

Dormidina[®]

Melatonina

Composición:
 Cada comprimido de desintegración oral de Dormidina[®] 3 contiene:
 Melatonina 3 mg; Excipientes c.s.

Cada comprimido de desintegración oral de Dormidina[®] 5 contiene:
 Melatonina 5 mg; Excipientes c.s.

Cada comprimido de desintegración oral de Dormidina[®] 10 contiene:
 Melatonina 10 mg; Excipientes c.s.

Mecanismo de Acción: La melatonina es una hormona natural producida por la glándula pineal que está estructuralmente relacionada con la serotonina. Fisiológicamente, la secreción de melatonina aumenta poco después de que empieza a oscurecer, llega a su pico entre las 2 y las 4 a.m., y disminuye durante la segunda parte de la noche. La melatonina se asocia al control de los ritmos circadianos y a la incorporación al ciclo de luz-oscuridad. También se asocia a un efecto hipnótico y a una mayor preparación al sueño. La melatonina administrada antes o después del pico nocturno en la secreción de la melatonina, puede, respectivamente, avanzar o retrasar el ritmo circadiano de secreción de melatonina. Mecanismo de acción: Se cree que la actividad de la melatonina en los receptores MT₁, MT₂ y MT₃ contribuye con sus propiedades de promoción del sueño, ya que estos receptores (principalmente MT₁ y MT₂) participan en la regulación de los ritmos circadianos y la regulación del sueño.

Eficacia clínica y seguridad: Los síntomas típicos del desfase horario son trastornos del sueño, así como cansancio y fatiga durante el día, aunque también podrían producirse problemas cognitivos leves, irritabilidad y trastornos gastrointestinales. El desfase horario empeora según la cantidad de husos horarios que se atraviesen y, normalmente, es peor en viajes en dirección este, ya que a la gente se le hace más difícil adelantar su ritmo circadiano (reloj del cuerpo) que atrasarlo, algo que sucede en viajes en dirección oeste. Las reacciones adversas comunicadas en estudios sobre el desfase horario con dosis de melatonina de entre 0,5 y 8 mg fueron típicamente leves y a menudo difíciles de distinguir de los síntomas del desfase horario.

Población pediátrica: No se ha determinado la seguridad y eficacia de la melatonina en niños y adolescentes de 0 a 18 años.

Farmacocinética: Absorción: En adultos, la absorción de melatonina ingerida por vía oral es completa. La biodisponibilidad es de alrededor del 15%. Existe un efecto de primer paso importante con un metabolismo de primer paso de alrededor del 80-90%. El T_{max} normalmente ocurre aproximadamente 50 minutos (rango normal de entre 15 y 90 minutos) después de la administración. Los datos sobre el efecto de la ingesta de comida a la hora, o alrededor de la hora de la toma de la melatonina, son limitados. Parece que la comida tiene un efecto insignificante sobre el T_{max} para la melatonina de liberación inmediata, pero que aumenta considerablemente la variabilidad en la C_{max}. No se prevé que la última afecte a la eficacia ni a la seguridad de la melatonina. No obstante, se recomienda no consumir alimentos azucarados o con cafeína o 2 horas después de haber tomado melatonina. La melatonina atraviesa fácilmente la placenta. El nivel en sangre del cordón umbilical de bebés a término completo se correlaciona con el de la madre, y apenas es un poco más bajo (-15 - 35%) tras la ingesta de una dosis de 3 mg.

-Distribución: La fijación de proteína plasmática in vitro de la melatonina es de aproximadamente el 60%. La melatonina se fija principalmente a la albúmina, aunque también se fija a la alfa₁-glicoproteína ácida; la fijación a otras proteínas plasmáticas es limitada. La melatonina se distribuye rápidamente desde el plasma hasta la mayoría de los tejidos y órganos y, atraviesa fácilmente la barrera entre el cerebro y la sangre.

-Biotransformación: La melatonina se metaboliza principalmente en el hígado. Datos experimentales sugieren que la CYP1A1 y la CYP1A2 del sistema de enzimas del citocromo P450 son las principales responsables del metabolismo de la melatonina con CYP2C19 de menor importancia. El principal metabolito es la 6-sulfato-melatonina inactiva. El metabolismo es muy rápido, el nivel de metabolito aumenta en pocos minutos.

-Eliminación: Los metabolitos se excretan a través de los riñones, el 40% en forma de 6-sulfato-melatonina. La vida media (t_{1/2}) de eliminación es de aproximadamente 85 minutos. Existen grandes diferencias en la farmacocinética de la melatonina entre individuos.

-Ineficiencia: La cinética de la melatonina por vía oral es lineal en un rango de 0,1-8 mg.

-Sexo: Los estudios limitados sugieren que la C_{max} y el AUC tras la ingesta de melatonina de liberación inmediata podría ser más alta (potencialmente casi el doble) en mujeres, en comparación con los hombres, pero también que la diferencia entre sexos es menor que la variación entre integrantes del mismo sexo, particularmente mujeres en las que la C_{max} parece multiplicarse varias veces. La vida media del plasma no parece ser significativamente distinta en hombres y mujeres.

Poblaciones especiales

-Pacientes de edad avanzada: El metabolismo de la melatonina disminuye con la edad. La concentración de plasma con melatonina endógena nocturna es inferior en las personas mayores, en comparación con adultos jóvenes. Datos limitados del T_{max}, C_{max} del plasma / suero, vida media de la eliminación (T_{1/2}) y AUC tras la ingesta de melatonina de liberación inmediata no indican diferencias significativas entre adultos más jóvenes y personas mayores en general, aunque el rango de valores (variabilidad interindividual) de cada parámetro (particularmente T_{max} y AUC) suele ser superior en las personas mayores.

-Insuficiencia renal: Los datos publicados indican que no hay acumulación de melatonina tras la dosificación repetida en pacientes en hemodiálisis estable. Como la melatonina se excreta principalmente en forma de metabolitos en la orina, se prevé que los niveles de suero / plasma de los metabolitos de melatonina aumenten en pacientes con insuficiencia renal más avanzada.

-Insuficiencia hepática: Datos limitados indican que la concentración de melatonina endógena su ser superior durante la noche, pero el metabolismo de la melatonina exógena, probablemente debido a un aclaramiento reducido de la melatonina; el suero T_{1/2} en pacientes con cirrosis era el doble que el de controles en estudio. Como el hígado es el principal órgano para el metabolismo de la melatonina, se prevé que la insuficiencia hepática resulte en una mayor exposición a la melatonina exógena.

Datos preclínicos sobre seguridad: Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para sus seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico.

Únicamente se observaron reacciones a exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. Tras la administración intraperitoneal de una sola dosis alta de melatonina a ratones preñadas, la longitud y el peso corporal del feto tendieron a ser menores, posiblemente debido a la toxicidad materna. El retraso en la maduración sexual en crías macho y hembra de ratas, así como en ardillas de tierra, ocurrió tras la exposición a la melatonina durante la preñez y en el postparto.

Estos datos indican que la melatonina exógena atraviesa la placenta y se segrega en la leche, y que eso puede tener una influencia sobre la ontogenia y la activación del eje hipotalámico-hipofiso-gonadal.

Como las ratas y ardillas de tierra se reproducen por temporadas, las implicaciones de estos hallazgos para los humanos son inciertas.

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

Posología: La dosis estándar es de un comprimido diario de 3 mg a la hora local de acostarse al llegar al lugar de destino durante un máximo de 4 días. Si la dosis estándar de 3 mg no alivia sus síntomas adecuadamente, puede tomar un comprimido de 5 mg, en lugar del comprimido de 3 mg, a la hora local de acostarse. No debe tomar el comprimido de 5 mg además del comprimido de 3 mg, sino que puede tomar la dosis más alta en los días siguientes. La máxima dosis diaria es de 10 mg, una vez al día. Debe tomar la dosis que alivie sus síntomas adecuadamente durante el período más corto. Debido a la posibilidad de que la melatonina no surta efecto u cause un efecto adverso en la re sincronización tras el desfase horario por tomarla a la hora o incorrecta, la melatonina no se debe tomar antes de las 20:00 ni después de las 04:00 en el lugar de destino.

Posología en poblaciones especiales

-Pacientes de edad avanzada: Como la farmacocinética de la melatonina exógena (de liberación inmediata) es comparable en adultos jóvenes y personas mayores en general, no se proporciona ninguna recomendación de dosificación para personas mayores.

-Insuficiencia renal: Solo se dispone de datos limitados en lo que respecta al uso de la melatonina en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal deben tener cuidado al usar melatonina. La melatonina no se recomienda para pacientes con insuficiencia renal crónica.

-Insuficiencia hepática: No se dispone de datos en lo que respecta al uso de la melatonina en pacientes con insuficiencia hepática. Datos limitados indican que el aclaramiento plasmático de la melatonina disminuye significativamente en pacientes con cirrosis. La melatonina no se recomienda para pacientes con insuficiencia hepática.

-Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la melatonina en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Modo de Uso: Vía oral. Este producto se debe administrar por vía oral. Se debe retirar el comprimido de envasado y colocarlo inmediatamente sobre la lengua. El comprimido se disolverá rápidamente en la boca y se deglutirá luego, sin necesidad de tomar agua para tragarlo.

No se prevé que la ingesta de comida a la hora o cerca de la hora de la toma de melatonina afecte la eficacia o seguridad de la melatonina. No obstante, se recomienda no consumir alimentos aproximadamente 2 horas antes o 2 horas después de haber tomado melatonina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la fórmula. Embarazo. Lactancia.

Reacciones Adversas: Resumen del perfil de seguridad: Somnolencia/adormecimiento, dolor de cabeza y mareos/desorientación son los efectos adversos que se han comunicado con más frecuencia al tomar melatonina por poco tiempo para tratar el desfase horario. Somnolencia, dolor de cabeza, mareos y náuseas son los efectos adversos más frecuentes en los estudios clínicos en pacientes sanos que han tomado dosis clínicas típicas de melatonina en periodos de varios días hasta de varias semanas.

Lista tabulada de reacciones adversas: Se ha informado de las siguientes reacciones adversas a la melatonina en ensayos clínicos o en informes de casos espontáneos. En cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden de gravedad decreciente.

Clasificación por órganos y sistemas	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raros (≥1/10.000 a <1/1.000)	Desconocidos: (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		herpes zóster	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		leucopenia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			reacción de hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipertriglicéridemia, hipocalcemia, hiponatremia	hiperglicemia
Trastornos psiquiátricos	irritabilidad, nerviosismo, agitación, insomnio, sueños raros, pesadillas, ansiedad	cambios de humor, agresividad, agitación, llanto, síntomas de estrés, desorientación, desaparición muy temprana, aumento de la libido, estado depresivo, depresión	
Trastornos del sistema nervioso	migraña, dolor de cabeza, letargo, hiperactividad psicómotora, mareos, somnolencia	sincope, problemas de memoria, falta de atención, estado somnoliento, síndrome de las piernas inquietas, sueño de mala calidad, paréresia	
Trastornos oculares		acididad reducida, visión borrosa, lacrimación aumentada	
Trastornos del oído y del laberinto		vértigo posicional, vértigo	
Trastornos cardiovasculares		angina de pecho, palpitaciones	
Trastornos vasculares	hipertensión	sofochos	
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, dispepsia, úlceras bucales, boca seca, náuseas	enfermedad de reflujo gastroesofágico, trastorno gastrointestinal, llagas en la mucosa bucal, aftas en la lengua, malestar estomacal, vómitos, ruidos intestinales anómalos, flatulencia, hipersalivación, hálitos, malestar abdominal, trastorno gástrico, gastritis	
Trastornos hepatobiliares	hiperbilirrubinemia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	dermatitis, sudoración nocturna, prurito, sarpullido, prurito generalizado, piel seca	eczema, eritema, dermatitis en las manos, psoriasis, sarpullido generalizado, sarpullido prurítico, trastorno de las uñas	angioedema, inflamación en la boca, glositis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor en las extremidades	artritis, espasmos musculares, dolor en el cuello, calambres nocturnos	
Trastornos renales y urinarios	glicosuria, proteinuria	poliuria, hematuria, nocturia	
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 en el pecho	fatiga, dolor, sed	
Exploraciones complementarias	resultado anómalo en la prueba de función hepática, aumento de peso	aumento de las enzimas hepáticas de los estudios de laboratorio, resultados de laboratorio anómalos	

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Ante la sospecha de aparición de Reacciones Adversas tras la administración del medicamento es obligatoria la notificación a través de la página web del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social: <https://www.mspsb.gov.py> Click en: "Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos". Esto agiliza la detección de nueva información sobre la seguridad del medicamento. Para más informaciones: farmaco Vigilancia.dnvs@mspsb.gov.py

Precauciones y Advertencias: -Somnolencia: La melatonina puede ocasionar somnolencia. Por lo tanto, el producto se debe usar con cuidado si es probable que los efectos de la somnolencia constituyan un riesgo de seguridad.

-Enfermedades autoinmunes: No existen datos clínicos sobre el uso de la melatonina en individuos con enfermedades autoinmunes. Por lo tanto, no se recomienda el uso de melatonina en pacientes con enfermedades autoinmunes.

-Insuficiencia hepática y renal: Solo se dispone de datos limitados acerca de la seguridad y eficacia del uso de la melatonina en pacientes con insuficiencia hepática o renal. La melatonina no se recomienda para pacientes con insuficiencia hepática o insuficiencia renal crónica.

-Afecciones cardiovasculares: Existen datos limitados acerca de la posibilidad de que la melatonina produzca efectos adversos sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca en poblaciones con afecciones cardiovasculares que toman medicamentos antihipertensivos concurrentes. No está claro que estos efectos adversos se puedan atribuir a la melatonina en sí o a interacciones de la melatonina con otros fármacos. No se recomienda el uso de la melatonina en pacientes con afecciones cardiovasculares y medicación antihipertensiva concurrente.

-Uso concomitante de anticoagulantes: Se debe tener cuidado al tomar melatonina junto con fármacos anticoagulantes, incluida la warfarina y los nuevos anticoagulantes de acción directa, ya que la melatonina podría aumentar el efecto de estos fármacos, algo que incrementaría el riesgo de sangrado.

-Control glucémico: Datos limitados sugieren que tomar melatonina cerca de la hora de la ingesta de comidas ricas en carbohidratos podría alterar el control de la glucosa en sangre durante varias horas. La melatonina se debe tomar al menos 2 horas antes y 2 horas después de una comida.

Lo ideal es que las personas diabéticas o con una alteración significativa en la tolerancia a la glucosa tomen la melatonina al menos 3 horas después de una comida. Se debe evitar el uso incesante a largo plazo de la melatonina por sus efectos sobre el metabolismo de la glucosa y por un mayor riesgo de diabetes tipo 2.

Advertencia sobre excitantes: Este producto contiene manitol, que en grandes cantidades puede producir un efecto laxante leve. Este producto contiene sodio en pequeña cantidad, por lo que puede considerarse exento de sodio.

Uso durante embarazo y lactancia: -Embarazo: No hay datos clínicos disponibles sobre embarazos expuestos a la melatonina. Los estudios con animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, al desarrollo embrionario fetal, al parto o al desarrollo posnatal. La melatonina exógena atraviesa fácilmente la placenta humana. En vista de la ausencia de datos clínicos, no se recomienda el uso en mujeres embarazadas y con intención de quedarse embarazadas.

-Lactancia: Se detectó melatonina endógena en la leche materna humana, lo que quiere decir que es probable que la melatonina exógena se segregue a la leche materna humana. Existen datos en modelos con animales, incluidos roedores, ovejas, vacas y primates que indican la transferencia materna de melatonina al feto a través de la placenta o la leche. Por lo tanto, no se debe tomar melatonina durante el embarazo y la lactancia.

-Fertilidad: No existen datos acerca de los posibles efectos adversos del uso a corto plazo de la melatonina sobre la fertilidad humana.

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 ocasionar somnolencia y alterar el estado de alerta (vigilancia) durante horas; por lo tanto, el producto se debe usar con cuidado si es probable que los efectos de la somnolencia constituyan un riesgo de seguridad.

Restricciones de Uso: Este producto se debe administrar con restricción en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática y renal, afecciones cardiovasculares, diabetes.

Interacciones: Los estudios sobre la interacción se han realizado únicamente con adultos.

Uso concomitante no recomendado:

-Los pacientes que tomen fluvoxamina deben tener cuidado, ya que aumenta los niveles de melatonina (área bajo la curva (AUC) 17 veces más alta y suero C_{max} 12 veces más alto) al inhibir su metabolismo a través de las isoenzimas hepáticas CYP1A2 y CYP2C19 del citocromo P450 (CYP). Se debe evitar la combinación.

No se debe ingerir alcohol con la melatonina, ya que reduce su efectividad sobre el sueño. El alcohol puede alterar el sueño y tiene el potencial de empeorar ciertos síntomas del desfase horario (p. ej., dolor de cabeza, fatiga matinal, problemas de concentración).

Uso concomitante con cuidado:

-Los pacientes que tomen 5- u 8-metoxiprololeno (5 y 8 MOP) deben tener cuidado, ya que aumenta los niveles de melatonina al inhibir su metabolismo.

-Los pacientes que tomen cimelidina deben tener cuidado ya que, al inhibir su metabolismo a través de la CYP1A2, este agente aumenta los niveles de melatonina en el plasma.

-Los pacientes que tomen estrógenos (p. ej., anticonceptivos o terapia hormonal sustitutiva), deben tener cuidado, ya que aumentan los niveles de melatonina al inhibir su metabolismo a través de la CYP1A1 y la CYP1A2.

-Los pacientes que tomen nifedipina deben tener cuidado, ya que el uso concurrente de la melatonina y la nifedipina pueden aumentar la presión arterial.

Uso concomitante que conduce a precauciones y ajustes en la dosificación:

Los efectos de otras medicinas y los factores extrínsecos sobre la melatonina:

-Los inhibidores de la CYP1A2, como las quinolonas, pueden dar lugar a una mayor exposición de la melatonina.

-Los inductores de la CYP1A2, como la carbamazepina y la rifampicina pueden reducir las concentraciones de la melatonina en el plasma.

-Fumar cigarrillos puede reducir los niveles de melatonina debido a la inducción de la CYP1A2.

-Al inhibir el metabolismo de melatonina por parte de la enzima catalizadora CYP1A2, la cafeína aumenta la concentración tanto de la melatonina endógena como de la melatonina administrada por vía oral.

-Existe una gran cantidad de datos en la información disponible sobre el efecto de los agonistas/antagonistas adrenérgicos, los agonistas/antagonistas opíacos, los medicamentos antidepresivos, los inhibidores de la prostaglandina, las benzodiazepinas, el triptófano y el alcohol, en la secreción de melatonina endógena. No se ha estudiado si estos principios activos interfieren o no con la dinámica o los efectos cinéticos de la melatonina o viceversa.

-Los alimentos pueden afectar a la concentración de melatonina en el plasma (particularmente en la C_{max}).

Efectos de la melatonina sobre otras medicinas:

-El metabolismo de la melatonina está principalmente mediado por las enzimas CYP1A. Por lo tanto, es posible que existan interacciones entre la melatonina y otros principios activos como consecuencia de su efecto sobre las enzimas CYP1A.

-La melatonina puede incrementar las propiedades sedativas de las benzodiazepinas y de los hipnóticos sin benzodiazepinas, como zaleplón, zolpidem y zopiclona. En un ensayo clínico se obtuvo una evidencia clara de la interacción farmacodinámica entre la melatonina y el zolpidem una hora después de la dosificación conjunta. La administración concomitante resultó en el aumento de problemas de atención, de memoria y de coordinación en comparación con la administración del zolpidem solo.

-La melatonina se ha administrado conjuntamente en estudios con tioridazina e imipramina, que son principios activos que afectan al sistema nervioso central. No se encontraron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas en cada caso. No obstante, la administración conjunta de la melatonina resultó en una mayor sensación de tranquilidad y en la dificultad de realizar tareas en comparación con la toma de imipramina sola, así como en una mayor sensación de "cabeza atortada" en comparación con la tioridazina sola.

-El uso concomitante de melatonina y warfarina puede provocar una mayor anticoagulación, se debe revisar el INR al usarlas juntas. La melatonina también puede aumentar el efecto de los anticoagulantes de acción directa (p. ej., dabigatran, rivaroxaban, apixabán, edoxabán).

Sobresos: Se ha comunicado la administración de dosis diarias de hasta 300 mg de melatonina sin ocasionar reacciones adversas importantes.

Si ocurre una sobresos, se prevé somnolencia. Se prevé el aclaramiento del principio activo durante las 12 horas posteriores a la ingesta. Se recomienda el tratamiento de conformidad con las prácticas de emergencia locales y contactar al Servicio de Información Toxicológica.

En caso de sobresos recurrir al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay - Tel.: (595-21) 220 418.

Presentación:

Cajas conteniendo 30 comprimidos de desintegración oral.

Almacenar a temperatura ambiente (inferior a 30°C).

Mantener fuera del alcance de los niños.



Elaborado por Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A.

Alto Galeffé N° 151 y Calle 1 - San Lorenzo, Paraguay.

Industria Paraguaya - Tel.: (595-21) 521 390 (R.A.)

laboratorio@eticos.com.py - www.eticos.com.py

D.T.: Q.F. Rosario Paredes - Reg. N° 4584

Autorizado en Paraguay por la DINA/ISA.

318201-000

