

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Melatonin Neurim 2 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller 2 mg melatonin.

Hjälpämne med känd effekt: varje depottablett innehåller 80 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Vita till benvita, runda, bikonvexa tabletter

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Melatonin Neurim är indicerat som monoterapi för kortvarig behandling av primär insomni kännetecknad av dålig sömnkvalitet hos patienter som är 55 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Den rekommenderade dosen är 2 mg en gång dagligen, 1–2 timmar före sänggåendet, efter födointag. Denna dosering kan bibehållas i upp till tretton veckor.

Pediatrisk population

Säkerhet hos och effekt av Melatonin Neurim för barn i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Andra läkemedelsformer/-styrkor kan vara lämpligare för administrering till denna population. Data som är tillgängliga för närvarande beskrivs i avsnitt 5.1.

Nedsatt njurfunktion

Effekten av någon grad av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för melatonin har ej studerats. Försiktighet bör därför iaktas när melatonin administreras till patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Det finns ingen erfarenhet av användning av Melatonin Neurim på patienter med nedsatt leverfunktion. Publicerade data visar markant förhöjda endogena melatoninhalter dagtid till följd av minskad clearance hos patienter med nedsatt leverfunktion. Därför rekommenderas Melatonin Neurim ej till patienter med nedsatt leverfunktion.

Administreringssätt

Oral användning. Tabletterna skall sväljas hela för bibehållande av deras depotegenskaper. Tabletterna får inte krossas eller tuggas för att underlätta sväljande.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Melatonin Neurim kan orsaka dåsighet. Produkten skall därför användas med försiktighet om det är sannolikt att dåsigheten kan vara förenad med en säkerhetsrisk.

Kliniska data för användning av Melatonin Neurim på personer med autoimmuna sjukdomar saknas. Därför rekommenderas Melatonin Neurim ej till patienter med autoimmuna sjukdomar.

Melatonin Neurim innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Farmakokinetiska interaktioner

- Melatonin har observerats inducera CYP3A *in vitro* i supratherapeutiska koncentrationer. Den kliniska relevansen av dessa fynd är ej känd. Om induktion uppträder kan detta orsaka sänkta plasmakoncentrationer av samtidigt administrerade läkemedel.
- Melatonin inducerar ej CYP1A-enzym *in vitro* i supratherapeutiska koncentrationer. Det är därför ej sannolikt att eventuella interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser till följd av melatonins effekt på CYP1A-enzym skulle vara betydelsefulla.
- Metabolismen av melatonin medieras företrädesvis av CYP1A-enzym. Interaktioner mellan melatonin och andra aktiva substanser till följd av deras effekt på CYP1A-enzym är därför möjliga.
- Försiktighet måste iakttas för patienter som behandlas med fluvoxamin, vilket ökar melatoninhaltarna (17-faldigt högre AUC och 12-faldigt högre C_{max} i serum) genom att hämma metabolismen av melatonin medelst levercytokrom P450-isoenzymerna CYP1A2 och CYP2C19. Kombinationen bör undvikas.
- Försiktighet måste iakttas för patienter som behandlas med 5- eller 8-metoxipsoralen (5- och 8-MOP), vilket ökar melatoninhaltarna genom att hämma metabolismen av melatonin.
- Försiktighet måste iakttas för patienter som behandlas med cimetidin, en CYP2D-hämmare, som ger höjda plasmamelatoninhalter genom att hämma metabolismen av melatonin.
- Cigarettökning kan sänka melatoninhaltarna genom en induktion av CYP1A2.
- Försiktighet måste iakttas för patienter som behandlas med östrogener (t.ex. hormonella preventivmedel eller hormonell substitutionsbehandling), vilka ökar melatoninhaltarna genom att hämma metabolismen av melatonin med CYP1A1 och CYP1A2.
- CYP1A2-hämmare, som kinoloner, kan orsaka en ökad melatoninexponering.
- CYP1A2-inducerare, såsom karbamazepin och rifampicin, kan ge upphov till reducerade plasmakoncentrationer av melatonin.
- Det finns även omfattande data i litteraturen avseende effekten på den endogena melatonininsöndringen från adrenerga agonister/antagonister, opiatagonister/antagonister, antidepressiva läkemedel, prostaglandinhämmare, bensodiazepiner, tryptofan och alkohol. Huruvida dessa aktiva substanser interfererar med Melatonin Neurims dynamiska eller kinetiska effekter eller omvänt har ej studerats.

Farmakodynamiska interaktioner

- Alkohol bör ej intas tillsammans med Melatonin Neurim, eftersom det försämrar Melatonin Neurims effekt på sömnen.
- Melatonin Neurim kan förstärka de sederande egenskaperna hos hypnotika av bensodiazepin- och icke-bensodiazepintyp, såsom zaleplon, zolpidem och zopiklon. I en klinisk studie förelåg klara evidens för en transitorisk farmakodynamisk interaktion mellan Melatonin Neurim och

- zolpidem en timme efter den samtidiga doseringen. Samtidig administrering ledde till en ökad nedsättning av uppmärksamhet, minne och koordination jämfört med enbart zolpidem.
- Melatonin Neurim har i studier administrerats samtidigt med tioridazin och imipramin, som är aktiva substanser som påverkar centrala nervsystemet. Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner iaktogs i någotdera fallet. Samtidig administrering av Melatonin Neurim ledde dock till en ökad känsla av lugn och ökade svårigheter att utföra uppgifter jämfört med enbart imipramin, och till en ökad känsla av "dimmighet" jämfört med enbart tioridazin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För melatonin saknas data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Med tanke på bristen på kliniska data rekommenderas ej användning på gravida kvinnor eller kvinnor som försöker bli gravida.

Amning

Endogent melatonin uppmättes i human bröstmjölk, och således utsöndras exogent melatonin sannolikt i bröstmjölk. Det föreligger data från djurmodeller, omfattande gnagare, får, nötboskap och primater, som tyder på överföring av melatonin från modern till fostret via placenta eller med mjölken. Därför rekommenderas ej att ammande kvinnor behandlas med melatonin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Melatonin Neurim har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Melatonin Neurim kan ge upphov till dåsighet och produkten skall därför användas med försiktighet om det är sannolikt att dåsigheten kan vara förenad med en säkerhetsrisk.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier (där totalt 1 931 patienter fick Melatonin Neurim och 1 642 patienter placebo) rapporterade 48,8 % av de patienter som fick Melatonin Neurim någon biverkning jämfört med 37,8 % av dem som fick placebo. Om man jämför frekvensen av patienter som fick biverkningar per 100 patientveckor, var frekvensen högre för placebo än för Melatonin Neurim (5,743 – placebo jämfört med 3,013 – Melatonin Neurim). De vanligaste biverkningarna var huvudvärk, nasofaryngit, ryggsmärtor och artralgi, vilka enligt MedDRA-definitionen var vanliga i både Melatonin Neurim- och placebogruppen.

Tabell över biverkningar

Nedanstående biverkningar rapporterades i de kliniska studierna och i spontana rapporter efter marknadsintroduktion. I kliniska studier rapporterade totalt 9,5 % av patienterna som fick Melatonin Neurim en biverkning, jämfört med 7,4 % av patienterna som fick placebo. Endast de biverkningar som rapporterades under kliniska studier och som förekom i minst samma frekvens som hos patienter på placebo har inkluderats nedan.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); Inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organ-systemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer				Herpes zoster	
Blodet och lymfsystemet				Leukopeni, trombocytopeni	
Immunsystemet					Överkänslighetsreaktion
Metabolism och nutrition				Hypertriglyceridemi, hypokalcemi, hyponatremi	
Psykiska störningar			Irritabilitet, nervositet, rastlöshet, insomni, onormala drömmar, mardrömmar, ångest	Förändrad sinnesstämning, aggressivitet, agitation, gråtmildhet, stressymtom, desorientering, tidigt uppvaknande på morgonen, ökad libido, nedstämdhet, depression	
Centrala och perifera nervsystemet			Migrän, huvudvärk, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, yrsel, somnolens	Synkope, minnesnedsättning, uppmärksamhetsstörning, drömmande tillstånd, rastlösa ben-syndrom, dålig sömnkvalitet, parestesi	
Ögon				Försämrad synskärpa, dimsyn, ökat tårflöde	
Öron och balansorgan				Lägesyrsel, yrsel	
Hjärtat				Angina pectoris, palpitationer	
Blodkärll			Hypertoni	Blodvallningar	
Magtarmkanalen			Buksmärtor, smärtor i övre delen av buken, dyspepsi, sår i munnen, muntorrhet, illamående	Gastroesofagal reflux-sjukdom, magtarmsjukdom, blåsor i munslemhinnan, sår på tungan, orolig magtarmkanal, kräkningar, onormala tarmljud, flatulens, hypersalivation, halitos, bukobehag, magbesvär, gastrit	
Lever och gallvägar			Hyperbilirubinemi		

Organ-systemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hud och subkutan vävnad			Dermatit, nattliga svettningar, klåda, utslag, generell klåda, torr hud	Eksem, erytem, handdermatit, psoriasis, generella utslag, kliande utslag, nagelrubbningar	Angioödem, svullnad av munnen, svullnad av tungan
Muskulo-skeletala systemet och bindväv			Smärtor i extremiteterna	Artrit, muskelkramper, nacksmärtor, nattliga kramper	
Njurar och urinvägar			Glukosuri, proteinuri	Polyuri, hematuri, nokturi	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Menopausala symtom	Priapism, prostatit	Galaktorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Asteni, bröstsmärtor	Trötthet, smärtor, törst	
Undersökningar			Onormalt leverfunktionsprov, viktökning	Förhöjt leverenzym, onormala blod-elektrolyter, onormala laboratorievärden	

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdosering

Flera fall av överdosering har rapporterats efter marknadsintroduktion. Somnolens var den oftast rapporterade biverkningen. De flesta av fallen var av lindrig till måttlig allvarlighetsgrad. Melatonin Neurim har administrerats i dygnsdoser på 5 mg i kliniska studier över 12 månader utan några signifikanta förändringar av rapporterade biverkningar.

Administrering av dygnsdoser på upp till 300 mg melatonin utan några kliniskt signifikanta biverkningar har rapporterats i litteraturen.

Vid eventuell överdosering kan dåsigheit förväntas. Clearance av den aktiva substansen kan förväntas inom 12 timmar efter intag. Ingen speciell behandling erfordras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Sömnmedel och lugnande medel, melatoninreceptoragonister, ATC-kod: N05CH01

Melatonin är ett naturligt förekommande hormon som produceras av epifysen och som är strukturellt besläktat med serotonin. Fysiologiskt stiger melatoninsekretionen strax efter mörkrets inbrott, når sin topp mellan klockan 02 och 04 på morgonen och avtar under den senare halvan av natten. Melatonin är involverat i kontroll av dygnsrytmen och anpassningen till ljus-mörkercykeln. Det är också förenat med en sövande effekt och en ökad benägenhet till sömn.

Verkningsmekanism

Melatoninets aktivitet på MT1-, MT2- och MT3-receptorer tros bidra till dess sömnbefrämjande egenskaper, eftersom dessa receptorer (speciellt MT1 och MT2) är inblandade i regleringen av cirkadiana rytmer och sömnreglering.

Rational för användning

På grund av melatoninets roll i reglering av sömn och cirkadian rytm och den åldersrelaterade minskningen av den endogena melatoninproduktionen kan melatonin på ett effektivt sätt förbättra sömnkvaliteten, speciellt hos patienter över 55 år med primär insomni.

Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska prövningar där patienter som led av primär insomni erhöll Melatonin Neurim 2 mg varje kväll under 3 veckor visades behandlingstvinst hos de behandlade patienterna jämfört med placebo vid sömnlätens (enligt mätning med objektiva och subjektiva mått) och i subjektiv sömnkvalitet och funktion dagtid (återhämtningssömn) utan någon nedsättning av vakenheten under dagen:

I en studie med polysomnografi (PSG) med en run-in-period på två veckor (enkelblind med placebobehandling), följt av en behandlingsperiod på tre veckor (dubbelblind, placebokontrollerad, parallellgruppsdesign) och en treveckors utsättningsperiod var sömnlätens (SL) förkortad med 9 minuter jämfört med placebo. Melatonin Neurim gav inga förändringar av sömnarkitekturen och ingen effekt på REM-sömnens duration. Det förekom inga förändringar av funktionsförmågan dagtid med Melatonin Neurim 2 mg.

I en studie på öppenvårdspatienter med en tvåveckors run-in- och baseline-period med placebo, en randomiserad dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsbehandlingsperiod på tre veckor och en tvåveckors utsättningsperiod med placebo var frekvensen patienter som uppvisade en kliniskt signifikant förbättring i både sömnkvalitet och vakenhet på morgonen 47 % i Melatonin Neurimgruppen, jämfört med 27 % i placebogruppen. Dessutom var sömnkvaliteten och vakenheten på morgonen signifikant förbättrad med Melatonin Neurim jämfört med placebo. Sömnvariablerna återgick successivt till baseline utan någon reboundeffekt, ökning av biverkningar eller ökning av utsättningssymptomen.

I en andra studie på öppenvårdspatienter med en tvåveckors run-in- och baseline-period med placebo och en randomiserad dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsbehandlingsperiod på tre veckor var frekvensen patienter som uppvisade en kliniskt signifikant förbättring i både sömnkvalitet och vakenhet på morgonen 26 % i Melatonin Neurimgruppen, jämfört med 15 % i placebogruppen. Melatonin Neurim förkortade patienternas rapporterade sömnlätens med 24,3 minuter jämfört med 12,9 minuter med placebo. Dessutom var patienternas egenrapporterade sömnkvalitet, antal uppvaknanden och vakenhet på morgonen signifikant förbättrad med Melatonin Neurim jämfört med placebo. Livskvaliteten förbättrades signifikant med Melatonin Neurim 2 mg jämfört med placebo.

Ytterligare en randomiserad klinisk studie (n=600) jämförde effekterna av Melatonin Neurim och placebo i upp till sex månader. Patienterna randomiserades på nytt vid 3 veckor. Studien visade förbättringar av sömnlätens, sömnkvalitet och vakenhet på morgonen, utan några utsättningssymtom

eller rebound-insomni. Studien visade att den behandlingstvinst som observerades efter 3 veckor kvarstod i upp till 3 månader, men saknades vid den primära analysen vid 6 månader. Vid 3 månader observerades omkring 10 % extra responders i Melatonin Neurim-gruppen.

Pediatrisk population

I en pediatrisk studie (n=125) med doser på 2, 5 eller 10 mg melatonin i form av flera 1 mg mini-depottabletter (åldersanpassad läkemedelsform), med två veckors run-in på placebo vid baslinjen och en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad behandlingsperiod om 13 veckor med parallella grupper, påvisades en längre total sömntid (TST) efter 13 veckors dubbelblind behandling; patienterna sov längre med aktiv behandling (508 minuter) än med placebo (488 minuter).

Man såg också en kortare sömnlåten med aktiv behandling (61 minuter) än med placebo (77 minuter) efter 13 veckors dubbelblind behandling, utan att uppvaknandet skedde tidigare.

Dessutom var antalet deltagare som avbröt studien färre i gruppen med aktiv behandling (9 patienter; 15 %) än i placebogruppen (21 patienter; 32,3 %). Biverkningar under behandlingen rapporterades hos 85 % av patienterna i gruppen med aktiv behandling och hos 77 % i placebogruppen. Neurologiska störningar var vanligare i gruppen med aktiv behandling och förekom hos 42 % jämfört med 23 % i placebogruppen, främst eftersom somnolens och huvudvärk var vanligare i gruppen med aktiv behandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av peroralt intaget melatonin är fullständig hos vuxna och kan sjunka med upp till 50 % hos äldre. Kinetiken för melatonin är linjär inom området 2–8 mg.

Biotillgängligheten är i storleksordningen 15 %. Det finns en avsevärd förstapassageeffekt, med en uppskattad förstapassagemetabolism på 85 %. T_{max} infaller efter 3 timmar i icke fastande tillstånd. Hastigheten för melatoninabsorptionen och C_{max} efter peroral administrering av Melatonin Neurim 2 mg påverkas av föda. Närvaro av föda fördröjde absorptionen av melatonin vilket ledde till en senarelagd ($T_{max}=3,0$ h gentemot $T_{max}=0,75$ h) och en lägre maximal plasmakoncentration efter måltid ($C_{max}=1\ 020$ pg/ml gentemot $C_{max}=1\ 176$ pg/ml).

Distribution

Plasmaproteinbindningen av melatonin *in vitro* är cirka 60 %. Melatonin Neurim binds främst till albumin, surt alfa₁-glykoprotein och högdensitetslipoprotein.

Metabolism

Experimentella data tyder på att isoenzymerna CYP1A1, CYP1A2 och möjligen CYP2C19 i cytokrom P450-systemet är involverade i metabolismen av melatonin. Den huvudsakliga metaboliten är 6-sulfatoxymelatonin (6-S-MT), vilken är inaktiv. Biotransformationen sker i levern. Utsöndringen av metaboliten fullbordas inom 12 timmar från intaget.

Eliminering

Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) är 3,5–4 timmar. Elimineringen sker genom renal utsöndring av metaboliterna, 89 % som sulfaterade och glukoroniderade konjugat av 6-hydroxymelatonin och 2 % som melatonin (oförändrad aktiv substans).

Kön

Man ser ett 3–4 gånger högre C_{max} hos kvinnor än hos män. Man har även iakttagit en femfaldig variation i C_{max} mellan olika personer av samma kön.

Inga farmakodynamiska skillnader mellan män och kvinnor påvisades dock, trots skillnaderna i blodnivåer.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Det är känt att melatoninmetabolismen sjunker med åldern. Över ett intervall av doser har det rapporterats högre AUC och $C_{\max}$ hos äldre patienter jämfört med yngre patienter, vilket återspeglar den lägre melatoninmetabolismen hos äldre. $C_{\max}$ -värden runt 500 pg/ml för vuxna (18–45) gentemot 1 200 pg/ml för äldre (55–69); AUC-värden runt 3 000 pg*h/ml för vuxna gentemot 5 000 pg*h/ml för äldre.

Nedsatt njurfunktion

Data från tillverkaren tyder på att det inte sker någon ackumulering av melatonin efter upprepad dosering. Denna observation överensstämmer med den korta halveringstiden för melatonin hos människa.

De värden som uppmättes i blodet hos patienter kl. 23:00 (2 timmar efter administrering) efter 1 respektive 3 veckors daglig administrering var $411,4 \pm 56,5$ respektive $432,00 \pm 83,2$ pg/ml, vilket liknar de värden man finner hos friska frivilliga efter en enstaka dos av Melatonin Neurim 2 mg.

Nedsatt leverfunktion

Melatoninmetabolismen sker främst i levern, och nedsatt leverfunktion leder därför till högre endogena melatoninhalter.

Melatoninhalterna i plasma hos patienter med cirros var avsevärt högre under timmarna med dagsljus. Patienterna hade även en signifikant nedsatt total utsöndring av 6-sulfatoximelatonin jämfört med kontrollpersoner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

I karcinogenicitetsstudien på råttor observerades inga effekter av betydelse för människa.

I de reproduktionstoxikologiska studierna ledde peroral administrering av melatonin till dräktiga honor av möss, råttor eller kaniner ej till några effekter på avkomman, med avseende på fosteröverlevnad, anomalier i skelett och viscera, könsfördelning, födelsevikt och senare fysisk, funktionell och sexuell utveckling. En liten effekt på postnatal tillväxt och överlevnad sågs hos råttor, men endast vid mycket höga doser, motsvarande ungefär 2 000 mg/dag till människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ammoniometakrylatsampolymer (typ B)
Kalciumvätefosfatdihydrat
Laktosmonohydrat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Talk
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i opaka blisterkartor av PVC/PVDC med baksida av aluminiumfolie. Förpackningen består av en blisterkarta med 7, 20 eller 21 tabletter, eller två blisterkartor med 15 tabletter vardera (30 tabletter). Blisterkartorna är sedan förpackade i kartonger.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: {DD månad ÅÅÅÅ}

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{DD månad ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.>.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Melatonin Neurim 2 mg depottabletter
melatonin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 2 mg melatonin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat
Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Depottabletter
7 tabletter
20 tabletter
21 tabletter
30 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Melatonin Neurim 2 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTERKARTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Melatonin Neurim 2 mg depottabletter
melatonin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Melatonin Neurim 2 mg depottabletter melatonin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Melatonin Neurim är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Melatonin Neurim
3. Hur du tar Melatonin Neurim
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Melatonin Neurim ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Melatonin Neurim är och vad det används för

Den aktiva substansen i Melatonin Neurim, melatonin, tillhör en grupp av naturliga hormoner som tillverkas av kroppen.

Melatonin Neurim används ensamt vid korttidsbehandling av primär insomni (ihållande svårigheter att somna eller att fortsätta att sova, eller dålig sömnkvalitet) hos patienter som är 55 år och äldre. ”Primär” betyder att sömnlösheten inte har någon känd orsak, såsom eventuell medicinsk, psykisk eller miljömässig orsak.

2. Vad du behöver veta innan du tar Melatonin Neurim

Ta inte Melatonin Neurim

- om du är allergisk mot melatonin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Melatonin Neurim

- om du har lever- eller njurproblem. Inga studier på användning av Melatonin Neurim hos personer med lever- eller njursjukdomar har genomförts. Du bör tala med din läkare innan du tar Melatonin Neurim, eftersom dess användning inte rekommenderas.
- om du har fått veta av din läkare att du inte tål vissa sockerarter.
- om du har fått veta att du har en autoimmun sjukdom (när kroppen ”angrips” av sitt eget immunsystem). Inga studier på användning av Melatonin Neurim hos personer med autoimmuna sjukdomar har genomförts. Därför bör du tala med din läkare innan du tar Melatonin Neurim, eftersom dess användning inte rekommenderas.
- Melatonin Neurim kan göra att du känner dig dåsig. Du ska vara försiktig om dåsigheten påverkar dig, eftersom det kan försämra din förmåga att utföra uppgifter såsom bilkörning.
- Rökning kan göra att Melatonin Neurim får sämre effekt, eftersom innehållsämnen i tobaksrök kan öka nedbrytningen av melatonin i levern.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn i åldern 0 till 18 år, eftersom det inte har testats på barn och dess effekter inte är kända. Ett annat läkemedel som innehåller melatonin kan vara lämpligare att ge till barn mellan 2 och 18 år – rådfråga läkare eller apotekspersonal.

Andra läkemedel och Melatonin Neurim

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Sådana läkemedel kan vara:

- fluvoxamin (används för behandling av depression och tvångssyndrom), psoralener (används för behandling av hudsjukdomar, t.ex. psoriasis), cimetidin (används för behandling av magproblem såsom magsår), kinoloner och rifampicin (används vid behandling av bakterieinfektioner), östrogener (används som preventivmedel eller ersättningsbehandling vid hormonbrist) och karbamazepin (används vid behandling av epilepsi).
- adrenerga agonister/antagonister (såsom vissa typer av läkemedel som används för att kontrollera blodtrycket genom att dra ihop blodkärl, slemhinneavsvällande medel mot nästäppa, blodtryckssänkande läkemedel), opiatagonister/antagonister (såsom läkemedel som används vid behandling av drogberoende), prostaglandinhämmare (såsom icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel), antidepressiva läkemedel, tryptofan och alkohol.
- bensodiazepiner och hypnotika av icke-benzodiazepintyp (läkemedel som används för att framkalla sömn såsom zaleplon, zolpidem och zopiklon).
- tioridazin (för behandling av schizofreni) och imipramin (för behandling av depression).

Melatonin Neurim med mat, dryck och alkohol

Ta Melatonin Neurim efter mat. Drick inte alkohol innan, medan eller efter det att du tar Melatonin Neurim, eftersom det minskar effekten av Melatonin Neurim.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Melatonin Neurim kan göra dig dåsig. Om det händer ska du inte köra bil eller använda några maskiner. Om du känner dig dåsig hela tiden måste du tala med din läkare.

Melatonin Neurim innehåller laktosmonohydrat

Melatonin Neurim innehåller laktosmonohydrat. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Melatonin Neurim

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en Melatonin Neurim-tablett (2 mg) som tas en gång om dagen genom munnen efter måltid, 1–2 timmar före sänggåendet. Denna dosering kan bibehållas i upp till tretton veckor.

Du måste svälja tabletten hel. Du får inte krossa eller dela Melatonin Neurim-tabletterna.

Om du har tagit för stor mängd av Melatonin Neurim

Om du av misstag har tagit för mycket av din medicin måste du kontakta läkare eller apotek så fort som möjligt.

Om du tar mer än den rekommenderade dygnsdosen kan du känna dig dåsig.

Om du har glömt att ta Melatonin Neurim

Om du har glömt att ta din tablett ska du ta en så snart du kommer ihåg det, innan du ska somna, eller vänta tills det är dags att ta nästa dos. Sedan kan du fortsätta som vanligt.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Melatonin Neurim

Det finns inga kända skadliga effekter om behandlingen avbryts eller avslutas tidigt. Såvitt man känner till ger användning av Melatonin Neurim inte upphov till några utsättningseffekter när man slutar med behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du får någon av följande allvarliga biverkningar ska du **omedelbart** sluta att ta läkemedlet och kontakta läkare:

Mindre vanliga: (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Bröstmärtor

Sällsynta: (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- Medvetslöshet eller svimning
- Svår bröstsmärta beroende på kärlkramp
- Hjärtklappning
- Depression
- Försämrad synskärpa
- Dimsyn
- Förvirring (desorientering)
- Svindel (en känsla av yrsel eller av att det "snurrar")
- Röda blodkroppar i urinen
- Minskat antal vita blodkroppar i blodet
- Minskat antal blodplättar, vilket ökar risken för blödningar eller blåmärken
- Psoriasis

Om du får någon av följande icke allvarliga biverkningar ska du kontakta och/eller uppsöka läkare:

Mindre vanliga: (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

Irritabilitet, nervositet, rastlöshet, sömnlöshet, onormala drömmar, mardrömmar, ångest, migrän, huvudvärk, letargi (slöhet, bristande energi), rastlöshet förenad med en ökad aktivitet, yrsel, sömnhet, högt blodtryck, smärtor i övre delen av buken, magbesvär, sår i munnen, muntorrhet, illamående, förändringar i blodets sammansättning som kan ge en gulfärgning av hud och ögon, hudinflammation, nattliga svettningar, klåda, utslag, torr hud, smärta i armar och ben, klimakteriesymtom, känsla av svaghet, utsöndring av glukos i urinen, för mycket proteiner i urinen, onormal leverfunktion och viktökning.

Sällsynta: (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

Bältros, hög nivåer av fetter i blodet, låga nivåer av kalcium i blodet, låga nivåer av natrium i blodet, förändrad sinnesstämning, aggressivitet, oro, gråtmildhet, stressymtom, tidigt uppvaknande på morgonen, ökad sexualdrift, nedstämdhet, minnesnedsättning, uppmärksamhetsstörning, drömmande

tillstånd, rastlösa ben-syndrom, dålig sömnkvalitet, förnimmelse av domningar och stickningar, ökat tårflöde (rinnande ögon), lägesyrsel (yrsel när man reser sig eller sätter sig), blodvallningar, sura uppstötningar, mag-tarmstörning, blåsor i munnen, sår på tungan, magbesvär, kräkningar, onormala tarmljud, väderspänning, för stor salivbildning, dålig andedräkt, bukobehag, magbesvär, inflammation i magslemhinnan, eksem, hudutslag, hudinflammation på händerna, kliande utslag, nagelrubbningar, ledinflammation, muskelkramp, nacksmärtor, nattliga kramp, långvarig erektion som kan vara smärtsam, inflammation i prostata, trötthet, smärtor, törst, stora mängder urin, urineringsnatt, förhöjda leverenzymvärden, onormala salthalter i blodet och onormala laboratorieprover.

Ingen känd frekvens: (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Överkänslighetsreaktion, svullnad av munnen eller tungan, hudsvullnad och onormal utsöndring av mjölk.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Melatonin Neurim ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är melatonin. En depottablett innehåller 2 mg melatonin.
- Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är ammoniometakrylatsampolymer (typ B), kalciumvätefosfatdihydrat, laktosmonohydrat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, talk och magnesiumstearat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Melatonin Neurim 2 mg depottabletter är vita till benvita, runda, bikonvexa tabletter. En kartong med tabletter innehåller en blisterkarta med 7, 20 eller 21 tabletter, eller också innehåller en kartong två blisterkartor med vardera 15 tabletter (förpackning med 30 tabletter). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Frankrike
E-post: regulatory@neurim.com

Tillverkare:

Tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats 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

Denna bipacksedel ändrades senast {månad ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.