann Melatonin wirksam die Schlafqualität verbessern, insbesondere bei Patienten über 55 Jahren mit primärer Insomnie.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In klinischen Studien, in denen Patienten, die an primärer Insomnie litten, jeden Abend Melatonin Neurim 2 mg zur Einnahme über 3 Wochen erhielten, konnten Vorteile für die Verum-behandelten Patienten gegenüber den Placebo-behandelten Patienten im Hinblick auf die Zeit bis zum Einschlafen (gemessen nach objektiven und subjektiven Kriterien) sowie im Hinblick auf die subjektive Schlafqualität und Leistungsfähigkeit am Tag (erholsamer Schlaf) ohne Beeinträchtigung der Vigilanz während des Tages gezeigt werden.

In einer polysomnographischen (PSG) Studie mit einer Vorlaufphase von 2 Wochen (einfach verblindet mit Placebo-Behandlung), daran anschließender Behandlungsphase von 3 Wochen (doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallele Vergleichsgruppen) sowie 3-wöchiger Absetzphase konnte die Zeit bis zum Einschlafen gegenüber der Placebo-Behandlung um 9 Minuten verkürzt werden. Melatonin Neurim hatte keine Änderung der Schlafarchitektur zur Folge und hatte keinen Einfluss auf die Dauer des REM-Schlafes. Unter Melatonin Neurim 2 mg wurden keine Modifikationen der Leistungsfähigkeit während des Tages beobachtet.

In einer ambulant durchgeführten Studie mit zweiwöchiger Vorlaufphase mit Placebo, einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, 3-wöchigen Behandlungsphase mit parallel geführten Gruppen und einer zweiwöchigen Absetzphase mit Placebo, betrug die Rate der Patienten, die eine klinisch signifikante Besserung sowohl der Schlafqualität als auch des Wachheitsgrades am Morgen zeigten, 47 % in der Melatonin Neurim-Gruppe im Vergleich zu 27 % in der Placebo-Gruppe. Außerdem verbesserten sich die Schlafqualität und der morgendliche Wachheitsgrad signifikant unter Melatonin Neurim im Vergleich zu Placebo. Die Schlafvariablen gingen allmählich wieder auf die Ausgangswerte zurück, ohne dass es zu einem Rebound-Phänomen, einer Zunahme von Nebenwirkungen oder einer Zunahme der Absetzsymptome kam.

In einer zweiten ambulant durchgeführten Studie mit zweiwöchiger Vorlaufphase mit Placebo und einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten 3-wöchigen Behandlungsphase mit paralleler Gruppenführung, betrug die Rate der Patienten, die eine klinisch signifikante Besserung sowohl der Schlafqualität als auch des Wachheitsgrades am Morgen zeigten, 26 % in der Melatonin Neurim-Gruppe im Vergleich zu 15 % in der Placebo-Gruppe. Melatonin Neurim verkürzte die von den Patienten berichtete Zeit bis zum Einschlafen um 24,3 Minuten versus 12,9 Minuten mit Placebo. Zudem verbesserten sich die von den Patienten selbst berichtete Schlafqualität, Zahl der Schlafunterbrechungen und der morgendliche Wachheitsgrad unter Melatonin Neurim gegenüber Placebo signifikant. Die Lebensqualität verbesserte sich unter Melatonin Neurim 2 mg signifikant gegenüber Placebo.

In einer weiteren randomisierten klinischen Studie (n=600) wurde die Wirkung von Melatonin Neurim und Placebo über bis zu 6 Monate verglichen. Nach 3 Wochen wurden die Patienten erneut randomisiert. Die Studie zeigte Verbesserungen der Zeit bis zum Einschlafen, Schlafqualität und des Wachheitsgrades am Morgen, ohne Absetzsymptome und Rebound-Insomnie. Die Studie zeigte, dass der nach 3 Wochen beobachtete Nutzen bis zu 3 Monate erhalten bleibt, sich nach 6 Monaten im primären Auswertungskollektiv jedoch nicht mehr zeigte. Nach 3 Monaten stieg die Zahl der ansprechenden Teilnehmer in der mit Melatonin Neurim behandelten Gruppe um weitere 10 %.

Kinder und Jugendliche

Eine Studie an Kindern und Jugendlichen (n=125), denen mehrere 1-mg-Retard-Minitabletten in Dosen von 2, 5 oder 10 mg Melatonin (altersangepasste Darreichungsform) verabreicht wurden, mit zweiwöchiger Vorlaufphase mit Placebo und einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten 13-wöchigen Behandlungsphase mit paralleler Gruppenführung zeigte eine Verbesserung der Gesamtschlafdauer nach einer 13-wöchigen doppelblinden Behandlung; Studienteilnehmer mit Wirkstoff-Behandlung schliefen länger (508 Minuten) als Teilnehmer, die Placebo erhielten (488 Minuten).

Die Zeit bis zum Einschlafen war nach einer 13-wöchigen doppelblinden Wirkstoff-Behandlung kürzer (61 Minuten) als bei Behandlung mit Placebo (77 Minuten), ohne dass dies zu früheren Aufwachzeiten führte.

Zudem gab es in der Wirkstoff-Gruppe weniger Studienabbrecher (9 Patienten; 15,0 %) als bei der Plazebo-Gruppe (21 Patienten; 32,3 %). Unter der Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse wurden von 85 % der Patienten in der Wirkstoff-Gruppe berichtet sowie von 77 % der Patienten in der Plazebo-Gruppe. Erkrankungen des Nervensystems waren in der Wirkstoff-Gruppe mit 42 % der Patienten häufiger als in der Plazebo-Gruppe (23 %), hauptsächlich aufgrund von Somnolenz und Kopfschmerzen, die in der Wirkstoff-Gruppe häufiger auftraten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von oral angewendetem Melatonin erfolgt bei Erwachsenen vollständig und kann bei älteren Menschen um bis zu 50 % herabgesetzt sein. Die Kinetik von Melatonin verläuft im Dosisbereich von 2-8 mg linear.

Die Bioverfügbarkeit liegt in der Größenordnung von 15 %. Es liegt ein signifikanter First-pass-Effekt mit einem geschätzten First-pass-Metabolismus von 85 % vor. Die T_{max} wird in nicht nüchternem Zustand nach 3 Stunden erreicht. Die Resorptionsrate und C_{max} für Melatonin nach oraler Anwendung von Melatonin Neurim 2 mg wird durch die Aufnahme von Nahrung beeinflusst. Durch eine Mahlzeit wurde die Resorption von Melatonin verzögert, was zeitlich spätere ($T_{max}=3,0$ h versus $T_{max}=0,75$ h) und niedrigere Spitzenkonzentrationen im Plasma ($C_{max}=1020$ versus $C_{max}=1176$ pg/ml) im nicht nüchternen Zustand zur Folge hatte.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Melatonin *in vitro* beträgt circa 60 %. Melatonin Neurim wird vorwiegend an Albumin, Alpha-1-saures Glycoprotein und High-Density-Lipoprotein gebunden.

Biotransformation

Experimentelle Daten lassen vermuten, dass die Isoenzyme CYP1A1, CYP1A2 und möglicherweise CYP2C19 des Cytochrom P450-Systems am Melatoninmetabolismus beteiligt sind. Der Hauptmetabolit, 6-Sulphatoxy-Melatonin (6-S-MT), ist inaktiv. Der Ort der Biotransformation ist die Leber. Die Exkretion des Metaboliten ist innerhalb von 12 Stunden nach der oralen Einnahme abgeschlossen.

Elimination

Die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt 3,5-4 Stunden. Die Elimination erfolgt durch die Ausscheidung der Metaboliten über die Nieren, wobei 89 % als Sulphat- und Glucuronidkonjugate von 6-Hydroxymelatonin und 2 % als Melatonin (unveränderte Wirksubstanz) ausgeschieden werden.

Geschlecht

Bei Frauen wurde im Vergleich zu Männern ein 3- bis 4-facher Anstieg der C_{max} beobachtet. Auch zwischen Angehörigen des gleichen Geschlechts wurden Abweichungen bei der C_{max} um das bis zu Fünffache beobachtet. Jedoch wurden trotz der Unterschiede bei den Blutspiegeln keine Unterschiede in der Pharmakodynamik zwischen Männern und Frauen festgestellt.

Spezielle Populationen

Ältere Menschen

Es ist bekannt, dass der Melatoninmetabolismus mit zunehmendem Alter nachlässt. Für ältere Patienten wurde im Vergleich zu jüngeren Patienten über einen bestimmten Dosisbereich eine größere Fläche unter der Kurve (AUC) und höhere C_{max} -Spiegel berichtet, was die geringere Metabolisierung von Melatonin bei den Älteren widerspiegelt: C_{max} -Spiegel um etwa 500 pg/ml bei Erwachsenen (18-45 Jahre) versus 1200 pg/ml bei älteren Menschen (55-69 Jahre); Fläche unter der Kurve (AUC) von etwa 3.000 pg*h/ml bei Erwachsenen versus 5.000 pg*h/ml bei älteren Menschen.

Nierenfunktionseinschränkung

Unternehmenseigene Daten deuten darauf hin, dass es nach wiederholter Gabe nicht zu einer Akkumulation von Melatonin kommt. Diese Erkenntnis deckt sich mit der kurzen Halbwertszeit von Melatonin bei Erwachsenen.

Die um 23 Uhr (2 Stunden nach der Einnahme) gemessenen Werte im Blut der Patienten betragen $411,4 \pm 56,5$ nach täglicher Gabe über 1 Woche und $432,00 \pm 83,2$ pg/ml nach täglicher Gabe über 3 Wochen und sind damit ähnlich wie die von gesunden Probanden nach einer Einmaldosis von Melatonin Neurim 2 mg.

Leberfunktionseinschränkung

Die Leber ist der primäre Ort des Melatoninmetabolismus und daher führt eine Leberfunktionseinschränkung zu höheren endogenen Melatoninspiegeln.

Die Plasmamelatonin Spiegel bei Patienten mit Leberzirrhose waren während des Tages signifikant erhöht. Die Patienten zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant herabgesetzte Gesamtexkretion von 6-Sulfatoxymelatonin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Die Karzinogenitätsstudie bei Ratten lässt keinen für den Menschen relevanten Effekt erkennen.

In Studien zur Reproduktionstoxizität bewirkte die orale Verabreichung von Melatonin bei tragenden weiblichen Mäusen, Ratten oder Kaninchen keine schädlichen Auswirkungen bei deren Nachkommen hinsichtlich Lebensfähigkeit der Feten, Skelett- und Organfehlbildungen, Geschlechterverhältnis, Geburtsgewicht und weiterer körperlicher, funktionaler und sexueller Entwicklung. Eine geringfügige Wirkung auf das postnatale Wachstum und die Lebensfähigkeit wurde bei Ratten nur für die sehr hohen Dosen festgestellt, die beim Menschen ungefähr 2000 mg/Tag entsprechen würden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B)

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat

Lactose-Monohydrat

Hochdisperses Siliciumdioxid

Talkum

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind verpackt in Blisterpackungen aus undurchsichtigem PVC/PVDC mit einer Durchdrückfolie aus Aluminium. Die Packung enthält eine Blisterpackung mit 7, 20 oder 21 Tabletten bzw. zwei Blisterstreifen mit jeweils 15 Tabletten (30 Tabletten). Die Blisterpackungen sind in einem Umkarton verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: {TT. Monat JJJJ}

10. STAND DER INFORMATION

{TT. Monat JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Iberfar - Indústria Farmacêutica S.A.
Rua Consiglieri Pedroso, n.º 121-123 - Queluz de Baixo
Barcarena, 2734-501
Portugal

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Melatonin Neurim 2 mg Retardtabletten
Melatonin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 2 mg Melatonin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Retardtablette
7 Tabletten
20 Tabletten
21 Tabletten
30 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Melatonin Neurim 2 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal enthalten.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Melatonin Neurim 2 mg Retardtabletten
Melatonin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Melatonin Neurim 2 mg Retardtabletten

Melatonin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Melatonin Neurim und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Melatonin Neurim beachten?
3. Wie ist Melatonin Neurim einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Melatonin Neurim aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Melatonin Neurim und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff von Melatonin Neurim, Melatonin, gehört zu einer natürlicherweise vom Körper produzierten Gruppe von Hormonen.

Melatonin Neurim wird für sich alleine angewendet für die kurzzeitige Behandlung der durch einen schlechten Schlaf gekennzeichneten primären Insomnie (anhaltende Ein- oder Durchschlafschwierigkeiten oder schlechte Schlafqualität über mindestens einen Monat) bei Patienten ab 55 Jahren.

„Primär“ bedeutet, dass die Ursache der Schlaflosigkeit nicht auf eine bekannte medizinische, psychiatrische oder eine umgebungsbedingte Ursache zurückzuführen ist.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Melatonin Neurim beachten?

Melatonin Neurim darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Melatonin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Melatonin Neurim einnehmen,

- wenn Sie an einem Leber- oder Nierenproblem leiden. Es wurden keine Studien zur Anwendung von Melatonin Neurim bei Personen mit Leber- oder Nierenerkrankungen durchgeführt. Sie sollten mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie Melatonin Neurim einnehmen, da die Anwendung nicht empfohlen wird.
- wenn Ihnen Ihr Arzt gesagt hat, dass Sie eine Unverträglichkeit gegen bestimmte Zucker haben.
- wenn man Ihnen gesagt hat, dass Sie an einer Autoimmunerkrankung leiden (d.h. ihr Körper durch das eigene Immunsystem angegriffen wird). Es wurden keine Studien zur Anwendung von Melatonin Neurim bei Menschen mit Autoimmunerkrankungen durchgeführt. Daher sollten Sie mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie Melatonin Neurim einnehmen, da die Anwendung nicht empfohlen wird.

- Melatonin Neurim kann Schläfrigkeit hervorrufen. Vorsicht ist geboten, wenn Sie durch die Einnahme von Melatonin Neurim schläfrig werden, da dies Ihre Fähigkeiten bestimmte Aufgaben zu bewältigen beeinträchtigen kann, wie z.B. das Führen eines Fahrzeugs.
- Rauchen kann die Wirksamkeit von Melatonin Neurim herabsetzen, da bestimmte Bestandteile im Tabak den Abbau von Melatonin durch die Leber beschleunigen können.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern und Jugendlichen von 0 bis 18 Jahre angewendet werden, da es in dieser Patientengruppe nicht geprüft wurde und nichts über die Wirkungen bekannt ist. Ein anderes Arzneimittel, das Melatonin enthält, kann zur Anwendung bei Kindern zwischen 2 und 18 Jahren geeigneter sein. Bitte fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Einnahme von Melatonin Neurim zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Zu diesen Arzneimitteln gehören:

- Fluvoxamin (für die Behandlung von Depressionen und Zwangsstörungen), Psoralene (für die Behandlung von Hauterkrankungen wie z.B. der Psoriasis), Cimetidin (für die Behandlung von Magenproblemen wie Geschwüren), Chinolone und Rifampicin (für die Behandlung bakterieller Infektionen), Östrogene (in der „Pille“ zur Schwangerschaftsverhütung oder in der Hormonersatztherapie) und Carbamazepin (für die Behandlung der Epilepsie).
- Adrenerge Agonisten/Antagonisten (wie bestimmte Arten von Arzneimitteln zur Blutdruckregulation durch Engstellung der Gefäße, abschwellende Nasensprays oder -tropfen, blutdrucksenkende Mittel), Opiat-Agonisten/Antagonisten (wie Arzneimittel zur Behandlung von Drogenabhängigkeit), Prostaglandinhemmer (wie nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel), Antidepressiva, Tryptophan und Alkohol.
- Benzodiazepine und Hypnotika vom Nicht-Benzodiazepin-Typ (Schlafmittel wie Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon)
- Thioridazin (für die Behandlung der Schizophrenie) und Imipramin (für die Behandlung von Depressionen).

Einnahme von Melatonin Neurim zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

Nehmen Sie Melatonin Neurim ein, nachdem Sie etwas gegessen haben. Trinken Sie vor, bei oder nach der Einnahme von Melatonin Neurim keinen Alkohol, da dieser die Wirksamkeit von Melatonin Neurim herabsetzt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Melatonin Neurim kann Schläfrigkeit hervorrufen. Wenn dies bei Ihnen der Fall sein sollte, dürfen Sie kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen. Für den Fall einer anhaltenden Schläfrigkeit fragen Sie bitte Ihren Arzt um Rat.

Melatonin Neurim enthält Lactose-Monohydrat

Melatonin Neurim enthält Lactose-Monohydrat. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Melatonin Neurim einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine Melatonin Neurim Tablette (2 mg) täglich, zum Einnehmen nach einer Mahlzeit, 1-2 Stunden vor dem Zubettgehen. Diese Dosierung kann bis zu 13 Wochen beibehalten werden.

Die Tablette muss im Ganzen geschluckt werden. Melatonin Neurim Tabletten dürfen nicht zerdrückt oder halbiert werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Melatonin Neurim eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viel von dem Arzneimittel eingenommen haben, wenden Sie sich bitte so bald wie möglich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Die Einnahme von mehr als der empfohlenen Tagesdosis kann Schläfrigkeit hervorrufen.

Wenn Sie die Einnahme von Melatonin Neurim vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Tablette vergessen haben, holen Sie diese baldmöglichst nach, bevor Sie zu Bett gehen, oder warten Sie ab, bis es Zeit für die nächste Dosis ist, und setzen Sie dann den üblichen Einnahmerhythmus fort.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Melatonin Neurim abbrechen

Es sind keine schädlichen Wirkungen für den Fall einer Unterbrechung oder vorzeitigen Beendigung der Behandlung bekannt. Für die Anwendung von Melatonin Neurim sind nach Abschluss der Behandlung keine Absetzreaktionen bekannt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn bei Ihnen eine oder mehrere der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt/auftreten, nehmen Sie keine weiteren Tabletten mehr ein und kontaktieren Sie **unverzüglich** Ihren Arzt:

Gelegentlich: (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Schmerzen in der Brust

Selten: (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Bewusstseinsverlust oder Ohnmachtsanfall
- Starke Schmerzen im Brustkorb durch Angina pectoris
- Herzklopfen
- Depressionen
- Sehstörung
- Verschwommensehen
- Desorientiertheit
- Drehschwindel
- Auftreten roter Blutzellen im Urin
- Verminderte Zahl weißer Blutzellen im Blut
- Verminderte Zahl von Blutplättchen mit dadurch erhöhtem Risiko für Blutungen oder Blutergüssen
- Schuppenflechte (Psoriasis)

Wenn bei Ihnen eine oder mehrere der folgenden nicht-schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt/auftreten, kontaktieren Sie Ihren Arzt und/oder suchen Sie einen Arzt auf:

Gelegentlich: (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Reizbarkeit, Nervosität, Rastlosigkeit, Schlaflosigkeit, anormale Träume, Alpträume, Angst, Migräne, Kopfschmerzen, Lethargie (Müdigkeit, Antriebslosigkeit), Rastlosigkeit im Zusammenhang mit gesteigerter Aktivität, Benommenheit, Müdigkeit, Bluthochdruck, Oberbauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Mundgeschwüre, Mundtrockenheit, Übelkeit, Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes, die eine Gelbfärbung der Haut oder des Augenweiß hervorrufen können, Entzündung der Haut, nächtliches Schwitzen, Juckreiz, Hautausschlag, Hauttrockenheit, Schmerzen in den Extremitäten, Wechseljahrsymptome, Schwächegefühl, Ausscheidung von Glukose im Urin, übermäßiges Eiweiß im Urin, abnorme Leberfunktion sowie Gewichtszunahme.

Selten: (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

Herpes zoster (Gürtelrose), hoher Blutfettgehalt, niedrige Kalziumspiegel im Blut, niedrige Natriumspiegel im Blut, Veränderung der Stimmungslage, Aggression, Agitiertheit (krankhafte Unruhe, Zappeln, Unfähigkeit still zu sitzen), Weinerlichkeit, Stresssymptome, vorzeitiges frühmorgendliches Erwachen, gesteigerte Libido (vermehrter Geschlechtstrieb), gedrückte Stimmung, Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung, Aufmerksamkeitsstörung, Verträumtheit, Restless-Legs-Syndrom (Gefühlsstörungen und Bewegungsdrang in den Beinen, häufig einhergehend mit unwillkürlichen Bewegungen), schlechte Schlafqualität, kribbelndes Hautgefühl, vermehrter Tränenfluss (tränenende Augen), lageabhängiger Schwindel (Benommenheit beim Aufstehen oder Sitzen), Hitzewallungen, saures Aufstoßen, Magenbeschwerden, Blasenbildung im Mund, Zungengeschwüre, Magenverstimmung, Erbrechen, auffällige Darmgeräusche, abgehende Winde, übermäßige Speichelproduktion, Mundgeruch, Bauchbeschwerden, Magenerkrankungen, Entzündung der Magenschleimhaut, Ekzem, Hautausschlag, Hautentzündung der Hände (Handdermatitis), juckender Hautausschlag, Nagelerkrankungen, Arthritis, Muskelkrämpfe, Nackenschmerzen, nächtliche Krämpfe, verlängerte Erektion, die schmerzhaft sein kann, Entzündung der Prostata, Abgeschlagenheit, Schmerzen, Durst, Ausscheidung großer Harnmengen, nächtliches Urinieren, erhöhte Leberwerte, abnorme Blutelektrolyte und abnorme Laborwerte.

Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Überempfindlichkeitsreaktion, Schwellung von Mund oder Zunge, Schwellung der Haut und anormale Milchsekretion.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem*** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden..

5. Wie ist Melatonin Neurim aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Melatonin Neurim enthält

- Der Wirkstoff ist : Melatonin. Jede Retardtablette enthält 2 mg Melatonin.
- Die sonstigen Bestandteile (Hilfsstoffe) sind: Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ B, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Lactose-Monohydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum und Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

Wie Melatonin Neurim aussieht und Inhalt der Packung

Melatonin Neurim 2 mg Retardtabletten sind verfügbar als weiße bis cremefarbene runde bikonvex geformte Retardtabletten. Jeder Umkarton enthält eine Blisterpackung mit 7, 20 oder 21 Tabletten bzw. alternativ zwei Blisterstreifen zu jeweils 15 Tabletten (Packung mit insgesamt 30 Tabletten). Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

Hersteller:

Für die Chargenfreigabe im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) verantwortliche Niederlassungen:

Iberfar - Indústria Farmacêutica S.A.
Rua Consiglieri Pedroso, n.º 121-123 - Queluz de Baixo
Barcarena, 2734-501
Portugal

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/verfügbar>.