

Informe Público de Evaluación

MELATONINA CINFA 2 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA EFG

Este documento resume cómo ha evaluado la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) los estudios realizados con el medicamento de este informe público a fin de emitir unas recomendaciones sobre su uso. Para obtener más información puede consultar el prospecto o la ficha técnica del producto que encontrará en la página www.aemps.gob.es en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

MELATONINA CINFA 2 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA EFG

Principio Activo

MELATONINA

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS CINFA S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

04/05/2026

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Melatonina Cinfa 2 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Melatonina Cinfa 2 mg comprimidos de liberación prolongada EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (melatonina) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Circadin, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La calidad, seguridad y eficacia de Melatonina Cinfa 2 mg comprimidos de liberación prolongada EFG se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Melatonina Cinfa 2 mg comprimidos de liberación prolongada EFG se solicita como medicamento genérico y, por tanto, no se han realizado nuevos estudios relacionados con su farmacología, farmacocinética, eficacia y seguridad, aparte de los estudios demostrativos de su equivalencia con el medicamento de referencia. Los excipientes empleados en la formulación son conocidos y ampliamente utilizados en otros medicamentos.

Las indicaciones propuestas para Melatonina Cinfa 2 mg comprimidos de liberación prolongada EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

⁽¹⁾ El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

El medicamento MELATONINA CINFA 2 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA EFG, se presenta como COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN PROLONGADA y contiene 2 mg de MELATONINA como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 2 mg.

El medicamento se acondiciona en blíster de PVC/PVDC-Aluminio opaco.

2.1. Sustancia Activa

La calidad de la sustancia activa está avalada por el procedimiento CEP.

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

Nomenclatura

INN: MELATONINA

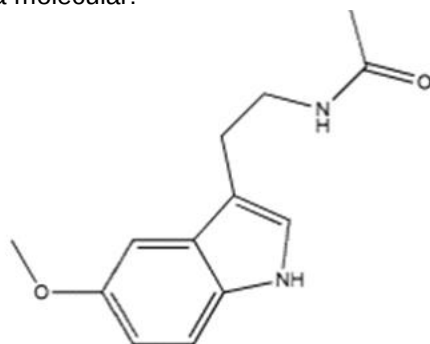
Número CAS: 73-31-4

Estructura

Fórmula estructural: $C_{13}H_{16}N_2O_2$

Masa molecular: 232.28 g/mol

Fórmula molecular:



Propiedades generales

La melatonina es un polvo blanco, o casi blanco, cristalino. Ligeramente soluble en agua, soluble en acetona, metanol y etilacetato. No presenta polimorfismo ni isomería.

Fabricación, controles en proceso y caracterización

La información acerca de la fabricación, los controles en proceso y la caracterización de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa cumplen con la monografía correspondiente de Ph. Eur. e incluyen los ensayos adicionales pertinentes.

Sistema envase/cierre

La información acerca del envase de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Estabilidad

El período de recontrol está incluido en el CEP. Los estudios de estabilidad de la sustancia activa han sido evaluados por EDQM.

2.2. MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Dosis: 2 mg

Aspecto: Comprimidos de color blanco o blanquecino, biconvexos y redondos. Diámetro: 8.8 mm.

Composición cualitativa:

MELATONINA

COPOLIMERO DE METACRILATO DE AMONIO DE TIPO B

ESTEARATO DE MAGNESIO

HIDROGENOFOSFATO DE CALCIO DIHIDRATO (E 341)

LACTOSA MONOHIDRATO

SILICE COLOIDAL ANHIDRA

TALCO

Envase: blíster de PVC/PVDC-Aluminio opaco.

Desarrollo farmacéutico

El desarrollo del medicamento se describe adecuadamente.

La elección de los excipientes está justificada y sus funciones se describen correctamente.

Se identifican las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica y su estrategia de control queda justificada.

La información presentada avala el método de disolución propuesto como control de calidad.

Fabricación

El proceso de fabricación se describe suficientemente. Los controles en proceso son adecuados considerando la naturaleza del medicamento y el método de fabricación. El tamaño del lote industrial queda definido.

El expediente incluye el esquema de validación del proceso de fabricación a la escala de producción propuesta.

Excipientes

Los excipientes utilizados son conocidos y de la calidad apropiada.

El excipiente lactosa monohidrato es de origen animal. Se presentan certificados que avalan el cumplimiento de la Nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiformes animales a través de los medicamentos humanos y veterinarios (EMEA/410/01).

Especificación del medicamento, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones del medicamento se consideran apropiadas para controlar su calidad. La descripción y validación de los métodos analíticos es adecuada. Se remiten resultados de análisis de lotes que confirman que el medicamento cumple con las especificaciones propuestas.

Sistema envase/cierre

El medicamento se envasa en blíster de PVC/PVDC-Aluminio opaco. La elección del envase se justifica de acuerdo a la naturaleza del medicamento. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

Estabilidad

Los estudios de estabilidad se realizan de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es el propuesto para la comercialización. El período de validez y las condiciones de almacenamiento están justificados.

Período de validez: 2 años

Condiciones de almacenamiento: Conservar por debajo de 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

3. Datos no Clínicos

3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de la melatonina son conocidas. Como melatonina es una sustancia activa ampliamente utilizada y conocida, el solicitante no ha conducido estudios adicionales. En su lugar, ha presentado una descripción general de la parte no clínica basada en una revisión adecuada de la bibliografía publicada.

3.2. Evaluación del riesgo medioambiental (ERA)

Dado que Melatonina Cinfa 2 mg comprimidos de liberación prolongada EFG es un producto genérico, no provocará un aumento de la exposición al medio ambiente. Por lo tanto, no se consideran necesarios estudios de ERA adicionales.

4. Datos Clínicos

4.1. Introducción

Por tratarse de un medicamento genérico se demuestra la equivalencia terapéutica mediante estudios de bioequivalencia. No son necesarios estudios clínicos adicionales.

Al ser una formulación de liberación modificada y según la guía europea "Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms" (EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1), al no existir acumulación, el solicitante realizó en total 4 estudios de bioequivalencia con la dosis de 2 mg, 2 en ayunas y 2 con alimentos. Los dos primeros estudios recogen AUC parciales de 0-12 horas. Se repitieron tomando áreas parciales alrededor de las 3 horas clínicamente más relevantes.

4.2. Exención

No es necesaria puesto que solo se solicita una dosis

4.3. Estudios Clínicos

Estudio C1B00416: replicado dosis única en ayunas.

Estudio C1B00417: replicado dosis única con alimentos.

Estudio C1B03106: replicado dosis única en ayunas.

Estudio C1B03107: replicado dosis única con alimentos.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

Estudio C1B00416: replicado dosis única en ayunas.

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research Limited. Property No 2A, Block A, Sector 63, Gautambudh Nagar, Noida - 201301, Uttar Pradesh, India.

Centro analítico: Cliantha Research Limited. Opposite Pushparaj Towers, Near Judges Bungalows, Bodakdev, Ahmedabad-380054, Gujarat, India

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

4.3.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, replicado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y cuatro periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Melatonina 2 mg comprimidos de liberación prolongada (Recipharm Parets SLU, España). Número de lote:0002A. Tamaño del lote: 700.000. Caducidad: 1/21. Contenido: 1.2%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Circadin 2 mg comprimidos de liberación prolongada (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL, España). Número de lote: 1033566. Caducidad: 11/22. Contenido: 1.2%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 44 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados: 44 sujetos en el periodo 1, 40 sujetos en el periodo 2, 40 sujetos en el periodo 3 y 41 sujetos en el periodo 4. 41 sujetos completaron el estudio y 42 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.3.1.6. Periodo de lavado

7 días.

4.3.1.7. Semivida

3.5-4 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de melatonina en plasma se ha empleado LC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

4.3.1.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.3.1.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de C_{max} y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para C_{max} y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico y farmacocinético de la **melatonina corregida por el valor basal** se muestran en las siguientes tablas:

Parameter	90% Confidence interval	Intra subject CV (%) T vs R	Power	Acceptance range
C_{max}	85.67%;100.96%	32.322%	0.9159	78.36%-127.61%
AUC0-12	93.59%;108.49%	28.934%	0.9990	80.00%-125.00%
AUC12-t	123.59%;155.57%	46.404%	0.0009	Not Applicable
AUCt	97.24%;111.72%	27.118%	0.9962	80.00%-125.00%
AUCi	97.43%;111.87%	27.002%	0.9960	80.00%-125.00%

Los intervalos de confianza al 90% de C_{max} se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo.

Los intervalos de confianza al 90% de AUC no se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, **no demuestran bioequivalencia** (AUC0-12 se encuentra dentro del rango, pero AUC12-t se encuentra fuera de rango).

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

Estudio C1B00417: replicado dosis única con alimentos.

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research Limited. Property No 2A, Block A, Sector 63, Gautambudh Nagar, Noida - 201301, Uttar Pradesh, India.

Centro analítico: Cliantha Research Limited. Opposite Pushparaj Towers, Near Judges Bungalows, Bodakdev, Ahmedabad-380054, Gujarat, India

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

4.3.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, replicado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y cuatro periodos, de dosis única con comida con 240 mL de agua.

4.3.2.3. Formulación del test

Melatonina 2 mg comprimidos de liberación prolongada (Recipharm Parets SLU, España). Número de lote:0002A. Tamaño del lote: 700.000. Caducidad: 1/21. Contenido: 1.2%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Circadin 2 mg comprimidos de liberación prolongada (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL, España). Número de lote: 1033566. Caducidad: 11/22. Contenido: 1.2%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 44 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados: 44 sujetos en el periodo 1, 43 sujetos en el periodo 2, 42 sujetos en el periodo 3 y 43 sujetos en el periodo 4. 44 sujetos completaron el estudio y 44 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.3.2.6. Periodo de lavado

7 días.

4.3.2.7. Semivida

3.5-4 h.

4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de melatonina en plasma se ha empleado LC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

4.3.2.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.3.2.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de C_{max} y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para C_{max} y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico y farmacocinético de la melatonina corregida por el valor basal se muestran en las siguientes tablas:

Table 11.4.1.4 Summary of Statistical Analysis of Baseline Corrected Data of Melatonin Data

PARAMETER	REFERENCE LEAST SQUARE MEAN	TEST LEAST SQUARE MEAN	REFERENCE GEOMETRIC MEAN	TEST GEOMETRIC MEAN	(TEST/REFERENCE) RATIO	90% CONFIDENCE INTERVAL
C_{max}	6.964	6.916	1057.851	1008.734	95.36%	(88.63%;102.59%)
AUC0-12	8.155	8.135	3480.628	3410.643	97.99%	(92.11%;104.25%)
AUC12-t	5.323	5.719	205.036	304.697	148.61%	(135.33%;163.19%)
AUCt	8.221	8.237	3718.285	3776.841	101.57%	(95.94%;107.54%)
AUCi	8.272	8.298	3912.282	4014.506	102.61%	(97.04%;108.50%)

Los intervalos de confianza al 90% de C_{max} se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo.

Los intervalos de confianza al 90% de AUC no se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, **no demuestran bioequivalencia** (AUC0-12 se encuentra dentro del rango, pero AUC12-t se encuentra fuera de rango).

4.3.3. Código del Estudio de Bioequivalencia

Estudio C1B03106: replicado dosis única en ayunas.

4.3.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research Limited. Property No 2A, Block A, Sector 63, Gautambudh Nagar, Noida - 201301, Uttar Pradesh, India

Centro analítico: Cliantha Corporate TP 86, FP 28/1, Off S.P. Ring Road, Sarkhej, Ahmedabad-382210, Gujarat, India

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

4.3.3.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, replicado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y cuatro periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

4.3.3.3. Formulación del test

Melatonina 2 mg comprimidos de liberación prolongada (Recipharm Parets SLU, España). Número de lote: 0004A. Tamaño del lote: 700.000. Caducidad: 10/23. Contenido: 1.2%.

4.3.3.4. Formulación de referencia

Circadin 2 mg comprimidos de liberación prolongada (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL, España). Número de lote: 3019345. Caducidad: 6/25. Contenido: 1.2%.

4.3.3.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 44 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados: 44 sujetos en el periodo 1, 39 sujetos en el periodo 2, 43 sujetos en el periodo 3 y 41 sujetos en el periodo 4. 43 sujetos completaron el estudio y 43 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.3.3.6. Periodo de lavado

Entre Periodo 1 y 2: 11 días
Entre Periodo 2 y 3: 8 días
Entre Periodo 3 y 4: 10 días

4.3.3.7. Semivida

3.5-4 h.

4.3.3.8. Método analítico

Para la determinación de melatonina en plasma se ha empleado LC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

4.3.3.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.3.3.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de C_{max} y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para C_{max} y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico y farmacocinético de la **melatonina corregida** por el valor basal se muestran en las siguientes tablas:

Table 16. Bioequivalence evaluation of Baseline Corrected Data of Melatonin in C1B03106.

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio Test/Ref (%)	Confidence Intervals	Intra-Subject CV%
AUC(0-3) (pg/mL)*(hr)	90.04	(81.94%; 98.94%)	37.603
AUC(3-t) (pg/mL)*(hr)	111.94	(103.47%; 121.11%)	31.082
AUCt (pg/mL)*(hr)	100.47	(92.60%; 109.01%)	32.286
AUCi (pg/mL)*(hr)	102.70	(94.82%; 111.23%)	31.545
Cmax (pg/mL)	89.15	(80.74%; 98.44%)	39.678

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C_{max} se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en t_{max}.

El coeficiente de variación intra-sujeto (CV%) podría haber justificado la ampliación de los límites del intervalo de confianza al 90% para la C_{max} y AUC parciales; sin embargo, no fue necesario aplicarlo, ya que los valores observados se encuentran dentro del rango aceptable del 80-125%

4.3.4. Código del Estudio de Bioequivalencia

Estudio C1B03107: replicado dosis única con alimentos.

4.3.4.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research Limited. Property No 2A, Block A, Sector 63, Gautambudh Nagar, Noida - 201301, Uttar Pradesh, India

Centro analítico: Cliantha Corporate TP 86, FP 28/1, Off S.P. Ring Road, Sarkhej, Ahmedabad-382210, Gujarat, India

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

4.3.4.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, replicado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y cuatro periodos, de dosis única con comida con 240 mL de agua.

4.3.4.3. Formulación del test

Melatonina 2 mg comprimidos de liberación prolongada (Recipharm Parets SLU, España). Número de lote:0004A. Tamaño del lote: 700.000. Caducidad: 10/23. Contenido: 1.2%.

4.3.4.4. Formulación de referencia

Circadin 2 mg comprimidos de liberación prolongada (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL, España).
Número de lote: 3019345. Caducidad: 6/25. Contenido: 1.2%.

4.3.4.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 44 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados:
44 sujetos en el periodo 1, 36 sujetos en el periodo 2, 42 sujetos en el periodo 3 y 42 sujetos en el periodo 4.
42 sujetos completaron el estudio y 41 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.3.4.6. Periodo de lavado

Entre Periodo 1 y 2: 13 días
Entre Periodo 2 y 3: 14 días
Entre Periodo 3 y 4: 14 días

4.3.4.7. Semivida

3.5-4 h.

4.3.4.8. Método analítico

Para la determinación de melatonina en plasma se ha empleado LC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

4.3.4.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de C_{max} y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para C_{max} y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico y farmacocinético de la melatonina corregida por el valor basal se muestran en las siguientes tablas:

Table 19. Bioequivalence evaluation of Baseline Corrected Data of Melatonin in C1B03107.

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio Test/Ref (%)	Confidence Intervals	Intra-Subject CV%
AUC(0-3.67) (pg/mL)*(hr)	89.77	(81.63%; 98.71%)	37.041
AUC(3.67-t) (pg/mL)*(hr)	102.66	(93.76%; 112.42%)	35.286
AUC _t (pg/mL)*(hr)	95.19	(88.13%; 102.81%)	29.685
AUC _i (pg/mL)*(hr)	95.06	(88.53%; 102.07%)	27.341
C _{max} (pg/mL)	92.95	(84.79%; 101.90%)	35.750

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C_{max} se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en t_{max}.

El coeficiente de variación intra-sujeto (CV%) podría haber justificado la ampliación de los límites del intervalo de confianza al 90% para la C_{max} y AUC parciales; sin embargo, no fue necesario aplicarlo, ya que los valores observados se encuentran dentro del rango aceptable del 80-125%

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo melatonina están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución de los estudios de bioequivalencia C1B03106 y C1B03107 se consideran adecuados y los resultados demuestran que la formulación en evaluación es bioequivalente al producto de referencia.

4.5. Ficha técnica, prospecto y etiquetado

La ficha técnica, el prospecto y los materiales de acondicionamiento son adecuados y consistentes con la información del producto de referencia.

5. Valoración del beneficio/riesgo y recomendación de autorización

La calidad, eficacia y seguridad del medicamento Melatonina Cinfa 2mg comprimidos de liberación prolongada, están suficientemente demostradas. El medicamento Melatonina Cinfa 2mg comprimidos de liberación prolongada ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.