

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Melatonin Neurim 2 mg compresse a rilascio prolungato.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 2 mg di melatonina.
Eccipiente con effetti noti: ogni compressa a rilascio prolungato contiene 80 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

Compresse rotonde, biconvesse, di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Melatonin Neurim è indicato come monoterapia per il trattamento a breve termine dell'insonnia primaria caratterizzata da una qualità del sonno scadente in pazienti da 55 anni di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di una compressa da 2 mg una volta al giorno, 1-2 ore prima di coricarsi e dopo aver mangiato. Tale dosaggio può essere mantenuto per un periodo fino a tredici settimane.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Melatonin Neurim nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite.

Per questa popolazione di pazienti possono essere più appropriate altre forme farmaceutiche/dosaggi. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1.

Compromissione renale

Non è stato studiato l'effetto della compromissione renale a qualunque stadio sulla farmacocinetica della melatonina. Di conseguenza è necessario usare particolare cautela durante la somministrazione di melatonina a questa categoria di pazienti.

Compromissione epatica

Non c'è esperienza sull'uso di Melatonin Neurim nei pazienti con compromissione epatica. I dati pubblicati dimostrano livelli marcatamente elevati di melatonina endogena durante le ore diurne a causa della clearance ridotta nei pazienti con compromissione epatica. Pertanto l'uso di Melatonin Neurim non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica.

Modo di somministrazione

Uso orale. Le compresse devono essere deglutite intere per conservare le proprietà di rilascio prolungato. Evitare lo schiacciamento o la masticazione per agevolare l'ingestione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Melatonin Neurim può causare sonnolenza. Pertanto il medicinale deve essere utilizzato con cautela qualora gli effetti della sonnolenza possano rappresentare un rischio per la sicurezza del paziente.

Non esistono dati clinici circa l'uso di Melatonin Neurim in pazienti con malattie auto-immuni. Pertanto l'uso di Melatonin Neurim non è raccomandato nei pazienti con malattie auto-immuni.

Melatonin Neurim contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Interazioni farmacocinetiche

- È stato osservato che la melatonina induce il CYP3A *in vitro* se somministrata in concentrazioni sovraterapeutiche. La rilevanza clinica di tale osservazione non è nota. In caso di induzione enzimatica, si può determinare una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di altri medicinali somministrati contemporaneamente.
- La melatonina non induce gli enzimi CYP1A *in vitro* se somministrata in concentrazioni sovraterapeutiche. Pertanto, le interazioni tra melatonina ed altri principi attivi dovute all'effetto della melatonina sugli enzimi CYP1A probabilmente non sono significative.
- Il metabolismo della melatonina è mediato principalmente dagli enzimi CYP1A. Pertanto, è possibile un'interazione tra la melatonina ed altri principi attivi dovuta al loro effetto sugli enzimi CYP1A.
- E' necessario usare particolare cautela nei pazienti trattati con fluvoxamina, che aumenta i livelli di melatonina (fino a 17 volte l'AUC e 12 volte la C_{max} sierica) attraverso l'inibizione del suo metabolismo da parte degli isoenzimi epatici CYP1A2 e CYP2C19 del citocromo P450 (CYP). L'associazione tra queste sostanze deve essere evitata.
- E' necessario usare particolare cautela nei pazienti trattati con 5- o 8-metossipsoralene (5 e 8-MOP), poiché aumentano i livelli di melatonina attraverso l'inibizione del suo metabolismo.
- E' necessario usare particolare cautela nei pazienti trattati con cimetidina, un inibitore del CYP2D, poiché aumenta i livelli plasmatici di melatonina attraverso l'inibizione del suo metabolismo.
- Il fumo di sigaretta può diminuire i livelli di melatonina attraverso l'induzione del CYP1A2.
- E' necessario usare particolare cautela nei pazienti trattati con estrogeni (ad esempio contraccettivi o terapia ormonale sostitutiva), poiché aumentano i livelli di melatonina attraverso l'inibizione del suo metabolismo da parte del CYP1A1 e del CYP1A2.
- Gli inibitori del CYP1A2 come i chinoloni possono determinare un'aumentata esposizione alla melatonina.
- Gli induttori del CYP1A2 come carbamazepina e rifampicina possono determinare ridotte concentrazioni plasmatiche di melatonina.
- Sono disponibili molti dati di letteratura circa gli effetti degli agonisti/antagonisti adrenergici, degli agonisti/antagonisti oppiacei, degli antidepressivi, degli inibitori delle prostaglandine, delle benzodiazepine, del triptofano e dell'alcool sulla secrezione di melatonina endogena. Non è stato studiato se questi principi attivi interferiscono con gli effetti dinamici o cinetici di Melatonin Neurim o viceversa.

Interazioni farmacodinamiche

- Non deve essere consumato alcool in associazione con Melatonin Neurim, poiché questo riduce l'efficacia di Melatonin Neurim sul sonno.
- Melatonin Neurim può potenziare le proprietà sedative delle benzodiazepine e degli ipnotici non benzodiazepinici quali zaleplon, zolpidem e zopiclone. In uno studio clinico, è emersa una chiara evidenza di interazione farmacodinamica transitoria tra Melatonin Neurim e zolpidem un'ora dopo la loro somministrazione concomitante. La somministrazione concomitante si è tradotta in una maggiore riduzione dell'attenzione, della memoria e della coordinazione rispetto alla somministrazione di zolpidem da solo.
- In altri studi, Melatonin Neurim è stato somministrato in associazione con tioridazina ed imipramina, principi attivi che agiscono sul sistema nervoso centrale. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative in nessuno dei due studi. Tuttavia, la contemporanea somministrazione di Melatonin Neurim ha comportato un maggior senso di tranquillità ed una maggiore difficoltà a svolgere compiti rispetto ad imipramina da sola, ed una maggiore sensazione di pesantezza nella testa (“muzzy-headedness”) rispetto alla tioridazina da sola

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici relativi all'assunzione di melatonina durante la gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). A causa della mancanza di dati clinici, non si raccomanda l'uso del medicinale in donne in gravidanza o che intendono intraprendere una gravidanza.

Allattamento

Melatonina endogena è stata rilevata nel latte materno, quindi probabilmente melatonina esogena è escreta nel latte materno. Esistono dati su modelli animali tra cui roditori, ovini, bovini e primati, che indicano un passaggio di melatonina dalla madre al feto attraverso la placenta o il latte. Pertanto, l'allattamento non è raccomandato per le donne trattate con melatonina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Melatonin Neurim altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Melatonin Neurim può causare sonnolenza, pertanto deve essere utilizzato con cautela qualora gli effetti della sonnolenza possano rappresentare un rischio per la sicurezza.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici (nei quali, complessivamente, 1.931 pazienti sono stati trattati con Melatonin Neurim e 1.642 pazienti hanno ricevuto placebo), il 48,8% dei pazienti trattati con Melatonin Neurim ha riportato una reazione avversa rispetto al 37,8% dei pazienti trattati con placebo. Se si confronta la percentuale dei pazienti che hanno riportato una reazione avversa rispetto alle 100 settimane-paziente, il valore è più alto per il placebo che per Melatonin Neurim (5,743 – placebo- vs. 3,013 – Melatonin Neurim). Le reazioni avverse più comuni sono state cefalea, nasofaringite, dolore alla schiena ed artralgia, reazioni considerate comuni, secondo la classificazione MedDRA, sia nel gruppo trattato con Melatonin Neurim che in quello trattato con placebo.

Elenco in forma tabellare delle reazioni avverse

Negli studi clinici e nelle segnalazioni spontanee post-marketing sono state riportate le seguenti reazioni avverse.

All'interno degli studi clinici, complessivamente il 9,5% dei pazienti trattati con Melatonin Neurim ha riportato una reazione avversa rispetto al 7,4% dei pazienti trattati con placebo. Si riportano di seguito soltanto reazioni avverse verificatesi durante gli studi clinici nei pazienti, con frequenza pari o superiore a quanto osservato nei pazienti trattati con placebo.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le frequenze sono definite come Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); Molto raro ($<1/10.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota: (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni				Herpes zoster	
Patologie del sistema emolinfopoietico				Leucopenia, trombocitopenia	
Disturbi del sistema immunitario					Reazione di ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Ipertrigliceridemia, ipocalcemia, iponatremia	
Disturbi psichiatrici			Irritabilità, nervosismo, irrequietezza, insonnia, sogni anomali, incubi, ansia	Alterazioni dell'umore, aggressività, agitazione, pianto, sintomi di stress, disorientamento, risveglio precoce mattutino, aumento della libido, umore depresso, depressione	
Patologie del sistema nervoso			Emicrania, cefalea, letargia, iperattività psicomotoria, capogiro, sonnolenza	Sincope, deficit di memoria, disturbi dell'attenzione, stato sognante, sindrome delle gambe senza riposo, sonno di qualità scadente, parestesie	
Patologie dell'occhio				Diminuita acuità visiva, visione offuscata, aumentata lacrimazione	
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Vertigine posturale, vertigini	
Patologie cardiache				Angina pectoris, palpitazioni	
Patologie vascolari			Ipertensione	Vampate di calore	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota: (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie gastrointestinali			Dolore addominale, dolore della parte superiore dell'addome, dispepsia, ulcerazioni nella bocca, bocca secca, nausea	Malattia da reflusso gastroesofageo, disordini gastrointestinali, eruzione vescicolare della mucosa orale, ulcerazione della lingua, disturbi gastrointestinali, vomito, rumori gastrointestinali anormali, flatulenza, ipersecrezione salivare, alitosi, fastidio addominale, disturbi gastrici, gastrite	
Patologie epatobiliari			Iperbilirubinemia		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Dermatite, sudorazione notturna, prurito, eruzione cutanea, prurito generalizzato, cute secca	Eczema, eritema, dermatite della mano, psoriasi, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea pruriginosa, patologia delle unghie	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Dolori alle estremità	Artrite, spasmi muscolari, dolore al collo, crampi notturni	Angioedema, edema della bocca, edema della lingua
Patologie renali e urinarie			Glicosuria, proteinuria	Poliuria, ematuria, nicturia	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Sintomi di menopausa	Priapismo, prostatite	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			Astenia, dolore toracico	Affaticamento, dolore, sete	Galattorrea

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota: (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Esami diagnostici			Anomalie dei test di funzionalità del fegato, aumento del peso corporeo	Aumento degli enzimi epatici, anomalie degli elettroliti nel sangue, anomalie dei test di laboratorio	

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riferiti diversi casi di sovradosaggio dopo la commercializzazione del medicinale. La sonnolenza ha rappresentato l'evento avverso riferito con maggiore frequenza. Nella maggior parte dei casi l'intensità di tale evento è stata da lieve a moderata.

In studi clinici, Melatonin Neurim è stato somministrato al dosaggio di 5 mg al giorno per 12 mesi senza alterare significativamente la natura delle reazioni avverse segnalate.

È riportata in letteratura la somministrazione di dosi quotidiane fino a 300 mg di melatonina senza causare reazioni avverse clinicamente significative.

In caso di sovradosaggio è prevedibile che si verifichi sonnolenza. La clearance del principio attivo si verifica entro 12 ore dall'ingestione. Non è richiesto alcun trattamento specifico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicolettici, agonisti dei recettori della melatonina , codice ATC: N05CH01.

La melatonina è un ormone naturale prodotto dall'epifisi, strutturalmente legata alla serotonina. Da un punto di vista fisiologico, la secrezione di melatonina aumenta poco dopo l'esordio del buio, raggiunge il massimo tra le ore 2 e 4 del mattino e diminuisce nella seconda metà della notte. La melatonina è associata al controllo del ritmo circadiano ed alla sincronizzazione al ciclo luce-buio. Essa è anche associata ad un effetto ipnotico e ad un'aumentata propensione al sonno.

Meccanismo d'azione

Si ritiene che l'attività della melatonina a livello dei recettori MT1, MT2 e MT3 contribuisca alle sue proprietà di favorire il sonno, in quanto tali recettori (soprattutto MT1 e MT2) svolgono un ruolo nella regolazione del ritmo circadiano e del sonno.

Razionale d'uso

Considerando sia il ruolo della melatonina nel sonno e nella regolazione del ritmo circadiano, che la diminuzione della secrezione di melatonina endogena in relazione all'età, la melatonina può migliorare

in maniera efficace la qualità del sonno in particolar modo nei pazienti d'età pari o superiore a 55 anni che soffrono di insonnia primaria.

Efficacia e sicurezza clinica

Negli studi clinici nei quali i pazienti che soffrivano di insonnia primaria hanno ricevuto Melatonin Neurim 2 mg ogni sera per 3 settimane sono stati osservati dei miglioramenti nei pazienti trattati con il medicinale, rispetto ai pazienti trattati con placebo in termini di latenza del sonno (misurata con strumenti sia obiettivi che soggettivi), qualità soggettiva del sonno e funzionalità durante il giorno (sonno ristoratore) senza alcun deficit della vigilanza durante il giorno.

In uno studio polisonnografico (PSG) con un periodo di run-in di 2 settimane (studio singolo-cieco con placebo), seguito da un periodo di trattamento di 3 settimane (doppio-cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli) ed un periodo di sospensione di 3 settimane, la latenza del sonno è risultata accorciata di 9 minuti rispetto a quanto osservato con placebo. Con Melatonin Neurim non sono state osservate alterazioni nell'architettura del sonno e nessun effetto sulla durata del sonno REM (Rapid Eye Movement). Con Melatonin Neurim 2 mg non si è verificata alcuna modifica nelle funzioni diurne.

In uno studio su pazienti ambulatoriali con un periodo basale di run-in di 2 settimane con placebo, un periodo di 3 settimane di trattamento randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli ed un periodo di sospensione di 2 settimane con placebo, la percentuale di pazienti che hanno manifestato un miglioramento clinicamente significativo sia della qualità del sonno che nella vigilanza al mattino è stata del 47% nel gruppo trattato con Melatonin Neurim contro il 27% nel gruppo trattato con placebo. Inoltre, la qualità del sonno e la vigilanza al mattino sono risultate significativamente migliorate con Melatonin Neurim rispetto a placebo. Le variabili del sonno sono ritornate gradualmente ai valori iniziali, senza effetto *rebound*, e senza alcun aumento delle reazioni avverse o sintomi da sospensione.

In un secondo studio su pazienti ambulatoriali con un periodo basale di run-in di 2 settimane con placebo, seguito da un periodo di 3 settimane di trattamento randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, la percentuale di pazienti che ha manifestato un miglioramento clinicamente significativo sia della qualità del sonno che nella vigilanza al mattino è stata del 26% nel gruppo trattato con Melatonin Neurim contro il 15% nel gruppo trattato con placebo. Melatonin Neurim ha diminuito la latenza del sonno riferita dai pazienti di 24,3 minuti contro 12,9 minuti per i pazienti trattati con placebo. Inoltre la qualità del sonno, il numero di risvegli e lo stato di vigilanza al mattino riferiti dai pazienti sono migliorati significativamente con Melatonin Neurim rispetto a placebo. La qualità della vita è migliorata in misura significativa con Melatonin Neurim 2 mg rispetto a quanto osservato con placebo.

Un'altra sperimentazione clinica randomizzata (n=600) ha confrontato gli effetti di Melatonin Neurim e placebo per un massimo di sei mesi. I pazienti sono stati nuovamente randomizzati alla settimana 3. Lo studio ha dimostrato dei miglioramenti nella latenza del sonno, nella qualità del sonno e nello stato di vigilanza al mattino, senza alcun sintomo da sospensione né insonnia *rebound*. Lo studio ha dimostrato che i benefici osservati dopo 3 settimane venivano mantenuti fino a 3 mesi ma il set di analisi primaria a 6 mesi non è stato superato. A 3 mesi, il numero di pazienti responsivi nel gruppo trattato con Melatonin Neurim era di circa 10% in più.

Popolazione pediatrica

Uno studio pediatrico (n=125) con dosi di melatonina a rilascio prolungato da 2, 5 o 10 mg in mini-compresse da multipli di 1 mg (forma farmaceutica appropriata per l'età), con un periodo basale di run-in con placebo di due settimane e un periodo di trattamento di 13 settimane a gruppi paralleli, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, ha dimostrato un miglioramento del tempo di sonno totale (TST) dopo 13 settimane di trattamento in doppio cieco; i partecipanti hanno dormito più a lungo con il trattamento attivo (508 minuti) rispetto al placebo (488 minuti).

Dopo 13 settimane di trattamento in doppio cieco, si è anche verificata una riduzione della latenza del sonno con il trattamento attivo (61 minuti) rispetto al placebo (77 minuti), senza anticipare l'ora del risveglio.

Inoltre, si sono verificati meno ritiri nel gruppo con il trattamento attivo (9 pazienti; 15,0%) rispetto al gruppo con placebo (21 pazienti; 32,3%). Eventi avversi emergenti dal trattamento sono stati riportati dall'85% dei pazienti nel gruppo con trattamento attivo e dal 77% dei pazienti nel gruppo con placebo. Le patologie del sistema nervoso sono state più comuni nel gruppo con trattamento attivo (42%), rispetto al gruppo con placebo (23%); tale differenza era riconducibile principalmente a sonnolenza e cefalea, più frequenti nel gruppo con trattamento attivo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento della melatonina assunta per via orale è completo negli adulti e può diminuire fino al 50% nei pazienti anziani. La cinetica della melatonina è lineare nel range 2-8 mg.

La biodisponibilità è nell'ordine del 15%. Vi è un significativo effetto di primo passaggio con un metabolismo di "primo passaggio" stimato nell'ordine del 85%. La T_{max} si raggiunge dopo 3 ore in stato di nutrizione. La velocità dell'assorbimento della melatonina e la C_{max} dopo la somministrazione orale di Melatonin Neurim 2 mg sono influenzate dal cibo. La presenza di cibo ha ritardato l'assorbimento della melatonina con conseguente ritardo ($T_{max}=3,0$ h vs. $T_{max}=0,75$ h) e diminuzione della massima concentrazione plasmatica in stato di nutrizione ($C_{max}=1020$ pg/ml vs. $C_{max}=1176$ pg/ml).

Distribuzione

In vitro il legame della melatonina con le proteine plasmatiche è circa del 60%. Melatonin Neurim si lega principalmente all'albumina, alla glicoproteina alfa₁-acida ed alle lipoproteine ad alta densità.

Biotrasformazione

Dati sperimentali suggeriscono che nel metabolismo della melatonina sono coinvolti gli isoenzimi CYP1A1, CYP1A2 e forse anche CYP2C19 del sistema del citocromo P450. Il metabolita principale è 6-sulfatossi melatonina (6-S-MT), che è inattiva. La biotrasformazione avviene nel fegato. L'eliminazione del metabolita si completa entro 12 ore dall'ingestione.

Eliminazione

L'emivita terminale ($t_{1/2}$) è di 3,5-4 ore. L'eliminazione avviene per escrezione renale dei metaboliti. L'89% viene eliminato sotto forma di coniugati glucoronidi e solfati di 6-idrossimelatonina ed il 2% come melatonina (principio attivo immodificato).

Sesso

È evidente un aumento della C_{max} di 3-4 volte per le donne rispetto agli uomini. È stata osservata anche una variabilità di 5 volte della C_{max} tra soggetti diversi dello stesso sesso.

Tuttavia non è stata riscontrata alcuna differenza farmacodinamica tra uomini e donne nonostante le differenze nei livelli ematici.

Popolazioni speciali

Anziani

È noto che il metabolismo della melatonina diminuisce con l'avanzare dell'età. Con vari dosaggi sono stati segnalati livelli maggiori nell'AUC e nel C_{max} in pazienti più anziani rispetto ai più giovani, a conferma di un minore metabolismo della melatonina nei soggetti anziani. I livelli della C_{max} erano intorno a 500 pg/ml negli adulti (18-45 anni) rispetto a 1200 pg/ml negli anziani (55-69 anni); i livelli dell'AUC erano di circa 3000 pg*h/mL negli adulti contro 5000 pg*h/ml negli anziani.

Compromissione renale

I dati dell'azienda indicano che non si verifica accumulo di melatonina dopo somministrazioni ripetute. Tale osservazione è compatibile con la breve emivita della melatonina nell'uomo. I livelli riscontrati nel sangue dei pazienti alle ore 23:00 (2 ore dopo la somministrazione), dopo 1 e 3 settimane di somministrazione quotidiana, sono stati rispettivamente di $411,4 \pm 56,5$ e $432,00 \pm 83,2$ pg/ml e sono simili a quelli riscontrati in volontari sani dopo la somministrazione di una dose singola di Melatonin Neurim 2 mg.

Compromissione epatica

Il fegato rappresenta la sede principale del metabolismo della melatonina e di conseguenza l'insufficienza epatica si traduce in livelli più elevati di melatonina endogena. I livelli plasmatici di melatonina in pazienti con cirrosi sono risultati significativamente aumentati durante le ore diurne. I pazienti hanno presentato un'eliminazione totale di 6-sulfatossimelatonina significativamente ridotta rispetto ai controlli.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Lo studio sul potenziale cancerogeno condotto sui ratti non ha rilevato alcun effetto significativo per l'uomo.

In studi di tossicità riproduttiva, la somministrazione orale di melatonina a femmine gravide di topo, ratto o coniglio non si è tradotta in alcun evento avverso sulla prole, misurato in termini di vitalità del feto, anomalie scheletriche o organiche, rapporto numerico dei sessi, peso alla nascita e successivo sviluppo fisico, funzionale e sessuale. Un lieve effetto sulla crescita post-natale e sulla vitalità è stato riscontrato soltanto in ratti trattati con dosaggi molto elevati, pari ad un dosaggio di circa 2000 mg/die nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ammonio metacrilato copolimero tipo B
Calcio idrogenofosfato bidentato
Lattosio monoidrato
Silice colloidale anidra
Talco
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister strip di PVC/PVDC opaco con retro in foglio di alluminio. La confezione consiste in un blister strip contenente 7, 20 o 21 compresse, oppure in due blister strip contenenti 15 compresse ciascuno (30 compresse). I blister sono confezionati in astucci di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

GG mese AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Melatonin Neurim 2 mg compresse a rilascio prolungato
melatonina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 2 mg di melatonina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato
Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse a rilascio prolungato
7 compresse
20 compresse
21 compresse
30 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Melatonin Neurim 2 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER STRIP

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Melatonin Neurim 2 mg compresse a rilascio prolungato
melatonina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Melatonin Neurim 2 mg compresse a rilascio prolungato melatonina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Melatonin Neurim e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Melatonin Neurim
3. Come prendere Melatonin Neurim
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Melatonin Neurim
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Melatonin Neurim e a che cosa serve

Il principio attivo di Melatonin Neurim, melatonina, appartiene ad un gruppo di ormoni naturali prodotti dall'organismo.

Melatonin Neurim viene utilizzato da solo per il trattamento a breve termine dell'insonnia primaria (difficoltà persistente ad addormentarsi o a mantenere il sonno oppure una qualità del sonno scadente), in pazienti da 55 anni di età. "Primaria" significa non è stata identificata alcuna causa per l'insonnia, compresa una causa di natura medica, mentale o ambientale.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Melatonin Neurim

Non prenda Melatonin Neurim

- se è allergico alla melatonina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Melatonin Neurim.

- se soffre di problemi al fegato o ai reni. Non sono stati condotti studi sull'uso di Melatonin Neurim nelle persone affette da malattie al fegato o renali; si rivolga al medico prima di prendere Melatonin Neurim, poiché il suo uso non è raccomandato.
- se il medico le ha detto che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri.
- se le è stato detto che soffre di una malattia autoimmune (in cui l'organismo viene "attaccato" dalle proprie difese immunitarie). Non sono stati condotti studi su Melatonin Neurim nelle persone affette da malattie autoimmuni, pertanto si rivolga al medico prima di prendere Melatonin Neurim, poiché il suo uso non è raccomandato.
- Melatonin Neurim può causare sonnolenza; faccia attenzione se avverte sonnolenza, poiché ciò può compromettere le sue capacità in attività come guidare veicoli.
- Il fumo può ridurre l'efficacia di Melatonin Neurim, in quanto i componenti del fumo di tabacco sono in grado di aumentare la trasformazione della melatonina da parte del fegato.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini di età compresa fra 0 e 18 anni, poiché non è stato testato ed i suoi effetti non sono noti. Nei bambini di età compresa tra 2 e 18 anni potrebbe essere più appropriato somministrare un altro medicinale contenente melatonina; chiedi consiglio al medico o al farmacista.

Altri medicinali e Melatonin Neurim

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Tali medicinali comprendono:

- Fluvoxamina (usata per trattare la depressione e il disturbo ossessivo-compulsivo), psoraleni (usati per trattare malattie della pelle, ad es. la psoriasi (chiazze rossastre e squamose della pelle), cimetidina (usata per trattare problemi di stomaco, come ulcere), chinoloni e rifampicina (usati per trattare le infezioni batteriche), estrogeni (usati nei contraccettivi o nella terapia ormonale sostitutiva) e carbamazepina (usata per trattare l'epilessia).
- Agonisti/antagonisti adrenergici (come alcuni tipi di medicinali usati per controllare la pressione del sangue restringendo i vasi sanguigni, decongestionanti nasali, medicinali per ridurre la pressione del sangue), agonisti/antagonisti degli oppiacei (come i medicinali usati per trattare la tossicodipendenza), inibitori delle prostaglandine (come i farmaci antinfiammatori non steroidei), antidepressivi, triptofano e alcool.
- Benzodiazepine e ipnotici non benzodiazepinici (medicinali usati per indurre il sonno, come zaleplon, zolpidem e zopiclone).
- Tioridazina (per il trattamento della schizofrenia) e imipramina (per il trattamento della depressione).

Melatonin Neurim con cibi, bevande e alcool

Prenda Melatonin Neurim dopo aver mangiato. Non consumi alcool prima, durante o dopo l'assunzione di Melatonin Neurim, poiché esso riduce l'efficacia di Melatonin Neurim.

Gravidanza e allattamento

Non prenda Melatonin Neurim se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno. Chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Melatonin Neurim può provocare sonnolenza. In tale caso non deve guidare o utilizzare macchinari. Se manifesta sonnolenza prolungata, si rivolga al medico.

Melatonin Neurim contiene lattosio monoidrato

Melatonin Neurim contiene lattosio monoidrato. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Melatonin Neurim

Prenda sempre questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è di una compressa di Melatonin Neurim (2 mg) da prendere per bocca ogni giorno dopo il pasto, 1-2 ore prima di coricarsi. Tale dosaggio può essere mantenuto per un periodo fino a tredici settimane.

La compressa deve essere deglutita intera. Le compresse di Melatonin Neurim non devono essere frantumate o divise a metà.

Se prende più Melatonin Neurim di quanto deve

Se ha preso accidentalmente una dose eccessiva del medicinale, si rivolga al più presto al medico o al farmacista.

Se ha preso una dose di medicinale superiore alla dose massima raccomandata, potrà accusare sonnolenza.

Se dimentica di prendere Melatonin Neurim

Se dimentica di prendere una compressa, la prenda appena se ne accorge, prima di coricarsi, o attenda il momento di prendere la dose successiva, quindi prosegua nel modo consueto.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Melatonin Neurim

Non sono noti effetti dannosi in caso di interruzione o di sospensione prematura del trattamento. Non sono noti sintomi da sospensione di Melatonin Neurim dopo il completamento della terapia.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se soffre di uno dei seguenti effetti collaterali gravi, interrompa l'assunzione del medicinale e si rivolga **immediatamente** al medico:

Non comune: (può interessare fino a 1 persona su 100)

- Dolore toracico

Raro: (può interessare fino a 1 persona su 1.000)

- Perdita di conoscenza o svenimento
- Forte dolore toracico causato da angina
- Battiti cardiaci avvertibili
- Depressione
- Alterazione (inclusa riduzione) della vista
- Offuscamento della vista
- Disorientamento
- Vertigine (sensazione di capogiro)
- Presenza di globuli rossi nell'urina
- Ridotto numero di globuli bianchi nel sangue
- Riduzione delle piastrine, con conseguente aumento di sanguinamenti o comparsa di lividi
- Psoriasi (chiazze rossastre e squamose della pelle)

Se insorge uno dei seguenti effetti indesiderati non gravi, si rivolga al medico e/o richieda un consiglio medico:

Non comune: (può interessare fino a 1 persona su 100)

Irritabilità, nervosismo, irrequietezza, insonnia, sogni anomali, incubi, ansia, emicrania, mal di testa, letargia (stanchezza, mancanza di energie), irrequietezza associata ad un'aumentata attività, capogiri, stanchezza, ipertensione, dolore addominale superiore, indigestione, ulcerazione della bocca, secchezza della bocca, nausea, alterazione della composizione del sangue che può provocare una colorazione gialla della pelle o degli occhi, infiammazione della pelle, sudorazione notturna, prurito, eruzione cutanea, cute secca, dolori alle estremità, sintomi di menopausa, sensazione di debolezza,

presenza di glucosio nelle urine, eccesso di proteine nelle urine, anomalie dei test di funzionalità del fegato ed aumento del peso corporeo.

Raro: (può interessare fino a 1 persona su 1.000)

Herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio), aumento dei livelli di grassi nel sangue, bassi livelli del calcio sierico, bassi livelli di sodio nel sangue, alterazioni dell'umore, aggressività, agitazione, pianto, sintomi da stress, risveglio precoce mattutino, aumento della libido (aumentato desiderio sessuale), depressione dell'umore, deficit della memoria, disturbi dell'attenzione, stato sognante, sindrome delle gambe senza riposo, sonno di qualità scadente, sensazione di formicolio, aumentata lacrimazione, vertigine posturale (vertigine nell'assunzione della posizione eretta o seduta), vampate di calore, reflusso acido, disturbi allo stomaco, ulcerazioni nella bocca, ulcerazioni sulla lingua, fastidi allo stomaco, vomito, rumori intestinali, aria intestinale, produzione eccessiva di saliva, alito cattivo, dolore addominale, disturbi di stomaco, infiammazione della mucosa gastrica, eczema, eruzione cutanea, dermatite della mano, eruzione cutanea pruriginosa, patologia delle unghie, artrite, spasmi muscolari, dolore al collo, crampi notturni, erezione prolungata che può essere dolorosa, infiammazione della prostata, stanchezza, dolore, sete, aumentata produzione di urina, minzione notturna, aumentati enzimi del fegato, anomalie dei test degli elettroliti nel sangue ed anomalie nei risultati dei test di laboratorio.

Frequenza non nota: (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Reazione di ipersensibilità, gonfiore a carico di bocca o lingua, gonfiore cutaneo e secrezione anomala di latte.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Melatonin Neurim

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Melatonin Neurim

- Il principio attivo è melatonina. Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 2 mg di melatonina.
- Gli altri componenti sono: ammonio metacrilato copolimero tipo B, calcio idrogenofosfato biidrato, lattosio monoidrato, silice (colloidale anidra), talco e magnesio stearato.

Descrizione dell'aspetto di Melatonin Neurim e contenuto della confezione

Melatonin Neurim 2 mg compresse a rilascio prolungato sono compresse rotonde, biconvesse, di colore da bianco a biancastro. Ogni astuccio di compresse contiene un blister strip con 7, 20 o 21 compresse o in alternativa due blister strip di 15 compresse ciascuno (confezione da 30 compresse). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Produttore:

Sedi responsabili per il Rilascio dei Lotti nello Spazio economico europeo (SEE):-

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {mese/AAAA}.

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.