

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pinealin 0,5 mg comprimidos

Pinealin 1 mg comprimidos

Pinealin 2 mg comprimidos

Pinealin 3 mg comprimidos

Pinealin 4 mg comprimidos

Pinealin 5 mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg o 5 mg de melatonina.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Todas la dosis: comprimidos de color blanco o casi blanco, redondos, biconvexos, de 8 mm de diámetro.

Pinealin 0,5 mg comprimidos: marcado 0.5 en un lado.

Pinealin 1 mg comprimidos: marcado 1 en un lado.

Pinealin 2 mg comprimidos: marcado 2 en un lado.

Pinealin 3 mg comprimidos: marcado 3 en un lado.

Pinealin 4 mg comprimidos: marcado 4 en un lado.

Pinealin 5 mg comprimidos: marcado 5 en un lado.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado en:

- Tratamiento a corto plazo del desfase horario (*jet lag*) en adultos (ver sección 5.1).
- Insomnio en niños y adolescentes entre 6-17 años con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), en los que las medidas de higiene del sueño han sido insuficientes.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

##### *Adultos con jet lag*

La dosis estándar de melatonina es de 3 mg al día durante un máximo de 5 días. La dosis diaria de melatonina, en el intervalo de 0,5 a 5 mg, puede ajustarse gradualmente hasta 5 mg durante un máximo de

5 días, si los síntomas no se alivian suficientemente con la dosis estándar. Debe tomar la dosis más baja que alivie sus síntomas durante el menor tiempo posible.

La primera dosis debe tomarse a la llegada al destino a la hora habitual de acostarse (a la hora local).

Debido a la posibilidad de que la toma de melatonina en un momento incorrecto no tenga efecto, o tenga un efecto adverso, sobre la re-sincronización tras el *jet lag*, los comprimidos de melatonina no deben tomarse antes de las 20:00 horas ni después de las 04:00 horas del lugar de destino.

Dado que el alcohol puede alterar el sueño y potencialmente empeorar cierto síntomas del *jet lag* (por ejemplo, dolor de cabeza, fatiga matutina, concentración), se recomienda no consumir alcohol cuando se comen comprimidos de melatonina (ver sección 4.5).

Melatonina puede tomarse durante un máximo de 16 periodos de tratamiento al año.

#### *Insomnio en niños y adolescentes con TDAH*

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en TDAH y/o medicina pediátrica del sueño. Cuando se trate el insomnio en niños y adolescentes, la melatonina sólo debe administrarse después de que se hayan descartado otras causas tratables de insomnio mediante una investigación especializada adecuada y las medidas no farmacológicas hayan sido insuficientes.

La dosis inicial recomendada de melatonina comprimidos, independientemente de la edad, es de 0,5-2 mg una vez al día, 30-60 minutos antes de la hora deseada de acostarse.

La dosis de melatonina puede aumentarse gradualmente cada semana hasta conseguir un efecto suficiente. Debe buscarse la dosis eficaz más baja posible. La dosis máxima no debe superar los 5 mg.

Se dispone de datos limitados de hasta 3 años de tratamiento. Después de al menos 3 meses de tratamiento, el médico debe evaluar el efecto del tratamiento y considerar su interrupción si no se observa ningún efecto clínicamente relevante. El paciente debe ser controlado a intervalos regulares (al menos cada 6 meses) para comprobar que melatonina sigue siendo el tratamiento más adecuado. Durante el tratamiento en curso, especialmente si el efecto del tratamiento es incierto, los intentos de interrupción deben hacerse regularmente, por ejemplo, una vez año.

Si el trastorno del sueño ha comenzado durante el tratamiento con medicamentos para el TDAH, debe considerarse la posibilidad de ajustar la dosis o cambiar a otro medicamento.

#### Poblaciones especiales

##### *Edad avanzada*

Dado que la farmacocinética de la melatonina (liberación inmediata) es comparable en adultos jóvenes y adultos moderadamente mayores en general, no se proporcionan recomendaciones posológicas específicas para personas con edad avanzada (ver secciones 4.4 y 5.2). Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes significativamente mayores y se recomienda una dosificación individual.

##### *Insuficiencia renal*

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

### *Insuficiencia hepática*

Datos limitados indican que el aclaramiento plasmático de melatonina se reduce significativamente en pacientes con cirrosis hepática. Los comprimidos de melatonina no se recomiendan en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (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).

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la eficacia y seguridad de la melatonina para su uso en *jet lag* en niños menores de 18 años.

No se ha establecido la eficacia y la seguridad de la melatonina en niños con TDAH de 0 a 6 años.

## Forma de administración

Vía oral.

El comprimido puede triturarse y dispersarse en agua directamente antes de su administración.

Los alimentos pueden potenciar el aumento de la concentración plasmática de melatonina. Se recomienda no ingerir alimentos 2 horas antes de la toma de melatonina ni 2 horas después de la toma de melatonina (ver sección 5.2). La ingesta de melatonina con comidas ricas en carbohidratos puede alterar el control de la glucemia durante varias horas (ver sección 4.4).

## **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. Los comprimidos de melatonina deben utilizarse con precaución si existe la posibilidad de que los efectos de la somnolencia se asocien a un riesgo para la seguridad.

### Edad avanzada

Los niveles de exposición a la melatonina tras la administración oral en adultos jóvenes y moderadamente mayores son comparables. No está claro si las personas significativamente mayores son especialmente sensibles a la melatonina exógena. Por lo tanto, debe tenerse precaución en el tratamiento de este grupo de edad y se recomienda una dosificación individual.

### Enfermedades inmunológicas

En informes de casos ocasionales se ha descrito la exacerbación de una enfermedad autoinmune en pacientes que toman melatonina. No existen datos sobre el uso de comprimidos de melatonina en pacientes con enfermedades autoinmunes. No se recomiendan los comprimidos de melatonina en pacientes con enfermedades autoinmunes.

### Epilepsia

Se ha notificado que la melatonina aumenta, disminuye y que no tiene efecto sobre la frecuencia de las crisis epilépticas. Debido a la incertidumbre del efecto de la melatonina sobre las crisis epilépticas, debe tenerse cierta precaución en su uso en personas con epilepsia.

#### Alteración de la tolerancia a la glucosa

Datos limitados sugieren que la melatonina tomada muy cerca de la ingesta de comidas ricas en carbohidratos puede alterar el control de la glucosa en sangre durante varias horas. Los comprimidos de melatonina deben tomarse al menos 2 horas antes y al menos 2 horas después de una comida; idealmente al menos 3 horas después de la comida en personas con alteración significativa de la tolerancia a la glucosa o diabetes.

#### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, 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 CYP1A. Por lo tanto, es posible que se produzcan interacciones entre la melatonina y otras sustancias activas que afecten a las enzimas CYP1A.

#### *Inhibidores del CYP1A2*

El tratamiento concomitante con melatonina y el inhibidor de CYP1A2 fluvoxamina (también un inhibidor de CYP2C19) aumentó la exposición a la melatonina 17 veces. La combinación debe evitarse.

Debe tenerse precaución cuando se utilice melatonina concomitantemente con los siguientes inhibidores del CYP1A2: ciprofloxacino, norfloxacino y verapamilo.

Terapia con estrógenos: Los estrógenos aumentan el nivel de melatonina al inhibir su metabolismo, principalmente a través de la inhibición de CYP1A2. La coadministración de anticonceptivos que contienen etinilestradiol y gestágenos conduce a un aumento de 4 a 5 veces de la concentración de melatonina. Puede ser necesario reducir la dosis de melatonina.

Debido a la interacción con inhibidores moderadamente potentes del CYP1A2, se espera un aumento de la concentración plasmática de melatonina. Por lo tanto, se recomienda precaución en pacientes que toman 5- u 8-metoxipsoraleno (5- u 8-MOP), cimetidina o cafeína.

Los inhibidores del CYP1A2 (como las quinolonas) pueden aumentar los niveles sistémicos de melatonina.

#### *Inductores del CYP1A2*

Los inductores del CYP1A2 pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de melatonina.

Puede ser necesario ajustar la dosis de melatonina si se administra concomitantemente con los siguientes inductores del CYP1A2: carbamazepina, fenitoína, rifampicina, omeprazol y fumar cigarrillos (exposición reducida a la mitad en comparación con después de 7 días de abstinencia de fumar).

#### Interacciones farmacodinámicas

Los agonistas/antagonistas adrenérgicos, los agonistas/antagonistas opiáceos, los antidepresivos, los inhibidores de las prostaglandinas, el triptófano y el alcohol afectan a la secreción endógena de melatonina

en la epífisis, pero no afectan al metabolismo de la melatonina. Se desconoce si estas interacciones tienen importancia clínica.

#### *Alcohol*

El alcohol no debe utilizarse concomitantemente con melatonina ya que puede reducir el efecto de la melatonina sobre el sueño (ver sección 4.2).

#### *Nifedipino*

La melatonina puede reducir el efecto hipotensor del nifedipino. Debe tenerse precaución durante el uso concomitante de melatonina y puede ser necesario ajustar la dosis de nifedipino. Como no se sabe si se trata de un efecto de clase, debe tenerse precaución al combinar melatonina y otros antagonistas del calcio.

#### *Warfarina*

Se ha comunicado en informes de casos que el uso concomitante de melatonina y antagonistas de la vitamina K como la warfarina puede producir un aumento o disminución de los niveles de protrombina, y un estudio ha mostrado una disminución de los niveles de factor VIII:C y fibrinógeno. La combinación de warfarina y otros antagonistas de la vitamina K con melatonina puede requerir un ajuste de la dosis de los fármacos anticoagulantes y debe evitarse.

#### *Hipnóticos relacionados con la benzodiazepina*

La melatonina puede potenciar las propiedades sedantes de los hipnóticos relacionados con la benzodiazepina, por ejemplo el zolpidem. Debe evitarse el tratamiento concomitante con melatonina.

#### *AINEs*

Los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (AINEs) como el ácido acetilsalicílico y el ibuprofeno, tomados por la noche, pueden suprimir los niveles endógenos de melatonina. Si es posible, debe evitarse la administración de AINEs por la noche.

#### *Betabloqueantes*

Los betabloqueantes pueden suprimir la melatonina endógena, por lo que deben administrarse por la mañana.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No existen datos del uso de melatonina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). La melatonina exógena atraviesa fácilmente la placenta humana. Teniendo en cuenta la falta de datos clínicos, no se recomienda el tratamiento con melatonina durante el embarazo o en mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivos.

#### Lactancia

La melatonina endógena se secreta en la leche humana. Los datos farmacodinámicos / toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de melatonina exógena / metabolitos en la leche (ver sección 5.3).

No puede excluirse un riesgo para el niño lactante. Melatonina no debe utilizarse durante la lactancia.

#### Fertilidad

Dosis elevadas de melatonina perjudicaron la fertilidad de machos y hembras en animales. Se desconoce la relevancia de estos datos para la fertilidad humana.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Melatonina tiene un efecto moderado en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. 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.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

La somnolencia, el dolor de cabeza y el mareo/desorientación son las reacciones adversas notificadas con más frecuencia cuando se toma melatonina a corto plazo para tratar el *jet lag* y el insomnio primario. La somnolencia, el dolor de cabeza, el mareo y las náuseas son también las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia cuando se han tomado dosis clínicas típicas de melatonina durante periodos de varios días a varias semanas por personas sanas y pacientes.

##### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas están clasificadas por la Base de datos de clasificación por órganos y sistemas y frecuencia – MedDRA. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: 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 ( $< 1/10.000$ ), no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
Infecciones e infestaciones				Herpes zoster	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Leucopenia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción de hipersensibilización
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Hipertrigliceridemia, hipocalcemia, hiponatremia	Hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos			Irritabilidad, nerviosismo, inquietud, insomnio, sueños anormales, pesadillas, ansiedad	Alteración de estado de ánimo, agresividad, agitación, llanto, síntomas de estrés, desorientación,	Alucinaciones

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
				despertar de madrugada, aumento de la libido, ánimo deprimido, depresión.	
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza, somnolencia	Migraña, letargia, hiperactividad psicomotriz, mareos	Síncope, deterioro de la memoria, trastornos de la atención, somnolencia, síndrome de las piernas inquietas, mala calidad del sueño, parestesia	Somnolencia, sedación
Trastornos oculares				Disminución 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 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,	

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
				hipersecreción salival, halitosis, malestar abdominal, trastornos gástricos, gastritis	
Trastornos hepato biliares			Hiperbilirrubinemia		
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,	



<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
				anomalías en los análisis clínicos	

#### Población pediátrica

Se ha notificado una baja frecuencia de reacciones adversas leves en general en la población pediátrica. El número de reacciones adversas no ha diferido significativamente entre los niños que han recibido placebo en comparación con los que han recibido melatonina. Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea, hiperactividad, mareo y dolor abdominal. No se han observado reacciones adversas 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: <https://www.notificaram.es>.

### **4.9 Sobredosis**

La somnolencia, el dolor de cabeza, los mareos y las náuseas son los signos y síntomas de sobredosis con melatonina oral notificados con más frecuencia.

Se ha descrito en la bibliografía dosis diarias de 20-50 mg así como de 300 mg durante un máximo de 2 años, sin que se hayan producido reacciones adversas clínicamente significativas.

Se notificaron dosis de 250 mg tomadas 4 veces al día durante 25-30 días que causaron cansancio/somnolencia. Además, en varios casos de sobredosis notificados, la somnolencia de leve a moderadamente grave fue la reacción adversa más comúnmente notificada.

Tras dosis de 3.000-6.600 mg durante 15-36 días, se notificaron episodios de somnolencia durante el día, calambres abdominales, diarrea, migrañas, enrojecimiento cutáneo o escotoma lúcido.

La eliminación de la sustancia activa se espera dentro de las 12 horas siguientes a la ingesta. Un médico debe evaluar si deben tomarse medidas convencionales en caso de sobredosis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Hipnóticos y sedantes, agonistas de los receptores de la melatonina, código ATC: N05CH01

La melatonina es una hormona producida por la glándula pineal. Estructuralmente está relacionada con la serotonina. 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 considera que la actividad de la melatonina en los receptores MT1 y MT2 contribuye a su efecto sobre el sueño, ya que estos receptores están implicados en la regulación del ritmo circadiano y del sueño.

### 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 la ritmicidad circadiana 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 viaje transmeridiano rápido (vuelo en avión) acelera la resincronización de la ritmicidad circadiana de la "hora de salida" a la "hora de llegada" y mejora el conjunto de síntomas conocidos como *jet lag* que son consecuencia de dicha desincronización.

### Eficacia clínica y seguridad

#### *Jet lag en adultos*

Los síntomas típicos del *jet lag* son alteraciones del sueño y cansancio y fatiga diurnos, aunque también pueden aparecer trastornos cognitivos leves, irritabilidad y alteraciones gastrointestinales.

El *jet lag* empeora cuantas más zonas horarias se cruzan y suele ser peor tras un viaje hacia el este. En ocho de diez ensayos clínicos se observó que la melatonina, tomada cerca de la hora prevista para acostarse en el lugar de destino (de 22:00 a la medianoche), disminuía el *jet lag* de los vuelos que cruzan seis o más husos horarios. Es probable que el beneficio sea mayor cuantas más zonas horarias se crucen, y menor en los vuelos hacia el oeste. Las dosis diarias de melatonina de entre 0,5 y 5 mg tienen una eficacia similar, salvo que las personas se duermen más rápido y duermen mejor con 5 mg que con 0,5 mg.

Los ensayos clínicos han demostrado que la melatonina reduce los síntomas generales del *jet lag* evaluados por los pacientes en un 44% y acorta la duración del *jet lag*. En 2 estudios de vuelos en 12 zonas horarias, la melatonina redujo eficazmente la duración del desfase horario en un 33%. Debido a la posibilidad de que la ingesta de melatonina en un momento incorrecto no tenga ningún efecto, o cause un efecto adverso, en la resincronización del ritmo circadiano/*jet lag*, la melatonina no debe tomarse antes de las 20:00 horas ni después de las 04:00 horas en el lugar de destino.

Las reacciones adversas notificadas en los estudios sobre el *jet lag* con dosis de melatonina de 0,5 a 8 mg fueron normalmente leves, y a menudo difíciles de distinguir de los síntomas del *jet lag*. Se notificaron somnolencia/sedación transitoria, cefalea y mareo/desorientación; estas mismas reacciones adversas, más las náuseas, son las que suelen asociarse al uso a corto plazo de melatonina en las revisiones sobre la seguridad de la melatonina en humanos.

### Población pediátrica

El tratamiento con melatonina se ha estudiado en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 4 semanas de duración realizado en 105 niños de entre 6 y 12 años con TDAH e insomnio crónico de inicio del sueño. 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 placebo.

La estimación actigráfica media del inicio del sueño se adelantó  $26,9 \pm 47,8$  minutos con melatonina, mientras que hubo un retraso de  $10,5 \pm 37,4$  minutos con placebo ( $p < 0,0001$ ). El 48,8% de los niños que recibieron melatonina mostraron un adelanto del inicio del sueño  $>30$  minutos en comparación con el 12,8% con placebo ( $p = 0,001$ ). Hubo un aumento del tiempo medio total dormido de  $19,8 \pm 61,9$  minutos con melatonina y una disminución de  $13,6 \pm 50,6$  minutos con placebo ( $p = 0,01$ ). En comparación con el placebo, el grupo de melatonina mostró una disminución de la latencia del sueño ( $p = 0,001$ ) y un aumento de la eficiencia del sueño ( $p = 0,01$ ). La puntuación media de la dificultad para conciliar el sueño disminuyó en  $1,2 \pm 1,3$  puntos (35,3% del valor basal) con melatonina y en  $0,1 \pm 0,8$  puntos (4,3% del valor basal) con placebo ( $p < 0,0001$ ).

No hubo efectos significativos sobre el comportamiento, la cognición y la calidad de vida.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La biodisponibilidad absoluta de la melatonina se ha estimado en dos estudios en una media del 13% de la dosis administrada en solución y del 14-16% de la dosis administrada en comprimidos. Se observó una variabilidad interindividual relativamente grande en cuanto a la biodisponibilidad absoluta de la melatonina. La biodisponibilidad generalmente baja podría atribuirse al metabolismo de primer paso de la melatonina.

La concentración máxima de melatonina administrada por vía oral se produce al cabo de 15-90 minutos (mediana de  $T_{\text{máx}} = 52$  min).

La concentración máxima y la exposición a la melatonina tras la administración oral de comprimidos aumentan proporcionalmente a la dosis, desde 0,25 hasta 10 mg.

Los datos sobre el efecto de la ingesta de alimentos en el momento o alrededor del momento de la ingesta de melatonina sobre su farmacocinética son limitados, aunque sugieren que la ingesta concomitante de alimentos puede aumentar la absorción casi 2 veces. Los alimentos parecen tener un efecto limitado sobre la  $T_{\text{máx}}$  de la melatonina de liberación inmediata. No se espera que esto afecte a la eficacia o seguridad de melatonina, sin embargo, se recomienda no consumir alimentos aproximadamente 2 horas antes y 2 horas después de la ingesta de melatonina.

### Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de la melatonina *in vitro* es de aproximadamente el 60%. El volumen de distribución durante la fase de eliminación terminal es proporcional al peso corporal, con una media de poco más de 1 L/kg.

### Biotransformación

La melatonina se elimina principalmente por hidroxilación a 6-hidroximelatonina en el hígado, principalmente mediada por CYP1A2 (en menor medida por CYP1A1). Se produce una O-desmetilación cuantitativamente menos importante a N-acetil-5-hidroxitriptamina mediada por CYP2C19. Los metabolitos de la melatonina se eliminan principalmente por la orina, en un 90% como conjugados sulfato y glucurónido de 6-hidroximelatonina. Menos del 1% de una dosis de melatonina se excreta sin cambios en la orina.

### Eliminación

La semivida de eliminación plasmática ( $t_{1/2}$ ) es de unos 45 minutos (intervalo normal de unos 30-60 minutos) en adultos sanos. La semivida es comparable o ligeramente más corta en niños ( $0,67 \pm 0,12$  h en prepúberes y  $0,78 \pm 0,11$  h en púberes) en comparación con los adultos ( $0,79 \pm 0,10$  h). La dosificación una vez al día en combinación con la corta semivida significa una acumulación mínima de melatonina durante el tratamiento regular.

### Linealidad

La  $C_{m\acute{a}x}$  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 1-10 mg, mientras que la  $T_{m\acute{a}x}$  y el  $t_{1/2}$  plasmático permanecen constantes.

### Género

Datos limitados sugieren que la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC tras 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 plasmática de la melatonina no parece ser significativamente diferente en hombres y mujeres. No es necesario ajustar la dosis para las mujeres.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

En un estudio comparativo de la melatonina sérica con y sin suplementación exógena, se encontraron concentraciones más bajas en adultos moderadamente mayores sin tratamiento, mientras que se observó una tendencia hacia concentraciones más altas en comparación con adultos sanos más jóvenes después del tratamiento. La diferencia durante el tratamiento no fue estadísticamente significativa; puede recomendarse la misma dosis para los adultos moderadamente mayores que para los más jóvenes.

#### *Insuficiencia hepática*

Datos limitados indican que la concentración de melatonina endógena diurna en sangre es notablemente elevada en pacientes con cirrosis hepática, probablemente debido a una reducción del aclaramiento (metabolismo) de la melatonina.

El  $t_{1/2}$  sérico de melatonina exógena en los pacientes con cirrosis era el doble que en los controles en un pequeño estudio. Dado que el hígado es el lugar principal del metabolismo de la melatonina, cabe esperar que el deterioro hepático dé lugar a una mayor exposición a la melatonina exógena.

#### *Insuficiencia renal*

No se espera que la disminución de la función renal influya en la eliminación de la melatonina, ya que menos del 1% de la dosis se excreta sin cambios en la orina tras una dosis oral.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos basándose en estudios de toxicidad a dosis únicas y repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los datos relativos a la toxicología reproductiva son limitados.

Los estudios de desarrollo embrionario en ratas y conejos no mostraron efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, la supervivencia fetal, el peso corporal fetal o la incidencia de malformaciones/variaciones fetales. Los resultados de los estudios de desarrollo prenatal y postnatal en

ratas indican que la administración de melatonina afecta al nivel hormonal y a la maduración sexual de las crías.

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

No existen estudios de seguridad en animales jóvenes.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Celulosa microcristalina (E 460)

Manitol (E 421)

Sílice coloidal anhidra (E 551)

Croscarmelosa sódica (E 468)

Estearato de magnesio (E 470b)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 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**

Frasco de HDPE con tapón de polietileno (a prueba de manipulaciones), que contiene 30 ó 100 comprimidos.

Frasco de HDPE con tapón de polipropileno (a prueba de manipulaciones, a prueba de niños), que contiene 30 ó 100 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**

AGB-Pharma AB  
Scheeletorget 1, Medicon Village  
223 81 Lund, Suecia

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

89.214

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

Diciembre 2023

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Octubre 2023

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>.