

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Melatonin Neurim 2 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține melatonină 2 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține lactoză monohidrat 80 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă sau aproape albă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Melatonin Neurim este indicat ca monoterapie în tratamentul pe termen scurt al insomniei primare, caracterizată printr-un somn de slabă calitate, la pacienți cu vârsta egală sau mai mare de 55 de ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 2 mg o dată pe zi, la 1-2 ore înainte de culcare, după masă. Această doză poate fi menținută până la treisprezece săptămâni.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Melatonin Neurim la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite.

Este posibil ca alte forme/concentrații farmaceutice să fie mai adecvate pentru administrarea la această grupă de pacienți. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1.

Insuficiența renală

Efectul insuficienței renale, în orice stadiu, asupra proprietăților farmacocinetice ale melatoninei, nu a fost studiat. Administrarea melatoninei la acești pacienți trebuie să se facă cu precauție.

Insuficiența hepatică

Nu există experiență privind utilizarea Melatonin Neurim la pacienții cu insuficiență hepatică. Datele publicate indică creșteri marcate ale concentrațiilor de melatonină endogenă în timpul zilei, determinate de reducerea clearance-ului la pacienții cu insuficiență hepatică. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea Melatonin Neurim la pacienții cu insuficiență hepatică.

Mod de administrare

Orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi pentru păstrarea proprietăților de eliberare prelungită. Nu este indicată zdrobirea sau mestecarea comprimatelor pentru a facilita înghițirea lor.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Melatonin Neurim poate determina somnolență. Prin urmare, medicamentul trebuie utilizat cu precauție în cazul în care este probabil ca efectele somnolenței să se asocieze cu un risc privind siguranța.

Nu există date clinice privind utilizarea Melatonin Neurim la persoanele cu boli autoimune. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea Melatonin Neurim la pacienții cu boli autoimune.

Melatonin Neurim conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Interacțiuni farmacocinetice

- S-a observat că melatonina este inductor al CYP3A *in vitro*, la concentrații mai mari decât cele terapeutice. Nu este cunoscută relevanța clinică a acestei constatări. Dacă apare fenomenul de inducție, aceasta poate genera reducerea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent.
- Melatonina nu are un efect inductor al enzimelor CYP1A *in vitro*, la concentrații mai mari decât cele terapeutice. Prin urmare, este puțin probabil ca interacțiunile între melatonină și alte substanțe active, ca o consecință a efectului melatoninei asupra enzimelor CYP1A, să fie semnificative.
- Metabolismul melatoninei este, în principal, mediat de enzimele CYP1A. Prin urmare, sunt posibile interacțiunile între melatonină și alte substanțe active, ca o consecință a efectului acestora asupra enzimelor CYP1A.
- Trebuie manifestată prudență în cazul pacienților tratați cu fluvoxamină, care crește concentrațiile melatoninei (o creștere de 17 ori a ASC și o creștere de 12 ori a C_{max} serică), inhibând metabolizarea acesteia la nivelul izoenzimelor CYP1A2 și CYP2C19 ale citocromului hepatic P450 (CYP). Această asociere trebuie evitată.
- Trebuie manifestată prudență în cazul pacienților tratați cu 5- sau 8-metoxipsoralen (5 and 8-MOP), care crește concentrațiile melatoninei prin inhibarea metabolizării acesteia.
- Trebuie manifestată prudență în cazul pacienților tratați cu cimetidină, un inhibitor al CYP2D, care crește concentrațiile plasmatice ale melatoninei prin inhibarea metabolizării acesteia.
- Fumatul țigărilor poate scădea concentrațiile melatoninei datorită inducerii CYP1A2.
- Trebuie manifestată prudență în cazul pacienților tratați cu estrogeni (de exemplu, contraceptive sau terapie hormonală de substituție), care crește concentrațiile melatoninei prin inhibarea metabolizării acesteia de către CYP1A1 și CYP1A2.
- Inhibitorii CYP1A2, precum chinolonele, pot crește expunerea la melatonină.
- Inductorii CYP1A2, precum carbamazepina și rifampicina, pot provoca reduceri ale concentrațiilor plasmatice ale melatoninei.
- În literatura de specialitate se găsește o cantitate mare de date privind efectul agoniștilor/antagoniștilor adrenergici, agoniștilor/antagoniștilor opioizilor, medicamentelor antidepressiv, inhibitorilor de prostaglandine, benzodiazepinelor, triptofanului și alcoolului etilic asupra secreției endogene de melatonină. Nu s-a studiat dacă aceste substanțe active interferează cu farmacodinamia sau farmacocinetica Melatonin Neurim, sau vice-versa.

Interacțiuni farmacodinamice

- Nu trebuie administrat alcool etilic împreună cu Melatonin Neurim, deoarece aceasta reduce eficacitatea Melatonin Neurim asupra somnului.
- Melatonin Neurim poate accentua proprietățile sedative ale hipnoticelor benzodiazepinice și non-benzodiazepinice, precum zaleplon, zolpidem și zopiclonă. Într-un studiu clinic, au apărut dovezi clare ale unei interacțiuni farmacodinamice tranzitorii între Melatonin Neurim și zolpidem, la o oră de la administrarea concomitentă. Administrarea concomitentă a condus la o creștere a deteriorării atenției, memoriei și coordonării, comparativ cu administrarea numai a zolpidemului.
- În cadrul studiilor, Melatonin Neurime a fost administrat împreună cu tioridazina și imipramina, substanțe active care afectează activitatea sistemului nervos central. Nu au fost constatate interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic, în fiecare caz. Cu toate acestea, administrarea concomitentă a Melatonin Neurim a condus la accentuarea senzațiilor de liniștire și dificultate în îndeplinirea sarcinilor, comparativ cu administrarea numai a imipraminei, și la accentuarea senzațiilor de „năucire”, comparativ cu administrarea numai a tioridazinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Pentru melatonină, nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea sa la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3). În condițiile lipsei de date clinice, nu este recomandată utilizarea de către femeile gravide sau care intenționează să rămână gravide.

Alăptarea

A fost detectată prezența melatoninei endogene în laptele matern, prin urmare melatonina exogenă este, probabil, secretată în laptele matern. Există date provenite de la modele animale, incluzând rozătoare, oi, bovine și primat care indică transferul de melatonină maternă către făt, prin placenta sau prin lapte. Prin urmare, alăptarea nu este recomandată la femeile aflate sub tratament cu melatonină.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Melatonin Neurim are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Melatonin Neurim poate determina somnolență, prin urmare medicamentul trebuie utilizat cu precauție în cazul în care este probabil ca efectele somnolenței să se asocieze cu un risc privind siguranța.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

În cadrul studiilor clinice (în care, în total, la 1931 de pacienți s-a administrat Melatonin Neurim și la 1642 de pacienți s-a administrat placebo), 48,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat Melatonin Neurim au raportat o reacție adversă, comparativ cu 37,8% dintre cei cărora li s-a administrat placebo. La compararea ratei pacienților cu reacții adverse per 100 de săptămâni-pacient, s-a constatat că rata a fost mai mare cu placebo decât cu Melatonin Neurim (5,743 cu placebo față de 3,013 cu Melatonin Neurim). Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost cefaleea, rinofaringita, durerea de spate și artralgia, care au fost frecvente, conform definiției MedDRA, atât în grupul tratat cu Melatonin Neurim cât și în cel tratat cu placebo.

Tabelul de sinteză a reacțiilor adverse

În cadrul studiilor clinice și în urma raportărilor spontane după punerea pe piață au fost raportate următoarele reacții adverse.

În cadrul studiilor clinice, în total 9,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat Melatonin Neurim au raportat o reacție adversă, față de 7,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Mai jos au

fost incluse numai acele reacții adverse, raportate în cadrul studiilor clinice, care au apărut la pacienți cu o frecvență egală sau mai mare decât cea cu care au apărut în cazul placebo.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); Foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări				Herpes zoster	
Tulburări hematologice și limfatice				Leucopenie, trombocitopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar					Reacție de hiper-sensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție				Hipertrigliceridemie, hipocalcemie, hiponatriemie	
Tulburări psihice			Iritabilitate, nervozitate, neliniște, insomnie, vise neobișnuite, coșmaruri, anxietate	Alterarea dispoziției, agresivitate, agitație, țipete, simptome de stres, dezorientare, trezirea dimineții devreme, creșterea libidoului, deprimare, depresie	
Tulburări ale sistemului nervos			Migrenă, cefalee, letargie, hiperactivitate psihomotorie, amețeli, somnolență	Sincopă, deficit de memorie, tulburări de atenție, reverie, sindromul picioarelor neliniștite, somn de slabă calitate, parestezie	
Tulburări oculare				Reducerea acuității vizuale, încetșarea vederii, creșterea lacrimației	
Tulburări acustice și vestibulare				Vertij pozițional, vertij	
Tulburări vasculare			Hipertensiune arterială	Bufeuri	
Tulburări cardiace				Angină pectorală, palpitații	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări gastro-intestinale			Durere abdominală, durere în abdomenul superior, dispepsie, ulcerații bucale, xerostomie, greață	Sindrom de reflux gastro-esofagian, tulburări gastro-intestinale, formarea de bășici la nivelul mucoasei bucale, ulcerații la nivelul limbii, disconfort gastro-intestinal, vărsături, sunete intestinale anormale, flatulență, hipersecreție salivară, halenă respiratorie, disconfort abdominal, tulburări gastrice, gastrită	
Tulburări hepatobiliare			Hiperbilirubinemie		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Dermatită, transpirații nocturne, prurit, erupție cutanată, prurit generalizat, xerodermie	Eczemă, eritem, dermatită palmară, psoriazis, erupție cutanată generalizată, erupții pruriginoase, afecțiuni ale unghiilor	Angioedem, edem la nivelul gurii, edem al limbii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Dureri la nivelul extremităților	Artrită, spasme musculare, dureri cervicale, crampe nocturne	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Glicozurie, proteinurie	Poliurie, hematurie, nicturie	
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Simptome de menopauză	Priapism, prostatită	Galactoree
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Astenie, dureri toracice	Oboseală, dureri, sete	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)
Investigații diagnostice			Valori anormale ale testelor funcției hepatice, creștere în greutate	Creșterea valorilor enzimelor hepatice, valori anormale ale electroliților sanguini, valori anormale ale analizelor de laborator	

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#)

4.9 Supradozaj

Au fost raportate mai multe cazuri de supradozaj după punerea pe piață. Somnolența a fost evenimentul advers raportat cel mai frecvent. Majoritatea au fost de severitate ușoară până la moderată. În cadrul studiilor clinice, Melatonin Neurim a fost administrat în doză zilnică de 5 mg pe o durată de 12 luni, fără a înregistra o modificare semnificativă a naturii reacțiilor adverse menționate.

În literatura de specialitate a fost raportată administrarea unor doze zilnice de până la 300 mg melatonină, fără a determina reacții adverse semnificative din punct de vedere clinic.

În caz de supradozaj, este de așteptat instalarea somnolenței. Clearance-ul previzionat al substanței active este de până la 12 ore după ingestie. Nu este necesar un tratament special.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Psiholeptice, agoniști ai receptorului melatoninei, codul ATC: N05CH01

Melatonina este un hormon natural, produs de către glanda pineală și înrudit din punct de vedere structural cu serotonina. În mod fiziologic, secreția de melatonină crește cu puțin după lăsarea întinericului, ajunge la un nivel maxim la orele 2-4 AM și scade în a doua jumătate a nopții. Melatonina este asociată cu controlul ritmurilor circadiene și menținerea ciclului lumină-întineric. De asemenea, se asociază cu un efect hipnotic și o tendință crescută către somn.

Mecanism de acțiune

Se consideră că acțiunea melatoninei asupra receptorilor MT1, MT2 și MT3 contribuie la proprietățile sale de promovare a somnului, întrucât acești receptori (în principal MT1 și MT2) sunt implicați în reglarea ritmurilor circadiene și în regularizarea somnului.

Raționament de utilizare

Dat fiind rolul melatoninei în ceea ce privește reglarea somnului și a ritmului circadian, precum și scăderea producției endogene de melatonină odată cu înaintarea în vârstă, melatonina poate îmbunătăți în mod eficient calitatea somnului, în special la pacienții cu vârste mai mari de 55 de ani, cu insomnie primară.

Eficacitate și siguranță clinică

În cadrul studiilor clinice în care pacienții care sufereau de insomnie primară au primit Melatonin Neurim 2 mg în fiecare seară timp de 3 săptămâni, au apărut beneficii în ceea ce privește latența somnului, la pacienții tratați cu substanță activă prin comparație cu cei tratați cu placebo (conform măsurătorilor prin mijloace obiective și subiective) și în ceea ce privește calitatea subiectivă a somnului și a funcționării pe timpul zilei (somn restaurativ), fără tulburări ale vigilenței pe durata zilei.

În cadrul unui studiu polisomnografic (PSG) cu o perioadă inițială run-in de 2 săptămâni (simplu orb, cu administrare de placebo) urmată de o perioadă de tratament de 3 săptămâni (design dublu orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele de studiu) și o perioadă de retragere de 3 săptămâni, latența somnului (LS) a fost scurtată cu 9 minute față de placebo. Nu au fost constatate modificări ale structurii somnului și nici efecte asupra duratei somnului de tip REM, date de Melatonin Neurim. Nu au apărut modificări ale funcționării diurne sub tratamentul cu Melatonin Neurim 2 mg.

În cadrul unui studiu la pacienți din ambulatoriu, cuprinzând o perioadă inițială, run-in, cu administrare de placebo, de două săptămâni, o perioadă de tratament randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele de tratament, de 3 săptămâni și o perioadă de retragere, cu administrare de placebo, de două săptămâni, rata pacienților care au prezentat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere clinic atât în ceea ce privește calitatea somnului cât și în ceea ce privește gradul de vigilență matinală a fost de 47% în grupul cu Melatonin Neurim, față de 27% în grupul cu placebo. În plus, calitatea somnului și gradul de vigilență matinală s-a îmbunătățit semnificativ cu Melatonin Neurim, comparativ cu placebo. Parametrii somnului au revenit treptat la valoarea inițială, fără efect de rebound, fără creșteri ale reacțiilor adverse și fără creșteri ale simptomelor de întrerupere.

În cadrul unui al doilea studiu la pacienți din ambulatoriu, cuprinzând o perioadă inițială, de run-in, cu placebo, de două săptămâni, o perioadă de tratament randomizat, dublu orb, controlat față de placebo, cu grupuri paralele de tratament, de 3 săptămâni rata pacienților care au prezentat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere clinic atât în ceea ce privește calitatea somnului cât și în ceea ce privește gradul de vigilență matinală a fost de 26% în grupul cu Melatonin Neurim, față de 15% în grupul cu placebo. Melatonin Neurim a scurtat perioada de latență a somnului, raportată de pacienți, cu 24,3 minute, față de 12,9 minute cu placebo. În plus, calitatea somnului, numărul de treziri și gradul de vigilență matinală, raportate de pacienți, s-a îmbunătățit semnificativ cu Melatonin Neurim, comparativ cu placebo. Calitatea vieții s-a îmbunătățit semnificativ cu Melatonin Neurim 2 mg, comparativ cu placebo.

Un studiu clinic suplimentar, randomizat (n=600) a comparat efectele Melatonin Neurim și placebo pentru o perioadă de până la șase luni. Pacienții au fost re-randomizați după 3 săptămâni. Studiul a demonstrat îmbunătățiri în latența somnului, calitatea somnului și gradul de vigilență matinală, fără niciun simptom de întrerupere și fără insomnie de rebound. Studiul a indicat că beneficiul observat după 3 săptămâni se menține o perioadă de până la 3 luni, dar nu s-a reușit analiza primară stabilită la 6 luni. După 3 luni, aproximativ încă 10% dintre pacienți au fost văzuți în grupul tratat cu Melatonin Neurim.

Copii și adolescenți

Un studiu pediatric (n=125) cu doze de 2, 5 sau 10 mg de melatonină cu eliberare prelungită sub formă de minicompimate cu multipli de 1 mg (forma farmaceutică adecvată vârstei), cuprinzând o perioadă inițială, de run-in, cu placebo, de două săptămâni, o perioadă de tratament randomizat, dublu orb, controlat față de placebo, cu grupuri paralele de tratament, de 13 săptămâni, a evidențiat o îmbunătățire a duratei totale a somnului (DTS) după 13 săptămâni de tratament dublu orb; participanții au dormit mai mult în grupul cu tratament activ (508 minute), comparativ cu placebo (488 minute).

A existat de asemenea o reducere a latenței somnului cu tratamentul activ (61 minute) comparativ cu placebo (77 minute) după 13 săptămâni de tratament dublu orb, fără a cauza ore de trezire mai timpurii.

În plus, au existat mai puține abandonuri în grupul cu tratament activ (9 pacienți; 15,0%), comparativ cu grupul cu placebo (21 pacienți; 32,3%). Au fost raportate evenimentele adverse cauzate de tratament la 85% dintre pacienții din grupul cu tratament activ și de 77% dintre pacienții din grupul cu placebo. Tulburările sistemului nervos au fost mai frecvente în grupul cu tratament activ, cu 42% dintre pacienți, comparativ cu 23% în grupul cu placebo, în principal pe seama somnolenței și cefaleei, care au fost mai frecvente în grupul cu tratament activ.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția melatoninei administrate oral este completă la adulți și poate fi scăzută cu până la 50% la vârstnici. Cinetica melatoninei este liniară în intervalul 2-8 mg.

Biodisponibilitatea este în jur de 15%. Există un efect semnificativ de prim pasaj hepatic, cu un grad de metabolizare estimat de 85%. T_{max} apare după 3 ore, în condiții postprandiale. Rata de absorbție a melatoninei și C_{max} în urma administrării orale de Melatonin Neurim 2 mg sunt afectate de alimentație. Prezența alimentelor a întârziat absorbția melatoninei, conducând la o întârziere ($T_{max}=3,0$ h față de $T_{max}=0,75$ h) și o scădere a concentrației plasmatice maxime în condiții post-prandiale ($C_{max}=1020$ pg/ml față de $C_{max}=1176$ pg/ml).

Distribuție

Legarea *in vitro* a melatoninei de proteinele plasmatice se face în proporție de aproximativ 60%. Melatonin Neurim se leagă, în principal, de albumină, alfa₁-acid glicoproteină și lipoproteine cu densitate înaltă.

Biotransformare

Datele experimentale sugerează faptul că izoenzimele CYP1A1, CYP1A2 și, posibil, CYP2C19 ale sistemului citocromial P450 sunt implicate în metabolizarea melatoninei. Metabolitul principal este 6-sulfatoxi-melatonina (6-S-MT), care este inactivă. Biotransformarea are loc în ficat. Excreția metabolitului este completă în decurs de până la 12 ore după ingestie.

Eliminare

Timpul de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) este de 3,5-4 ore. Eliminarea metabolitilor se face prin excreție renală, 89% sub formă de conjugați sulfurați și glucuronici ai 6-hidroximelatoninei, iar 2% se elimină sub formă de melatonină (substanța activă în stare nemodificată).

Sex

La femei, față de bărbați, este evidentă o creștere de 3-4 ori a C_{max} . A fost, de asemenea, observată o variație de cinci ori a C_{max} între diferite persoane de același sex.

Cu toate acestea, nu au fost constatate diferențe farmacodinamice între bărbați și femei, în ciuda diferențelor de concentrații sanguine.

Grupe speciale de pacienți

Persoanele mai în vârstă

Se știe că metabolizarea melatoninei scade cu vârsta. În interiorul unui anumit interval de doze, au fost raportate valori mai mari ale ASC și C_{max} la pacienții vârstnici, comparativ cu pacienții mai tineri, ceea ce reflectă o metabolizare mai redusă a melatoninei la vârstnici. C_{max} se situează în jurul a 500 pg/ml la adulți (18-45) față de 1200 pg/ml la vârstnici (55-69); ASC se situează în jurul a 3 000 pg*h/mL la adulți față de 5 000 pg*h/mL la vârstnici.

Insuficiența renală

Datele companiei indică faptul că nu există nici o acumulare de melatonină, după administrări repetate. Această constatare este concordantă cu valoarea scurtă a timpului de înjumătățire la om. Valorile concentrațiilor sanguine măsurate la ora 23:00 (la 2 ore după administrare), după 1 și 3 săptămâni de administrare zilnică, au fost de $411,4 \pm 56,5$ pg/ml și, respectiv, $432,00 \pm 83,2$ pg/ml,

și sunt similare cu cele constatate la voluntarii sănătoși în urma administrării unei singure doze de Melatonin Neurim 2 mg.

Insuficiența hepatică

Metabolizarea melatoninei are loc în principal în ficat și, prin urmare, insuficiența hepatică conduce la concentrații mai ridicate ale melatoninei endogene.

La pacienții cu ciroză, concentrațiile plasmatice ale melatoninei au fost semnificativ crescute, în orele cu lumină de zi. Pacienții au prezentat un nivel semnificativ scăzut al excreției totale a 6-sulfatoximelatoninei, față de martori.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic.

Studiile asupra carcinogenității efectuate la șobolan nu au demonstrat efecte care să fie importante pentru om.

În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, administrarea orală a melatoninei la femelele gestante de șoarece, șobolan sau iepure nu a determinat reacții adverse asupra puilor, determinate în termeni de viabilitate fetală, anomalii scheletice și viscerale, raport între sexe, greutate la naștere și dezvoltare ulterioară fizică, funcțională și sexuală. Un mic efect asupra creșterii și viabilității post-natale a fost constatat la șobolani, numai la doze foarte mari, echivalente cu aproximativ 2000 mg/zi la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Copolimer de metacrilat de amoniu tip B
Hidrogenofosfat de calciu dihidrat
Lactoză monohidrat
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Talc
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele sunt ambalate în folie termosudată opacă din PVC/PVDC, cu suport din folie de aluminiu. Ambalajul conține o folie termosudată cu 7, 20 sau 21 comprimate, sau două folii termosudate, fiecare conținând câte 15 comprimate (30 comprimate). Foliile termosudate sunt ambalate în cutii de carton.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: {ZZ luna AAAA}

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{ZZ luna AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Iberfar Indústria Farmacêutica S.A.
Estrada Consiglieri Pedroso 123
Queluz De Baixo
Barcarena
2734-501
Portugalia

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Melatonin Neurim 2 mg, comprimate cu eliberare prelungită
melatonină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține melatonină 2 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat
Pentru informații suplimentare, a se citi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate cu eliberare prelungită
7 comprimate
20 comprimate
21 comprimate
30 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Melatonin Neurim 2 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

FOLIE TERMOSUDATĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Melatonin Neurim 2 mg, comprimate cu eliberare prelungită
melatonină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Melatonin Neurim 2 mg, comprimate cu eliberare prelungită melatonină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Melatonin Neurim și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Melatonin Neurim
3. Cum să luați Melatonin Neurim
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Melatonin Neurim
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Melatonin Neurim și pentru ce se utilizează

Substanța activă din Melatonin Neurim, melatonina, aparține unui grup de hormoni naturali produși de către organism.

Melatonin Neurim este utilizat singur în tratamentul pe termen scurt al insomniei primare (dificultatea persistentă de a adormi sau de a dormi, ori calitate slabă a somnului), la pacienți cu vârsta egală sau mai mare de 55 de ani.

Termenul „insomnie primară” înseamnă faptul că insomnia nu are o cauză identificată, incluzând orice cauză medicală, mentală sau legată de mediu.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Melatonin Neurim

Nu luați Melatonin Neurim

- dacă sunteți alergic la melatonină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Melatonin Neurim, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- dacă aveți probleme ale ficatului sau rinichilor. Nu s-au efectuat studii privind utilizarea Melatonin Neurim la persoanele cu boli ale ficatului sau rinichilor, prin urmare trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră înainte să luați Melatonin Neurim deoarece utilizarea acestuia nu este recomandată.
- dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele categorii de glucide.
- dacă vi s-a spus că aveți o boală autoimună (în care organismul este „atacat” de propriul sistem imunitar). Nu s-au efectuat studii privind utilizarea Melatonin Neurim la persoane cu boli autoimune, prin urmare, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră înainte să luați Melatonin Neurim deoarece utilizarea sa nu este recomandată.

- Melatonin Neurim vă poate provoca somnolență; trebuie să fiți atent dacă prezentați somnolență, deoarece acest lucru vă afectează capacitatea de a efectua activități cum este conducerea vehiculelor.
- fumatul poate scădea eficacitatea Melatonin Neurim, deoarece componentele din fumul de tutun pot crește descompunerea melatoninei de către ficat.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie administrat copiilor și adolescenților cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani, deoarece nu a fost testat și efectele sale nu sunt cunoscute. Este posibil ca un alt medicament ce conține melatonină să fie mai adecvat pentru administrarea la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani - vă rugăm să vă adresați medicului sau farmacistului dumneavoastră pentru recomandări.

Melatonin Neurim împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceste medicamente includ:

- Fluvoxamină (utilizată în tratamentul depresiei și tulburării obsesiv-compulsive), psoraleni (utilizați în tratamentul unor boli ale pielii, de exemplu psoriazis), cimetidină (utilizată în tratamentul unor probleme ale stomacului cum sunt ulcerul), chinolone și rifampicină (utilizate în tratamentul infecțiilor bacteriene), estrogeni (utilizați în anticoncepționale sau ca tratament de substituție hormonală) și carbamazepină (utilizată în tratamentul epilepsiei).
- Agoniști/antagoniști adrenergici (cum sunt unele tipuri de medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale prin constricția vaselor de sânge, decongestionante nazale, medicamente care scad tensiunea arterială), agoniști/antagoniști opioizi (cum sunt medicamentele utilizate în tratamentul dependenței de droguri), inhibitori ai prostaglandinei (cum sunt medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene), medicamente antidepresive, triptofan și alcool etilic.
- Benzodiazepine și hipnotice, altele decât benzodiazepinele (medicamente utilizate pentru a induce somnul, cum sunt zaleplon, zolpidem și zopiclonă)
- Tioridazină (pentru tratamentul schizofreniei) și imipramină (pentru tratamentul depresiei).

Melatonin Neurim împreună cu alimente, băuturi și alcool

Luați Melatonin Neurim după ce ați mâncat. Nu consumați băuturi alcoolice înainte, în timpul sau după ce ați luat Melatonin Neurim, deoarece acest lucru poate scădea eficacitatea Melatonin Neurim.

Sarcina și alăptarea

Nu luați Melatonin Neurim dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă, intenționați să rămâneți gravidă, sau dacă alăptați. Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Melatonin Neurim poate determina somnolență. Dacă vi se întâmplă aceasta, nu trebuie să conduceți vehicule sau să operați utilaje. Dacă suferiți de o stare continuă de somnolență, trebuie să consultați un medic.

Melatonin Neurim conține lactoză monohidrat

Melatonin Neurim conține lactoză monohidrat. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Melatonin Neurim

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat Melatonin Neurim (2 mg) administrat oral, o dată pe zi, la 1-2 ore înainte de culcare. Această doză poate fi menținută până la treisprezece săptămâni.

Trebuie să înghițiți comprimatul întreg. Comprimatele Melatonin Neurim nu trebuie zdrobite sau tăiate în jumătăți.

Dacă luați mai mult Melatonin Neurim decât trebuie

Dacă ați luat în mod accidental prea mult din medicamentul dumneavoastră, contactați medicul dumneavoastră sau cu farmacistul, cât mai curând posibil.

Dacă luați o cantitate mai mare decât doza zilnică recomandată ați putea să vă simțiți somnolent.

Dacă uitați să luați Melatonin Neurim

Dacă uitați să luați un comprimat, luați-l de îndată ce vă aduceți aminte, înainte de a merge la culcare, sau așteptați până când se face timpul pentru doza următoare și continuați ca înainte.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Dacă încetați să luați Melatonin Neurim

Nu se cunosc efecte nocive dacă tratamentul este întrerupt sau oprit prematur. Din câte se cunoaște, utilizarea Melatonin Neurim, nu provoacă nici un efect de sevraj, după încheierea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse grave, încetați să luați medicamentul și adresați-vă **imediat** medicului dumneavoastră:

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta cel mult 1 din 100 persoane):

- Durere în piept

Reacții adverse rare: (pot afecta cel mult 1 din 1000 persoane)

- Pierdere a cunoștinței sau leșin
- Durere severă în piept din cauza anginei
- Percepere a bătailor inimii
- Depresie
- Tulburări de vedere
- Vedere încețoșată
- Dezorientare
- Vertij (senzație de amețeală sau de „rotire”)
- Prezență de celule roșii din sânge în urină
- Scădere a numărului de globule sanguine albe în sânge
- Scădere a numărului de trombocite, ceea ce duce la creșterea riscului de sângerare sau la apariția de vânătăi
- Psoriazis

Dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse non-grave, adresați-vă medicului și/sau solicitați consult medical.

Reacții adverse mai puțin frecvente: (pot afecta cel mult 1 din 100 persoane)

Iritabilitate, nervozitate, neliniște, insomnie, vise neobișnuite, coșmaruri, anxietate, migrenă, durere de cap, letargie (oboseală, lipsă de energie), neliniște asociată cu activitate crescută, amețeli, oboseală, hipertensiune arterială, durere în abdomenul superior, indigestie, ulcerații bucale, gură uscată, greață, modificări ale compoziției sângelui care pot determina îngălbenirea pielii sau a ochilor, inflamarea pielii, transpirații nocturne, mâncărimi, erupție cutanată, piele uscată, dureri la nivelul extremităților, simptome de menopauză, senzație de slăbiciune, eliminare de glucoză prin urină, prezența în exces a proteinelor în urină, funcționare anormală a ficatului și creștere în greutate.

Reacții adverse rare (pot afecta cel mult 1 din 1000 persoane):

Zona zoster, valori crescute ale moleculelor grase din sânge, valori scăzute de calciu seric în sânge, valori scăzute de sodiu în sânge, alterarea dispoziției, agresivitate, agitație, țipete, simptome de stres, trezire dimineața devreme, creșterea apetitului sexual, deprimare, deficit de memorie, tulburări de atenție, reverie, sindromul picioarelor neliniștite, calitate slabă a somnului, senzație de „ace”, ochi înlăcrimați, amețală când stați în picioare sau așezat, bufeuri, reflux de acid, tulburări de stomac, formarea de bășici la nivelul cavității bucale, ulcerații ale limbii, disconfort stomacal, vărsături, sunete intestinale anormale, gaze, salivă în exces, respirație urât mirositoare, disconfort abdominal, tulburări gastrice, inflamarea mucoasei stomacului, eczemă, erupție cutanată, dermatită palmară, erupții însoțite de mâncărimi, afecțiuni ale unghiilor, artrită, spasme musculare, dureri ale gâtului, crampe nocturne, erecție prelungită care poate fi dureroasă, inflamarea prostatei, oboseală, dureri, sete, eliminarea unor cantități mari de urină, urinare în timpul nopții, creșterea valorilor enzimelor hepatice, valori anormale ale electroliților sanguini și valori anormale ale analizelor de laborator.

Cu frecvență necunoscută: (nu poate fi estimată din datele disponibile)

Reacție de hipersensibilitate, inflamația gurii sau a limbii, inflamația pielii sau secreție anormală de lapte.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Melatonin Neurim

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie (EXP). Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Melatonin Neurim

- Substanța activă este melatonina. Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține melatonină 2 mg.
- Celelalte componente (excipienți) sunt copolimer de metacrilat de amoniu de tip B, hidrogenofosfat de calciu dihidrat, lactoza monohidrat, dioxid de siliciu coloidal anhidru, talc și stearat de magneziu.

Cum arată Melatonin Neurim și conținutul ambalajului

Comprimatele Melatonin Neurim 2 mg, cu eliberare prelungită, sunt disponibile sub formă de comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă sau aproape albe. Fiecare cutie conține o folie termosudată cu 7, 20 sau 21 de comprimate, sau, în alternativă, cutia conține două folii termosudate a câte 15 comprimate fiecare (ambalaj cu 30 de comprimate). Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Producător:

Centrele responsabile pentru eliberarea seriei în AEE:-

Iberfar Indústria Farmacêutica S.A.
Estrada Consiglieri Pedroso 123
Queluz De Baixo
Barcarena
2734-501
Portugalia

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

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.