FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Melatonite 3 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 3 mg de melatonina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).
Comprimidos redondos, biconvexos, con recubrimiento transparente, de color blanco a blanquecino de 7,5 mm de diámetro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento a corto plazo del *jet-lag* en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología
La dosis habitual es de 3 mg (1 comprimido) al día durante un máximo de 5 días. Si la dosis habitual no alivia adecuadamente los síntomas, puede aumentarse a 6 mg (2 comprimidos juntos). La dosis que alivie adecuadamente los síntomas debe tomarse durante el periodo de tiempo más breve posible.

La primera dosis debe tomarse en la llegada al destino a la hora habitual de acostarse.

Debido a la posibilidad de que una ingesta incorrecta de melatonina no produzca efecto, o cause una reacción adversa, en la resincronización después del desfase horario, melatonina no debe tomarse antes de las 20:00 horas o después de las 04:00 horas en el lugar de destino.

Alimentos
Los alimentos pueden potenciar el aumento de la concentración de melatonina en el plasma (ver sección 5.2). La ingesta de melatonina con comidas ricas en carbohidratos puede afectar al control glucémico durante varias horas (ver sección 4.4). Se recomienda no consumir alimentos entre 2 h antes y 2 h después de la ingesta de melatonina.

Alcohol
Como el alcohol puede afectar al sueño y empeorar potencialmente ciertos síntomas del *jet-lag* (por ejemplo, cefalea, fatiga matutina, falta de concentración), se recomienda no consumir alcohol mientras se toma melatonina (ver sección 4.5).

Personas de edad avanzada Como la farmacocinética de la melatonina (liberación inmediata) es comparable en adultos jóvenes y personas de edad avanzada en general, no se proporcionan recomendaciones de dosis específicas para personas de edad avanzada (ver sección 5.2).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Insuficiencia renal
Sólo existe una experiencia limitada con respecto al uso de melatonina en pacientes con insuficiencia renal. Se debe tener precaución si la melatonina se utiliza en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda melatonina en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática
No hay experiencia de uso de melatonina en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos limitados indican que el aclaramiento de la melatonina plasmática se reduce significativamente en pacientes con cirrosis hepática. No se recomienda melatonina en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Deterioro de la tolerancia a la glucosa
Como la ingesta de melatonina con comidas ricas en carbohidratos puede perjudicar el control de la glucemia durante varias horas (ver sección 4.4), se recomienda que las personas con una tolerancia a la glucosa significativamente deteriorada o con diabetes tomen melatonina al menos 3 horas después de la ingesta de una comida.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de melatonina para el tratamiento a corto plazo del *jet-lag* en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad. No se debe utilizar melatonina para el tratamiento del *jet-lag* en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad por problemas de seguridad y eficacia (ver secciones 4.4 y 5.1).

Forma de administración
Vía oral.
Los comprimidos deben tragarse enteros con algún líquido.

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

La melatonina puede causar somnolencia. La melatonina debe utilizarse con precaución cuando los efectos de la somnolencia puedan asociarse a un riesgo para la seguridad del paciente.

La melatonina puede aumentar la frecuencia de las crisis en pacientes con crisis convulsivas (por ejemplo, pacientes con epilepsia). Los pacientes que sufren de crisis convulsivas deben ser informados sobre esta posibilidad antes de utilizar melatonina. La melatonina puede promover o aumentar la incidencia de crisis convulsivas en niños y adolescentes con defectos neurológicos múltiples.

Se han notificado de forma ocasional informes de casos en pacientes que toman melatonina con exacerbaciones de una enfermedad autoinmune. No se recomienda la melatonina en pacientes con enfermedades autoinmunitarias.

Datos limitados sugieren que la melatonina tomada próxima en el tiempo con comidas ricas en carbohidratos puede afectar al control glucémico durante varias horas. La melatonina debe tomarse al menos 2 horas antes o 2 horas después de una comida; idealmente, al menos 3 horas después de la comida en personas con intolerancia a la glucosa o diabetes.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Sólo se dispone de datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de la melatonina en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se recomienda el uso de melatonina en pacientes que sufren insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada o grave.

Afecciones cardiovasculares
Existen datos limitados acerca de que la melatonina puede causar efectos adversos sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca en poblaciones con afecciones cardiovasculares y medicamentos antihipertensivos concurrentes. No está claro si estos efectos adversos son atribuibles a la propia melatonina o a las interacciones entre la melatonina y los fármacos. No se recomienda el uso de melatonina en pacientes con enfermedades cardiovasculares y medicación antihipertensiva concurrente (ver sección 4.5).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de melatonina para el tratamiento a corto plazo del jet-lag en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad. La melatonina, por tanto, no se recomienda para el tratamiento del jet-lag en niños y (ver sección 5.1).

Sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto; esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas
- La melatonina se metaboliza principalmente por las enzimas hepáticas CYP1A del citocromo P450, principalmente CYP1A2 (ver sección 5.2). Por lo tanto, es posible que se produzcan interacciones entre la melatonina y otros principios activos como consecuencia de su efecto sobre las enzimas CYP1A.
- Se recomienda precaución en pacientes tratados con fluvoxamina, ya que este medicamento aumenta las concentraciones de melatonina (ABC 17 veces mayor y $C_{máx}$ en suero 12 veces mayor) al inhibir su metabolismo a través de CYP1A2 y CYP2C19. Esta combinación debe evitarse.
- Se recomienda precaución en pacientes que toman 5- u 8-metoxipsoraleno (5 u 8-MOP), ya que este medicamento aumenta las concentraciones de melatonina al inhibir su metabolismo.
- Se recomienda precaución en pacientes que toman cimetidina, ya que este medicamento aumenta las concentraciones de melatonina en plasma al inhibir su metabolismo por la CYP2D.
- Se recomienda precaución en pacientes que toman nifedipino y melatonina, ya que el mecanismo por el que interactúan sigue sin estar claro. Para más detalles, consulte la sección Interacciones farmacodinámicas a continuación
- Se debe tener precaución en los pacientes que reciben tratamiento con estrógenos (p.ej., en forma de anticonceptivos o tratamiento de reposición hormonal), ya que los estrógenos aumentan la concentración de melatonina al inhibir su metabolismo, principalmente a través de la inhibición de CYP1A2.
- Los inhibidores de CYP1A2 (como las quinolonas) pueden aumentar las concentraciones sistémicas de melatonina.
- Los inductores de CYP1A2 (como la carbamacepina y la rifampicina) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de melatonina.
- Fumar cigarrillos puede disminuir las concentraciones de melatonina debido a la inducción de CYP1A2.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

- La cafeína aumenta las concentraciones tanto de la melatonina endógena como de la administrada por vía oral al inhibir el metabolismo de la melatonina catalizado por el CYP1A2 (ABC 2,2 veces mayor y $C_{máx}$ 2,4 veces mayor).

Interacciones farmacodinámicas

- La melatonina puede potenciar el efecto sedante de las benzodiacepinas (p. ej. midazolam, temazepam) y los hipnóticos no benzodiacepínicos (p. ej. zaleplón, zolpidem, zopiclona). En un estudio del tratamiento del *jet-lag* , la combinación de melatonina y zolpidem dio como resultado una mayor incidencia de somnolencia matutina, náuseas y confusión, y una menor actividad durante la primera hora después de levantarse, en comparación con el zolpidem solo.
- La melatonina puede tener un efecto mínimo en la presión arterial de los pacientes que toman nifedipino. El mecanismo de esta interacción no está claro, ya que se sabe que la melatonina tiene efectos hipotensores. Hasta que no se sepa más, se recomienda precaución al utilizar melatonina con nifedipino u otros antagonistas del calcio, especialmente si el control de la presión arterial se vuelve problemático.

- La melatonina puede afectar a la actividad anticoagulante de la warfarina. Debe comprobarse el IIN cuando se utilicen conjuntamente. La melatonina también puede influir en el efecto de los anticoagulantes de acción directa (p. ej., dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán).
- El alcohol es un sedante con capacidad para alterar las funciones físicas y mentales. Existe la posibilidad de que los pacientes sufran un aumento de la somnolencia cuando se consume alcohol conjuntamente con la administración de melatonina (ver sección 4.2).
- La melatonina se ha coadministrado en estudios con tioridazina e imipramina, principios activos que afectan al sistema nervioso central. No se encontraron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas en cada caso. Sin embargo, la coadministración de melatonina provocó un aumento de la sensación de tranquilidad y de la dificultad para realizar tareas en comparación con la imipramina sola, y un aumento de la sensación de «aturdimiento» en comparación con la tioridazina sola.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de melatonina en mujeres embarazadas.

La melatonina exógena atraviesa fácilmente la placenta humana.

Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar melatonina durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de melatonina/metabolitos en la leche materna. La melatonina endógena se excreta en la leche humana.

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que la melatonina/metabolitos se excretan en la leche (para mayor información ver sección 5.3).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos y niños lactantes.

Melatonite no debe ser utilizado durante la lactancia.

Fertilidad
Las dosis altas de melatonina y el uso durante periodos más largos de lo indicado pueden comprometer la fertilidad en humanos.

Los estudios en animales son insuficientes con respecto a los efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

No se recomienda melatonina en mujeres y hombres que planeen un embarazo.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de melatonina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. La melatonina puede causar somnolencia y puede disminuir el estado de alerta durante varias horas, por lo que no se recomienda el uso de melatonina antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
El adormecimiento/somnolencia, la cefalea, y los mareos/desorientación son las reacciones adversas notificadas más frecuentemente cuando se toma a corto plazo melatonina para tratar el *jet-lag*.

Resumen tabulado de reacciones adversas
Las siguientes reacciones adversas a la melatonina en general han sido notificadas en ensayos clínicos o informes espontáneos de casos. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente.

Clasificación de órganos del sistema	**Muy frecuentes** (≥ 1/10)	**Frecuentes** (≥ 1/100 a < 1/10)	**Poco frecuentes** (≥ 1/1.000 a < 1/100)	**Raras** (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones				herpes zóster	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				leucopenia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico					reacción de hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y la nutrición				hipertrigliceridemia, hipocalcemia, hiponatremia ,	hiperglucemia

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Clasificación de órganos del sistema	**Muy frecuentes** (≥ 1/10)	**Frecuentes** (≥ 1/100 a < 1/10)	**Poco frecuentes** (≥ 1/1.000 a < 1/100)	**Raras** (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos psiquiátricos			irritabilidad, nerviosismo, inquietud, insomnio,sueños anormales, pesadillas, ansiedad	alteración del estado de ánimo, comportamiento agresivo, llanto, síntomas de estrés, desorientación, despertares tempranos matutinos, libido aumentada, depresión, Sueño de mala calidad	
Trastornos del sistema nervioso			migraña, cefalea, letargia, hiperactividad psicomotora, mareo, somnolencia	síncope, deterioro de la memoria, alteración de la atención, estado onírico, síndrome de pierna inquieta,	
Trastornos oculares				agudeza visual disminuida, visión borrosa, lagrimeo aumentado	
Trastornos del oído y del laberinto				vértigo, vértigo posicional	
Trastornos cardiacos				angina de pecho, palpitaciones	
Trastornos vasculares			hipertensión	sofocos	

Clasificación de órganos del sistema	**Muy frecuentes** (≥ 1/10)	**Frecuentes** (≥ 1/100 a < 1/10)	**Poco frecuentes** (≥ 1/1.000 a < 1/100)	**Raras** (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos gastrointestinales			dolor abdominal, dolor abdominal alto, dispepsia, ulceración oral, sequedad de boca, náuseas	enfermedad por reflujo gastroesofágico, trastorno gastrointestinal, ampollas en la mucosa oral, ulceración de la lengua, malestar gastrointestinal. vómitos, ruidos intestinales anormales, flatulencia, hipersecreción salival, halitosis, molestia abdominal, gastritis	
Trastornos hepatobiliares			hiperbilirrubinemia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			dermatitis, sudores nocturnos, prurito, erupción, piel seca	eczema, eritema, dermatitis de la mano, psoriasis, trastorno de las uñas	angioedema, edema de la lengua, mucosa oral inflamada
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			dolor en una extremidad	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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Clasificación de órganos del sistema	**Muy frecuentes** (≥ 1/10)	**Frecuentes** (≥ 1/100 a < 1/10)	**Poco frecuentes** (≥ 1/1.000 a < 1/100)	**Raras** (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			dolor torácico, malestar	fatiga, dolor, sed	
Exploraciones complementarias			prueba de función hepática anormal, peso aumentado	prueba de función hepática anormal, electrolitos en sangre anormales	

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

La somnolencia, cefalea, mareos y náuseas son los signos y síntomas notificados más frecuentemente de sobredosis con melatonina oral.
La ingestión de dosis diarias de hasta 300 mg de melatonina no causó reacciones adversas clínicamente significativas.
Se han notificado sofocos, calambres abdominales, diarrea, cefaleas y defectos del campo visual después de la ingestión de dosis extremadamente altas de melatonina (de 3.000 a 6.600 mg) durante varias semanas.
Se deben emplear medidas generales de apoyo.
Se prevé que el aclaramiento del principio activo se produzca en las 12 horas siguientes a su ingestión.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

La melatonina es una hormona y un antioxidante. La melatonina secretada por la glándula pineal está implicada en la sincronización de los ritmos circadianos con el ciclo luz-oscuridad. La secreción de melatonina/concentración en plasma de melatonina aumenta poco después del anochecer, alcanzando su punto máximo alrededor de las 02:00- a las 04:00 horas y disminuye hasta el valor mínimo al amanecer. La secreción máxima de melatonina es casi diametralmente opuesta a la intensidad máxima de la luz del día, siendo la luz del día el principal estímulo para mantener el ritmo circadiano de la secreción de melatonina.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Mecanismo de acción

Se cree que el mecanismo farmacológico de acción de la melatonina se basa en su interacción con los receptores MT1, MT2 y MT3, ya que estos receptores (en particular MT1 y MT2) están involucrados en la regulación del sueño y los ritmos circadianos en general.

Efectos farmacodinámicos

La melatonina tiene un efecto hipnótico/sedante y aumenta la propensión al sueño. La melatonina administrada antes o después del máximo nocturno en la secreción de melatonina puede, respectivamente, adelantar o retrasar el ritmo circadiano de la secreción de melatonina. La administración de melatonina a la hora de acostarse (entre las 22:00 y las 24:00 horas) en el lugar de destino tras un rápido viaje transmeridiano (vuelo en avión) acelera la resincronización de la rítmica circadiana desde la «hora de salida» hasta la «hora de destino», y mejora la acumulación de los síntomas conocidos como desfase horario que son consecuencia de dicha desincronización.

Eficacia clínica y seguridad

Los típicos síntomas del jet-lag son alteraciones del sueño, cansancio y fatiga durante el día, aunque también pueden producirse alteraciones cognitivas leves, irritabilidad y trastornos gastrointestinales. El desfase horario empeora cuanto más husos horarios se cruzan, y suele ser peor después de un viaje hacia el este, ya que a las personas les resulta más difícil avanzar en su ritmo circadiano (reloj corporal) que retrasarlo, tal y como se requiere después de un viaje hacia el oeste. En los ensayos clínicos se ha visto que la melatonina reduce los síntomas generales del jet-lag evaluados por los pacientes en aproximadamente 44 %, y acorta la duración del desfase horario. En 2 estudios de vuelos de 12 zonas horarias, la melatonina redujo eficazmente la duración del jet-lag en aproximadamente 33 % (Petrie y cols. 1989, BMJ. 298: 705-707.; y Petrie y cols. 1993, Biol. Psychiatry 33: 526-530.). Debido a la posibilidad de que la ingesta incorrecta de melatonina no produzca efecto, o cause una reacción adversa, en la resincronización del ritmo circadiano / jet-lag , la melatonina no debe tomarse antes de las 20:00 hr o después de las 04:00 horas en destino.

Las reacciones adversas notificadas en los estudios de jet-lag con dosis de melatonina de 0,5 a 8 mg fueron típicamente leves, y a menudo difíciles de distinguir de los síntomas de jet-lag . Se informó de somnolencia temporal/sedación, cefalea y mareos/desorientación; estas mismas reacciones adversas, más náuseas, son las que se asocian típicamente con el uso a corto plazo de la melatonina en las revisiones de la seguridad de la melatonina en humanos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la melatonina para tratar el jet-lag en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad. La melatonina , por tanto, no se recomienda para el tratamiento del jet-lag en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad. Específicamente, esto se debe a que no se puede excluir la interferencia con la función de la melatonina endógena en el desarrollo del eje hipotalámico-pituitario-gonadal.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La melatonina es una pequeña molécula anfifílica (peso molecular 232 g/mol) activa en su forma original. La melatonina se sintetiza en el cuerpo humano a partir del triptófano a través de la serotonina. Se obtienen pequeñas cantidades a partir de la dieta. Los datos que se resumen a continuación provienen de estudios en los que generalmente participaron hombres y mujeres sanos, principalmente adultos jóvenes y de mediana edad.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Absorción

La melatonina administrada por vía oral se absorbe casi por completo. La biodisponibilidad oral es de aproximadamente 15 %, debido a un metabolismo de primer paso de aproximadamente 85 %. El tmax plasmático se alcanza aproximadamente a los 50 minutos. Una dosis de 3 mg de melatonina de liberación inmediata eleva la Cmax de la melatonina en plasma a aproximadamente 3.400 pg/ml, lo que equivale a aproximadamente 60 veces la Cmax de la melatonina en plasma nocturna (endógena), aunque tanto la Cmax endógena como la exógena muestran una considerable variación inter-individual.
Los datos sobre el efecto de la ingesta de alimentos en o alrededor del momento de la ingesta de melatonina en su farmacocinética son limitados, aunque sugieren que la ingesta concomitante de alimentos puede aumentar casi al doble la absorción. Los alimentos parecen tener un efecto limitado sobre tmax para la melatonina de liberación inmediata. No se espera que esto afecte a la eficacia o la seguridad de melatonina; sin embargo, se recomienda no consumir alimentos aproximadamente entre 2 h antes y 2 h después de la ingesta de melatonina.

Distribución

La unión de la melatonina a proteínas es de aproximadamente del 50 al 60 %. La melatonina se une principalmente a la albúmina, aunque también se une a la glucoproteína ácida α1; la unión a otras proteínas plasmáticas es limitada. La melatonina se distribuye rápidamente desde el plasma hacia la mayoría de los tejidos y órganos, y atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. La melatonina atraviesa fácilmente la placenta. El nivel en sangre umbilical de los bebés nacidos a término se correlaciona estrechamente con el de su madre tras la ingestión de una dosis de 3 mg, y es sólo ligeramente inferior (aproximadamente del 15 al 35 %).

Biotransformación

La melatonina es metabolizada principalmente por el hígado. Los datos experimentales sugieren que las enzimas CYP1A1 y CYP1A2 del citocromo P450 son las principales responsables del metabolismo de la melatonina, siendo CYP2C19 de menor importancia. La melatonina se metaboliza principalmente en 6-hidroximelatonina (que constituye aproximadamente del 80 al 90 % de los metabolitos de melatonina en la orina). La N-acetilserotonina parece ser el metabolito menor principal (que constituye aproximadamente 10 % de los metabolitos de la melatonina en la orina). El metabolismo de la melatonina es muy rápido, con una concentración de 6-hidroximelatonina en el plasma que aumenta en pocos minutos después de que la melatonina exógena entra en la circulación sistémica. La 6-hidroximelatonina se somete a conjugación de sulfato (aproximadamente 70 %) y conjugación de glucurónido (aproximadamente 30 %) antes de la excreción.

Eliminación

La semivida de la eliminación del plasma (t½) es de aproximadamente 45 minutos (intervalo normal aproximadamente 30-60 minutos) en adultos sanos. Los metabolitos de la melatonina se eliminan principalmente por la orina, aproximadamente 90 % como conjugados de sulfato y glucurónido de la 6-hidroximelatonina. Menos de aproximadamente el 1 % de la dosis de melatonina se excreta inalterada en orina.

Linealidad/no linealidad

La Cmax y el AUC de la melatonina plasmática aumentan de forma directamente proporcional y lineal para dosis orales de melatonina de liberación inmediata en el intervalo de 3 a 6 mg, mientras que tmax y t½ en plasma permanecen constantes.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Sexo

Los datos limitados sugieren que la Cmax y el AUC después de la ingestión de melatonina de liberación inmediata pueden ser mayores (potencialmente aproximadamente el doble) en las mujeres en comparación con los hombres; sin embargo, se observa una gran variabilidad en la farmacocinética. La semivida de la melatonina en plasma no parece ser significativamente diferente en hombres y mujeres.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La concentración endógena nocturna de melatonina en plasma es menor en los pacientes de edad avanzada que en los adultos jóvenes. Los datos limitados para tmax, Cmax, semivida de eliminación (t½), y AUC en plasma después de la ingestión de melatonina de liberación inmediata no indican diferencias significativas entre los adultos jóvenes y las personas de edad avanzada en general, aunque el intervalo de valores (variabilidad inter-individual) para cada parámetro tiende a ser mayor en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática

Los datos limitados indican que la concentración diurna de melatonina endógena en sangre está notablemente elevada en pacientes con cirrosis hepática, probablemente debido a la disminución del aclaramiento(metabolismo) de la melatonina. El t½ en suero de melatonina exógena en pacientes con cirrosis fue el doble que el del grupo controlen un pequeño estudio. Como el hígado es el lugar principal del metabolismo de la melatonina, se puede esperar que la insuficiencia hepática produzca una mayor exposición a la melatonina exógena.

Insuficiencia renal

Los datos de la literatura indican que no hay acumulación de melatonina tras dosis repetidas (3 mg durante entre 5 y 11 semanas) en pacientes en hemodiálisis estable. Sin embargo, como la melatonina se excreta principalmente como metabolitos en la orina, se puede esperar que las concentraciones plasmáticas de metabolitos de melatonina aumenten en los pacientes con insuficiencia renal más avanzada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Únicamente se observaron reacciones en estudios preclínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

Después de la administración intraperitoneal de una única dosis alta de melatonina a ratonas preñadas, el peso corporal y la longitud del feto tendieron a ser menores, posiblemente debido a la toxicidad materna.

Ocurrió retraso en la maduración sexual en la progenie de machos y hembras de la rata y la ardilla de la palma de la India al exponerse a la melatonina durante la gestación y el posparto. Estos datos indican que la melatonina exógena atraviesa la placenta y se secreta en la leche, y que puede influir en la ontogenia y la activación del eje hipotalámico-pituitario-gonadal. Como la rata y la ardilla de la palma de la India son reproductores estacionales, las implicaciones de estos hallazgos para los humanos son inciertas.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra
Maltodextrina
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica

Recubrimiento:
Hipromelosa

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

10, 20 o 30 comprimidos recubiertos con película en blíster transparente de PVC/PVdC/Aluminio y cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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 local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharma Nord ApS
Tinglykke 4-6
6500 Vojens
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

85022

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

Fecha de al primera autorización Noviembre de 2020

Fecha de al última renovación 30.07.2023

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo de 2026