

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Melatonina Neurim 2 mg comprimidos de libertação prolongada

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido de libertação prolongada contém 2 mg de melatonina.

Excipiente com efeito conhecido: cada comprimido de libertação prolongada contém 80 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido de libertação prolongada

Comprimidos biconvexos redondos de cor branca a esbranquiçada.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Melatonina Neurim é indicado em monoterapia para o tratamento a curto prazo da insónia primária caracterizada por sono de má qualidade em doentes com idade igual ou superior a 55 anos.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

A dose recomendada é de um comprimido de 2 mg uma vez por dia, 1 a 2 horas antes da hora de deitar e depois de comer. Esta dosagem pode ser mantida durante um máximo de treze semanas.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Melatonina Neurim em crianças com 0 a 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Outras formas farmacêuticas/dosagens podem ser mais adequadas para administrar a esta população. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.1.

#### *Compromisso renal*

O efeito de qualquer estadió de compromisso renal na farmacocinética da melatonina não foi estudado. Deverão tomar-se precauções quando se administra melatonina a tais doentes.

#### *Compromisso hepático*

Não há experiência de utilização de Melatonina Neurim em doentes com compromisso hepático. Os dados publicados demonstram níveis endógenos acentuadamente elevados de melatonina durante as horas do dia com luz devido à depuração reduzida em doentes com compromisso hepático. Por este motivo, não é recomendada a utilização de Melatonina Neurim em doentes com compromisso hepático.

#### Modo de administração

Via oral. Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros para manter as propriedades de libertação prolongada. Não deverão ser esmagados nem mastigados para facilitar a deglutição.

### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Melatonina Neurim pode provocar sonolência. Assim, o medicamento deverá ser utilizado com precaução caso os efeitos da sonolência possam pôr em risco a segurança.

Não existem dados clínicos sobre a utilização de Melatonina Neurim em indivíduos com doenças autoimunes. Por este motivo, não é recomendada a utilização de Melatonina Neurim em doentes com doenças autoimunes.

Melatonina Neurim contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

#### Interações farmacocinéticas

- Observou-se que a melatonina induz o CYP3A *in vitro* em concentrações supraterapêuticas. Desconhece-se a relevância clínica desta observação. Caso a indução ocorra, esta pode dar origem a concentrações plasmáticas reduzidas de medicamentos administrados concomitantemente.
- A melatonina não induz as enzimas CYP1A *in vitro* a concentrações supraterapêuticas. Assim, as interações entre a melatonina e outras substâncias ativas em consequência do efeito da melatonina sobre as enzimas CYP1A não deverão ser significativas.
- O metabolismo da melatonina é principalmente mediado pelas enzimas CYP1A. Por este motivo, é possível que se registem interações entre a melatonina e outras substâncias ativas em consequência do seu efeito sobre as enzimas CYP1A.
- Deverá agir-se com precaução no caso de doentes a tomar fluvoxamina, pois esta aumenta os níveis de melatonina (AUC 17 vezes superior e  $C_{max}$  sérica 12 vezes superior), por inibição do seu metabolismo pelas isoenzimas CYP1A2 e CYP2C19 do citocromo hepático P450 (CYP). Esta combinação deve ser evitada.
- Deverá agir-se com precaução no caso de doentes a tomar 5 ou 8-metoxipsoraleno (5 e 8-MOP), que aumenta os níveis de melatonina, por inibição do seu metabolismo.
- Deverá agir-se com precaução no caso de doentes a tomar cimetidina, um inibidor do CYP2D, que aumenta os níveis plasmáticos da melatonina, por inibição do seu metabolismo.
- O tabagismo pode diminuir os níveis de melatonina devido à indução do CYP1A2.
- Deverá agir-se com precaução no caso de doentes a tomar estrogénios (por exemplo, contraceptivos ou terapêutica hormonal de substituição), que aumentam os níveis de melatonina por inibição do seu metabolismo pelo CYP1A1 e pelo CYP1A2.
- Os inibidores do CYP1A2, como as quinolonas, podem dar origem a uma maior exposição à melatonina.
- Os indutores do CYP1A2, como a carbamazepina e a rifampicina, podem dar origem a concentrações plasmáticas reduzidas de melatonina.
- Existe uma grande quantidade de informação na literatura da especialidade sobre o efeito dos agonistas/antagonistas adrenérgicos, agonistas/antagonistas opiáceos, medicamentos antidepressivos, inibidores das prostaglandinas, benzodiazepinas, triptofano e álcool sobre a secreção endógena de melatonina. Não foi estudado se estas substâncias ativas interferem ou não nos efeitos dinâmicos ou cinéticos de Melatonina Neurim ou vice-versa.

## Interações farmacodinâmicas

- Não deve ingerir-se álcool com Melatonina Neurim, uma vez que reduz a eficácia de Melatonina Neurim sobre o sono.
- Melatonina Neurim pode potencializar as propriedades sedativas das benzodiazepinas e dos hipnóticos não benzodiazepínicos, como o zaleplon, o zolpidem e o zopiclona. Num ensaio clínico, foi clara a evidência de interação farmacodinâmica transitória entre Melatonina Neurim e zolpidem uma hora após a utilização concomitante. A administração concomitante aumentou a falta de atenção, de memória e de coordenação em comparação com zolpidem administrado isoladamente.
- Melatonina Neurim foi administrado concomitantemente em estudos com tioridazina e imipramina, substâncias ativas que afetam o sistema nervoso central. Não foram detetadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas em nenhum destes casos. No entanto, a administração concomitante com Melatonina Neurim resultou no aumento de sensações de tranquilidade e de dificuldade na realização de tarefas em comparação com a imipramina administrada isoladamente, e no aumento das sensações de "cabeça confusa" em comparação com a tioridazina administrada isoladamente.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

No que respeita à melatonina, não existem dados clínicos sobre as gravidezes a ela expostas. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Tendo em vista a falta de dados clínicos, não é recomendada a utilização em mulheres grávidas e em mulheres que pretendem engravidar.

### Amamentação

Foi detetada melatonina endógena no leite materno humano, pelo que a melatonina exógena será provavelmente secretada para o leite humano. Existem dados em modelos animais, incluindo roedores, ovinos, bovinos e primatas, que indicam a transferência materna de melatonina para o feto através da placenta ou no leite. Assim, o aleitamento não é recomendado em mulheres que estejam em tratamento com melatonina.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Melatonina Neurim sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Melatonina Neurim pode causar sonolência, pelo que o medicamento deverá ser utilizado com precaução se os efeitos da sonolência puderem pôr em risco a segurança.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

Em ensaios clínicos (nos quais um total de 1931 doentes estavam a tomar Melatonina Neurim e 1642 doentes estavam a tomar placebo), 48,8% dos doentes a tomar Melatonina Neurim referiram uma reação adversa em comparação com 37,8% dos que estavam a tomar placebo. Comparando a taxa de doentes com reações adversas por 100 doente-semanas, a taxa foi mais elevada para o placebo do que para Melatonina Neurim (5,743 – placebo vs. 3,013 – Melatonina Neurim). As reações adversas mais frequentes foram a cefaleia, a nasofaringite, as dores nas costas e a artralgia, que foram frequentes, segundo a definição MedDRA, tanto nos grupos tratados com Melatonina Neurim como com placebo.

### Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas foram notificadas nos ensaios clínicos e retiradas de notificações espontâneas pós-comercialização.

Nos ensaios clínicos, um total de 9,5% dos doentes a receber Melatonina Neurim referiu uma reação adversa, em comparação com 7,4% dos doentes a tomar placebo. No quadro abaixo apenas foram

incluídas as reações adversas notificadas durante os ensaios clínicos ocorridas nos doentes com uma frequência igual ou superior às ocorridas com placebo.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); Frequentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ); Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ); Muito raros ( $<1/10.000$ ), Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raros</b>	<b>Desconhecido:</b> (Não pode ser estabelecido a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações				Herpes zóster	
Doenças do sangue e do sistema linfático				Leucopenia, Trombocitopenia	
Doenças do sistema imunitário					Reação de hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição				Hipertrigliceridemia, Hipocalcemia, Hiponatremia	
Perturbações do foro psiquiátrico			Irritabilidade, Nervosismo, Agitação psicomotora, Insónia, Sonhos anómalos, Pesadelos, Ansiedade	Alterações do humor, Agressividade, Agitação, Choro, Sintomas de Stress, Desorientação, Despertar muito cedo, Aumento da libido, Humor deprimido, Depressão	
Doenças do sistema nervoso			Enxaqueca, Dores de cabeça, Letargia, Hiperatividade psicomotora, Tonturas, Sonolência	Síncope, Perturbação da memória, Perturbação da atenção, Estado de sonho, Síndrome das Pernas Inquietas, Sono de má qualidade, Parestesia	
Afeções oculares				Acuidade visual reduzida, Visão turva, Aumento da lacrimação	
Afeções do ouvido e do labirinto				Vertigem posicional, Vertigem	
Cardiopatias				Angina de peito Palpitações	
Vasculopatias			Hipertensão	Afrontamentos	

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raros</b>	<b>Desconhecido:</b> (Não pode ser estabelecido a partir dos dados disponíveis)
Doenças gastrointestinais			Dor abdominal, Dor na parte superior do abdômen, Dispepsia, Ulceração da Boca, Boca seca, náusea	Doença do Refluxo Gastroesofágico, Anomalia gastrointestinal, Bolhas na Mucosa Oral, Ulceração da Língua, Desconforto gastrointestinal, Vômitos, Ruídos intestinais anômalos, Flatulência, Hipersecreção salivar, Halitose, Desconforto Abdominal, Perturbação Gástrica, Gastrite	
Afeções hepatobiliares			Hiperbilirrubinemia		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Dermatite, Suores Noturnos, Prurido, Erupção cutânea, Prurido Generalizado, Pele Seca	Eczema, Eritema, Dermatite nas Mãos, Psoríase, Erupção cutânea generalizada, Erupção cutânea prurítica, Disfunção nas unhas	Angioedema, edema da boca, edema da língua
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Dor nas extremidades	Artrite, Espasmos musculares, Dor no pescoço, Cãibras noturnas	
Doenças renais e urinárias			Glicosúria, proteinúria	Poliúria, Hematúria, Noctúria	
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Sintomas de Menopausa	Priapismo, Prostatite	Galactorreia
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Astenia, Dor no Peito	Fadiga, Dor, Sede	
Exames complementares de diagnóstico			Teste à Função Hepática Anormal, Aumento de peso	Aumento das enzimas hepáticas, Eletrólitos do sangue anormais, Testes laboratoriais anormais	

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

Foram notificados vários casos de sobredosagem pós-comercialização. A sonolência foi o acontecimento adverso mais notificado. A maioria foi de intensidade ligeira a moderada. Melatonina Neurim foi administrado em doses diárias de 5 mg em ensaios clínicos durante 12 meses sem alterar significativamente a natureza das reações adversas notificadas.

A administração de doses diárias até 300 mg de melatonina sem causar reações adversas clinicamente significativas tem sido referida na literatura.

Em caso de sobredosagem, é de esperar uma certa sonolência. Prevê-se que a clearance da substância ative ocorra 12 horas após a ingestão. Não é necessário qualquer tratamento especial.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Psicolépticos, agonistas do recetor da melatonina, código ATC: N05CH01

A melatonina é uma hormona produzida naturalmente pela glândula pineal e está estruturalmente relacionada com a serotonina. Fisiologicamente, a secreção de melatonina aumenta pouco depois de começar a escurecer, atinge o seu pico entre as 2 e as 4 horas da manhã e diminui durante a segunda metade da noite. A melatonina está associada ao controlo dos ritmos circadianos e à indução do ciclo luz-escuro. Está também associada a um efeito hipnótico e ao aumento da propensão para dormir.

#### Mecanismo de ação

Pensa-se que a atividade da melatonina nos recetores MT1, MT2 e MT3 contribua para as suas propriedades promotoras do sono, uma vez que estes recetores (sobretudo o MT1 e o MT2) estão envolvidos na regulação dos ritmos circadianos e na regulação do sono.

#### Critério de utilização

Devido ao papel que a melatonina desempenha na regulação do sono e do ritmo circadiano, e à diminuição, em função da idade, da produção endógena de melatonina, esta pode melhorar eficazmente a qualidade do sono, sobretudo em doentes com mais de 55 anos que sofram de insónia primária.

#### Eficácia e segurança clínicas

Nos ensaios clínicos em que doentes sofrendo de insónia primária receberam Melatonina Neurim 2 mg todas as noites durante 3 semanas, foram observados benefícios nos doentes tratados comparativamente com os que receberam um placebo na latência do sono (conforme medida por meios objetivos e subjetivos) e na qualidade subjetiva do sono e no funcionamento durante o dia (sono reparador) sem afetar a vigília durante o dia.

Num estudo polisomnográfico (PSG) com uma fase de iniciação de 2 semanas (ocultação simples com tratamento por placebo), seguido de um período de tratamento de 3 semanas (em dupla ocultação, controlado por placebo, de grupos paralelos) e um período de descontinuação de 3 semanas, a latência do sono (LS) foi encurtada em 9 minutos em comparação com o placebo. Não se verificaram quaisquer modificações no padrão de sono nem qualquer efeito na duração do sono REM por parte de Melatonina Neurim. Não ocorreram modificações no funcionamento diurno com Melatonina Neurim 2 mg.

Num estudo realizado em doentes em ambulatório com um período inicial de 2 semanas com placebo, um período de 3 semanas de tratamento aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo e de grupos paralelos e um período de descontinuação de 2 semanas com placebo, a taxa de doentes que revelou uma melhoria clinicamente significativa, tanto na qualidade do sono como no estado de alerta

matinal, foi de 47% no grupo de Melatonina Neurim em comparação com 27% no grupo de placebo. Além disso, a qualidade do sono e o estado de alerta matinal melhoraram significativamente com Melatonina Neurim em comparação com o placebo. As variáveis do sono foram regressando gradualmente aos valores de referência sem dependência, sem aumento das reações adversas e sem aumento dos sintomas de abstinência.

Num segundo estudo realizado em doentes em ambulatório com um período inicial de duas semanas com placebo e um período de tratamento de 3 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo e de grupos paralelos, a taxa de doentes que revelou uma melhoria clinicamente significativa tanto na qualidade do sono como no estado de alerta matinal foi de 26% no grupo de Melatonina Neurim em comparação com 15% no grupo de placebo. Melatonina Neurim encurtou a latência do sono referida pelos doentes em 24,3 minutos contra 12,9 minutos com placebo. Além disso, a qualidade do sono, o número de vezes que acordaram e o estado de alerta matinal, referidos pelos doentes, melhoraram significativamente com Melatonina Neurim em comparação com o placebo. A qualidade de vida melhorou significativamente com Melatonina Neurim 2 mg em comparação com o placebo.

Um ensaio clínico aleatorizado adicional (n=600) comparou os efeitos de Melatonina Neurim e do placebo durante um máximo de seis meses. Os doentes foram aleatorizados de novo às 3 semanas. O estudo demonstrou melhorias na latência do sono, na qualidade do sono e no estado de alerta matinal, sem sintomas de privação e insónia recorrente. O estudo mostrou que o benefício observado ao fim de 3 semanas é mantido durante um máximo de 3 meses mas falhou a análise primária definida aos 6 meses. Aos 3 meses, o grupo tratado com Melatonina Neurim registou mais cerca de 10% de indivíduos que responderam ao tratamento.

#### *População pediátrica*

Um estudo pediátrico (n=125) com doses de 2, 5 ou 10 mg de melatonina de libertação prolongada em múltiplos minicompriados de 1 mg (forma farmacêutica apropriada para a idade) com um período basal de iniciação de duas semanas com placebo e um período de tratamento de 13 semanas aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo e de grupos paralelos, demonstrou uma melhoria no tempo de sono total (TST) após 13 semanas de tratamento em dupla ocultação; os participantes dormiram mais com tratamento ativo (508 minutos), comparativamente ao placebo (488 minutos).

Também houve uma redução na latência de sono com o tratamento ativo (61 minutos), comparativamente ao placebo (77 minutos), após 13 semanas de tratamento em dupla ocultação, sem dar origem a um despertar mais cedo.

Além disso, houve menos desistências no grupo de tratamento ativo (9 doentes; 15,0%), comparativamente ao grupo de placebo (21 doentes; 32,3%). Foram notificados acontecimentos adversos emergentes do tratamento em 85% dos doentes no grupo ativo e em 77% no grupo do placebo. As doenças do sistema nervoso foram mais frequentes no grupo ativo atingindo 42% dos doentes, comparativamente aos 23% registados no grupo do placebo, principalmente devido a sonolência e cefaleia mais frequentes no grupo ativo.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A absorção de melatonina ingerida oralmente é total nos adultos e poderá diminuir até 50% nos idosos. A cinética da melatonina é linear no intervalo de 2 a 8 mg.

A biodisponibilidade é da ordem dos 15%. Existe um efeito de primeira passagem significativo com um metabolismo de primeira passagem estimado de 85%. O  $T_{max}$  ocorre após 3 horas se tomado após a ingestão de alimentos. A taxa de absorção da melatonina e a  $C_{max}$  após administração oral de Melatonina Neurim 2 mg é afetada pelos alimentos. A presença de alimentos atrasou a absorção da melatonina tendo como resultado um pico de concentração plasmática tardio ( $T_{max}=3,0$  h contra

$T_{\max}=0,75$  h) e menor ( $C_{\max}=1020$  pg/ml contra  $C_{\max}=1176$  pg/ml) no caso de toma após a ingestão de alimentos.

#### Distribuição

A ligação da melatonina às proteínas plasmáticas in vitro é de 60%. Melatonina Neurim liga-se principalmente à albumina, à alfa1-glicoproteína ácida e à lipoproteína de alta densidade.

#### Biotransformação

Dados experimentais sugerem que as isoenzimas CYP1A1, CYP1A2 e, possivelmente, CYP2C19 do sistema do citocromo P450 estão envolvidas no metabolismo da melatonina. O principal metabolito é 6-sulfatoxi-melatonina (6-S-MT), que é inativo. O local de biotransformação é o fígado. A excreção do metabolito é concluída num prazo de 12 horas após a ingestão.

#### Eliminação

A semivida terminal ( $t_{1/2}$ ) é de 3,5-4 horas. A eliminação faz-se por excreção renal de metabolitos, 89% sob a forma de conjugados sulfatados e glucoronídeos de 6-hidroximelatonina e 2% é excretado sob a forma de melatonina (substância ativa inalterada).

#### Género

Verifica-se um aumento de 3 a 4 vezes da  $C_{\max}$  nas mulheres em comparação com os homens. Foi igualmente observada uma variabilidade de cinco vezes da  $C_{\max}$  entre diferentes membros do mesmo sexo. No entanto, não foram detetadas diferenças farmacodinâmicas entre homens e mulheres apesar das diferenças nos níveis sanguíneos.

#### Populações especiais

##### *Pessoas mais velhas*

Sabe-se que o metabolismo da melatonina diminui com a idade. Foram referidos níveis mais elevados de AUC e  $C_{\max}$  num intervalo de doses em doentes mais velhos em comparação com doentes mais novos, refletindo a diminuição do metabolismo da melatonina nos idosos. Níveis de  $C_{\max}$  na ordem dos 500 pg/ml em adultos (18-45) contra 1200 pg/ml em idosos (55-69); níveis de AUC em torno de 3000 pg\*h/ml em adultos em comparação com 5000 pg\*h/ml nos idosos.

##### *Compromisso renal*

Dados da empresa indicam que não há acumulação de melatonina após dosagem repetida. Este resultado é compatível com a curta semivida da melatonina nos seres humanos.

Os níveis avaliados no sangue dos doentes às 23:00 horas (2 horas após a administração), após 1 e 3 semanas de administração diária, foram de  $411,4 \pm 56,5$  e  $432,00 \pm 83,2$  pg/ml respetivamente e são semelhantes aos observados em voluntários saudáveis após uma dose única de Melatonina Neurim 2 mg.

##### *Compromisso hepático*

O fígado é o principal local do metabolismo da melatonina, pelo que a insuficiência hepática resulta em níveis endógenos de melatonina mais elevados.

Os níveis plasmáticos de melatonina em doentes com cirrose aumentaram significativamente durante as horas do dia com luz. Os doentes tinham uma excreção total de 6-sulfatoxi-melatonina significativamente reduzida em comparação com os controlos.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

O estudo de carcinogenicidade em ratos não revelou qualquer efeito que possa ser relevante para os seres humanos.

Na toxicologia reprodutiva, a administração oral de melatonina a fêmeas grávidas de ratinhos, ratos ou coelhos não provocou efeitos adversos nas crias, avaliados em termos de viabilidade fetal, anomalias esqueléticas e viscerais, proporção de sexos, peso à nascença e posterior desenvolvimento físico, funcional e sexual. Foi detetado um ligeiro efeito no crescimento pós-natal e na viabilidade em ratos, apenas com doses muito elevadas, equivalentes a aproximadamente 2000 mg/dia nos seres humanos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Copolímero tipo B do metacrilato de amónio  
Hidrogenofosfato de cálcio di-hidratado  
Lactose mono-hidratada  
Sílica coloidal anidra  
Talco  
Estearato de magnésio

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Os comprimidos são embalados em blisters opacos de PVC/PVDC com forro de folha de alumínio. A embalagem consiste num blister contendo 7, 20 ou 21 comprimidos, ou em dois blisters, cada um contendo 15 comprimidos (30 comprimidos). Os blisters são depois embalados em caixas de cartão.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais para a eliminação. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/22/1694/001

EU/1/22/1694/002

EU/1/22/1694/003

EU/1/22/1694/004

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: {DD de mês de AAAA}

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{DD de mês de AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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  
Espanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Melatonina Neurim 2 mg comprimidos de liberação prolongada  
melatonina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 2 mg de melatonina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada.  
Consultar o folheto para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos de liberação prolongada  
7 comprimidos  
20 comprimidos  
21 comprimidos  
30 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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 DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Melatonina Neurim 2 mg

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

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Melatonina Neurim 2 mg comprimidos de liberação prolongada  
melatonina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o doente**

### **Melatonina Neurim 2 mg comprimidos de libertação prolongada** melatonina

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Melatonina Neurim e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Melatonina Neurim
3. Como tomar Melatonina Neurim
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Melatonina Neurim
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Melatonina Neurim e para que é utilizado**

A substância ativa de Melatonina Neurim, melatonina, pertence a um grupo natural de hormonas produzidas pelo organismo.

Melatonina Neurim é utilizado isoladamente para o tratamento a curto prazo da insónia primária (dificuldade persistente em adormecer ou em ficar adormecido, ou sono de má qualidade) em doentes com idade igual e superior a 55 anos. “Primária” significa que a insónia não tem uma causa identificada, incluindo uma causa médica, mental ou ambiental.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Melatonina Neurim**

##### **Não tome Melatonina Neurim**

- se tem alergia à melatonina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Melatonina Neurim.

- Se sofre de problemas do fígado ou dos rins. Não foram realizados estudos sobre a utilização de Melatonina Neurim em pessoas com doenças do fígado ou dos rins, pelo que deve falar com o seu médico antes de tomar Melatonina Neurim uma vez que a sua utilização não é recomendada.
- Se o seu médico lhe disse que sofre de intolerância a alguns açúcares.
- Se lhe tiverem dito que sofre de uma doença autoimune (em que o seu organismo é “atacado” pelo seu próprio sistema imunitário). Não foram realizados estudos sobre a utilização de Melatonina Neurim em pessoas com doenças autoimunes; por conseguinte, deve falar com o seu médico antes de tomar Melatonina Neurim uma vez que a sua utilização não é recomendada.
- Melatonina Neurim pode fazer com que se sinta sonolento, pelo que deve tomar cuidado se a sonolência o afetar uma vez que pode interferir com a sua capacidade para realizar certas tarefas, como por exemplo conduzir.
- O tabagismo pode tornar Melatonina Neurim menos eficaz, uma vez que os componentes do fumo do tabaco podem aumentar a decomposição da melatonina pelo fígado.

### **Crianças e adolescentes**

Não dê este medicamento a crianças com idades compreendidas entre os 0 e os 18 anos uma vez que ainda não foi testado e os seus efeitos são desconhecidos. Outro medicamento contendo melatonina pode ser mais adequado para administrar a crianças com idades compreendidas entre os 2 aos 18 anos – aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico.

### **Outros medicamentos e Melatonina Neurim**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Estes medicamentos incluem:

- Fluvoxamina (utilizada no tratamento da depressão e da perturbação obsessivo-compulsiva), psoralenos (utilizados no tratamento de Afeções dos tecidos cutâneos, por exemplo, psoríase), cimetidina (utilizada no tratamento de problemas do estômago, tais como úlceras), quinolonas e rifampicina (utilizada no tratamento de infeções bacterianas), estrogénios (utilizados em contraceptivos ou na terapêutica hormonal de substituição) e carbamazepina (utilizada no tratamento da epilepsia).
- Agonistas/antagonistas adrenérgicos (como certos tipos de medicamentos utilizados para controlar a tensão arterial comprimindo os vasos sanguíneos, descongestionantes nasais, medicamentos para reduzir a tensão arterial), agonistas/antagonistas opiáceos (como os medicamentos utilizados no tratamento da toxicod dependência), inibidores das prostaglandinas (como os anti-inflamatórios não esteroides), medicação antidepressiva, triptofano e álcool.
- Benzodiazepinas e hipnóticos não benzodiazepínicos (medicamentos utilizados para induzir o sono, tais como o zaleplon, o zolpidem e o zopiclona)
- Tioridazina (para o tratamento da esquizofrenia) e imipramina (para o tratamento da depressão).

### **Melatonina Neurim com alimentos, bebidas e álcool**

Tome Melatonina Neurim depois de ter comido. Não beba álcool antes, durante ou depois de tomar Melatonina Neurim, uma vez que reduz a eficácia de Melatonina Neurim.

### **Gravidez e amamentação**

Não tome Melatonina Neurim se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Melatonina Neurim pode provocar sonolência. No caso de ser afetado, não deve conduzir nem utilizar máquinas. Se sofrer de sonolência contínua, consulte o seu médico.

### **Melatonina Neurim contém lactose mono-hidratada**

Melatonina Neurim contém lactose mono-hidratada. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

## **3. Como tomar Melatonina Neurim**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de um comprimido de Melatonina Neurim (2 mg) por dia por via oral, depois de comer, 1 a 2 horas antes da hora de deitar. Esta dosagem pode ser mantida durante um máximo de treze semanas.

Deve engolir o comprimido inteiro. Os comprimidos de Melatonina Neurim não devem ser esmagados nem cortados ao meio.

**Se tomar mais Melatonina Neurim do que deveria**

Se, acidentalmente, tiver tomado mais do seu medicamento do que devia, contacte o seu médico ou farmacêutico logo que possível.

Tomar mais do que a dose diária recomendada poderá fazê-lo sentir-se sonolento.

**Caso se tenha esquecido de tomar Melatonina Neurim**

Caso se tenha esquecido de tomar um comprimido, tome outro assim que se lembrar, antes de se deitar, ou espere até serem horas de tomar a sua próxima dose e, a partir daí, continue como anteriormente.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

**Se parar de tomar Melatonina Neurim**

Não há quaisquer efeitos negativos conhecidos se o tratamento for interrompido ou terminado antecipadamente. Não são conhecidos quaisquer efeitos de privação após a conclusão do tratamento com Melatonina Neurim.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

**4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves, pare de tomar o medicamento e contacte **imediatamente** o seu médico:

**Pouco frequentes: (podem afetar 1 em 100 pessoas)**

- Dor no peito

**Raros: (podem afetar 1 em 1000 pessoas)**

- Perda de consciência ou desmaio
- Dor forte no peito devido a angina
- Sentir o bater do coração
- Depressão
- Perturbações visuais
- Visão turva
- Desorientação
- Vertigens (sensação de tonturas ou de “andar à volta”)
- Presença de glóbulos vermelhos na urina
- Número reduzido de glóbulos brancos no sangue
- Plaquetas sanguíneas reduzidas, o que aumenta o risco de hemorragias ou hematomas
- Psoríase

Se sentir um dos seguintes efeitos indesejáveis não graves contacte o seu médico e/ou peça aconselhamento médico:

**Pouco frequentes: (podem afetar 1 em 100 pessoas)**

Irritabilidade, nervosismo, agitação, insónia, sonhos anómalos, pesadelos, ansiedade, enxaqueca, dores de cabeça, letargia (cansaço, falta de energia), agitação associada a maior atividade, tonturas, cansaço, tensão arterial alta, dor na parte superior do abdómen, indigestão, ulceração da boca, boca seca, náusea, alterações na composição sanguínea que poderão causar o amarelecimento da pele ou dos

olhos, inflamação da pele, suores noturnos, comichão, erupção cutânea, pele seca, dor nas extremidades, sintomas de menopausa, sensação de fraqueza, excreção de glucose na urina, excesso de proteínas na urina, função hepática anormal e aumento de peso.

**Raros:** (podem afetar 1 em 1000 pessoas)

Herpes Zóster (zona), nível elevado de moléculas de gordura no sangue, níveis séricos de cálcio baixos no sangue, níveis séricos de sódio baixos no sangue, alterações de humor, agressividade, agitação, choro, sintomas de stress, despertar muito cedo, aumento da libido (aumento do desejo sexual), humor deprimido, perturbação da memória, perturbação da atenção, estado de sonho, síndrome das pernas inquietas, sono de má qualidade, sensação de formigueiro, aumento da lacrimação (olhos lacrimejantes), tonturas ao levantar ou ao sentar, afrontamentos, refluxo ácido, perturbação do estômago, bolhas na boca, ulceração da língua, desconforto no estômago, vômitos, ruídos intestinais anormais, gases, produção excessiva de saliva, mau hálito, desconforto abdominal, perturbação gástrica, inflamação do revestimento do estômago, eczema, erupção cutânea, dermatite das mãos, erupção cutânea com comichão, doença das unhas, artrite, espasmos musculares, dores no pescoço, câibras noturnas, ereção prolongada que pode ser dolorosa, inflamação da glândula prostática (próstata), fadiga (cansaço), dor, sede, aumento do débito urinário, urinar durante a noite, aumento das enzimas hepáticas, eletrólitos anormais no sangue e testes laboratoriais anormais.

**Frequência desconhecida:** (Não pode ser estabelecido a partir dos dados disponíveis)

Reação de hipersensibilidade, inchaço da boca ou língua, inchaço da pele e secreção láctea anormal.

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Melatonina Neurim**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior (EXP). O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Melatonina Neurim**

- A substância ativa é a melatonina. Cada comprimido de libertação prolongada contém 2 mg de melatonina.
- Os outros componentes (excipientes) são copolímero tipo B do metacrilato de amónio, hidrogenofosfato de cálcio di-hidratado, lactose mono-hidratada, sílica (coloidal anidra), talco e estearato de magnésio.

**Qual o aspeto de Melatonina Neurim e conteúdo da embalagem**

Melatonina Neurim 2 mg comprimidos de libertação prolongada está disponível sob a forma de comprimidos biconvexos redondos de cor branca a esbranquiçada. Cada embalagem de comprimidos contém um blister de 7, 20 ou 21 comprimidos, ou alternativamente numa embalagem contendo dois blisters, cada um com 15 comprimidos (embalagem de 30 comprimidos). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL  
4 rue de Marivaux  
75002 Paris  
França  
e-mail: [regulatory@neurim.com](mailto:regulatory@neurim.com)

Fabricante:

Centros responsáveis pela libertação dos lotes no 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  
Espanha

**Este folheto foi revisto pela última vez em {mês de AAAA}.**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.