

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Conciliax 1 mg/ml solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 1 ml de solución contiene 1 mg de melatonina.

Excipientes con efecto conocido:

Sorbitol: 140 mg por dosis de 1 ml.

Benzoato de sodio: 3 mg por dosis de 1 ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral. Solución transparente, de incolora a amarillenta con olor característico a fresa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Conciliax está indicado para:

- el tratamiento a corto plazo del desfase horario (jet lag) en adultos.
- el insomnio de inicio del sueño en niños y adolescentes de 6 a 17 años con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), cuando las medidas de higiene del sueño han resultado insuficientes.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento a corto plazo del desfase horario (jet lag) en adultos

La dosis recomendada es de 3 mg (equivalente a 3 ml). La primera dosis debe tomarse a la llegada al destino a la hora habitual de acostarse (a la hora local).

La dosis podrá ajustarse entre 0,5 mg y 5 mg (0,5–5 ml), según el criterio del médico, en función de las necesidades individuales del paciente. La dosis que alivie adecuadamente los síntomas deberá administrarse durante el menor tiempo posible.

La duración máxima del tratamiento será de 5 días.

Debido a la posibilidad de que la toma de melatonina en un momento incorrecto no produzca efecto, o cause un efecto adverso, en la resincronización después del desfase horario, este medicamento no debe tomarse antes de las 20:00 horas o después de las 04:00 horas en el lugar de destino.

Puede realizarse un máximo de 16 ciclos de tratamiento al año.

Insomnio de inicio del sueño en niños y adolescentes de 6 a 17 años con TDAH:

La dosis inicial recomendada es de 1-2 mg (1-2 ml), entre 30 y 60 minutos antes de acostarse. La dosis puede ajustarse de forma individual hasta un máximo de 5 mg al día, independientemente de la edad del niño. Debe tomarse la dosis efectiva más baja durante el período más corto posible.

Se dispone de datos limitados para un máximo de 3 años de tratamiento. Después de al menos 3 meses de tratamiento, el médico debe evaluar el efecto del tratamiento y sopesar la posibilidad de interrumpirlo si no se observa ningún efecto clínicamente relevante. Debe realizarse un seguimiento regular del paciente (al menos cada 6 meses) para comprobar que este medicamento sigue siendo el tratamiento más adecuado. Durante el tratamiento en curso, especialmente si el efecto del tratamiento es incierto, debe intentarse regularmente la interrupción del tratamiento, al menos una vez al año.

Si se ha producido insomnio durante el tratamiento con la medicación para el TDAH, debe sopesarse un ajuste de la dosis o un cambio de la medicación para el TDAH.

Niños menores de 6 años de edad

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de este medicamento en niños menores de 6 años.

Personas de edad avanzada

Los niveles de exposición a la melatonina tras su administración oral en adultos jóvenes y moderadamente mayores son comparables. No está claro si las personas de edad avanzada son especialmente sensibles a la melatonina exógena. Por lo tanto, se debe tener precaución en el tratamiento de este grupo de edad y se recomienda establecer una pauta individual (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal

La experiencia sobre el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal es limitada. Se debe tener precaución cuando se administre melatonina a pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se dispone de experiencia sobre el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática. Los escasos datos disponibles indican que la depuración plasmática de la melatonina se reduce significativamente en pacientes con cirrosis hepática. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Alteración de la tolerancia a la glucosa

La ingesta de melatonina con comidas ricas en hidratos de carbono puede alterar el control de la glucemia durante varias horas (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía oral.

Los alimentos pueden potenciar el aumento de la concentración plasmática de la melatonina. Se recomienda administrar Conciliax con el estómago vacío y no consumir alimentos 1 h antes y 1 h después de la toma de este medicamento (ver sección 5.2).

Se debe evitar el consumo de alcohol antes, durante y después de la administración de melatonina (ver sección 4.5).

Se incluye una jeringa graduada junto con el frasco. La capacidad de la jeringa es de 5 ml con una escala de graduaciones intermedias de 0,25 ml.

Instrucciones de uso:

1. Para quitar la tapa de la botella, empújela hacia abajo y gírela.
2. Inserte la jeringa en el orificio del adaptador e invierta el frasco.
3. Mida la dosis tirando lentamente del émbolo hasta alcanzar el volumen correcto.
4. Ponga el frasco en posición vertical y retire la jeringa.
5. El paciente debe sentarse en posición vertical. Apunte la punta de la jeringa al interior de la mejilla. Empuje lentamente el émbolo y trague o permita que el niño trague el medicamento naturalmente.
6. Enjuague el interior de la jeringa después de cada uso.

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

En el tratamiento del insomnio en niños y adolescentes, la melatonina sólo debe administrarse después de descartarse otras causas tratables del insomnio mediante un estudio adecuado llevado a cabo por un especialista y cuando las medidas no farmacológicas hayan resultado inadecuadas.

Los posibles efectos a largo plazo de la melatonina no se han estudiado adecuadamente. Existen riesgos teóricos basados en los efectos biológicos de la melatonina, por ejemplo regulación inmunológica, efectos sobre el umbral de convulsiones y efectos endocrinológicos, que podrían afectar el desarrollo de la pubertad y la fertilidad, respectivamente.

Epilepsia

Se ha notificado que la melatonina aumenta y disminuye la frecuencia de las convulsiones en pacientes que padecen epilepsia. Se debe tener precaución cuando se recete a pacientes con epilepsia y/o con varios defectos neurológicos y/o con medicamentos concomitantes que puedan aumentar la frecuencia de las convulsiones.

Enfermedades inmunológicas

Algunos informes de casos han descrito la exacerbación de una enfermedad autoinmunitaria en pacientes que toman melatonina. No hay datos sobre el uso de melatonina en pacientes con enfermedades autoinmunitarias. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con enfermedades autoinmunitarias.

Somnolencia

La melatonina puede causar somnolencia. Por lo tanto, este medicamento debe utilizarse con precaución si los efectos de la somnolencia pueden asociarse a un riesgo para la seguridad del paciente.

Alteración tolerancia a la glucosa

Los escasos datos disponibles sugieren que tomar melatonina cerca de la ingesta de comidas ricas en carbohidratos puede afectar al control de la glucemia durante varias horas. Este medicamento debe tomarse al menos 2 horas antes y al menos 2 horas después de una comida; idealmente al menos 3 horas después de la comida por parte de personas con una intolerancia significativa a la glucosa o con diabetes.

Insuficiencia renal/hepática

Sólo se dispone de datos escasos sobre la seguridad y eficacia de la melatonina en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Conciliax contiene sorbitol, benzoato de sodio y sodio:

Este medicamento contiene 140 mg de sorbitol en cada ml. El sorbitol es una fuente de fructosa. Si su médico le ha indicado que usted (o su hijo) padecen una intolerancia a ciertos azúcares o se les ha diagnosticado intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara, en la que el paciente no puede descomponer la fructosa, consulte con su médico antes de tomar usted (o su hijo) o recibir este medicamento.

Este medicamento contiene 3 mg de benzoato de sodio en cada ml.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos. La melatonina se metaboliza principalmente a través de la enzima CYP1A2. Por tanto, es posible que se produzcan interacciones entre la melatonina y otros principios activos como consecuencia de su efecto sobre las enzimas CYP1A.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de melatonina.

Inhibidores de CYP 1A

Se recomienda proceder con precaución en pacientes que toman 8-metoxipsoraleno, ya que este fármaco aumenta los niveles de melatonina al inhibir su metabolismo.

Fluvoxamina

La fluvoxamina es un potente inhibidor de CYP1A2 y, en menor medida, de CYP2C. Se ha demostrado que la fluvoxamina aumenta las concentraciones séricas de melatonina administrada por vía oral (AUC 17 veces mayor y C_{max} 12 veces mayor). Debe evitarse la combinación.

Cimetidina

La cimetidina es un inhibidor débil de CYP1A2. Se ha reportado que la cimetidina aumenta las concentraciones plasmáticas de melatonina. Se debe tener precaución en pacientes tratados con cimetidina.

Terapia de estrógeno

Se ha demostrado que los estrógenos aumentan las concentraciones de melatonina al inhibir CYP1A1 y CYP1A2 (aumento de 4 a 5 veces de las concentraciones de melatonina cuando se usan en combinación).

con anticonceptivos hormonales combinados). Se debe tener precaución en pacientes tratados con estrógenos (por ejemplo, anticonceptivos hormonales o terapia de sustitución hormonal).

Quinolonas

Los inhibidores de CYP1A2, como las quinolonas, pueden aumentar los niveles sistémicos de melatonina.

Cafeína

La cafeína, al igual que la melatonina, es un sustrato del CYP1A2. Se ha demostrado que la cafeína aumenta las concentraciones séricas de melatonina administrada por vía oral (AUC 2,2 veces mayor y C_{max} 2,4 veces mayor).

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de melatonina

Inductores de CYP1A

La administración concomitante de melatonina con inductores de CYP1A2, como carbamazepina, rifampicina y fenitoína, puede reducir la exposición a la melatonina mediante un aumento del metabolismo de la melatonina. Puede ser necesario ajustar la dosis.

Consumo de cigarrillos

El metabolismo de la melatonina puede inducirse al fumar, lo que puede conducir a una reducción en las concentraciones de melatonina. El AUC de la melatonina fue significativamente menor al fumar que tras la abstinencia de fumar (AUC 2,9 veces menor).

Interacciones farmacodinámicas

Los agonistas/antagonistas adrenérgicos, los agonistas/antagonistas de opiáceos, los antidepresivos, los inhibidores de prostaglandinas, el triptófano y el alcohol afectan la secreción endógena de melatonina en la epífisis. Se desconoce si estas interacciones tienen importancia clínica.

Hipnóticos similares a las benzodiazepinas

La melatonina puede potenciar el efecto sedante de las benzodiazepinas y de los hipnóticos no benzodiazepínicos como zaleplón, zolpidem y zopiclona. En un estudio clínico, hubo evidencia clara de una interacción farmacodinámica transitoria entre el comprimido de liberación prolongada de melatonina y zolpidem una hora después de la administración concomitante. La administración concomitante provocó una mayor reducción de la atención, la memoria y la coordinación en comparación con zolpidem en monoterapia. No se recomienda el uso de la melatonina en combinación con estos fármacos..

Nifedipina

La melatonina puede reducir el efecto hipotensor de la nifedipina, por lo que debe tenerse precaución con esta combinación y podría ser necesario ajustar la dosis de nifedipina.

Warfarina

Los casos reportados han informado que los pacientes tratados con melatonina y warfarina tuvieron cambios simultáneos en el INR y el tiempo de protrombina. La combinación de warfarina u otros antagonistas de la vitamina K con melatonina podría requerir un ajuste de dosis de los fármacos anticoagulantes y debe evitarse.

Alcohol

No se debe tomar alcohol con melatonina, ya que puede reducir el efecto de la melatonina sobre el sueño.

Tioridazina/Imipramina

La melatonina puede aumentar la sensación de somnolencia y la incapacidad para realizar tareas cuando se administra con tioridazina o imipramina.

Betabloqueantes

Los betabloqueantes pueden inhibir la melatonina endógena, pero se desconoce su relevancia clínica al administrarse con melatonina exógena.

AINEs

Algunos AINE, como la aspirina o el ibuprofeno, pueden reducir la secreción endógena de melatonina, pero se desconoce la relevancia clínica de este hecho al administrarse melatonina exógena.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos relativos al uso de melatonina en mujeres embarazadas o dichos datos son escasos. La melatonina exógena cruza fácilmente la placenta humana.

Los datos de los estudios en animales son limitados en lo que respecta a los efectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario y fetal, el parto y el desarrollo posnatal (véase la sección 5.3).

Conciliax no está recomendado durante el embarazo o en mujeres con capacidad de quedarse embarazadas que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

No hay datos suficientes sobre la excreción de los metabolitos de la melatonina en la leche humana. Se segrega melatonina endógena en la leche materna humana. No puede excluirse un riesgo para el lactante.

Los datos de estudios en animales indican excreción de melatonina y sus metabolitos en la leche materna.

Conciliax no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos suficientes sobre el efecto de melatonina en la fertilidad humana. Los estudios en animales son limitados para evaluar los efectos sobre la fertilidad.

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 este medicamento antes de conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La somnolencia, el dolor de cabeza, los mareos y las náuseas son los efectos adversos notificados con mayor frecuencia cuando pacientes y personas sanas toman dosis clínicas típicas de melatonina durante períodos de entre varios días a varias semanas.

Tabla de reacciones adversas

Se notificaron las siguientes reacciones adversas a la melatonina en general en ensayos clínicos o en informes de casos espontáneos. Dentro de cada agrupación de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de gravedad.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan según el sistema de clasificación de órganos y sistema y frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), Muy raras ($< 1/10\ 000$), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación por	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
------------------------------	----------------	------------	-----------------	-------	------------------------

órganos y sistemas					
Infecciones e infestaciones				Herpes zóster	
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo				Leucopenia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción de hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y la nutrición				Hipertrigliceridemia, hipocalcemia, hiponatremia	
Trastornos psiquiátricos			Irritabilidad, nerviosismo, inquietud, insomnio, sueños anormales, pesadillas, ansiedad	Estado de ánimo alterado, agresividad, agitación, llanto, síntomas de estrés, desorientación, despertares tempranos matutinos, aumento de la libido, estado de ánimo deprimido, depresión	
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza, somnolencia	Migraña, letargo, hiperactividad psicomotriz, mareos	Síncope (desmayo), deterioro de la memoria, alteración de la atención, estado onírico, síndrome de piernas inquietas, mala calidad del sueño, parestesia	
Trastornos oculares				Reducción de la agudeza visual, visión borrosa, aumento del lagrimeo	
Trastornos del oído y del laberinto				Vértigo posicional, vértigo	
Trastornos cardíacos				Angina de pecho, palpitaciones	
Trastornos vasculares			Hipertensión	Sofocos	
Trastornos gastrointestinales			Dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, dispepsia, ulceración de la boca, boca seca, 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,	

				malestar abdominal, trastorno gástrico, gastritis	
Trastornos hepatobiliares			Hiperbilirrubinemia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Dermatitis, sudores nocturnos, prurito, erupción, prurito generalizado, piel seca	Eczema, eritema, dermatitis de las manos, psoriasis, erupción generalizada, erupción pruriginosa, trastorno de las uñas	Angioedema, edema de la lengua, edema de la boca
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			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 de la menopausia	Priapismo, prostatitis	Galactorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Astenia, dolor de pecho,	Fatiga, dolor, sed	
Analíticas y otros estudios			Prueba de la función hepática anormal, aumento de peso	Aumento de las enzimas hepáticas, electrolitos sanguíneos anormales, analíticas anormales	

Población pediátrica

En la población pediátrica, se ha notificado una baja frecuencia de efectos adversos generalmente leves. El número de efectos adversos no difirió significativamente entre los niños que recibieron el placebo y los que recibieron melatonina. Los efectos adversos más frecuentes fueron dolor de cabeza, hiperactividad, mareos y dolor abdominal. No se han observado efectos adversos graves.

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

En la literatura se ha informado que la toma de dosis diarias de hasta 300 mg de melatonina no causó reacciones adversas clínicamente significativas.

En caso de sobredosis se puede esperar somnolencia. Debido a la corta vida media de la melatonina, se espera que la melatonina se elimine completamente del cuerpo dentro de las 12 horas posteriores a la ingestión. Los médicos deben evaluar si se deben utilizar medidas comunes en caso de sobredosis.

Los efectos adversos más frecuentes de la sobredosis son somnolencia, mareo, fatiga, cefalea, confusión, pesadillas, hipotensión, taquicardia e hipotermia.

Se han notificado sofocos, calambres abdominales, diarrea, dolor de cabeza y escotoma *lucidum* tras la toma de dosis de melatonina extremadamente altas (3.000 – 6.600 mg) durante varias semanas.

Deben emplearse medidas paliativas generales. Se puede considerar el lavado gástrico y la administración de carbón activado.

Se prevé la depuración del principio activo en las 12 horas siguientes a la ingesta.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hipnóticos y sedantes, agonistas del receptor de la melatonina, código ATC: N05CH01.

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) es una hormona endógena producida por la epífisis y tiene una estructura similar a la serotonina. La melatonina interviene en el control del ritmo circadiano y la adaptación al ciclo de luz-oscuridad. También se asocia con un efecto sedante y una mayor propensión a dormir.

Las concentraciones séricas de melatonina endógena varían durante el día. Los niveles de melatonina aumentan durante las horas de oscuridad y alcanzan su máximo alrededor de las 02:00-04:00 horas de la madrugada. A partir de entonces, los niveles séricos de melatonina disminuyen gradualmente. Sólo una pequeña cantidad de melatonina se excreta durante las horas de luz del día.

Mecanismo de acción

Se cree que el mecanismo de acción farmacológica de la melatonina se basa en su interacción con los receptores MT1, MT2 y MT3, ya que estos receptores (en particular los MT1 y MT2) están implicados en la regulación del sueño y de 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 pico nocturno de 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 h) en el destino después de un viaje transmeridiano (vuelo en avión) acelera la resincronización del ritmo circadiano desde la "hora de salida" hasta la "hora de destino" y mejora la recopilación de síntomas conocidos como desfase horario que son consecuencia de dicha desincronización.

Eficacia clínica y seguridad

Población pediátrica con TDAH y trastornos del sueño

El tratamiento con melatonina se ha investigado en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 4 semanas de duración llevado a cabo en 105 niños de 6 a 12 años sin estimulantes, con TDAH e insomnio crónico de inicio del sueño (van der Heijden KB et al. 2007). Los participantes recibieron melatonina (3 mg cuando el peso corporal era <40 kg [n = 44]; o 6 mg cuando el peso corporal era >40 kg [n = 9]) en comprimidos de liberación rápida o un placebo.

La estimación actigráfica media del inicio del sueño se adelantó $26,9 \pm 47,8$ minutos con la melatonina, mientras que hubo un retraso de $10,5 \pm 37,4$ minutos con el placebo ($p < 0,0001$). El 48,8 % de los niños que recibieron melatonina presentaron un adelanto del inicio del sueño >30 minutos en comparación con el 12,8 % con el placebo ($p = 0,001$). Hubo un aumento del tiempo total medio de sueño de $19,8 \pm 61,9$

minutos con la melatonina y una disminución de $13,6 \pm 50,6$ minutos con el placebo ($p = 0,01$). En comparación con el placebo, el grupo de la melatonina presentó una disminución de la latencia del sueño ($p = 0,001$) y un aumento de la eficiencia del sueño ($p = 0,01$). La puntuación media en el ítem del registro del sueño «dificultad para conciliar el sueño» disminuyó en $1,2 \pm 1,3$ puntos (35,3 % del valor inicial) con la melatonina y en $0,1 \pm 0,8$ puntos (4,3 % del valor inicial) con el placebo ($p < 0,0001$).

No hubo efectos significativos sobre la conducta, las funciones intelectuales y la calidad de vida.

Tratamiento a corto plazo del desfase horario (jet lag) en adultos

Los síntomas típicos del desfase horario son alteraciones del sueño y cansancio y fatiga durante el día, aunque también puede producirse deterioro cognitivo leve, irritabilidad y alteraciones gastrointestinales.

El desfase horario es peor cuantas más zonas horarias se cruzan y, por lo general, es peor después de viajar hacia el este. Ocho de diez ensayos clínicos encontraron que la melatonina, tomada cerca de la hora prevista de acostarse en el destino (de las 22:00 horas a medianoche), reducía el desfase horario en vuelos que cruzaban cinco o más zonas horarias. Es probable que el beneficio sea mayor cuantas más zonas horarias se crucen, y menor para los vuelos hacia el oeste. Las dosis diarias de melatonina entre 0,5 y 5 mg son igualmente efectivas, excepto que las personas se duermen más rápido y duermen mejor después de tomar 5 mg en comparación a los 0,5 mg.

Los ensayos clínicos han demostrado que la melatonina reduce los síntomas generales de desfase horario y acorta la duración del desfase horario. Debido a la posibilidad de que la ingesta de melatonina en el momento incorrecto no tenga ningún efecto, o cause un efecto adverso, sobre la resincronización del ritmo circadiano/desfase horario, la melatonina no debe tomarse antes de las 20:00 horas o después de las 04:00 h en el destino.

Las reacciones adversas observadas en estudios de jet lag que utilizaron melatonina en dosis de 0,5 a 5 mg fueron generalmente leves y, a menudo, difíciles de distinguir de los propios del jet lag. Se reportaron efectos como somnolencia diurna, dolor de cabeza, náuseas y mareos, similares a los asociados con el uso a corto plazo de melatonina según revisiones sobre su seguridad en humanos. En general, la melatonina fue bien tolerada y los efectos secundarios fueron temporales y poco frecuentes.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La melatonina administrada por vía oral se absorbe casi por completo. La biodisponibilidad oral es del 10-35 %, debido al metabolismo de primer paso de la melatonina. El $T_{\text{máx}}$ plasmático es de ~20 minutos. Una dosis de 3 mg de melatonina de liberación inmediata aumenta la $C_{\text{máx}}$ de melatonina plasmática a ~8700 pg/ml, que es ~60 veces la $C_{\text{máx}}$ de melatonina plasmática nocturna (endógena) en adultos jóvenes y ~170 veces en personas de edad más avanzada, aunque tanto la $C_{\text{máx}}$ endógena como la exógena muestran una considerable variación entre personas.

Los datos sobre el efecto de la ingesta de alimentos en el momento de la toma de melatonina o cerca de dicha toma sobre su farmacocinética son escasos, aunque sugieren que la ingesta concomitante de alimentos puede aumentar la biodisponibilidad casi por dos. Los alimentos parecen tener un efecto limitado en el $T_{\text{máx}}$ para la melatonina de liberación inmediata. No se espera que esto afecte a la eficacia o seguridad de la melatonina; sin embargo, se recomienda no consumir alimentos aproximadamente 1 h antes y 1 h después de la toma de melatonina.

Distribución

La unión a las proteínas de la melatonina es aproximadamente del 50-60 %. El volumen medio de distribución es de 1,2 y 1,8 l/kg (84 y 126 l para un sujeto de 70 kg) para sujetos que reciben dosis intravenosas de melatonina de 10 mg y 0,5 µg/kg, respectivamente.

Biotransformación

La melatonina se metaboliza principalmente en 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 a 6-hidroximelatonina (al constituir entre el 80 y el 90 % de los metabolitos de melatonina recuperados en la orina). La N-acetilserotonina parece ser el principal metabolito de menor importancia (al constituir aproximadamente el 10 % de los metabolitos de la melatonina recuperados en la orina). El metabolismo de la melatonina es muy rápido y el nivel de 6-hidroximelatonina en plasma aumenta a los pocos minutos de la entrada de la melatonina exógena en la circulación sistémica. La 6-hidroximelatonina se somete a conjugación de sulfato (aproximadamente el 70 %) y a conjugación de glucurónido (aproximadamente el 30 %) antes de su excreción.

Eliminación

La semivida de eliminación del plasma ($T_{1/2}$) es de aproximadamente 45 minutos (intervalo normal: aproximadamente 30-60 minutos) en adultos sanos. La semivida, de media, es comparable o ligeramente más corta en los niños en comparación con los adultos. Los metabolitos de la melatonina se eliminan principalmente por la orina, aproximadamente el 90 % como conjugados de sulfato y glucurónido de 6-hidroximelatonina. Menos de aproximadamente el 1 % de una dosis de melatonina se excreta sin cambios en la orina.

Linealidad

La $C_{\text{máx}}$ de melatonina plasmática y el AUC aumentan de forma directamente proporcional y lineal para las dosis orales de melatonina de liberación inmediata en el intervalo de 1 a 10 mg, mientras que el $T_{\text{máx}}$ y $T_{1/2}$ en plasma permanecen constantes.

Sexo

Se ha reportado una mayor exposición y concentraciones plasmáticas máximas en mujeres en comparación con hombres que recibieron melatonina por vía oral; sin embargo, se observa una gran variabilidad en la farmacocinética. La vida media de la melatonina plasmática no parece ser significativamente diferente en hombres y mujeres. No son necesarios ajustes de dosis en mujeres.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Dado que la melatonina se excreta principalmente en forma de metabolitos de la orina, cabe esperar que los niveles plasmáticos de los metabolitos de la la melatonina aumenten en pacientes con una insuficiencia renal más avanzada..

Insuficiencia hepática

Los datos limitados indican que la concentración plasmática 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 $T_{1/2}$ sérico de la melatonina exógena en pacientes con cirrosis fue el doble que la de los grupos de control de un pequeño estudio. Como el hígado es el lugar principal del metabolismo de la melatonina, cabe esperar que la insuficiencia hepática dé lugar a una mayor exposición a la melatonina exógena.

Personas de edad avanzada

La concentración plasmática de melatonina endógena nocturna es menor en las personas de edad avanzada en comparación con los adultos jóvenes. Los datos limitados sobre el $T_{\text{máx}}$, la $C_{\text{máx}}$, la semivida de eliminación ($T_{1/2}$) y el AUC tras la toma 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 entre personas) para cada parámetro tiende a ser mayor en las personas de edad avanzada.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos, según los estudios limitados sobre toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva.

Un estudio realizado en ratas gestantes no mostró efectos nocivos directos ni indirectos en lo que respecta al embarazo, la supervivencia fetal o el desarrollo fetal.

Los datos de los estudios en animales indican que melatonina se transmite al feto a través de la placenta y pasa a la leche materna.

No se han realizado estudios de seguridad en animales jóvenes.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sorbitol líquido (no cristizable) (E420)

Ácido cítrico

Sucralosa

Glicerol (E422)

Benzoato de sodio (E211)

Aroma de fresa

Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Frasco de 60 ml: 24 meses.

Frasco de 150 ml: 6 meses.

Periodo de validez tras la primera apertura del envase: 6 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Frasco de 60 ml: Conservar por debajo de 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Frasco de 150 ml: Conservar por debajo de 25 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El producto se presenta en frascos de tereftalato de polietileno (PET) de color ámbar de 60 ml y de 150 ml con un tapón de polietileno de alta densidad (HDPE) a prueba de niños y un adaptador de polietileno de baja densidad (LDPE), más una jeringa dosificadora para uso oral de 5 ml con graduaciones intermedias de 0,25 ml.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

PRODUCTS AND TECHNOLOGY, S.L.
C/ Industria, 29
Polígono Industrial Comte de Sert
08755 – Castellbisbal
Barcelona-España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

91.619

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

Fecha de la primera autorización: Septiembre 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2026

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