

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Melatonina Perrigo 5 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg de melatonina.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 63,3 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos redondos de color blanco a blanquecino (diámetro 6,5 mm, grosor aproximado de 2,6 mm) con la inscripción “MELA 5” en una cara y una ranura en el centro de la otra cara.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Melatonina 5 mg comprimidos está indicado para el tratamiento a corto plazo del *jet lag* en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis es de 3 a 5 mg al día, debe tomarse justo antes de la hora deseada de acostarse (a la hora local) durante un periodo de tiempo de 3 a 6 días, comenzando el primer que se interrumpe el ritmo.

Debido a la posibilidad de que una ingesta incorrecta de melatonina no produzca efecto, o cause un efecto adverso, en la resincronización después del desfase horario seguido de *jet-lag*, se recomienda que melatonina no se tome antes de las 20:00 horas o después de las 04:00 horas en el lugar de destino.

Utilice los comprimidos de este medicamento durante el menor tiempo posible, a la dosis que proporcione el mejor alivio de los síntomas.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de melatonina comprimidos en niños.

Población 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.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos de uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, los datos de la bibliografía indican que la concentración de melatonina endógena en el plasma sanguíneo puede estar elevada en pacientes con cirrosis hepática. Por tanto, no se recomienda el uso de comprimidos de melatonina en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

Los datos clínicos no indican ningún riesgo adicional para los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Forma de administración

Los comprimidos de melatonina se toman por vía oral y se pueden tomar con o sin alimentos. Los comprimidos se pueden tomar con agua.

Los alimentos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de melatonina en humanos (ver sección 5.2). La ingesta de melatonina con comidas ricas en carbohidratos puede afectar la regulación de la glucosa en sangre durante varias horas. Es mejor no consumir ningún alimento en el período de 2 horas antes a 2 horas después de tomar este medicamento; idealmente, al menos 3 horas después de una comida para personas con intolerancia a la glucosa significativamente alterada o diabetes (ver sección 4.4).

Se recomienda no consumir alcohol al tomar este medicamento (ver sección 4.5).

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

Melatonina puede causar somnolencia. Por ello, debe utilizarse con precaución cuando los efectos de la somnolencia puedan asociarse a un riesgo para la seguridad del paciente.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el uso de comprimidos de melatonina en pacientes con insuficiencia hepática.

Ataques de epilepsia

Se ha informado un aumento incidental de ataques epilépticos durante el uso de melatonina. Por lo tanto, se recomienda a los pacientes con epilepsia y/o con múltiples defectos neurológicos que utilicen la melatonina con precaución.

Enfermedades inmunológicas

La melatonina endógena puede estimular el sistema inmune. Se han descrito informes de casos incidentales de exacerbación de una enfermedad autoinmune en pacientes que usaron melatonina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de comprimidos de melatonina en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Intolerancia a la glucosa

Los datos limitados sugieren que cuando la melatonina se toma justo antes o después de una comida rica en carbohidratos, esto puede alterar la regulación de la glucosa en sangre durante varias horas. Melatonina debe tomarse al menos 2 horas antes o al menos 2 horas después de una comida; idealmente, al menos 3 horas después de una comida para personas con tolerancia a la glucosa significativamente alterada o diabetes.

Intolerancia a la lactosa

Los comprimidos de melatonina contienen lactosa. Los pacientes con trastornos hereditarios raros, como intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa, no pueden usar este medicamento.

Contiene sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Interacciones farmacocinéticas

En general, se recomienda precaución con productos que afectan al sistema CYP1A. El metabolismo de la melatonina está mediado principalmente por el sistema CYP1A.

Se ha demostrado que las siguientes sustancias aumentan los valores de melatonina (AUC y/o $C_{máx}$) en la sangre:

- Fluvoxamina y desipramina
- Cimetidina y oxaprotalina
- 5- u 8- metoxipsoraleno
- Estrógenos
- Quinolonas
- Cafeína

Se ha demostrado que las siguientes sustancias causan valores más bajos de melatonina en la sangre:

- El consumo de cigarrillos
- Carbamazepina y rifampicina

Interacciones farmacodinámicas

- La melatonina posiblemente puede amplificar el efecto anticoagulante de la warfarina al reducir el tiempo de protrombina. Puede ocurrir un cambio inesperado en la coagulación en pacientes que usan suplementos de melatonina.
- No se recomienda el uso de alcohol en combinación con melatonina, ya que el alcohol reduce la eficacia de la melatonina sobre el sueño.
- La melatonina puede potenciar el efecto sedante de las benzodiazepinas y otras sustancias hipnóticas (por ejemplo, zolpidem). 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 reducción de la actividad durante la primera hora después de levantarse, en comparación con zolpidem solo.
- La melatonina aumenta la sedación y debe usarse con precaución en combinación con otras sustancias que también inducen sedación como la imipramina y la tioridazina.
- El uso simultáneo de melatonina y nifedipina puede reducir el efecto antihipertensivo de la nifedipina.
- La clorpromazina puede aumentar los valores de melatonina en sangre.
- La fluvoxamina puede aumentar los valores de melatonina en sangre. Debe evitarse el uso concomitante de melatonina con fluvoxamina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos en humanos relativos al uso de melatonina durante el embarazo. Los datos experimentales en animales muestran que la melatonina atraviesa la placenta. Los datos de estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo o el desarrollo del embrión o el feto. Dada la ausencia de información clínica, no se recomienda el uso de melatonina durante el embarazo.

Lactancia

La melatonina se excreta en la leche materna. No se recomienda el tratamiento con melatonina para mujeres que están en periodo de lactancia.

Fertilidad

Los estudios clínicos limitados no indican que la melatonina reduzca la fertilidad. Los estudios en animales han revelado un efecto sobre la espermatogénesis a dosis más altas y con un uso más prolongado que la dosis humana (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Melatonina puede causar somnolencia y, por lo tanto, tiene un efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Por lo tanto, este medicamento debe usarse con precaución en estas situaciones.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

No se han realizado estudios clínicos utilizando melatonina. Los estudios realizados con el principio activo melatonina y descritos en la bibliografía científica indican que las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son dolor de cabeza, mareos, náuseas y somnolencia.

Lista tabulada de reacciones adversas

Los estudios científicos de dominio público reportan las posibles reacciones adversas como se indica en la tabla. Las frecuencias de las reacciones adversas no pueden estimarse a partir de los datos disponibles.

Clasificación de órganos y sistemas	Posibles reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	hipersensibilidad	No conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	disminución del apetito	No conocida
Trastornos psiquiátricos	pesadilla, cambios de humor, agitación, comportamiento anormal, estado de ánimo deprimido, depresión, apatía, pereza, alucinaciones, mala calidad del sueño, sueños anormales, insomnio, desorientación, estado de confusión, inquietud, sonambulismo, enuresis, irritabilidad	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	migraña, dolor de cabeza, malestar en la cabeza, somnolencia, sueños anormales, hiperactividad psicomotora, epilepsia, sedación, epilepsia generalizada idiopática, temblor, mareo, mareo postural	No conocida
Trastornos oculares	trastornos oculares	No conocida
Trastornos del oído y del laberinto	vértigo	No conocida
Trastornos vasculares	hipotensión, palidez	No conocida
Trastornos cardiacos	palpitaciones, taquicardia	No conocida
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal, náuseas, vómitos, malestar abdominal, disfagia, diarrea, estreñimiento, eructos	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	trastorno de la pigmentación, prurigo, erupción cutánea, prurito, irritación de la piel, erupción medicamentosa	No conocida

Clasificación de órganos y sistemas	Posibles reacciones adversas	Frecuencia
	fija, hiperhidrosis	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de frío, sensación anormal, llanto, fatiga, hipotermia, dolor en el pecho	No conocida
Exploraciones complementarias	aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de peso, disminución de peso, análisis de heces anormal, examen de oído, nariz y garganta anormal	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	bostezos, tos, disnea, asma, epistaxis.	No conocida

Los términos codificados utilizando la versión 25.0 de MedDRA.

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

Si se produce una sobredosis, se pueden esperar mareos, dolor de cabeza, náuseas y somnolencia. No se requiere ningún tratamiento especial.

Se ha utilizado y descrito en la bibliografía la administración de dosis de hasta 1 g de melatonina por día durante 25 - 30 días sin causar otros efectos indeseables clínicamente significativos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

La melatonina es una hormona natural producida por la glándula pineal y tiene una estructura similar a la serotonina. La producción fisiológica de melatonina se ve afectada por la luz y la concentración de melatonina endógena en la sangre sigue un ritmo de día y noche. Las concentraciones son bajas durante el día, aumentan por la tarde y luego vuelven a disminuir al final de la noche. La melatonina se ha asociado, entre otras cosas, con la regulación del ritmo día/noche y la sincronización del ciclo día/noche. También se ha asociado con un efecto hipnótico y una mayor tendencia al sueño.

Mecanismo de acción

La melatonina se une a los receptores MT1, MT2 y al sitio de unión MT3. Los receptores/sitios de unión se distribuyen por todo el cuerpo, pero los receptores MT1 y MT2 se encuentran principalmente en el cerebro. Se supone que principalmente los receptores MT1 y MT2 juegan un papel en la regulación del sueño y el ritmo día/noche. La regulación de la producción de melatonina, el metabolismo y la expresión de los

receptores de melatonina varían con el ritmo día/noche y pueden alterarse en personas con trastornos del sueño.

Efectos farmacodinámicos

La melatonina está involucrada en muchos procesos fisiológicos y bioquímicos. Entre otras cosas, tiene un efecto sobre el ritmo día/noche y favorece el sueño. Aún no se conoce el mecanismo específico de la melatonina que promueve el sueño, pero se cree que actúa inhibiendo el mecanismo de alerta, reduciendo la temperatura corporal y actuando sobre el mecanismo que interviene en el cambio de fase del marcapasos endógeno.

Eficacia clínica y seguridad

En voluntarios sanos, la melatonina puede acortar el momento en que comienza la producción endógena de melatonina, el llamado inicio de la secreción de melatonina en luz tenue.

La bibliografía describe que la administración de melatonina puede acortar el período necesario para conciliar el sueño, causar una mejora en la calidad subjetiva del sueño y puede aliviar los síntomas del *jet-lag* (medido por puntuación subjetiva) en individuos con un ritmo de sueño/vigilia alterado debido a factores externos (como volar a través diferentes usos horarios).

Estos datos también muestran que el efecto de la melatonina sobre el sueño está determinado principalmente por el momento en que se toma frente al momento de inicio de la secreción de melatonina en luz tenue y, en menor medida, por la dosis que se usa.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La disponibilidad biológica varía entre 1 y 56%. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente de 30 a 60 minutos (T_{max}) después de la ingesta oral. La C_{max} varía de 450 a 3.700 pg/mL/mg. Hay una gran variación interindividual. La farmacocinética de la melatonina es proporcional a la dosis en un rango de dosis de 0,1 a 10 mg. La ingesta concomitante de alimentos da como resultado un aumento en el área bajo la curva (AUC) y la C_{max} .

Aunque las concentraciones plasmáticas de melatonina aumentan de forma relacionada con la dosis, la variabilidad individual es alta.

Distribución

Aproximadamente del 60 al 70% de la melatonina en el plasma se une a la albúmina. El volumen de distribución (Vd) de la melatonina es de aproximadamente 35 L.

La distribución de la melatonina sigue la distribución de los receptores de melatonina y los sitios de unión. La melatonina se encuentra en la saliva y las concentraciones en la saliva están significativamente correlacionadas con las concentraciones de melatonina libre que circulan en el plasma. La melatonina circulante se absorbe rápidamente en el cerebro.

Biotransformación

La melatonina se metaboliza en el hígado a través del sistema del citocromo P450 (CYP 1A). El metabolito principal es 6-hidroximelatonina, que se conjuga para formar el conjugado de sulfato 6 sulfatoximelatonina (50-80 %) y el glucurónido (5-30 %). Estos metabolitos se encuentran principalmente en la orina.

Eliminación

La eliminación tiene lugar en los riñones a través de la excreción en la orina. La melatonina desaparece de la sangre en un patrón bifásico con una cinética de primer orden. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) es de 35 a 70 minutos y el aclaramiento de 40 a 90 L/h.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Una dosis fisiológica de melatonina administrada exógenamente cambia el ritmo circadiano de acuerdo con una curva de respuesta de fase. El ritmo circadiano se retrasa después de la administración por la mañana y

avanza tras de la administración por la noche. El efecto hipnótico de la melatonina se vuelve más significativo a dosis más altas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Se han observado concentraciones plasmáticas de melatonina más altas y una vida media más larga en pacientes con insuficiencia hepática, posiblemente como resultado de una biotransformación alterada.

Insuficiencia renal

Los datos clínicos no revelan ningún riesgo adicional para los pacientes con insuficiencia renal. No se han observado cambios en los valores de melatonina plasmática en pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica

La variación en los valores individuales de melatonina después de la ingesta de melatonina es tan alta en niños como en adultos. Durante el desarrollo de prepubescente a pubescente y adulto, hay una tendencia hacia una mayor reducción en la constante de eliminación terminal y un aumento asociado en $t_{1/2}$ y AUC. Las concentraciones plasmáticas también aumentan con dosis más altas en niños, y la saturación no se produce con una dosis inferior a 3 mg. Al igual que en los adultos, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron en una hora. El $t_{1/2}$ varió de 0,7 a 1,3 horas (aprox. 45 a 80 minutos). El aclaramiento fue de 2 - 14 mL/h/kg y el volumen de distribución varió de 2,3 a 28 L/kg (edad: 3 a 12 años aproximadamente).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios en animales revelan un efecto sobre la espermatogénesis a dosis más altas y con un uso más prolongado que la dosis humana. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Los efectos en estudios no clínicos se observaron solo en exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición humana máxima, lo que indica poca relevancia para el uso clínico.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina silicificada (silice coloidal anhidra y celulosa microcristalina)

Lactosa monohidrato

Carboximetilalmidon sódico tipo A

Talco (E553b)

Estearato de magnesio (E470b)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Melatonina Perrigo 5 mg: 36 meses

Tras la primera apertura del envase: 1 mes

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Melatonina Perrigo 5 mg comprimidos está disponible en blíster de PVC/PVdC-aluminio blanco opaco y en envases de comprimidos de polipropileno blanco opaco con una tapa de polipropileno blanco opaco.

Tamaños de embalaje:
Blíster: 10, 15, 30 comprimidos.
Envase de comprimidos: 30 comprimidos.

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

Perrigo España, S.A.
Pza. Xavier Cugat, 2 Edif. D Pl. 1ª.
08174 Sant Cugat del Vallès (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2022

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/>