

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Melatonin Neurim 2 mg comprimidos de liberación prolongada

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 2 mg de melatonina.

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido de liberación prolongada contiene 80 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimidos biconvexos, redondos, de color blanco o blanquecino

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Melatonin Neurim está indicado, en monoterapia, para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario caracterizado por un sueño de mala calidad en pacientes mayores de 55 años.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología

La dosis recomendada es de 2 mg una vez al día, 1 ó 2 horas antes de acostarse, y después de haber ingerido algún alimento. Esta pauta puede mantenerse durante trece semanas como máximo.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Melatonin Neurim en niños de 0 a 18 años. Para esta población pueden ser más adecuadas otras formas farmacéuticas/dosis. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 5.1.

#### *Insuficiencia renal*

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de la melatonina. La administración de melatonina a estos pacientes debe hacerse con precaución.

#### *Insuficiencia hepática*

No hay experiencia de uso de Melatonin Neurim en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos publicados muestran un notable aumento de la concentración de melatonina endógena en las horas diurnas debido al menor aclaramiento en los pacientes con insuficiencia hepática. Por tanto, no se recomienda Melatonin Neurim en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Forma de administración

Vía oral. Los comprimidos deben tragarse enteros con el fin de mantener las propiedades de liberación prolongada. No se deben triturar ni masticar los comprimidos para facilitar la deglución.

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Melatonin Neurim puede causar somnolencia, por lo que el producto debe utilizarse con precaución si existe la posibilidad de que los efectos de la somnolencia se asocien a un riesgo para la seguridad.

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de Melatonin Neurim en sujetos con enfermedades autoinmunes. Por tanto, no se recomienda Melatonin Neurim en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Melatonin Neurim contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

#### Interacciones farmacocinéticas

- Se ha observado que la melatonina induce el CYP3A *in vitro* a concentraciones superiores a la terapéutica. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. La inducción, si se produce, podría provocar la reducción de las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos administrados de forma concomitante.
- La melatonina no induce las enzimas del CYP1A *in vitro* a concentraciones superiores a la terapéutica. Por tanto, es probable que las interacciones entre la melatonina y otros principios activos, como consecuencia del efecto que ejerce aquélla sobre las enzimas del CYP1A, no sean relevantes.
- El metabolismo de la melatonina está mediado fundamentalmente por enzimas del CYP1A. Por tanto, pueden producirse interacciones entre la melatonina y otros principios activos como consecuencia de su efecto sobre el CYP1A.
- Hay que extremar la precaución en los pacientes en tratamiento con fluvoxamina dado que incrementa las concentraciones de melatonina (multiplica por 17 el valor de AUC y por 12 el de  $C_{m\acute{a}x}$ ) al inhibir su metabolismo por medio de las isoenzimas CYP1A2 y CYP2C19 del citocromo P450 (CYP). Esta combinación debe evitarse.
- Debe utilizarse con precaución en pacientes en tratamiento con 5- u 8-metoxipsoraleno (5 y 8-MOP) ya que aumenta la concentración de melatonina al inhibir su metabolismo.
- Debe utilizarse con precaución en pacientes tratados con cimetidina, un inhibidor del CYP2D, que aumenta la concentración plasmática de melatonina por inhibir su metabolismo.
- El consumo de tabaco puede reducir la concentración de melatonina debido a la inducción del CYP1A2.
- Debe utilizarse con precaución en pacientes tratados con estrógenos (por ejemplo, hormonas anticonceptivas o de sustitución) ya que aumentan la concentración de melatonina inhibiendo su metabolismo por parte de los sistemas CYP1A1 y CYP1A2.
- Los inhibidores del CYP1A2, como las quinolonas, pueden provocar aumento de la exposición a la melatonina.
- Los inductores del CYP1A2, como la carbamazepina o la rifampicina, pueden reducir la concentración plasmática de melatonina.
- Hay abundantes datos bibliográficos sobre el efecto de los agonistas y antagonistas adrenérgicos, los agonistas y antagonistas opiáceos, los antidepresivos, los inhibidores de las prostaglandinas, las benzodiazepinas, el triptófano y el alcohol sobre la concentración endógena de melatonina. No se ha estudiado si estos principios activos interfieren o no con los efectos dinámicos o cinéticos de Melatonin Neurim, o viceversa.

## Interacciones farmacodinámicas

- No debe ingerirse alcohol junto con Melatonin Neurim, ya que reduce la eficacia del medicamento en el sueño.
- Melatonin Neurim puede potenciar las propiedades sedantes de las benzodiazepinas y de los hipnóticos no benzodiazepínicos, tales como el zaleplón, el zolpidem y la zopiclona. En un ensayo clínico se obtuvieron indicios claros de una interacción farmacodinámica transitoria entre Melatonin Neurim y zolpidem una hora después de su administración conjunta. La administración concomitante causó una mayor alteración de la atención, la memoria y la coordinación, en comparación con el zolpidem en monoterapia.
- En varios estudios se ha administrado Melatonin Neurim conjuntamente con tioridazina e imipramina, principios activos que afectan al sistema nervioso central. No se observaron interacciones farmacocinéticas de importancia clínica en ningún caso. Sin embargo, la administración conjunta de Melatonin Neurim aumentó la sensación de tranquilidad y la dificultad para realizar tareas en comparación con la imipramina en monoterapia, e incrementó la sensación de “confusión mental” en comparación con la tioridazina en monoterapia.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo para la melatonina. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (véase 5.3). Dada la ausencia de datos clínicos, no se recomienda el uso en embarazadas ni en mujeres que tienen intención de quedarse embarazadas.

### Lactancia

Se ha detectado melatonina endógena en la leche materna humana, por lo que es probable que la melatonina exógena se excrete en la leche humana. Se han obtenido datos en modelos animales, incluidos roedores, ovinos, bovinos y primates, que indican que la melatonina pasa al feto a través de la placenta o se excreta en la leche. Por tanto, la lactancia no se recomienda en mujeres sometidas a tratamiento con melatonina.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Melatonin Neurim sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Melatonin Neurim puede causar somnolencia, por lo que el producto debe usarse con precaución si los efectos de la somnolencia se pueden asociar a un riesgo para la seguridad.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos (en los que un total de 1.931 pacientes recibieron Melatonin Neurim y 1.642 recibieron placebo), el 48,8% de los pacientes en tratamiento con Melatonin Neurim notificaron una reacción adversa en comparación con el 37,8% de los tratados con placebo. Cuando se compara la tasa de pacientes que presentaron reacciones adversas por 100 semanas-paciente, se observa una tasa superior con placebo que con Melatonin Neurim (5,743 con placebo frente a 3,013 con Melatonin Neurim). Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea, nasofaringitis, dolor de espalda y artralgia, según la definición del MedDRA, tanto en el grupo que recibió Melatonin Neurim como en el grupo placebo.

### Lista tabulada de reacciones adversas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en ensayos clínicos y en notificaciones espontáneas después de la comercialización.

En los ensayos clínicos, un total del 9,5% de los pacientes tratados con Melatonin Neurim notificaron una reacción adversa, frente al 7,4% de los que recibieron placebo. Aquí sólo se han recogido las reacciones adversas notificadas en pacientes durante los ensayos clínicos con una frecuencia igual o mayor que con placebo.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| Sistema de clasificación de órganos             | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes   | Raras  | Frecuencia no conocida: (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|---|----------------|------------|---|--|--|
| Infecciones e infestaciones                     |                |            |   | Herpes zoster  |  |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático |                |            |   | Leucopenia, trombocitopenia  |  |
| Trastornos del sistema inmunológico             |                |            |   |  | Reacción de hipersensibilidad  |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición    |                |            |   | Hipertrigliceridemia, hipocalciemia, hiponatriemia   |  |
| Trastornos psiquiátricos                        |                |            | Irritabilidad, nerviosismo, inquietud, insomnio, sueños anormales, pesadillas, ansiedad | Alteración del estado de ánimo, agresividad, agitación, llanto, síntomas de estrés, desorientación, despertar de madrugada, aumento de la libido, ánimo deprimido, depresión |  |
| Trastornos del sistema nervioso                 |                |            | Migraña, cefalea, letargia, hiperactividad psicomotriz, mareos, somnolencia             | Síncope, deterioro de la memoria, trastornos de la atención, somnolencia, síndrome de las piernas inquietas, mala calidad del sueño, parestesia                              |  |
| Trastornos oculares                             |                |            |   | Disminución de la agudeza visual, visión borrosa, aumento del lagrimeo   |  |
| Trastornos del oído y del laberinto             |                |            |   | Vértigo posicional, vértigo  |  |
| Trastornos cardiacos                            |                |            |   | Angina de pecho, palpitaciones   |  |
| Trastornos vasculares                           |                |            | Hipertensión  | Sofocos  |  |

| Sistema de clasificación de órganos                               | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes  | Raras  | Frecuencia no conocida: (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|---|----------------|------------|--|--|--|
| Trastornos gastrointestinales                                     |                |            | Dolor abdominal, dolor en la zona alta del abdomen, dispepsia, úlceras en la boca, sequedad de boca, náuseas | Enfermedad por reflujo gastroesofágico, trastornos gastrointestinales, ampollas en la mucosa bucal, ulceración de la lengua, malestar digestivo, vómitos, ruidos intestinales anómalos, flatulencia, sialorrea, halitosis, malestar abdominal, trastornos gástricos, gastritis |  |
| Trastornos hepatobiliares   |                |            | Hiperbilirrubinemia  |  |  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     |                |            | Dermatitis, sudoración nocturna, prurito, exantema, prurito generalizado, piel seca                          | Eczema, eritema, dermatitis en las manos, psoriasis, exantema generalizado, exantema pruriginoso, alteraciones de las uñas   | Angioedema, edema bucal, edema lingual   |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            |                |            | Dolor en las extremidades  | Artritis, espasmos musculares, dolor de cuello, calambres nocturnos  |  |
| Trastornos renales y urinarios                                    |                |            | Glucosuria, proteinuria  | Poliuria, hematuria, nicturia  |  |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama                   |                |            | Síntomas menopáusicos  | Priapismo, prostatitis   | Galactorrea  |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración |                |            | Astenia, dolor torácico  | Cansancio, dolor, sed  |  |
| Exploraciones complementarias                                     |                |            | Anomalías en las pruebas de la función hepática, aumento de peso   | Aumento de las enzimas hepáticas, anomalías de los electrolitos de la sangre, anomalías en los análisis clínicos   |  |

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#).

#### **4.9 Sobredosis**

Se han notificado diversos casos de sobredosis tras la comercialización. La somnolencia ha sido la reacción adversa notificada con mayor frecuencia. La mayoría de los casos fue de intensidad entre leve y moderada. Melatonin Neurim se ha administrado en dosis diarias de 5 mg en ensayos clínicos durante 12 meses, sin que cambiara significativamente la naturaleza de las reacciones adversas notificadas.

Se ha descrito en la bibliografía la administración de dosis diarias de hasta 300 mg de melatonina sin que se hayan notificado reacciones adversas de importancia clínica.

En caso de sobredosis, cabe esperar somnolencia. Se prevé que el aclaramiento del principio activo se produzca en las 12 horas siguientes a su ingestión. No se precisa tratamiento especial.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Psicolépticos, agonistas de los receptores de la melatonina, código ATC: N05CH01

La melatonina es una hormona natural producida por la glándula pineal que está relacionada estructuralmente con la serotonina. Desde el punto de vista fisiológico, la secreción de melatonina aumenta poco después del anochecer, alcanza su pico máximo entre las 2 y las 4 de la madrugada y disminuye durante la segunda mitad de la noche. La melatonina se asocia al control de los ritmos circadianos y a la adaptación al ciclo de luz-oscuridad. También se asocia a un efecto hipnótico y a una mayor propensión al sueño.

#### Mecanismo de acción

Se cree que la actividad de la melatonina en los receptores MT1, MT2 y MT3 contribuye a sus propiedades estimulantes del sueño, ya que dichos receptores (sobre todos los MT1 y MT2) intervienen en la regulación del ritmo circadiano y del sueño.

#### Justificación del uso

Debido a la función que desempeña la melatonina en el sueño y la regulación del ritmo circadiano y a la disminución de su producción endógena con la edad, la administración de este compuesto puede mejorar la calidad del sueño, sobre todo en pacientes de más de 55 años con insomnio primario.

#### Eficacia clínica y seguridad

En ensayos clínicos en los que pacientes que sufrían insomnio primario recibieron Melatonin Neurim 2 mg todas las noches durante 3 semanas, se obtuvieron beneficios en la latencia del sueño (determinada de forma objetiva y subjetiva) y en la calidad subjetiva del sueño y la funcionalidad diurna (sueño reparador), en los pacientes tratados con melatonina en comparación con los que recibieron placebo, sin que hubiera afectación del estado de vigilia durante el día.

En un estudio polisomnográfico (PSG) con un periodo de preinclusión de 2 semanas (ciego sencillo con placebo) seguido de un periodo de tratamiento de 3 semanas (diseño doble ciego de grupos paralelos controlado con placebo) y un periodo de retirada de 3 semanas, la latencia del sueño (LS) se acortó en 9 minutos en comparación con placebo). No hubo modificaciones de la estructura del sueño

ni efecto sobre la duración del sueño REM debidas a Melatonin Neurim. No se observaron alteraciones del funcionalismo diurno con Melatonin Neurim 2 mg.

En un estudio con pacientes ambulatorios con un periodo de preinclusión basal con placebo de dos semanas, un periodo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos de tres semanas y un periodo de retirada de dos semanas, la proporción de pacientes que mostraron una mejoría de importancia clínica de la calidad del sueño y de la vigilancia matutina fue del 47% con Melatonin Neurim frente al 27% con placebo. Además, la calidad del sueño y la vigilancia matutina mejoraron significativamente con Melatonin Neurim en comparación con placebo. Las variables del sueño recuperaron gradualmente los valores basales sin rebote, sin aumento de reacciones adversas y sin aumento de los síntomas de privación.

En un segundo estudio con pacientes ambulatorios con un periodo de preinclusión basal con placebo de dos semanas y un periodo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos de tres semanas, la proporción de pacientes que mostraron una mejoría de importancia clínica de la calidad del sueño y de la vigilancia matutina fue del 26% con Melatonin Neurim frente al 15% con placebo. Los pacientes asignados a Melatonin Neurim manifestaron una latencia del sueño de 24,3 minutos, frente a 12,9 minutos en el grupo de placebo. Además, la calidad del sueño notificada por los pacientes, el número de veces que se despertaron y la vigilancia matutina mejoraron significativamente con Melatonin Neurim en comparación con placebo. La calidad de vida mejoró significativamente con Melatonin Neurim 2 mg en comparación con placebo.

En otro ensayo clínico aleatorizado (n = 600) se compararon los efectos de Melatonin Neurim y placebo durante seis meses como máximo. Los pacientes volvieron a aleatorizarse a las 3 semanas. El estudio demostró mejorías en la latencia y la calidad del sueño y la vigilancia matutina, sin síntomas de abstinencia ni insomnio de rebote. El estudio mostró que el beneficio observado después de 3 semanas se mantenía durante 3 meses como máximo, pero falló el análisis principal programado a los 6 meses. A los 3 meses, se vieron en el grupo tratado con Melatonin Neurim alrededor de un 10% extra de pacientes que habían respondido.

#### *Población pediátrica*

Un estudio pediátrico (n = 125) con dosis de 2, 5 o 10 mg de melatonina de liberación prolongada en múltiplos de minicomprimidos de 1 mg (forma farmacéutica adecuada para la edad), con un periodo de preinclusión basal con placebo de dos semanas, un periodo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos de 13 semanas, demostró mejoría en el tiempo total de sueño (TTS) después de 13 semanas de tratamiento doble ciego; los participantes durmieron más con el tratamiento activo (508 minutos) que con el placebo (488 minutos).

También hubo una reducción en la latencia del sueño con el tratamiento activo (61 minutos) en comparación con el placebo (77 minutos) después de 13 semanas de tratamiento doble ciego, sin causar un despertar más temprano.

Además, hubo menos abandonos en el grupo de tratamiento activo (9 pacientes; 15,0 %) en comparación con el grupo de placebo (21 pacientes; 32,3 %). Se han notificado acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento en un 85 % de los pacientes en el grupo de tratamiento activo y en un 77 % en el grupo de placebo. Los trastornos del sistema nervioso fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento activo, un 42 % de los pacientes en comparación con el 23 % en el grupo de placebo, debidos principalmente a somnolencia y cefalea más frecuentes en el grupo de tratamiento activo.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

La absorción de la melatonina ingerida es completa en los adultos y puede disminuir hasta en un 50% en los ancianos. La cinética de la melatonina es lineal en un intervalo de 2 a 8 mg.

La biodisponibilidad es del 15% aproximadamente. Existe un efecto significativo de primer paso y se estima que el metabolismo de primer paso es del 85%. El  $T_{m\acute{a}x}$  se alcanza en 3 horas en estado prandial. Los alimentos afectan a la velocidad de absorción de la melatonina y a  $C_{m\acute{a}x}$  tras la administración oral de Melatonin Neurim 2 mg. La presencia de alimentos retrasó la absorción de la melatonina, lo que dio lugar a una concentración plasmática más tardía ( $T_{m\acute{a}x}= 3,0$  h frente a  $T_{m\acute{a}x}= 0,75$  h) y a una concentración plasmática máxima más baja en estado prandial ( $C_{m\acute{a}x}= 1.020$  frente a  $C_{m\acute{a}x}= 1.176$  pg/ml).

### Distribución

La unión de la melatonina a las proteínas plasmáticas *in vitro* es aproximadamente del 60%. Melatonin Neurim se une principalmente a la albúmina, a la glucoproteína ácida alfa<sub>1</sub> y a las lipoproteínas de alta densidad.

### Biotransformación

Los datos experimentales indican que las isoenzimas CYP1A1, CYP1A2 y posiblemente CYP2C19 del sistema del citocromo P450 participan en el metabolismo de la melatonina. El metabolito principal es la 6-sulfatoxi-melatonina (6-S-MT), que es inactivo. El lugar de biotransformación es el hígado. La excreción del metabolito es completa en las 12 horas siguientes a la ingestión.

### Eliminación

La semivida terminal ( $t_{1/2}$ ) es de 3,5-4 horas. La eliminación tiene lugar por excreción renal de los metabolitos, el 89% en forma de conjugados sulfatados y glucurónicos de la 6-hidroximelatonina y el 2% en forma de melatonina (principio activo inalterado).

### Sexo

En las mujeres se ha observado un aumento del valor de  $C_{m\acute{a}x}$  de 3 a 4 veces en comparación con los varones. También se ha advertido una variabilidad de cinco veces en el valor de  $C_{m\acute{a}x}$  entre distintas personas del mismo sexo.

Sin embargo, no se encontraron diferencias farmacodinámicas entre varones y mujeres, pese a las variaciones en las concentraciones sanguíneas.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

Se sabe que el metabolismo de la melatonina disminuye con la edad. Dentro de cierto intervalo de dosis, se han documentado valores de AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  más altos en pacientes mayores que en pacientes jóvenes, lo que refleja el menor metabolismo de la melatonina en los ancianos. Los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  son del orden de 500 pg/ml en adultos (18-45 años), frente a 1.200 pg/ml en ancianos (55-69); los valores de AUC son de unos 3.000 pg\*h/ml en adultos, frente a 5.000 pg\*h/ml en ancianos.

#### *Insuficiencia renal*

Los datos proporcionados por el laboratorio indican que no se produce acumulación de melatonina después de su administración repetida. Esta observación es compatible con la breve semivida de la melatonina en el ser humano.

Las concentraciones determinadas en la sangre de los pacientes a las 23.00 (2 horas después de la administración) después de 1 y 3 semanas de administración diaria fueron de  $411,4 \pm 56,5$  y de  $432,00 \pm 83,2$  pg/ml, respectivamente, similares a las observadas en voluntarios sanos después de una sola dosis de Melatonin Neurim 2 mg.

#### *Insuficiencia hepática*

El metabolismo de la melatonina tiene lugar sobre todo en el hígado y, por tanto, la insuficiencia hepática determina concentraciones endógenas de melatonina más elevadas.

Las concentraciones plasmáticas de melatonina en casos de cirrosis se elevaron significativamente durante el horario diurno. Los pacientes presentaron una excreción total de 6-sulfatoximelatonina significativamente menor que los controles.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

El estudio de carcinogenicidad en rata, no detectó ningún efecto que pueda ser relevante en humanos.

En cuanto a la toxicología para la reproducción, la administración oral de melatonina a ratonas, ratas y conejas preñadas no causó efectos adversos en la camada, lo que se determinó en función de la viabilidad fetal, las alteraciones óseas y viscerales, la proporción de sexos, el peso al nacer y el desarrollo físico, funcional y sexual subsiguiente. Se detectó un ligero efecto en el crecimiento posnatal y la viabilidad sólo en ratas que recibieron dosis muy altas, equivalentes aproximadamente a 2.000 mg/día en seres humanos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Copolímero de metacrilato amónico de tipo B  
Hidrogenofosfato de calcio dihidrato  
Lactosa monohidrato  
Sílice coloidal anhidra  
Talco  
Estearato de magnesio

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Los comprimidos se presentan en tiras blister opacas de PVC/PVDC con lámina de aluminio. Cada envase contiene una tira blister con 7, 20 o 21 comprimidos o dos tiras blister con 15 comprimidos cada una (30 comprimidos en total). Los blister se acondicionan en cajas de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa legal.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL  
4 rue de Marivaux  
75002 Paris  
Francia  
Correo electrónico: regulatory@neurim.com

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: {DD/mes/AAAA}

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

{DD/mes/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

### Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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  
España

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Melatonin Neurim 2 mg comprimidos de liberación prolongada  
melatonina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 2 mg de melatonina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato.  
Para más información ver el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos de liberación prolongada.  
7 comprimidos  
20 comprimidos  
21 comprimidos  
30 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL  
4 rue de Marivaux  
75002 Paris  
Francia  
Correo electrónico: regulatory@neurim.com

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Melatonin Neurim 2 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**TIRA BLISTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Melatonin Neurim 2 mg comprimidos de liberación prolongada  
melatonina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### Melatonin Neurim 2 mg comprimidos de liberación prolongada melatonina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es Melatonin Neurim y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Melatonin Neurim
3. Cómo tomar Melatonin Neurim
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Melatonin Neurim
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Melatonin Neurim y para qué se utiliza

El principio activo de Melatonin Neurim es la melatonina y pertenece a un grupo de hormonas naturales producidas por el organismo.

Melatonin Neurim se utiliza por sí solo para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario (dificultad persistente para conciliar el sueño o para permanecer dormido o por mala calidad del sueño) en pacientes mayores de 55 años. “Primario” significa que el insomnio no tiene ninguna causa identificada, ya sea médica, mental o ambiental.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Melatonin Neurim

##### No tome Melatonin Neurim

- si es alérgico a la melatonina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Melatonin Neurim.

- Si sufre problemas hepáticos o renales. No se han realizado estudios sobre el uso de Melatonin Neurim en personas con enfermedades hepáticas o renales; debe hablar con su médico antes de tomar Melatonin Neurim, ya que su uso no está recomendado.
- Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a ciertos azúcares.
- Si le han dicho que padece una enfermedad autoinmunitaria (cuando el organismo es “atacado” por su propio sistema inmunitario). No se han efectuado estudios sobre el uso de Melatonin Neurim en personas con enfermedades autoinmunitarias; por consiguiente, debe hablar con su médico antes de tomar Melatonin Neurim, ya que su uso no está recomendado.
- Melatonin Neurim puede producir somnolencia; debe tener cuidado si presenta somnolencia, ya que puede afectar a su capacidad para desempeñar tareas tales como conducir.
- El tabaco puede reducir la eficacia de Melatonin Neurim, pues los componentes del humo del tabaco pueden aumentar la descomposición de la melatonina en el hígado.

### **Niños y adolescentes**

Este medicamento no debe administrarse a niños o adolescentes de 0 a 18 años, pues no se ha evaluado en esta población y no se conocen sus efectos. Para la administración a niños de 2 a 18 años puede ser más adecuado otro medicamento con melatonina; consulte a su médico o farmacéutico.

### **Toma de Melatonin Neurim con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Estos medicamentos incluyen:

- Fluvoxamina (utilizada para el tratamiento de la depresión y del trastorno obsesivo compulsivo), psoralenos (utilizados para el tratamiento de enfermedades de la piel, como la psoriasis), cimetidina (utilizada para el tratamiento de problemas de estómago, como las úlceras), quinolonas y rifampicina (utilizadas para el tratamiento de las infecciones bacterianas), estrógenos (utilizados como anticonceptivos o en la terapia de sustitución hormonal) y carbamazepina (utilizada para el tratamiento de la epilepsia).
- Agonistas y antagonistas adrenérgicos (como determinados tipos de medicamentos empleados para controlar la presión arterial mediante el estrechamiento de los vasos sanguíneos, anticongestivos nasales o fármacos para reducir la presión arterial), agonistas y antagonistas de los opioides (como algunos medicamentos utilizados en el tratamiento de las drogadicciones), inhibidores de las prostaglandinas (como los antiinflamatorios no esteroideos), antidepressivos, triptófano y alcohol.
- Benzodiazepinas e hipnóticos distintos de las benzodiazepinas (medicamentos utilizados para inducir el sueño, como zaleplón, zolpidem y zopiclona)
- Tioridazina (para el tratamiento de la esquizofrenia) e imipramina (para el tratamiento de la depresión).

### **Toma de Melatonin Neurim con alimentos, bebidas y alcohol**

Tome Melatonin Neurim después de haber ingerido algún alimento. No beba alcohol ni antes ni después de tomar Melatonin Neurim ni durante su administración, ya que reduce la eficacia de Melatonin Neurim.

### **Embarazo y lactancia**

No tome Melatonin Neurim si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Melatonin Neurim puede causar somnolencia. En ese caso, no debe conducir ni manejar máquinas. Consulte a su médico si sufre somnolencia continua.

### **Melatonin Neurim contiene lactosa monohidrato**

Melatonin Neurim contiene lactosa monohidrato. Si su médico la ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo tomar Melatonin Neurim**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es un comprimido (2 mg) de Melatonin Neurim al día, tomado por vía oral después de haber ingerido algún alimento, 1 ó 2 horas antes de acostarse. Esta dosis puede prolongarse durante trece semanas como máximo.

Debe tragar el comprimido entero. Los comprimidos de Melatonin Neurim no deben machacarse ni partirse por la mitad.

### **Si toma más Melatonin Neurim del que debe**

Si accidentalmente toma más medicamento del que debiera, acuda cuanto antes a su médico o farmacéutico.

Tomar una dosis superior a la recomendada para cada día puede provocar somnolencia.

### **Si olvidó tomar Melatonin Neurim**

Si olvida tomar el comprimido, tómelo en cuanto se acuerde, antes de acostarse, o bien espere hasta la siguiente toma y después continúe como antes.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con Melatonin Neurim**

La interrupción o terminación prematura del tratamiento no provoca ningún efecto nocivo conocido. El uso de Melatonin Neurim no provoca efectos de abstinencia tras la finalización del tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves, deje de tomar el medicamento y póngase en contacto con su médico **de inmediato**:

#### **Poco frecuente: (puede afectar hasta a 1 de cada 100 personas)**

- Dolor torácico

#### **Raros: (pueden afectar hasta a 1 de cada 1000 personas)**

- Pérdida del conocimiento o desmayo
- Dolor torácico intenso debido a la angina
- Percepción de los latidos del corazón
- Depresión
- Deterioro visual
- Visión borrosa
- Desorientación
- Vértigo (sensación de mareo o de que “todo da vueltas”)
- Presencia de glóbulos rojos en la orina
- Disminución del número de glóbulos blancos en la sangre
- Disminución del número de plaquetas en la sangre, lo que aumenta el riesgo de hemorragia o de hematomas
- Psoriasis

Si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos no graves, póngase en contacto con su médico o solicite asistencia médica:

#### **Poco frecuentes: (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)**

Irritabilidad, nerviosismo, inquietud, insomnio, sueños anormales, pesadillas, ansiedad, migraña, dolor de cabeza, letargia (cansancio, falta de energía), inquietud asociada con aumento de la actividad, mareos, agotamiento, presión sanguínea alta, dolor abdominal, indigestión, formación de úlceras en la boca, sequedad de boca, náuseas, alteración de la composición de la sangre que puede provocar la aparición de una tonalidad amarillenta en la piel o en los ojos, inflamación de la piel, sudoración nocturna, picor, erupción de la piel, piel seca, dolor en las extremidades, síntomas menopáusicos,

sensación de debilidad, excreción de glucosa en la orina, exceso de proteínas en la orina, funcionamiento anormal del hígado y aumento de peso.

**Raros: (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas)**

Herpes zoster, aumento de la concentración de moléculas de grasa en la sangre, concentración reducida de calcio en la sangre, concentración reducida de sodio en la sangre, alteración del estado de ánimo, agresividad, agitación, llanto, síntomas de estrés, despertar de madrugada, aumento de la libido (aumento del deseo sexual), estado de ánimo depresivo, deterioro de la memoria, alteración de la atención, estado de ensoñación, síndrome de las piernas inquietas, mala calidad del sueño, sensación de pinchazos, aumento del lagrimeo, mareos al ponerse de pie o al sentarse, sofocos, reflujo ácido, alteraciones digestivas, ulceración de la boca, ulceración de la lengua, malestar estomacal, vómitos, ruidos intestinales anómalos, gases, producción excesiva de saliva, mal aliento, malestar abdominal, trastornos del estómago, inflamación de la mucosa del estómago, eczema, enrojecimiento de la piel, dermatitis en las manos, enrojecimiento y picor de la piel, alteraciones de las uñas, artritis, espasmos musculares, dolor de cuello, calambres nocturnos, erección prolongada que puede ser dolorosa, inflamación de la próstata, cansancio, dolor, sed, aumento del volumen de orina, deseo de orinar por la noche, aumento de las enzimas hepáticas, anomalías de los electrolitos de la sangre y anomalías de los análisis de laboratorio.

**Frecuencia no conocida: (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**

Reacción de hipersensibilidad, hinchazón de la boca o de la lengua, hinchazón de la piel y secreción anormal de leche.

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**5. Conservación de Melatonin Neurim**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de (CAD). La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25 C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

**6. Contenido del envase e información adicional**

**Composición de Melatonin Neurim**

- El principio activo es melatonina. Cada comprimido de liberación prolongada contiene 2 mg de melatonina.
- Los demás componentes (excipientes) son copolímero de metacrilato amónico de tipo B, hidrogenofosfato de calcio dihidrato, lactosa monohidrato, sílice (coloidal anhidra), talco y estearato de magnesio.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Melatonin Neurim 2 mg comprimidos de liberación prolongada se presenta en forma de comprimidos biconvexos, redondos, de color blanco o blanquecino. Cada caja de comprimidos contiene una tira

blister con 7, 20 o 21 comprimidos o bien una caja de cartón con dos tiras blister con 15 comprimidos cada una (30 comprimidos en total). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de fabricación**

#### Titular de la autorización de comercialización:

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL  
4 rue de Marivaux  
75002 Paris  
Francia  
Correo electrónico: regulatory@neurim.com

#### Fabricante:

Centros responsables de la liberación de los lotes en el EEE:

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  
España

**Fecha de la última revisión de este prospecto:** {mes AAAA}

### **Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.