

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Melatonin Neurim
2 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 2 mg melatoniinia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi depottabletti sisältää 80 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. Kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Melatonin Neurim on tarkoitettu käytettäväksi ainoana lääkkeenä primaarisen unettomuuden lyhytaikaiseen hoitoon vähintään 55-vuotiailla aikuispotilailla, joiden primaarisen unettomuuden ominaispiirteenä on huono unenlaatu.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannos on 2 mg kerran vuorokaudessa 1–2 tuntia ennen nukkumaanmenoa ja ruoan jälkeen. Tätä annostusta voi jatkaa korkeintaan 13 viikkoa.

Pediatriset potilaat

Melatonin Neurim-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0-18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Muut lääkemuodot/vahvuudet saattavat soveltua paremmin pediatrisille potilaille. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on kerrottu kohdassa 5.1.

Munuaisten vajaatoiminta

Minkäänasteisen munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta melatoniinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Varovaisuutta tulee noudattaa, kun melatoniinia annetaan näille potilaille.

Maksan vajaatoiminta

Melatonin Neurimin käytöstä maksan vajaatoimintapotilailla ei ole kokemusta. Julkaistut tiedot osoittavat, että maksan vajaatoimintapotilailla melatoniinin puhdistuma on alentunut, joten päiväsaikaiset endogeeniset melatoniinipitoisuudet ovat huomattavasti koholla. Tästä syystä Melatonin Neurimin käyttö maksan vajaatoimintapotilailla ei ole suositeltavaa.

Antotapa

Suun kautta. Tabletit niellään kokonaisina, jotta niiden depotominaisuudet säilyvät. Tabletteja ei pidä murskata eikä pureskella nielemisen helpottamiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Melatonin Neurim voi aiheuttaa uneliaisuutta. Tästä syystä valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos uneliaisuus saattaa aiheuttaa turvallisuusriskejä.

Melatonin Neurimin käytöstä autoimmuunisairauksia sairastavilla potilailla ei ole kliinistä tietoa. Tästä syystä Melatonin Neurimin käyttöä ei suositella, jos potilaalla on jokin autoimmuunisairaus.

Melatonin Neurim sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

- Melatoniiniin on havaittu indusoivan CYP3A:n toimintaa terapeuttisia pitoisuuksia suuremmilla pitoisuuksilla *in vitro*. Löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Mahdollinen induktio saattaa pienentää muiden samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa.
- Melatoniini ei indusoi CYP1A:n toimintaa terapeuttisia pitoisuuksia suuremmilla pitoisuuksilla *in vitro*. Tästä syystä melatoniinin vaikutus CYP1A-entsyymitoimintaan ei todennäköisesti aiheuta merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden vaikuttavien aineiden kanssa.
- Melatoniinin metabolia on pääasiassa CYP1A-välitteistä. Tästä syystä CYP1A-entsyymitoimintaan vaikuttavilla aineilla saattaa olla yhteisvaikutuksia melatoniinin kanssa.
- Fluvoksamiinia käyttävien potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta, sillä fluvoksamiini estää melatoniinin metaboloitumista maksan sytokromi P450 (CYP) -entsyymien CYP1A2 ja CYP2C19 vaikutuksesta ja suurentaa näin melatoniinipitoisuuksia (AUC-arvot suurenevät 17-kertaisiksi ja seerumin C_{max} -arvot 12-kertaisiksi). Yhdistelmän käyttöä tulee välttää.
- Varovaisuutta tulee noudattaa, jos potilas käyttää 5- tai 8-metoksiporsoraleenia (5- ja 8-MOP), sillä nämä aineet estävät melatoniinin metaboliaa ja suurentavat sen pitoisuuksia.
- Varovaisuutta tulee noudattaa, jos potilas käyttää simetidiiniä (CYP2D:n estäjä), sillä aine estää melatoniinin metaboliaa ja suurentaa sen pitoisuuksia plasmassa.
- Tupakointi indusoi CYP1A2-entsyymin toimintaa ja saattaa näin pienentää melatoniinipitoisuuksia.
- Varovaisuutta tulee noudattaa, jos potilas käyttää estrogeeneja (esim. ehkäisyvalmisteet tai hormonikorvaushoito), sillä estrogeenit estävät melatoniinin CYP1A1- ja CYP1A2-välitteistä metaboliaa ja suurentavat näin melatoniinipitoisuuksia.
- CYP1A2-estäjät kuten kinolonit voivat suurentaa melatoniinialtistusta.
- CYP1A2-indusorit kuten karbamatsepiini ja rifampisiini saattavat pienentää melatoniinin pitoisuuksia plasmassa.
- Adrenergiagonistien/-antagonistien, opiaattiagonistien/-antagonistien, masennuslääkkeiden, prostaglandiinin estäjien, bentsodiatsepiinien, tryptofaanin ja alkoholin vaikutuksista endogeeniseen melatoniinieritykseen on runsaasti julkaistua tietoa. Näiden aineiden mahdollista vaikutusta Melatonin Neurimin farmakodynamiikkaan tai farmakokinetiikkaan tai päinvastoin ei kuitenkaan ole tutkittu.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

- Alkoholia ei tule käyttää yhdessä Melatonin Neurimin kanssa, sillä se heikentää Melatonin Neurimin vaikutusta nukkumiseen.
- Melatonin Neurim saattaa voimistaa bentsodiatsepiinien ja muiden unilääkkeiden (kuten tsaleplonin, tsolpideemin ja tsopiklonin) sedatiivisia vaikutuksia. Eräässä kliinisessä tutkimuksessa saatiin selvää näyttöä Melatonin Neurimin ja tsolpideemin tilapäisestä farmakodynaamisesta yhteisvaikutuksesta tunnin kuluttua molempien lääkeaineiden annosta. Valmisteiden samanaikainen anto heikensi tarkkaavuutta, muistia ja koordinaatiokykyä voimakkaammin kuin pelkkä tsolpideemi.
- Tutkimuksissa Melatonin Neurimia on annettu samanaikaisesti keskushermostoon vaikuttavien lääkeaineiden tioridatsiinin ja imipramiinin kanssa. Kummassakaan tapauksessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Melatonin Neurimin samanaikainen anto lisäsi kuitenkin rauhallisuuden tunnetta ja vaikeutti tehtävien suorittamista verrattuna pelkkään imipramiiniin. Se lisäsi myös tokkuraisuuden tunnetta verrattuna tioridatsiiniin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Melatoniniin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Kliinisten tietojen puutteen vuoksi valmisteiden käyttö ei ole suositeltavaa raskauden aikana tai raskautta suunniteltaessa.

Imetys

Endogeenista melatoniniä on todettu ihmisen rintamaidossa, joten eksogeeninen melatonini erittyy todennäköisesti maitoon ihmisellä. Eläinmalleista (mm. jyräjät, lampaat, nautaeläimet, kädelliset) saadut tiedot viittaavat siihen, että melatonini kulkeutuu emosta sikiöön istukan kautta tai maidossa. Tästä syystä imettäminen ei ole suositeltavaa melatoninihoidon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Melatonin Neurim-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Melatonin Neurim saattaa aiheuttaa uneliaisuutta, joten valmisteiden käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos uneliaisuus aiheuttaa todennäköisesti turvallisuusriskejä.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuusprofiilista

Kliinisissä tutkimuksissa (joissa yhteensä 1 931 potilasta hoidettiin Melatonin Neurimilla ja 1 642 potilasta lumelääkkeellä) 48,8 % Melatonin Neurim-hoitoa saaneista potilaista ja 37,8 % lumeryhmän potilaista ilmoitti huomanneensa haittavaikutuksia. Lumeryhmässä haittavaikutuksia ilmoitettiin 5,743 potilaalla 100 potilasviikkoa kohti. Melatonin Neurim-hoitoa saaneilla potilailla haittavaikutuksia ilmoitettiin harvemmin, 3,013 potilaalla 100 potilasviikkoa kohti. Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat päänsärky, nenänielun tulehdus, selkäkipu ja nivelkipu. Ne olivat MedDRA-luokituksen mukaan yleisiä sekä Melatonin Neurim-ryhmässä että lumeryhmässä.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia ilmoitettiin kliinisten tutkimusten aikana ja spontaaniraporteissa lääkkeen markkinoille tulon jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksia ilmoitettiin yhteensä 9,5 %:lla Melatonin Neurim-hoitoa saaneista potilaista, kun taas lumeryhmässä vastaava osuus oli 7,4 %. Alla mainitaan ainoastaan ne haittavaikutukset, joita kliinisten tutkimusten aikana ilmoitettiin esiintyneen Melatonin Neurim-ryhmän potilailla yhtä yleisesti tai yleisemmin kuin lumeryhmässä.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$); Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); Harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); Hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$); Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot				Herpes zoster	
Veri ja imukudos				Leukopenia, trombositopenia	
Immuunijärjestelmä					Yliherkkyysreaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Hypertriglyseridemia, hypokalsemia, hyponatremia	
Psyykkiset häiriöt			Ärtyisyys, hermostuneisuus, levottomuus, unettomuus, poikkeavat unet, painajaiset, ahdistuneisuus	Mielialan muutokset, aggressiivisuus, agitaatio, itku, stressioireet, desorientaatio, varhain aamulla herääminen, sukupuolivietin voimistuminen, matala mieliala, masennus	
Hermosto			Migreeni, päänsärky, letargia, psykomotorinen yliaktiivisuus, huimaus, uneliaisuus	Pyörtyminen, muistihäiriöt, tarkkaavuushäiriöt, unenomainen tila, levottomien jalkojen oireyhtymä, unenlaadun heikkeneminen, parestesia	
Silmät				Näöntarkkuuden heikentyminen, näön hämärtyminen, lisääntynyt kyynelnesteen erityös	
Kuulo ja tasapainoelin				Asentohuimaus, huimaus	
Sydän				Rasitusrintakipu, palpitaatio	
Verisuonisto			Kohonnut verenpaine	Kuumat aallot	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Ruoansulatuselimistö			Vatsakipu, ylävatsakipu, dyspepsia, suun haavaumat, suun kuivuminen, pahoinvointi	Ruokatorven refluksitauti, ruoansulatuskanavan häiriöt, suun limakalvon rakkulat, kielen haavaumat, ruoansulatuskanavan vaivat, oksentelu, poikkeavat suoliäänet, ilmavaivat, poikkeavan voimakas syljeneritys, pahanhajuinen hengitys, vatsavaivat, mahatauti, mahatulehdus	
Maksa ja sappi			Hyperbilirubinemia		
Iho ja ihonalainen kudos			Dermatiitti, yöhikoilu, kutina, ihottuma, yleistynyt kutina, ihon kuivuus	Ekseema, punoitus, käsien dermatiitti, psoriaasi, yleistynyt ihottuma, kutiava ihottuma, kynsien häiriöt	Angioedeema, suun turvotus, kielen turvotus
Luusto, lihakset ja sidekudos			Raajakipu	Niveltulehdus, lihasspasmit, niskakipu, yölliset lihaskouristukset	
Munuaiset ja virtsatiet			Glukosuria, proteinuria	Polyuria, hematuria, nykturia	
Sukupuolielimet ja rinnat			Vaihdevuosisoireet	Priapismi, eturauhastulehdus	Galaktorrea
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Voimattomuus, rintakipu	Väsymys, kipu, jano	
Tutkimukset			Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet, painon nousu	Suurentuneet maksaentsyymi-arvot, veren elektrolyyttien poikkeavuudet, laboratoriokokeiden poikkeavuudet	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Useita ilmoituksia yliannostuksista on annettu markkinoille tulon jälkeen. Uneliaisuus oli ilmoitetuin haittatapahtuma. Suurin osa niistä oli lieviä tai kohtalaisia. Kliinisissä tutkimuksissa Melatonin

Neurimia on annettu 5 mg vuorokausiannoksina yli 12 kuukauden ajan, eikä ilmoitettujen haittavaikutusten tyypissä ole tapahtunut merkitseviä muutoksia.

Julkaistuissa raporteissa on kerrottu tapauksista, joissa potilaille on annettu jopa 300 mg vuorokausiannoksia melatoniinia ilman kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia.

Mahdollisen yliannostuksen yhteydessä ilmenee oletettavasti uneliaisuutta. Vaikuttava aine puhdistuu todennäköisesti elimistöstä 12 tunnin kuluessa sen ottamisesta suun kautta. Erityistä hoitoa ei tarvita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, melatoniinireseptoriagonistit, ATC-koodi: N05CH01

Melatoniini on käpylisäkkeen tuottama, elimistössä luontaisesti esiintyvä hormoni, joka muistuttaa rakenteeltaan serotoniinia. Fysiologisesti melatoniinin erityös lisääntyy pian pimeyden tulon jälkeen, on huipussaan kello 02–04 välillä aamulla ja vähenee yön loppupuolella. Melatoniini on yhteydessä vuorokausirytmien säätelyyn ja valo-pimeärytmiin. Se vaikuttaa myös unettavasti ja lisää nukahtamisalttiutta.

Vaikutusmekanismi

Melatoniini vaikuttaa MT1-, MT2- ja MT3-reseptoreihin. Tällä on arveltu olevan yhteys aineen unta edistävään vaikutukseen, sillä kyseiset reseptorit (lähinnä MT1 ja MT2) osallistuvat vuorokausirytmien ja unen säätelyyn.

Käyttöperusteet

Melatoniini vaikuttaa unen ja vuorokausirytmien säätelyyn. Endogeeninen melatoniinituotanto vähenee iän myötä, joten melatoniini saattaa parantaa tehokkaasti unen laatua etenkin yli 55-vuotiailla potilailla, joilla on primaarista unettomuutta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kun kliinisiin tutkimuksiin osallistuneet potilaat, joilla oli primaarista unettomuutta, saivat 2 mg Melatonin Neurimia joka ilta 3 viikon ajan, Melatonin Neurim-hoitoa saaneiden potilaiden todettiin hyötynneen hoidosta lumeryhmään verrattuna sekä (objektiivisesti ja subjektiivisesti mitatun) unilatuksen suhteen että subjektiivisen unenlaadun ja päiväsaikaisen toimintakyvyn (virkistävän unen) suhteen. Päiväsaikainen tarkkaavuus ei kuitenkaan heikentynyt.

Polysomnografiatutkimuksessa, johon kuului 2 viikon lääkkeetön aloitusvaihe (yksöissokko lume-hoito), 3 viikon hoitovaihe (kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmissä toteutettu tutkimus) ja 3 viikkoa kestänyt lääkehoidon lopetusvaihe, unilatuksi lyheni 9 minuutilla verrattuna lumelääkkeeseen. Melatonin Neurim ei vaikuttanut unen rakenteeseen eikä REM-unen keston. Melatonin Neurim 2 mg ei vaikuttanut päiväsaikaiseen toimintaan.

Polikliinisessä tutkimuksessa, johon kuului 2 viikon aloitusjakso lumelääkkeellä lähtötilanteessa, 3 viikkoa kestänyt satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmissä toteutettu hoitajakso ja 2 viikon lääkehoidon lopetusjakso lumelääkkeellä, sekä unenlaatu että aamuinen tarkkaavuus paranivat kliinisesti merkitsevässä määrin 47 %:lla Melatonin Neurim-ryhmän potilaista ja 27 %:lla lumeryhmän potilaista. Lisäksi unenlaatu ja aamuinen tarkkaavuus paranivat merkitsevästi Melatonin Neurim-hoidon aikana verrattuna lumelääkkeeseen. Unimuuttujat palautuivat vähitellen lähtötilanteen kaltaisiksi, oireiden pahenemista hoidon lopettamisen jälkeen (rebound-ilmiö) ei esiintynyt, eivätkä haittavaikutukset eivätkä vieroitusoireet lisääntyneet.

Toisessa polikliinisessä tutkimuksessa, johon kuului 2 viikon aloitusjakso lumelääkkeellä lähtötilanteessa ja 3 viikkoa kestänyt satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, rinnakkais-

ryhmissä toteutettu hoitajakso, sekä unenlaatu että aamuinen tarkkaavuus paranivat kliinisesti merkitsevässä määrin 26 %:lla Melatonin Neurim-ryhmän potilaista ja 15 %:lla lumeryhmän potilaista. Melatonin Neurim lyhensi potilaiden ilmoittamaa unilatenssia 24,3 minuuttia ja lumelääke 12,9 minuuttia. Myös potilaiden ilmoittamassa unenlaadussa, öisten heräämiskertojen määrässä ja aamuissa tarkkaavuudessa tapahtui Melatonin Neurim-hoidon aikana merkitsevää paranemista verrattuna lumelääkkeeseen. Elämänlaatu parani Melatonin Neurim 2 mg -hoidon aikana merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen.

Satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (n=600) verrattiin Melatonin Neurimin ja lumelääkkeen vaikutusta enimmillään 6 kuukauden ajan. Potilaat satunnaistettiin uudelleen 3 viikon kohdalla. Tutkimuksessa havaittiin unilatenssin, unen laadun ja aamuisen tarkkaavuuden kohenevan, eikä potilailla ollut vieroitusoireita eikä unettomuuden pahenemista. Kolmen hoitoviikon jälkeen havaittu hyöty säilyi tutkimuksessa 3 kuukauteen asti, mutta 6 kk kohdalla ei primaarisessa analyysiryhmässä havaittu hyötyä. Kolmen kuukauden kohdalla vielä 10 % Melatonin Neurim-hoitoryhmästä sai vasteen.

Pediatriset potilaat

Pediatrisessa tutkimuksessa (n=125) tutkittiin 2, 5 ja 10 mg:n melatoniiniannoksia annettuna 1 mg:n minidepottabletteina (ikään nähden soveltuva lääkemuoto). Tutkimukseen kuului 2 viikon aloitusjakso lumelääkkeellä lähtötilanteessa ja 13 viikkoa kestänyt satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmissä toteutettu hoitajakso. Tutkimuksessa kokonaisuniaika (total sleep time, TST) parani 13 viikon kaksoissokkoutetun hoidon jälkeen; aktiivista hoitoa saaneet nukkuivat enemmän (508 minuuttia) kuin lumelääkettä saaneet (488 minuuttia).

Myös unilatenssi lyheni aktiivista hoitoa saaneilla (61 minuuttia) lumelääkkeeseen verrattuna (77 minuuttia) 13 viikon kaksoissokkoutetun hoidon jälkeen ilman, että heräämisaika aikaistui.

Sen lisäksi aktiivista hoitoa saaneiden ryhmässä oli vähemmän tutkimuksen keskeyttäneitä (9 potilasta; 15,0 %) kuin lumelääkeryhmässä (21 potilasta; 32,3 %). Aktiiviryhmän potilaista 85 % ja lumelääkeryhmän potilaista 77 % ilmoitti saaneensa hoidosta johtuneita haittavaikutuksia. Hermosto-oireet olivat yleisempiä aktiiviryhmän potilailla (42 %) kuin lumelääkeryhmän potilailla (23 %). Tämä johtui pääosin aktiiviryhmässä yleisemmin esiintyneistä uneliaisuudesta ja päänsärystä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu melatoniini imeytyy aikuisilla täydellisesti, mutta iäkkäillä potilailla imeytyminen saattaa olla jopa 50 % vähäisempää. Melatoniinin kinetiikka on lineaarinen 2–8 mg annosvälillä.

Biologinen hyötyosuus on noin 15%. Ensikierron metabolian vaikutus on huomattava, ja ensikierron metabolian arvellaan olevan noin 85 %. T_{max} on 3 tunnin kuluttua, kun lääke otetaan ruoan yhteydessä. Ruoka vaikuttaa melatoniinin imeytymiseen ja C_{max} -arvoon, kun Melatonin Neurim 2 mg otetaan suun kautta. Ruoka hidasti melatoniinin imeytymistä niin, että plasman huippupitoisuudet saavutettiin myöhemmin ($T_{max} = 3,0$ h ruoan yhteydessä otettuna ja $0,75$ h ilman ruokaa) ja ne olivat alhaisemmat ($C_{max} = 1\ 020$ pg/ml ruoan yhteydessä otettuna ja $1\ 176$ pg/ml ilman ruokaa).

Jakautuminen

Melatoniini sitoutuu noin 60-prosenttisesti plasman proteiineihin *in vitro*. Melatonin Neurim sitoutuu lähinnä albumiiniin, happamaan alfa-1-glykoproteiiniin ja HDL-lipoproteiiniin.

Biotransformaatio

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että melatoniinin metaboliaan osallistuvat sytokromi P450-järjestelmän isoentsyymit CYP1A1 ja CYP1A2 sekä mahdollisesti CYP2C19. Pääasiallinen metaboliitti on 6-sulfatoksimelatoniini (6-S-MT), joka ei ole aktiivinen. Biotransformaatio tapahtuu maksassa. Metaboliitti erittyy kokonaan elimistöstä 12 tunnin kuluessa kanta-aineen nauttimisesta.

Eliminaatio

Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on 3,5–4 tuntia. Eliminaatio tapahtuu erittymällä virtsaan metaboliittien muodossa. 89 % erittyy 6-hydroksimelatoniniin sulfaatti- ja glukuronidikonjugaatteina ja 2 % kanta-aineena (muuttumattomana vaikuttavana aineena).

Sukupuoli

Naisten $C_{\max}$ -arvot ovat noin 3–4 kertaa miesten $C_{\max}$ -arvojen suuruiset. Myös saman sukupuolen edustajien $C_{\max}$ -arvojen välillä on todettu jopa viisinkertaista vaihtelua. Farmakodynamiikassa ei havaittu eroja miesten ja naisten välillä, vaikka pitoisuudet veressä olivatkin erilaiset.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Melatoniniin metabolian tiedetään heikentyvän iän myötä. AUC- ja $C_{\max}$ -arvojen on myös ilmoitettu olevan suurempia iäkkäillä potilailla kuin nuoremmilla monia eri annoksia käytettäessä, mikä osoittaa, että melatoniniin metabolia on vähäisempää iäkkäillä henkilöillä. $C_{\max}$ -arvot ovat noin 500 pg/ml aikuisilla (ikä 18–45 vuotta) ja noin 1 200 pg/ml iäkkäillä henkilöillä (ikä 55–69 vuotta), kun taas AUC-arvot ovat noin 3 000 pg*h/ml aikuisilla ja noin 5 000 pg*h/ml iäkkäillä henkilöillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Arkistotiedot viittaavat siihen, että melatonini ei kerry elimistöön toistuvia annoksia käytettäessä. Tämä on sopusuhteissa sen seikan kanssa, että melatoniniin puoliintumisaika ihmisellä on lyhyt. Kun aineen pitoisuudet potilaiden veressä mitattiin kello 23.00 (2 tuntia lääkkeenoton jälkeen) 1 ja 3 viikkoa kestäneen päivittäisen käytön jälkeen, pitoisuudet olivat 1 viikon jälkeen $411,4 \pm 56,5$ pg/ml ja 3 viikon jälkeen $432,00 \pm 83,2$ pg/ml. Pitoisuudet ovat samankaltaisia kuin terveillä vapaaehtoisilla Melatonin Neurim 2 mg -kerta-annoksen jälkeen todetut pitoisuudet.

Maksan vajaatoiminta

Melatoniniin metabolia tapahtuu pääasiassa maksassa, joten maksan vajaatoiminta suurentaa elimistön endogeenisiä melatoninipitoisuuksia.

Kirroosipotilaiden plasman melatoninipitoisuudet olivat päivänvalon aikana merkittävästi koholla, ja 6-sulfatoksimeletoniniin kokonaisiteritys oli merkittävästi vähäisempää kuin verrokeilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Haittoja on koe-eläimillä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa ei todettu ihmisen kannalta merkityksellisiä vaikutuksia.

Lisääntymistoksisuutta tutkittaessa melatoniniin anto suun kautta tiineille hiirille, rotille ja kaniineille ei vaikuttanut haitallisesti jälkeläisten sikiöaikaiseen elossaoloon, luusto- ja sisäelinpoikkeavuuksien määrään, sukupuolten suhteellisiin määriin, syntymäpainoon eikä myöhempään fyysiseen, toiminnalliseen ja sukupuoliseen kehitykseen. Rotalla havaittiin vähäistä vaikutusta synnytyksen jälkeiseen kasvuun ja elossaoloon vasta hyvin suurilla annoksilla, jotka vastasivat noin 2 000 mg vuorokausiannoksia ihmisellä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ammoniometakrylaattikopolymeeri, tyyppi B
Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti
Laktoosimonohydraatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Talkki
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tabletit on pakattu läpinäkymättömiin PVC/PVDC-läpipainopakkauksiin, joissa on alumiininen taustakalvo. Pakkauksessa on yksi läpipainopakkaus, jossa on 7, 20 tai 21 tablettia, tai kaksi läpipainopakkausta, joissa kummassakin on 15 tablettia (30 tablettia). Läpipainopakkaukset on pakattu pahvisiin ulkopakkauksiin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Ranska
sähköposti: regulatory@neurim.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{PP kuukausi VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Melatonin Neurim 2 mg depottabletti
melatoniini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 2 mg melatoniinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.
Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Depottabletti
7 tablettiä
20 tablettiä
21 tablettiä
30 tablettiä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Ranska
sähköposti: regulatory@neurim.com

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Melatonin Neurim 2 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Melatonin Neurim 2 mg depottabletti
melatoniini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä:

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Melatonin Neurim 2 mg depottabletti melatoniini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Melatonin Neurim on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Melatonin Neurimia
3. Miten Melatonin Neurimia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Melatonin Neurimin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Melatonin Neurim on ja mihin sitä käytetään

Melatonin Neurim-tablettien vaikuttava aine, melatoniini, on elimistön luontaisesti tuottama hormoni.

Melatonin Neurim on tarkoitettu käytettäväksi ainoana lääkkeenä primaarisen unettomuuden (jatkuvien nukahtamis- tai nukkumisvaikeuksien tai huonon unenlaadun) lyhytaikaiseen hoitoon vähintään 55-vuotiailla potilailla. ”Primaarinen” tarkoittaa sitä, ettei unettomuudelle ole todettu esimerkiksi mitään lääketieteellistä, psyykkistä tai ympäristöön liittyvää syytä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Melatonin Neurimia

Älä käytä Melatonin Neurimia

- jos olet allerginen melatoniinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Melatonin Neurimia.

- Melatonin Neurimin käyttöä maksa- tai munuaispotilaiden hoitoon ei ole tutkittu. Jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus, keskustele asiasta lääkärin kanssa ennen kuin käytät Melatonin Neurimia, sillä sen käyttöä ei näissä tapauksissa suositella.
- Keskustelu on tarpeen myös, jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi.
- Melatonin Neurimin käyttöä autoimmuunitauteja sairastavien hoidossa ei ole tutkittu. Jos sinulle on siis kerrottu, että sairastat autoimmuunitautia (jossa elimistön oma immuunijärjestelmä ”hyökkää” sitä vastaan), keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Melatonin Neurimia, sillä sen käyttöä ei näissä tapauksissa suositella.
- Melatonin Neurim voi aiheuttaa uneliaisuutta. Jos sinulle käy näin, ole varovainen, sillä uneliaisuus voi heikentää suorituskykyäsi, esimerkiksi ajokykyä.

- Tupakointi voi heikentää Melatonin Neurimin tehoa, koska tupakansavun aineosat voivat lisätä melatoniinin hajoamista maksassa.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä 0–18-vuotiaille lapsille, koska sen käyttöä tämän ikäryhmän hoidossa ei ole tutkittu ja vaikutuksia ei tunneta. Jokin toinen melatoniinia sisältävä lääke saattaa soveltua paremmin 2–18-vuotiaille lapsille. Kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Muut lääkevalmisteet ja Melatonin Neurim

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi

- fluvoksamiini (masennuksen ja pakko-oireisen häiriön hoitoon), psoraleenit (ihosairauksien kuten psoriaasin hoitoon), simetidiini (vatsavaivojen kuten maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoitoon), kinolonit ja rifampisiini (bakteeri-infektioiden hoitoon), estrogeenit (ehkäisyvalmisteissa ja hormonikorvaushoitoon) ja karbamatsepiini (epilepsian hoitoon)
- adrenergiset agonistit/antagonistit (kuten tietäntyyppiset lääkkeet, joita käytetään hallitsemaan verenpainetta supistamalla verisuonia, nenän tukkoisuutta vähentävät lääkkeet, verenpainetta alentavat lääkkeet), opiaattiagonistit ja -antagonistit (kuten päihderiippuvuuden hoitoon käytettävät lääkkeet), prostaglandiininestäjät (kuten tulehduskipulääkkeet), masennuslääkkeet, tryptofaani ja alkoholi
- bentsodiatsepiinit ja muut unilääkkeet (nukahtamislääkkeet kuten tsaleploni, tsolpideemi ja tsopikloni)
- tioridatsiini (skitsofrenian hoitoon) ja imipramiini (masennuksen hoitoon).

Melatonin Neurim ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

Ota Melatonin Neurim ruoan jälkeen. Älä juo alkoholia ennen Melatonin Neurimin ottamista, samanaikaisesti tai sen jälkeen, sillä se heikentää Melatonin Neurimin tehoa.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Melatonin Neurimia, jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Melatonin Neurim voi aiheuttaa uneliaisuutta. Jos sinulle käy näin, älä aja autoa äläkä käytä koneita. Jos uneliaisuus on jatkuvaa, ota yhteys lääkäriisi.

Melatonin Neurim sisältää laktoosimonohydraattia

Melatonin Neurim sisältää laktoosimonohydraattia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Melatonin Neurimia käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi Melatonin Neurim-tabletti (2 mg) suun kautta kerran vuorokaudessa ruoan jälkeen, noin 1–2 tuntia ennen nukkumaanmenoa. Tätä annostusta voi jatkaa korkeintaan 13 viikkoa.

Tabletti tulee niellä kokonaisuutena. Melatonin Neurim-tabletteja ei saa murskata eikä puolittaa.

Jos otat enemmän Melatonin Neurimia kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut liikaa lääkettä, ota heti yhteys lääkäriisi tai apteekkiin.

Suosittelun vuorokausiannoksen ylittäminen voi tehdä olosi uneliaaksi.

Jos unohdat ottaa Melatonin Neurimia

Jos unohdat ottaa tablettisi, ota tabletti heti kun muistat asian ennen nukkumaanmenoa tai odota, kunnes sinun on aika ottaa seuraava annos. Jatka tämän jälkeen tavanomaiseen tapaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Melatonin Neurimin käytön

Hoidon keskeyttämisen tai ennenaikaisen lopettamisen ei tiedetä aiheuttavan haittavaikutuksia. Melatonin Neurimin käyttöön ei tiedetä liittyvän vieroitusoireita hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos sinulle tulee jotain seuraavista vakavista haittavaikutuksista, lakkaa käyttämästä lääkettä ja ota **heti** yhteys omaan lääkäriisi:

Melko harvinainen: (korkeintaan yhdellä sadasta)

- rintakipu.

Harvinainen: (korkeintaan yhdellä tuhannesta)

- tajuttomuus tai pyörtyminen
- vaikea rasisitusrintakipu
- sydämentykytyks
- masennus
- näöntarkkuuden heikkeneminen
- näön hämärtyminen
- sekavuus (desorientaatio)
- huimaus (heitehuimaus tai pyöritys)
- punasolut virtsassa
- matala veren valkosolumäärä
- matala verihiutalemäärä, joka lisää verenvuodon ja mustelmien riskiä
- psoriaasi.

Jos sinulle tulee jotain seuraavista vähemmän vakavista haittavaikutuksista, ota yhteys omaan lääkäriisi saadaksesi neuvoa:

Melko harvinainen: (korkeintaan yhdellä sadasta)

Ärtyisyys, hermostuneisuus, levottomuus, unettomuus, poikkeavat unet, painajaiset, ahdistuneisuus, migreeni, päänsärky, letargia (väsymys, energian puute), levottomuus ja toiminnan lisääntyminen, huimaus, uneliaisuus, korkea verenpaine, ylävatsakipu, ruoansulatushäiriö, suun haavaumat, suun kuivuminen, pahoinvointi, verenkuvan muutokset, jotka saattavat aiheuttaa ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta, ihotulehdus, yöhikoilu, kutina, ihottuma, ihon kuivuminen, raajojen kipu, vaihdevuosisoireet, heikotus, sokerin erittyminen virtsaan, virtsan liiallinen valkuaismäärä, poikkeava maksan toiminta ja painonnousu.

Harvinainen: (korkeintaan yhdellä tuhannesta)

Vyöruusu (herpes zoster), kohonneet veren rasva-arvot, alhainen veren kalsiumpitoisuus, alhainen veren natriumpitoisuus, mielialan muutokset, aggressiivisuus, kiihtyneisyys, itkuisuus, stressioireet, varhain aamulla herääminen, sukupuoli-vietin voimistuminen, matala mieliala, muistihäiriöt,

tarkkaavuushäiriöt, unenomainen tila, levottomien jalkojen oireyhtymä, unenlaadun huononeminen, kihelmöinti, lisääntynyt kyynelnesteen erityys, seisoessa tai istuessa esiintyvä huimaus, kuumat aallot, happorefluksi, ruoansulatuskanavan häiriöt, suun rakkulat, kielen haavaumat, mahavaivat, oksentelu, poikkeavat suoliäänet, ilmavaivat, poikkeavan voimakas syljeneritys, pahanhajuinen hengitys, vatsavaivat, mahatauti, mahan limakalvon tulehdus, ihottuma, punoitus, käsien ihottuma (dermatiitti), kutiava ihottuma, kynsien häiriöt, niveltulehdus, lihaskouristukset (spasmit), niskakipu, yölliset lihaskouristukset, pitkäkestoinen, joskus kivulias erektio (priapismi), eturauhastulehdus, väsymys, kipu, jano, runsasvirtsaisuus, virtsaaminen yöllä, suurentuneet maksaentsyymiarvot, veren elektrolyyttien poikkeavuudet ja laboratoriotestien poikkeavuudet.

Yleisyys tuntematon: (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Yliherkkyysoireyhtymä, suun tai kielen turvotus, ihon turvotus ja poikkeava maidoneritys.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Melatonin Neurimin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Melatonin Neurim sisältää

- Vaikuttava aine on melatoniini. Yksi depottabletti sisältää 2 mg melatoniinia.
- Muut aineet ovat ammoniometakrylaattikopolymeeri (tyyppi B), kalsiumvetyfosfaattidihydraatti, laktoosimonohydraatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, talkki ja magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Melatonin Neurim 2 mg depottabletti on valkoinen tai luonnonvalkoinen pyöreä kaksoiskupera tabletti. Pakkauksessa on yksi läpipainopakkaus, jossa on 7, 20 tai 21 tablettiä, tai vaihtoehtoisesti kaksi läpipainopakkausta, joissa kummassakin on 15 tablettiä (30 tabletin pakkaus). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Ranska
sähköposti: regulatory@neurim.com

Valmistaja:

Erän vapauttamisesta ETA-alueella vastaavat toimipaikat:

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.