

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Melatonin Neurim 2 mg, comprimés à libération prolongée.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient 2 mg de mélatonine.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé à libération prolongée contient 80 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Comprimé rond, biconvexe, de couleur blanche ou blanc cassé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Melatonin Neurim est indiqué, en monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée est de 2 mg une fois par jour, 1 à 2 heures avant le coucher et après le repas. Cette posologie peut être poursuivie pendant une période allant jusqu'à 13 semaines.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Melatonin Neurim chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'a pas encore été établie.

D'autres formes pharmaceutiques/dosages peuvent être plus appropriés pour une administration dans cette population. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1.

Insuffisance rénale

L'effet d'une insuffisance rénale, quelle que soit son degré, sur la pharmacocinétique de la mélatonine n'a pas été étudié. La prudence s'impose lors de l'administration de la mélatonine chez des patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est actuellement disponible sur l'utilisation de Melatonin Neurim chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les données publiées montrent que le taux de mélatonine endogène augmente de façon marquée durant les heures diurnes en raison d'une clairance réduite chez les insuffisants hépatiques. De ce fait, Melatonin Neurim est déconseillé chez les insuffisants hépatiques.

Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers pour préserver leurs propriétés de libération prolongée. Ne pas les écraser ni les mâcher pour en faciliter leur prise.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionné à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Melatonin Neurim peut entraîner une somnolence. Ce médicament doit donc être utilisé avec prudence si les effets de cette somnolence sont susceptibles de poser un problème de sécurité.

Il n'existe aucune donnée clinique concernant l'emploi de Melatonin Neurim chez des individus présentant une maladie auto-immune. De ce fait, Melatonin Neurim est déconseillé chez les patients présentant une maladie auto-immune.

Melatonin Neurim contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Interactions pharmacocinétiques

- *In vitro*, la mélatonine est un inducteur des enzymes CYP3A à des concentrations supra-thérapeutiques. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue. En cas d'induction, une diminution des concentrations plasmatiques des médicaments administrés simultanément est possible.
- *In vitro* et à des concentrations supra-thérapeutiques, la mélatonine n'est pas un inducteur des enzymes CYP1A. Il est par conséquent peu probable d'observer des interactions notables, entre la mélatonine et d'autres substances actives, découlant de l'effet de la mélatonine sur les enzymes CYP1A.
- La mélatonine est principalement métabolisée par les enzymes CYP1A. Par conséquent, des interactions entre la mélatonine et d'autres substances actives découlant de leur effet sur les enzymes CYP1A sont possibles.
- La prudence s'impose chez les patients traités par la fluvoxamine, qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de mélatonine (augmentation de 17 fois de l'ASC et de 12 fois de la C_{max}) en inhibant son métabolisme par les isoenzymes CYP1A2 et CYP2C19 du cytochrome hépatique P450 (CYP). Cette association est à éviter.
- La prudence s'impose chez les patients traités par le 5- ou le 8- méthoxypsoralène (5- et 8-MOP), qui entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques de mélatonine en inhibant son métabolisme.
- La prudence s'impose chez les patients traités par la cimétidine, un inhibiteur des CYP2D, qui augmente les concentrations plasmatiques de mélatonine en inhibant son métabolisme.
- Le tabagisme est susceptible de réduire le taux de mélatonine en raison de l'induction du CYP1A2.
- La prudence s'impose chez les patientes sous œstrogénothérapie (par ex. contraceptifs ou hormonothérapie de substitution), qui accroît les concentrations plasmatiques de mélatonine en inhibant son métabolisme par les CYP1A1 et CYP1A2.

- Les inhibiteurs du CYP1A2 tels que les quinolones sont susceptibles d'accroître l'exposition à la mélatonine.
- Les inducteurs du CYP1A2 tels que la carbamazépine et la rifampicine sont susceptibles de réduire les concentrations plasmatiques de la mélatonine.
- La littérature contient une multitude de données concernant l'effet des agonistes/antagonistes adrénergiques, des agonistes/antagonistes des opiacés, des antidépresseurs, des inhibiteurs de la prostaglandine, des benzodiazépines, du tryptophane et de l'alcool, sur la sécrétion de la mélatonine endogène. Aucune étude n'a été réalisée pour déterminer si ces substances actives interfèrent ou non avec les effets dynamiques ou cinétiques du Melatonin Neurim ou vice versa.

Interactions pharmacodynamiques

- La consommation d'alcool doit être proscrite pendant le traitement par Melatonin Neurim en raison d'une diminution de l'efficacité de Melatonin Neurim sur le sommeil.
- Il est possible que Melatonin Neurim amplifie les propriétés sédatives des benzodiazépines et des hypnotiques autres que les benzodiazépines, tels que le zaléplon, le zolpidem et la zopiclone. Dans un essai clinique, des preuves d'une interaction pharmacodynamique transitoire entre Melatonin Neurim et le zolpidem ont été observées une heure après l'administration concomitante de ces deux produits. Leur administration concomitante s'est traduite par une altération accrue de l'attention, de la mémoire et de la coordination, comparé au zolpidem utilisé seul.
- Dans des études, Melatonin Neurim a été administré de façon concomitante avec la thioridazine et l'imipramine, deux substances actives qui agissent sur le système nerveux central. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée avec l'une ou l'autre de ces substances. Toutefois, l'administration concomitante de Melatonin Neurim a majoré la sensation de tranquillité et la difficulté à effectuer des tâches, comparé à l'imipramine utilisée seule, et a entraîné des sensations vertigineuses plus marquées comparé à la thioridazine utilisée seule.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Melatonin Neurim chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet délétère direct ou indirect sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3.). En l'absence de données cliniques, il est déconseillé d'utiliser ce médicament chez la femme enceinte ou qui désire le devenir.

Allaitement

De la mélatonine endogène a été retrouvée dans le lait maternel et, de ce fait, la mélatonine exogène est probablement sécrétée dans le lait maternel humain. Des données obtenues de modèles animaux, dont les rongeurs, les ovins, les bovins et les primates, indiquent que la mélatonine passe de la mère au fœtus par voie placentaire ou lors de l'allaitement. De ce fait, l'allaitement est déconseillé chez la femme traitée par la mélatonine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Melatonin Neurim a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Melatonin Neurim peut induire une somnolence ; de ce fait, ce médicament doit être utilisé avec prudence si les effets de cette somnolence sont susceptibles de poser un problème de sécurité.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans des essais cliniques (dans le cadre desquels un total de 1 931 patients ont pris Melatonin Neurim et 1 642 patients un placebo), 48,8 % des patients recevant Melatonin Neurim ont rapporté un effet indésirable, alors que ce pourcentage était de 37,8 % chez ceux ayant reçu un placebo. La comparaison des pourcentages de patients ayant eu des effets indésirables par 100 semaines-patients a montré un pourcentage supérieur pour le placebo que pour Melatonin Neurim (5,743 – placebo vs. 3,013 – Melatonin Neurim). Les effets indésirables les plus fréquents étaient : céphalées, rhinopharyngite, mal de dos et arthralgies, qui étaient fréquentes, d'après la définition MedDRA, dans le groupe sous Melatonin Neurim comme dans celui sous placebo.

Liste sous forme de tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans les essais cliniques et lors de notifications spontanées dans le cadre de la pharmacovigilance.

Dans les essais cliniques, un total de 9,5 % des patients recevant Melatonin Neurim a rapporté un effet indésirable, comparé à 7,4 % de ceux sous placebo. Seuls les effets indésirables survenus pendant les essais cliniques chez les patients à une fréquence au moins égale à celle rapportée sous placebo figurent ci-dessous.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ;

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; Très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations				Herpès zoster	
Affections hématologiques et du système lymphatique				Leucopénie, Thrombocytopénie	
Affections du système immunitaire					Réaction d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Hypertriglycéridémie, Hypocalcémie, Hyponatrémie	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections psychiatriques			Irritabilité, Nervosité, Impatience, Insomnie, Rêves anormaux, Cauchemars, Anxiété	Troubles de l'humeur, Agressivité, Agitation, Pleurs, Symptômes de stress, Désorientation , Réveil tôt le matin, Augmentation de la libido, Humeur dépressive, Dépression	
Affections du système nerveux			Migraine, Céphalée, Léthargie, Hyperactivité psychomotrice , Sensations vertigineuses, Somnolence	Syncope, Altération de la mémoire, Troubles de l'attention, État de rêve, Syndrome des jambes sans repos, Sommeil de qualité médiocre, Paresthésie	
Affections oculaires				Baisse de l'acuité visuelle, Vue trouble, Larmolement accru	
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Vertige positionnel, Vertige	
Affections cardiaques				Angine de poitrine, Palpitations	
Affections vasculaires			Hypertension artérielle	Bouffées de chaleur	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections gastro-intestinales			Douleurs abdominales, Douleurs abdominales hautes, Dyspepsie, Ulcérations buccales, Sécheresse buccale, Nausées	Reflux gastro-œsophagien, Troubles gastro-intestinaux, Cloques au niveau de la muqueuse buccale, Ulcération de la langue, Gêne gastro-intestinale, Vomissements, Bruits intestinaux anormaux, Flatulence, Hypersécrétion salivaire, Halitose, Gêne abdominale, Trouble gastrique, Gastrite	
Affections hépatobiliaires			Hyperbilirubinémie		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Dermatite, Sueurs nocturnes, Prurit, Rash, Prurit généralisé, Sécheresse cutanée	Eczéma, Érythème, Dermite des mains, Psoriasis, Rash généralisé, Rash prurigineux, Affections unguéales	Angio-œdème, Œdème buccal, Œdème de la langue
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Extrémités douloureuses	Arthrite, Spasmes musculaires, Douleur cervicale, Crampes nocturnes	
Affections du rein et des voies urinaires			Glycosurie, Protéinurie	Polyurie, Hématurie, Nycturie	Galactorrhée

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections des organes de reproduction et du sein			Symptômes de ménopause	Priapisme, Prostatite	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Asthénie, Douleur thoracique	Fatigue, Douleur, Soif	
Investigations			Anomalies du bilan hépatique, Prise de poids	Augmentation des enzymes hépatiques, Ionogramme sanguin anormal, Tests biologiques anormaux	

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Plusieurs cas de surdosage ont été rapportés après la mise sur le marché. L'événement indésirable le plus fréquent était la somnolence. La plupart des cas étaient d'intensité légère à modérée. Dans des essais cliniques de plus de 12 mois, des doses de 5 mg par jour de Melatonin Neurim ont été administrées sans qu'il y ait eu de changement significatif de la nature des effets indésirables rapportés.

D'après la littérature, l'administration de doses allant jusqu'à 300 mg de mélatonine par jour n'a provoqué aucun effet indésirable cliniquement significatif.

En cas de surdosage, une somnolence est probable. La clairance de la substance active est attendue dans les 12 heures suivant l'ingestion. Aucun traitement particulier n'est requis.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psycholeptiques, agonistes des récepteurs de la mélatonine,
Code ATC : N05CH01

La mélatonine est une hormone naturelle produite par la glande pinéale et sa structure est voisine de celle de la sérotonine. Au plan physiologique, la sécrétion de mélatonine augmente peu après la tombée de la nuit, est à son maximum entre 2 et 4 heures du matin et diminue durant la seconde moitié

de la nuit. La mélatonine participe au contrôle des rythmes circadiens et à la régulation du rythme jour-nuit. Elle est aussi associée à un effet hypnotique et à une propension accrue au sommeil.

Mécanisme d'action

L'activité de la mélatonine sur les récepteurs MT1, MT2 et MT3 est réputée contribuer à ses propriétés de facilitation du sommeil, puisque ces récepteurs (principalement MT1 et MT2) sont impliqués dans la régulation des rythmes circadiens et du sommeil.

Rationnel de l'utilisation

En raison du rôle de la mélatonine sur le sommeil et la régulation des rythmes circadiens, ainsi que de la réduction de la production de mélatonine endogène associée à l'âge, la mélatonine peut efficacement améliorer la qualité du sommeil, en particulier chez les patients de plus de 55 ans qui souffrent d'insomnie primaire.

Efficacité et sécurité clinique

Dans les essais cliniques dans lesquels des patients présentant une insomnie primaire ont reçu 2 mg de Melatonin Neurim tous les soirs pendant 3 semaines, des bénéfices ont été notés chez les patients traités, comparés à ceux sous placebo, sur la latence d'endormissement (mesurée par des moyens objectifs et subjectifs), et sur la qualité subjective du sommeil et du fonctionnement durant la journée (sommeil réparateur) sans altération de la vigilance diurne.

Dans une étude polysomnographique (PSG) comportant une période de préinclusion de 2 semaines (sous traitement par un placebo en simple insu), suivie d'une période de traitement de 3 semaines (en double insu, contrôlée versus placebo et en groupes parallèles) puis d'une période d'interruption sur 3 semaines, le temps de latence d'endormissement a été raccourci de 9 minutes, comparé au placebo. L'architecture du sommeil n'a pas été modifiée par Melatonin Neurim, qui n'a pas non plus affecté la durée du sommeil paradoxal ou phase de mouvements oculaires (PMO). Melatonin Neurim 2 mg n'a induit aucune modification du fonctionnement diurne.

Dans une étude chez des patients ambulatoires comportant une période initiale de préinclusion de 2 semaines avec un placebo, une période de traitement de trois semaines randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, et une période de sevrage de deux semaines sous placebo, le pourcentage de patients présentant une amélioration cliniquement significative de la qualité du sommeil et de la vigilance matinale était de 47 % dans le groupe sous Melatonin Neurim versus 27 % dans le groupe sous placebo. En outre, la qualité du sommeil et la vigilance matinale se sont améliorées de façon significative avec Melatonin Neurim, comparé au placebo. Les variables du sommeil sont progressivement revenues aux valeurs initiales sans effet rebond, sans augmentation des effets indésirables ni des symptômes de sevrage.

Dans une seconde étude chez des patients ambulatoires, comportant une période initiale de préinclusion de 2 semaines sous placebo et une période de traitement de trois semaines, randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo et en groupes parallèles, le pourcentage de patients présentant une amélioration cliniquement significative de la qualité du sommeil et de la vigilance matinale était de 26 % dans le groupe sous Melatonin Neurim et de 15 % dans le groupe sous placebo. Melatonin Neurim a raccourci de 24,3 minutes le temps de latence d'endormissement rapporté par les patients, comparé à un raccourcissement de 12,9 minutes dans le groupe sous placebo. En outre, la qualité du sommeil, le nombre de réveils nocturnes et la vigilance matinale se sont, de l'avis des patients, améliorés significativement avec Melatonin Neurim, comparé au placebo. La qualité de vie a été significativement améliorée avec Melatonin Neurim 2 mg, comparé au placebo.

Un autre essai clinique randomisé (n=600) a comparé les effets de Melatonin Neurim et du placebo pendant six mois. Les patients ont été à nouveau randomisés au bout de 3 semaines. L'étude a montré des améliorations de la latence du sommeil, de la qualité du sommeil et de la vigilance le matin, sans symptôme de sevrage ni insomnie de rebond. L'étude a montré que le bénéfice observé après 3 semaines était maintenu pendant 3 mois mais n'était pas présent lors de l'analyse principale effectuée au bout de 6 mois. Au bout de 3 mois, environ 10 % de répondants supplémentaires étaient observés dans le groupe sous Melatonin Neurim.

Population pédiatrique

Une étude pédiatrique (n=125) avec des doses de 2, 5 ou 10 mg de mélatonine à libération prolongée composées de plusieurs mini-comprimés de 1 mg (forme pharmaceutique de mélatonine adaptée à l'âge), comportant une période initiale de préinclusion de 2 semaines sous placebo et une période de traitement de 13 semaines, randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo et en groupes parallèles, a montré une amélioration du temps de sommeil total (TST) après 13 semaines de traitement en double insu ; les participants ont dormi plus longtemps avec le traitement actif (508 minutes) qu'avec le placebo (488 minutes).

Une diminution de la latence d'endormissement a également été observée avec le traitement actif (61 minutes) par rapport au placebo (77 minutes) après 13 semaines de traitement en double insu, sans entraîner de réveil précoce.

En outre, le nombre d'abandons était inférieur dans le groupe sous traitement actif (9 patients ; 15,0 %) par rapport au groupe sous placebo (21 patients ; 32,3 %). Des effets indésirables apparus sous traitement ont été rapportés par 85 % des patients du groupe sous traitement actif et par 77 % des patients du groupe sous placebo. Les affections du système nerveux étaient plus fréquentes dans le groupe sous traitement actif avec 42 % de patients concernés, contre 23 % dans le groupe sous placebo, principalement attribuables à la somnolence et aux maux de tête plus fréquents dans le groupe sous traitement actif.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de la mélatonine ingérée est complète chez l'adulte et peut être réduite de jusqu'à 50 % chez les personnes âgées. La cinétique de la mélatonine est linéaire dans l'intervalle de doses de 2 à 8 mg.

La biodisponibilité est de l'ordre de 15 %. Il se produit un important effet de premier passage avec un métabolisme de premier passage estimé de 85 %. Le T_{max} est obtenu 3 heures après le repas. Le taux d'absorption de la mélatonine et la C_{max} après administration orale de 2 mg de Melatonin Neurim sont affectés par la prise d'aliments. La présence d'aliments a retardé l'absorption de la mélatonine, ce qui a retardé ($T_{max}=3,0$ h versus $T_{max}=0,75$ h) l'obtention du pic plasmatique et réduit la concentration plasmatique maximale après le repas ($C_{max}=1\ 020$ versus $C_{max}=1\ 176$ pg/ml).

Distribution

In vitro, la liaison de la mélatonine aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 60 %. Melatonin Neurim se fixe principalement à l'albumine, à la α_1 -glycoprotéine acide et à la lipoprotéine haute densité.

Biotransformation

Les données expérimentales suggèrent que les isoenzymes CYP1A1, CYP1A2, voire CYP2C19, du système du cytochrome P450 sont impliquées dans le métabolisme de la mélatonine. Le principal métabolite est la 6-sulfatoxy-mélatonine (6-S-MT), qui est inactive. Le site de biotransformation est le foie. L'excrétion du métabolite est complète dans les 12 heures suivant l'ingestion.

Élimination

La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) est de 3,5 à 4 heures. Les métabolites sont éliminés par voie rénale, 89 % sous la forme de sulfoconjugués et glucuronocconjugués de la 6-hydroxymélatonine, et 2 % sont excrétés sous forme de mélatonine (principe actif inchangé).

Sexe

Chez les femmes, une augmentation de 3 à 4 fois de la C_{max} est observée, comparé aux hommes. Un facteur de variabilité de 1 à 5 de la C_{max} a également été observé entre différents membres du même sexe.

Cependant, aucune différence pharmacodynamique n'est apparue entre les hommes et les femmes, en dépit des différences de concentrations plasmatiques observées.

Populations particulières

Personnes d'un âge plus avancé

Le métabolisme de la mélatonine est connu pour diminuer avec l'âge. Pour différentes doses, une ASC plus importante et une C_{\max} plus élevée ont été rapportées chez des patients plus âgés, comparé à des patients plus jeunes, ce qui reflète le métabolisme plus faible de la mélatonine chez les personnes âgées : C_{\max} de l'ordre de 500 pg/ml chez les adultes (18-45 ans) versus 1 200 pg/ml chez les personnes âgées (55-69 ans) ; ASC de l'ordre de 3 000 pg*h/ml chez les adultes versus 5 000 pg*h/ml chez les personnes âgées.

Insuffisance rénale

Les données internes indiquent l'absence de phénomène d'accumulation après des doses répétées de mélatonine. Cette observation est compatible avec la demi-vie brève de la mélatonine chez l'homme. Les concentrations plasmatiques mesurées chez des patients à 23 h (2 heures après l'administration) après 1 et 3 semaines d'administration quotidienne étaient de $411,4 \pm 56,5$ et $432,00 \pm 83,2$ pg/ml respectivement, valeurs similaires à celles trouvées chez des volontaires sains après une dose unique de 2 mg de Melatonin Neurim.

Insuffisance hépatique

Le foie est le site principal du métabolisme de la mélatonine et, par conséquent, une insuffisance hépatique entraîne des concentrations plasmatiques de mélatonine endogène plus élevées. Chez des patients présentant une cirrhose, les concentrations plasmatiques de mélatonine étaient significativement augmentées durant les heures diurnes. L'excrétion totale de 6-sulfatoxymélatonine était significativement réduite chez ces patients, comparé aux témoins.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

L'étude de cancérogénèse chez le rat n'a pas révélé d'effets pouvant avoir une signification clinique chez l'homme.

En toxicologie de la reproduction, l'administration orale de mélatonine à la souris femelle, à la rate ou à la lapine n'a provoqué aucun effet indésirable chez les nouveau-nés, selon les mesures de la viabilité des fœtus, des anomalies squelettiques et viscérales, du rapport des sexes, du poids de naissance et du développement physique, fonctionnel et sexuel ultérieur. Un léger effet sur la croissance et la viabilité post-natales est apparu chez le rat avec des doses très élevées, équivalant à approximativement 2 000 mg/jour chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Copolymère d'ammonio-méthacrylate, type B
Hydrogénophosphate de calcium dihydraté
Lactose monohydraté
Silice colloïdale anhydre
Talc
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont conditionnés sous plaquettes thermoformées opaques en PVC/PVDC avec film en aluminium. Le conditionnement se compose d'une plaquette thermoformée contenant 7, 20 ou 21 comprimés, ou deux plaquettes thermoformées contenant 15 comprimés chacune (30 comprimés). Les plaquettes thermoformées sont ensuite conditionnées dans des boîtes en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigence particulière pour l'élimination. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{JJ mois AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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
Espagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOÎTE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Melatonin Neurim 2 mg, comprimés à libération prolongée
mélatonine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 2 mg de mélatonine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés à libération prolongée
7 comprimés
20 comprimés
21 comprimés
30 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Melatonin Neurim 2 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Melatonin Neurim 2 mg, comprimés à libération prolongée
mélatonine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information du patient

Melatonin Neurim 2 mg, comprimés à libération prolongée mélatonine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Melatonin Neurim et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Melatonin Neurim
3. Comment prendre Melatonin Neurim
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Melatonin Neurim
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Melatonin Neurim et dans quel cas est-il utilisé ?

La substance active du Melatonin Neurim, la mélatonine, fait partie d'un groupe d'hormones naturelles produites par l'organisme.

Melatonin Neurim est utilisé seul pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire (difficultés persistantes à s'endormir ou à rester endormi, ou sommeil de qualité médiocre) chez des patients de 55 ans et plus.

« Primaire » signifie que la cause de l'insomnie n'a pas été identifiée, en particulier pas de causes médicales, mentales ou environnementales.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Melatonin Neurim ?

Ne prenez jamais Melatonin Neurim :

- si vous êtes allergique à la mélatonine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Melatonin Neurim.

- Si vous souffrez de problèmes hépatiques ou rénaux. Aucune étude sur l'utilisation de Melatonin Neurim chez des personnes souffrant de maladies hépatiques ou rénales n'a été réalisée. Vous devez consulter votre médecin avant de prendre Melatonin Neurim, car son utilisation n'est pas recommandée dans ces cas.
- Si votre médecin vous a dit que vous souffrez d'une intolérance à certains sucres.
- Si on vous a dit que vous souffrez d'une maladie auto-immune (lorsque le corps est « attaqué » par son propre système immunitaire). Aucune étude sur l'utilisation de Melatonin Neurim chez des personnes souffrant de maladies auto-immunes n'a été réalisée. C'est pourquoi vous devez en parler à votre médecin avant de prendre Melatonin Neurim, car son utilisation n'est pas recommandée.

- Melatonin Neurim peut entraîner une somnolence. Vous devez faire preuve de prudence si vous présentez une somnolence, car cela peut affecter votre aptitude à conduire un véhicule.
- Le tabagisme peut diminuer l'efficacité de Melatonin Neurim, car les composants de la fumée de tabac peuvent favoriser la dégradation de la mélatonine par le foie.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants de 0 à 18 ans, car il n'a pas été étudié chez eux et ses effets sont inconnus. Un autre médicament contenant de la mélatonine peut être plus adapté à une administration chez les enfants de 2 à 18 ans – demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.

Autres médicaments et Melatonin Neurim

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tous autres médicaments. Parmi ces médicaments :

- La fluvoxamine (utilisée pour traiter la dépression et le trouble obsessionnel compulsif), les psoralènes (utilisés pour traiter des problèmes cutanés, par ex le psoriasis), la cimétidine (utilisée pour traiter des maladies de l'estomac comme les ulcères), les quinolones et la rifampicine (utilisées pour traiter des infections bactériennes), les œstrogènes (utilisés dans les contraceptifs ou l'hormonothérapie de substitution) et la carbamazépine (utilisée pour traiter l'épilepsie).
- Les agonistes/antagonistes adrénergiques (comme certains types de médicaments utilisés pour contrôler la pression artérielle en contractant les vaisseaux sanguins, les décongestionnants nasaux, les médicaments hypotensifs), les agonistes/antagonistes opiacés (comme les médicaments utilisés pour traiter la toxicomanie), les inhibiteurs de la prostaglandine (comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens), les antidépresseurs, le tryptophane et l'alcool.
- Les benzodiazépines hypnotiques et les hypnotiques non benzodiazépines (médicaments utilisés pour induire le sommeil comme le zaleplon, le zolpidem et la zopiclone)
- La thioridazine (utilisée pour traiter la schizophrénie) et l'imipramine (utilisée pour traiter la dépression).

Melatonin Neurim avec des aliments, boissons et l'alcool

Prenez Melatonin Neurim après le repas. Ne buvez pas d'alcool avant, pendant ou après la prise de Melatonin Neurim, car il diminue l'efficacité de Melatonin Neurim.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas Melatonin Neurim si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte, si vous planifiez une grossesse ou si vous allaitez. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Melatonin Neurim peut entraîner une somnolence. Si vous en êtes affecté(e), vous ne devez pas conduire ou utiliser des machines. Si vous présentez une somnolence en permanence, consultez votre médecin.

Melatonin Neurim contient du lactose monohydraté

Melatonin Neurim contient du lactose monohydraté. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Melatonin Neurim ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de un comprimé de Melatonin Neurim (2 mg) par jour, pris par voie orale, après le repas et 1 à 2 heures avant de se coucher. Cette posologie peut être poursuivie pendant une période allant jusqu'à 13 semaines.

Vous devez avaler le comprimé entier. Les comprimés de Melatonin Neurim ne doivent pas être écrasés ou coupés en deux.

Si vous avez pris plus de Melatonin Neurim que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement pris plus de comprimés que vous n'auriez dû, consultez votre médecin ou votre pharmacien aussitôt que possible.

Si vous prenez plus que la dose quotidienne recommandée, cela risque de vous rendre somnolent(e).

Si vous oubliez de prendre Melatonin Neurim

Si vous oubliez de prendre votre comprimé, prenez-en un autre aussitôt que vous vous en apercevez, juste avant de vous coucher, ou bien attendez qu'il soit temps de prendre votre prochaine dose, puis continuez comme d'habitude.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Melatonin Neurim

L'interruption ou l'arrêt précoce du traitement n'a aucun effet nocif connu. L'utilisation de Melatonin Neurim n'est pas connue pour causer un effet de sevrage quelconque après l'arrêt du traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un des effets indésirables graves mentionnés ci-dessous, arrêtez de prendre le médicament et contactez **immédiatement** votre médecin :

Peu fréquent : (susceptible de se produire chez moins d'une personne sur 100)

- Douleurs thoraciques

Rare : (susceptible de se produire chez moins d'une personne sur 1 000)

- Perte de conscience et évanouissement
- Graves douleurs thoraciques dues à une angine de poitrine
- Perception exagérée des battements du cœur
- Dépression
- Altération de la vue
- Vision trouble
- Désorientation
- Vertige (un sentiment d'étourdissement ou de « mouvement giratoire »)
- Présence de globules rouges dans l'urine
- Diminution du nombre de globules blancs dans le sang
- Diminution du nombre de plaquettes dans le sang, ce qui augmente le risque de saignement ou de contusion
- Psoriasis

Si vous ressentez un des effets indésirables non graves mentionnés ci-dessous, consultez votre médecin et/ou demandez lui conseil :

Peu fréquent : (susceptible de se produire chez moins d'une personne sur 100)

Irritabilité, nervosité, impatience, insomnie, rêves anormaux, cauchemars, anxiété, migraine, maux de tête, léthargie (fatigue, manque d'énergie), agitation associée à une activité accrue, sensations vertigineuses, fatigue, pression artérielle augmentée, douleurs abdominales hautes, indigestion, aphtes, sécheresse buccale, nausées, changements de la composition de votre sang qui pourraient provoquer un jaunissement de la peau ou des yeux, inflammation de la peau, sueurs nocturnes, démangeaison, éruption cutanée, sécheresse cutanée, douleur dans les extrémités, symptômes de la ménopause, sensation de faiblesse, élimination de glucose dans les urines, excès de protéines dans les urines, fonction hépatique anormale et prise de poids.

Rare : (susceptible de se produire chez moins d'un patient sur 1 000) :

Zona, augmentation des taux de molécules grasses dans le sang, taux faibles de calcium dans le sang, taux faibles de sodium dans le sang, troubles de l'humeur, agressivité, agitation, pleurs, symptômes de stress, réveil tôt le matin, augmentation de la libido (désir sexuel augmenté), humeur dépressive, altération de la mémoire, troubles de l'attention, état de rêve, syndrome des jambes sans repos, sommeil de qualité médiocre, sensations de fourmillements ou de picotements, larmoiement accru (yeux qui pleurent), étourdissement en position debout ou assise, bouffées de chaleur, reflux acide, trouble de l'estomac, cloques dans la bouche, ulcération de la langue, gêne gastro-intestinale, vomissements, bruits intestinaux anormaux, gaz intestinaux, production excessive de salive, mauvaise haleine, gêne abdominale, trouble gastrique, inflammation de la paroi de l'estomac, eczéma, éruption cutanée, dermite des mains, éruption cutanée avec démangeaisons, affections des ongles, arthrite, contractures musculaires, douleur cervicale, crampes nocturnes, érection prolongée pouvant s'avérer douloureuse, inflammation de la prostate, fatigue, douleur, soif, augmentation du volume des urines, miction nocturne, augmentation des enzymes hépatiques, anomalie des électrolytes sanguins et tests biologiques anormaux.

Fréquence indéterminée : (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Réaction d'hypersensibilité, gonflement de la bouche ou de la langue, gonflement de la peau et écoulement anormal de lait.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Melatonin Neurim

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après « (EXP) ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conservez ce médicament à une température ne dépassant pas 25°C dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Melatonin Neurim

- La substance active est la mélatonine. Chaque comprimé à libération prolongée contient 2 mg de mélatonine.
- Les autres composants (excipients) sont le copolymère d'ammonio-méthacrylate type B, l'hydrogénophosphate de calcium dihydraté, le lactose monohydraté, la silice (colloïdale anhydre), le talc et le stéarate de magnésium.

Qu'est-ce que Melatonin Neurim et contenu de l'emballage extérieur

Melatonin Neurim 2 mg se présente sous la forme de comprimés à libération prolongée, ronds, biconvexes et de couleur blanche à blanc cassé. Chaque boîte de comprimés contient une plaquette thermoformée de 7, 20 ou 21 comprimés, ou une boîte contient deux plaquettes thermoformées de 15 comprimés chacune (30 comprimés par présentation). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Fabricant :

Sites responsables de la libération des lots dans l'EEE : -

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
Espagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est { mois /AAAA }

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.