FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Melatonina Bluefish 2 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 2 mg de melatonina.

Excipiente con efecto conocido:
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 85 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimidos sin recubrimiento, redondos, biconvexos, de color blanco o blanquecino, de 8 mm de diámetro, lisos por ambas caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la melatonina en niños de 0 a 18 años.

Para esta población pueden ser más adecuadas otras formas farmacéuticas/dosis. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 5.1.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Interacciones farmacocinéticas

- Se ha observado que la melatonina induce el CYP3A *in vitro* a concentraciones superiores a la terapéutica. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. La inducción, si se produce, podría provocar la reducción de las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos administrados de forma concomitante.
- La melatonina no induce las enzimas del CYP1A *in vitro* a concentraciones superiores a la terapéutica. Por tanto, es probable que las interacciones entre la melatonina y otros principios activos, como consecuencia del efecto que ejerce aquélla sobre las enzimas del CYP1A, no sean relevantes.
- El metabolismo de la melatonina está mediado fundamentalmente por enzimas del CYP1A. Por tanto, pueden producirse interacciones entre la melatonina y otros principios activos como consecuencia de su efecto sobre el CYP1A.
- Hay que extremar la precaución en los pacientes en tratamiento con fluvoxamina dado que incrementa las concentraciones de melatonina (multiplica por 17 el valor de AUC y por 12 el de $C_{máx}$) al inhibir su metabolismo por medio de las isoenzimas CYP1A2 y CYP2C19 del citocromo P450 (CYP). Esta combinación debe evitarse.
- Debe utilizarse con precaución en pacientes en tratamiento con 5- u 8-metoxipsoraleno (5 y 8-MOP) ya que aumenta la concentración de melatonina al inhibir su metabolismo.
- Debe utilizarse con precaución en pacientes tratados con cimetidina, un inhibidor del CYP2D, que aumenta la concentración plasmática de melatonina por inhibir su metabolismo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- El consumo de tabaco puede reducir la concentración de melatonina debido a la inducción del
- CYP1A2.
- Debe utilizarse con precaución en pacientes tratados con estrógenos (por ejemplo, hormonas anticonceptivas o de sustitución) ya que aumentan la concentración de melatonina inhibiendo su metabolismo por parte de los sistemas CYP1A1 y CYP1A2.
- Los inhibidores del CYP1A2, como las quinolonas, pueden provocar aumento de la exposición a la melatonina.
- Los inductores del CYP1A2, como la carbamazepina o la rifampicina, pueden reducir la concentración plasmática de melatonina.
- Hay abundantes datos bibliográficos sobre el efecto de los agonistas y antagonistas adrenérgicos, los agonistas y antagonistas opiáceos, los antidepresivos, los inhibidores de las prostaglandinas, las benzodiacepinas, el triptófano y el alcohol sobre la secreciónendógena de melatonina. No se ha estudiado si estos principios activos interfieren o no con los efectos dinámicos o cinéticos de la melatonina, o viceversa.

Interacciones farmacodinámicas

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Lista tabulada de reacciones adversas

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

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

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

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

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**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 de la nutrición				Hipertrigliceridemia, hipocalciemia, hiponatriemia	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	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, agresividad, agitación, llanto, síntomas de estrés, desorientación, despertar de madrugada, aumento de la libido, ánimo deprimido, depresión	
Trastornos del sistema nervioso			Migraña, cefalea, letargia, hiperactividad psicomotriz, mareos, somnolencia	Síncope, deterioro de la memoria, trastornos de la atención, somnolencia, síndrome de las piernas inquietas, mala calidad del sueño, parestesia	
Trastornos oculares				Disminución de la agudeza visual, visión borrosa, aumento del lagrimeo	
Trastornos del oído y del laberinto				Vértigo posicional, vértigo	
Trastornos cardiacos				Angina de pecho, palpitaciones	
Trastonos vasculares			Hipertensión	Sofocos	
Trastornos gastrointestinales			Dolor abdominal, dolor en la zona alta del abdomen, dispepsia, úlceras en la boca, sequedad de boca, náuseas	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, trastornos gastrointestinales, ampollas en la mucosa bucal, ulceración de la lengua, malestar digestivo, vómitos, ruidos intestinales anómalos, flatulencia, sialorrea, halitosis, malestar abdominal, trastornos gástricos, gastritis	
Trastornos hepatobiliares			Hiperbilirrubinemia		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida: (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Dermatitis, sudoración nocturna, prurito, exantema, prurito generalizado, piel seca	Eczema, eritema, dermatitis en las manos, psoriasis, exantema generalizado, exantema pruriginoso, alteraciones de las uñas	Angioedema, edema bucal, edema lingual
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Dolor en las extremidades	Artritis, espasmos musculares, dolor de cuello, calambres nocturnos	
Trastornos renales y urinarios			Glucosuria, proteinuria	Poliuria, hematuria, nicturia	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Síntomas menopáusicos	Priapismo, prostatitis	Galactorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Astenia, dolor torácico	Cansancio, dolor, sed	
Exploraciones complementarias			Anomalías en las pruebas de la función hepática, aumento de peso	Aumento de las enzimas hepáticas, anomalías de los electrolitos de la sangre, anomalías en los análisis clínicos	

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Esto 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: https://www.notificaram.es

4.9 Sobredosis

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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

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

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

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

En un estudio polisomnográfico (PSG) con un periodo de preinclusión de 2 semanas (ciego sencillo con placebo) seguido de un periodo de tratamiento de 3 semanas (diseño doble ciego de grupos paralelos controlado con placebo) y un periodo de retirada de 3 semanas, la latencia del sueño (LS) se acortó en 9 minutos en comparación con placebo). No hubo modificaciones de la estructura del sueño ni efecto sobre la duración del sueño REM debidas a la melatonina. No se observaron alteraciones del funcionalismo diurno con melatonina 2 mg.

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

En un segundo estudio con pacientes ambulatorios con un periodo de preinclusión basal con placebo de dos semanas y un periodo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos de tres

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

semanas, la proporción de pacientes que mostraron una mejoría de importancia clínica de la calidad del sueño y del estado de vigilia matutina fue del 26 % con melatonina frente al 15 % con placebo. Los pacientes asignados a melatonina manifestaron una latencia del sueño de 24,3 minutos, frente a 12,9 minutos en el grupo de placebo. Además, la calidad del sueño notificada por los pacientes, el número de veces que se despertaron y el estado de vigilia matutina mejoraron significativamente con melatonina en comparación con placebo. La calidad de vida mejoró significativamente con melatonina 2 mg en comparación con placebo.

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

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

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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

Distribución
La unión de la melatonina a las proteínas plasmáticas *in vitro* es aproximadamente del 60 %. La melatonina se une principalmente a la albúmina, a la glucoproteína ácida alfa$_1$ y a las lipoproteínas de alta densidad.

Biotransformación

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Eliminación

La semivida terminal ($t_{½}$) es de 3,5-4 horas. La eliminación tiene lugar por excreción renal de los metabolitos, el 89 % en forma de conjugados sulfatados y glucurónicos de la 6-hidroximelatonina y el 2 % en forma de melatonina (principio activo inalterado).

Género

En las mujeres se ha observado un aumento del valor de $C_{máx}$ de 3 a 4 veces en comparación con los varones. También se ha advertido una variabilidad de cinco veces en el valor de $C_{máx}$ entre distintas personas del mismo sexo. Sin embargo, no se encontraron diferencias farmacodinámicas entre varones y mujeres, pese a las variaciones en las concentraciones sanguíneas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

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

Insuficiencia hepática

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Hidrogenofosfato de calcio dihidrato (E 341)
Copolímero de metacrilato de amonio tipo B
Talco (E 553b)
Sílice coloidal anhidra (E 551)
Estearato de magnesio (E 470b)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Melatonina 2 mg comprimidos de liberación prolongada se envasa en blísteres de PVC/PE/PVDC-Al.

Tamaño de envase: 30 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013;
100 28 Estocolmo, Suecia.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.994

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

Abril 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios