



Comisión de Evaluación de Medicamentos

MELATONINA

Insomnio primario en mayores de 55 años

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Melatonina

Indicación clínica: Circadin® está indicado, en monoterapia, para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario caracterizado por un sueño de mala calidad en pacientes mayores de 55 años.

Autores: Ana Isabel Martínez Domingo.

Revisores: Marta Rovira, Santos Navarro

Noviembre 2008

2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Melatonina

Nombre comercial: Circadin®

Laboratorio: Lundbeck, España

Grupo terapéutico: Denominación: Otros hipnóticos y sedantes. Código ATC: N05CH01

Vía de administración: oral

Tipo de dispensación: Fecha Autorización del Medicamento por la AEMPS 13/12/2007, pendiente la autorización de la comercialización.

Vía de registro: centralizado (EMEA)

3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

3.1 Mecanismo de acción

Se cree que la actividad de la melatonina en los receptores MT1, MT2 y MT3 contribuye a sus propiedades estimulantes del sueño, ya que dichos receptores (sobre todos los MT1 y MT2) intervienen en la regulación del ritmo circadiano y del sueño.

La administración de melatonina podría mejorar la calidad del sueño, especialmente en pacientes de más de 55 años con insomnio primario ya que con la edad existe una disminución de su producción endógena.

3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS/EMA: Circadin está indicado, en monoterapia, para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario caracterizado por un sueño de mala calidad en pacientes > de 55 años.

3.3 Posología, forma de preparación y administración

Vía oral. La dosis recomendada es de un comprimido de 2 mg una vez al día, 1 ó 2 horas antes de acostarse, y después de haber ingerido algún alimento. Se continuará con esta pauta de dosificación durante tres semanas. Los comprimidos deben tragarse enteros por ser de liberación sostenida

3.4 Farmacocinética

La absorción de la melatonina ingerida es completa en los adultos y puede disminuir hasta en un 50% en los ancianos. La biodisponibilidad es del 15% aproximadamente ya que existe un efecto de primer paso significativo.

Las isoenzimas CYP1A1, CYP1A2 y posiblemente CYP2C19 del sistema del citocromo P450 participan en el metabolismo de la melatonina. El metabolito principal es la 6-sulfatoxi-melatonina (6-S-MT), que es inactivo. El lugar de biotransformación es el hígado. La excreción del metabolito es completa en las 12 horas siguientes a la ingestión.

La eliminación tiene lugar por excreción renal de los metabolitos, el 89% en forma de conjugados sulfatados y glucurónidos de la 6-hidroximelatonina y el 2% en forma de melatonina (fármaco inalterado).

3.5 Interacciones

Benzodiazepinas y z-hipnóticos (zaleplón, zolpidem y zopiclona). La administración concomitante de zolpidem y melatonina causó una mayor alteración de la memoria, y coordinación que zolpidem solo.

4.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

El insomnio primario se define como la dificultad para iniciar o mantener el sueño, o la falta de un sueño reparador (sueño aparentemente adecuado en cantidad, que deja al sujeto con la sensación de no haber descansado suficiente) durante tres veces en una semana durante al menos un mes, con suficiente intensidad como para provocar repercusiones (cansancio nocturno, irritabilidad, falta de concentración, pérdida de memoria, etc.) descartando cualquier afección física o mental. Los criterios diagnósticos según la Asociación Americana de los Trastornos del Sueño incluyen: una latencia del sueño superior a 30 minutos, despertares nocturnos superior a dos horas, tiempo de vigilia nocturna superior a una hora y tiempo de sueño total inferior a 6 horas.

En los ensayos clínicos en los que se ha evaluado la eficacia de melatonina en el tratamiento del insomnio primario la valoración de la eficacia se ha centrado en la calidad del sueño y la vigilancia matutina (*daytime functioning*). Los cuestionarios más utilizados son el *Leeds Sleep*

Evaluation Questionnaire (LSEQ), utiliza una escala visual analógica (VAS) de 100 mm e incluye 10 preguntas relacionadas con: inicio del sueño (GTS, *Getting to Sleep* preguntas 1-3) la calidad del sueño (QOS, *Quality of Sleep* preguntas 4-5), despertares (AFS, *Awaking from sleep* preguntas 6-7) y la vigilancia matutina (BFW, *Behaviour following wakening* preguntas 9-10), **percibidos por el paciente**.

En los ensayos se definió como relevancia clínica una variación de 10 mm o superior para dos o más de los subgrupos de preguntas del cuestionario LSEQ relacionados con la calidad del sueño (LSEQ-QOS) y con vigilancia matutina (LSEQ-BFW).

Existen otros métodos para hacer una valoración global del sueño entre los que destaca la polisomnografía o la actigrafía, que ofrecerían información más objetiva y sensible, pero no se utilizaron en estos ensayos.

4.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Los estudios pivotaes para la autorización de melatonina en el tratamiento a corto plazo del insomnio primario en adultos mayores de 54 años fueron principalmente el estudio Neurim VII y el Neurim IX. **Entre los estudios realizados previo a la autorización, no se incluye ninguno frente a comparador activo**, pero el laboratorio farmacéutico realizó un ensayo clínico, Neurim VIIIa, en que se comparó zolpidem 10 mg frente a placebo que permiten realizar comparaciones indirectas.

Los estudios pivotaes son ensayos aleatorizados, doble ciego, en que se comparó melatonina 2 mg diarios frente a placebo durante 3 semanas. Se evaluó el aumento en calidad del sueño y la vigilancia matutina (LSEQ-QOS y LSEQ-BFW) en base al porcentaje de pacientes que presentaron una variación en los dos parámetros igual o mayor de 10mm del inicio al final de tratamiento. La valoración por el paciente se realizó las 3 últimas noches antes de comenzar el tratamiento y al finalizarlo.

Los ensayos no incluyeron pacientes con trastornos del sueño relacionados con ritmo circadiano, apnea, otras disomnias, insomnio secundario, o con depresión, demencia y ansiedad, pacientes con enfermedad neurológica o psiquiátrica, pacientes en tratamiento con benzodiazepinas o psicofármacos.

En el diseño de ambos estudios se incluyó un periodo de *run-in* de 2 semanas que excluyó también a los pacientes con respuesta a placebo, aquellos con mal cumplimiento y los que recibían tratamiento con otros hipnóticos.

La revisión realizada a fecha de octubre de 2008 en Medline con los términos "melatonin" and "primary insomnia" limitando la búsqueda a "Randomized Controlled Trials" identificó únicamente tres ensayos clínicos. Los dos primeros estudios son los pivotaes, el tercer estudio incluyó únicamente a 10 pacientes con insomnio primario pero sin concretar el grupo de edad para el que está aprobado, por lo que no se ha incluido en la revisión.

4.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Referencia: Lemoine P. Nir T. Laudon M. Zisapel N. *Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects.* [Journal Article. Multicenter Study. Randomized Controlled Trial. Research Support, Non-U.S. Gov't] *Journal of Sleep Research.* 16(4):372-80, 2007 Dec.

EC aleatorizado, doble-ciego, y controlado frente a placebo.

Pacientes: 170 pacientes ambulatorios.

Objetivo: Se evalúa la eficacia y seguridad de melatonina en el aumento en la calidad del sueño y estado de la mañana siguiente en pacientes mayores de 54 años con insomnio primario, comparado con placebo.

Tratamientos: 2 semanas de placebo (periodo *run-in*), y posteriormente aleatorización: melatonina liberación prolongada 2 mg/ día 1 o 2 horas antes de acostarse o placebo durante 3 semanas.

Duración del estudio: 2 semanas de placebo (ciego simple, periodo *run-in*), 3 semanas tratamiento (doble ciego, melatonina o placebo) 2 semanas de placebo (ciego simple, periodo *run-out*).

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 54 años, con diagnóstico de insomnio primario que cumplen los criterios DSM-IV. Buena adherencia al tratamiento, uso correcto del diario y cuestionario LSEQ.

Criterios exclusión: pacientes con trastornos del sueño relacionados con ritmo circadiano, apnea, otras disomnias, insomnio secundario, o con depresión (Raskin), demencia (Mini Mental State) y ansiedad (Covi), pacientes con enfermedad neurológica o psiquiátrica, pacientes en tratamiento con benzodiazepinas o psicofármacos.

Variable principal: Diferencia del estado basal del valor de la variable LSEQ-QOS que se obtiene de las preguntas 4 y 5 del cuestionario. Vigilancia matutina LSEQ-BFW

Variables secundarias: Resto de parámetros obtenidos en el LSEQ y parámetros del diario del paciente QON y QOD

	PLA (N=88)	MELAT (N=82)	Dif. tto	IC	P
Variables principales					
<i>Tasa de respuesta Aumento simultáneo de >10mm en QOS y BFW</i>	27%	47%	20%	NNT=5	0.01
Variables secundarias					
<i>Tasa de respuesta Aumento >1 de la variable de diario QON</i>	39.1%	54.8%	15.7%	NNT=6	0.029
<i>Diferencia del estado basal en Calidad de sueño (LSEQ-QOS)</i>	-16.5(17.8)	-22.5(20.7)	-6.0(3.0)	(-11.9,-0.1)	0.047
<i>Diferencia del estado basal en la vigilancia matutina (LSEQ-BFW)</i>	-6.8(16.1)	-15.7(20.2)	-8.9(2.8)	(-14.5,-3.3)	0.002
<i>Diferencia en variable de diario QON</i>	0.46	0.89			0.003

Referencia: Wade AG, Ford I, Crawford G, McMahon AD, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. [Journal Article. Randomized Controlled Trial. Research Support, Non-U.S. Gov't] *Current Medical Research & Opinion*. 23(10):2597-605, 2007 Oct.

EC aleatorizado, doble-ciego y controlado frente a placebo.

Pacientes: 334 pacientes ambulatorios

Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de melatonina 2 mg liberación prolongada en el aumento de la calidad del sueño en pacientes entre 55-80 años con insomnio.

Tratamientos: melatonina 2 mg, 1 comprimido de liberación sostenida después de la cena, 1-2 horas antes de acostarse o placebo.

Duración del estudio: 2 semanas de placebo (periodo *run-in*), y posteriormente aleatorización: melatonina liberación prolongada 2 mg/ día 1 o 2 horas antes de acostarse o placebo durante 3 semanas.

Criterios de inclusión: visita 1: edad \pm 55 años, que cumplen los criterios de insomnio primario (DSM-IV) y que acuden a la consulta por este motivo, con diagnóstico confirmado de insomnio primario (el paciente rellena antes de la 1ª visita un cuestionario de histórico del sueño). Después de las 2 primeras semanas de periodo *run-in* con placebo los pacientes deben: establecer la patología de base, tener una buena adherencia (entre 70%-130%), utilizar correctamente el diario y el cuestionario LSEQ, dar negativo al análisis de benzodiacepinas y otros hipnóticos.

Criterios exclusión: enfermedad psiquiátrica o neurológica severa, consumo de alcohol, consumo excesivo de café o té, HIV positivo o hepatitis viral crónica activa, abuso de drogas o alcohol, enfermedad cardíaca severa.

Variable principal: tasa de respuesta que se define como un aumento de 10mm o más en 2 de las 4 variables combinadas del cuestionario LSEQ: LSEQ-QOS y LSEQ-BFW.

Variable secundaria: Resto de parámetros obtenidos en el LSEQ, puntuación global en PSQI y parámetros de calidad del sueño de la noche y del día que se obtienen del diario del paciente QON y QOD, puntuación de CGI, calidad de vida en WHO-5 well being index

Variable principal	PLA (N=165)	MELAT (N=169)	OR (95% CI)	P
Pacientes que logran aumento de ≥ 10 mm en la escala LSEQ-QOS y LSEQ-BFW.	25 (15%)	44 (26%)	1.97 (1.14,3.41)	P=0.014 NNT= 9
Variable secundaria			DIF 95% CI	P
Calidad de sueño	LSEQ-QOS		-4.0(-7.2,-0.8)	0.014
	PSQ1 Component1		-0.2(-0.3,-0.0)	0.036
Latencia de sueño	LSEQ-GTS		-3.3(-5.8,-0.7)	0.013
	PSQ1 Question 2		-8.8(-16.07,-1.0)	0.028
Vigilancia matutina	LSEQ-BFW		-3.0(-5.9,-0.2)	0.038
	WHO-5		0.8(0.1,1.5)	0.034
Otros	Diario (QON)		0.2(-0.0,-0.3)	0.054
	PSQ1 global		-0.6(-1.3,0.1)	0.081

Ensayos clínicos que permiten comparación indirecta frente a otros hipnóticos

Entre los estudios realizados previo a la autorización, no se incluye ninguna con comparador activo, pero el laboratorio farmacéutico promotor de melatonina, realizó un ensayo clínico, Neurim VIIIa, en que se comparó zolpidem 10 mg frente a placebo para realizar comparaciones indirectas.

El Neurim VIIIa tiene un diseño común al de los ensayos pivotaes en cuanto a criterios de inclusión y exclusión, y el periodo *run-in*. La variable principal de estudio fue la valoración de parámetros de calidad del sueño que se obtuvieron del diario del paciente QON. A pesar de que difiere de las empleadas en los ensayos previos, los pacientes incluidos fueron de

características similares y coincidieron en muchas de las variables secundarias empleadas para la valoración de la calidad del sueño.

Referencia Neurim VIIIa, ref EMEA		
EC aleatorizado, doble-ciego y controlado frente a placebo. Pacientes: 179 pacientes ambulatorios Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de zolpidem 10 mg en la calidad del sueño en pacientes entre 55-80 años con insomnio. Tratamientos: zolpidem 10 mg, 1 comprimido antes de acostarse frente a placebo. Duración del estudio: 2 semanas de placebo (periodo <i>run-in</i>), luego aleatorización: zolpidem 10 mg antes de acostarse frente a placebo durante 3 semanas. Criterios de inclusión: visita 1: edad \pm 55 años, que cumplen los criterios de insomnio primario (DSM-IV) y que acuden a la consulta por este motivo, con diagnóstico confirmado de insomnio primario (el paciente rellena antes de la 1ª visita un cuestionario de histórico del sueño). Después de las 2 primeras semanas de periodo <i>run-in</i> con placebo los pacientes deben: establecer la patología de base, tener una buena adherencia (entre 70%-130%), utilizar correctamente el diario y el cuestionario LSEQ, dar negativo al análisis de benzodiazepinas y otros hipnóticos. Criterios exclusión: enfermedad psiquiátrica o neurológica severa, consumo de alcohol, consumo excesivo de café o té, HIV positivo o hepatitis viral crónica activa, abuso de drogas o alcohol, enfermedad cardíaca severa. Variable principal: Parámetros de calidad del sueño de la noche y del día que se obtienen del diario del paciente QON Variable secundaria: Tasa de respuesta definida como un aumento de 10mm o más en 2 de las 4 variables combinadas del cuestionario LSEQ: LSEQ-QOS y LSEQ-BFW. Resto de parámetros obtenidos en el LSEQ, puntuación global en PSQI y QOD, puntuación de CGI, calidad de vida en WHO-5 well being index		
Comparación indirecta de Melatonina (Neurin IX) y Zolpidem (Neurin VIIIa)		
Variables analizadas	ZOLPIDEM (N=57) Neurin VIIIa	MELATONINA (N=168) Neurin IX
Calidad del sueño (Diario QON)*	0.5 (0.17 a -0.83) vs placebo <i>p</i> = 0.003	0.2 (0.0 a -0.3) vs placebo <i>p</i> =0.054
Diferencia del estado basal en Calidad de sueño (LSEQ-QOS)**	-13.01 (-21.03 a -4.99) vs placebo <i>p</i> =0.0017	-4.0 (-7.2 a -0.8) vs placebo <i>p</i> =0.014
Latencia del sueño (minutos)	-17.3 vs placebo	-8.8 vs placebo

* Variable Principal en el estudio Neurim VIIIa: ** Variable principal en el estudio Neurim IX.

4.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

La eficacia de la melatonina para la indicación del tratamiento del insomnio primario y en el grupo de población de pacientes mayores de 55 años se ha establecido en 2 ensayos clínicos similares, aleatorizados de 3 semanas de tratamiento, doble ciego y controlados con placebo.

El primer estudio incluye 170 pacientes ambulatorios y compara melatonina 2 mg liberación prolongada con placebo durante 3 semanas de tratamiento. Al final de ese periodo se observó una mejora en la valoración del paciente en la escala LSEQ-QOS y LSEQ-BFW. El porcentaje de pacientes con respuesta al tratamiento fue de un 47% para melatonina y 27% para placebo. En el análisis de subgrupos se vio una mayor eficacia en aquellos pacientes con peor calidad del sueño (QON < 2.3).

En el segundo estudio de diseño similar al anterior, 334 pacientes recibieron melatonina 2 mg liberación prolongada o placebo durante 3 semanas. En este segundo ensayo, el porcentaje de pacientes con respuesta al tratamiento fue de un 26% para melatonina y 15% para placebo.

A pesar de que los resultados alcanzaron significación estadística, la magnitud del efecto fue pequeño, con tasas de respuesta bajas en general y una diferencia mínima con respecto a placebo del 11% (NNT=9 en tres semanas).

La duración de los estudios es muy corta teniendo en cuenta que los trastornos del sueño de este tipo pueden tener una duración muy superior.

Los criterios de exclusión estrictos y la inclusión de un periodo previo de *run-in* previo a la aleatorización que excluyó a los respondedores a placebo, incumplidores y pacientes en tratamiento previo con otros hipnóticos, limita en gran medida la validez externa de los resultados obtenidos, ya que los ensayos se llevaron a cabo en una población muy seleccionada.

Melatonina en realidad no es un hipnótico, sino un 'cronorregulador'. Por tanto, los datos sobre tiempo de latencia del sueño no resultan demasiado relevantes, ya que informan muy poco sobre la supuesta verdadera ventaja de este fármaco, que se referiría más a la incidencia de despertares precoces, los fenómenos de rebote y la calidad del sueño, en vez de al nº de minutos que tarda alguien en dormirse.

Entre las variables principales no se incluyó la valoración directa del tiempo de latencia del sueño, el número de despertares nocturnos, el tiempo de vigilia nocturna o el sueño total. En ambos estudios se utilizan como instrumentos de medida únicamente variables subjetivas, (cuestionarios, diario del paciente y entrevista clínica); aunque es cierto que la polisomnografía tiene inconvenientes porque no permiten la valoración del sueño en el entorno habitual del paciente; las variables subjetivas son más susceptibles de ser influidas por el efecto de seguimiento que puede tener un estudio clínico. El uso de actígrafos (además de los cuestionarios y diarios) podría haber mejorado la valoración al darnos datos más objetivos.

A pesar de que los ensayos clínicos con melatonina han mostrado un beneficio en cuanto a la calidad del sueño y la vigilancia matutina, estas mejoras son de escasa relevancia clínica y se limitarían a un grupo de pacientes muy seleccionado.

La comparación realizada en los ensayos es frente a placebo lo cual no se ajusta a la práctica clínica diaria, ya que el tratamiento del insomnio se realiza con benzodiazepinas o hipnóticos no benzodiazepínicos. En la **comparación indirecta frente a tratamiento activo**, zolpidem ofreció un mayor beneficio global:

- Zolpidem demostró una mejora significativa en LSEQ-QOS frente a placebo de -13.01 (IC 95, -21.03 a -1.99) mientras las diferencias obtenidas por melatonina frente a placebo, a pesar de alcanzar la significación estadística, fueron menores (-4.0, IC 95, -7.2 a 0.8).
- La reducción del tiempo de latencia frente a placebo fue de 17,3 minutos para zolpidem y únicamente de 8,8 minutos con melatonina.
- En la valoración de la vigilancia matutina, zolpidem no demostró superioridad a placebo en ninguna de las valoraciones realizadas – BFW, AFS, o de calidad de vida en WHO-5 well being index-, mientras melatonina demostró una mejora significativa (pero de

escasa relevancia clínica) en una de las valoraciones realizadas (BFW), sin obtener resultados similares para el resto de variables.

4.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Referencia: *The Efficacy and Safety of Exogenous Melatonin for Primary Sleep Disorders A Meta-Analysis* Nina Buscemi, PhD, ' Ben Vandermeer. MSc. ' Nicola Hooton, BSc, ' Rena Pandya, MPH, ' Usa Tjosvold, MUS/ Lisa Härtung, MScJ Gien Baker, PhD. DSc, ^ Terry P. Kiassen, MD, MScJ Sunita Vohra, MD, MSc^

Revisión sistemática. En inglés publicados y no publicados, 13 bases de datos MEDLINE, PreMEDLINE, EMBASE, PubMed, CAB Health, CINAHL, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Science Citation Index, Biological Abstracts International Pharmaceutical Abstracts, NI.M Gateway, OCLC Papers First and Proceedings First, TOXLINE, hasta 2004

Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de melatonina en el tratamiento de insomnio primario
Criterios de inclusión/exclusión: Se incluyeron 14 estudios aleatorizados controlados para evaluar la eficacia y 10 estudios controlados para evaluar la seguridad La población de estudio incluía personas con trastorno de sueño primario de cualquier edad, sexo, raza, estatus económico, con problemas de sueño para aquel apartado en que se estudia el efecto de la melatonina en pacientes con problemas. Para este apartado se incluyeron solo ensayos de lengua inglesa aleatorizados controlados validando su calidad con la escala de Jaddad. La calidad general de las pruebas relativas a la seguridad y eficacia de la melatonina en el tratamiento de los trastornos del sueño se evaluó utilizando el marco desarrollado por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford..

Variable principal: disminución de la latencia del sueño (SOL).

Variables secundarias: eficacia del sueño (cantidad de tiempo dormido del tiempo total acostado en %), calidad del sueño, y despertares nocturnos.

Variable principal	Total pacientes Melat. vs pla	Subgrupo de pacientes Insomnio Melat. vs pla	Subgrupo de pacientes DSPS Melat. vs pla
<i>Disminución de la latencia del sueño en minutos (SOL)</i>	-11.7 (-18.2 a -5.2)	- 7.2 (- 12.0. - 2.4)	-38.8 (-50.3 a -27.3)
Variable secundaria	Total pacientes Melat. vs pla	Subgrupo de pacientes 19 a 65 años Melat. vs pla	Subgrupo de pacientes Mayores de 65 años Melat. vs pla
<i>Eficacia del sueño</i>	2.5% (-0.2 a 5.2)	0.0 (-1.6 a 1.5)	5.3 (0.7 a 9.8)
<i>Calidad del sueño percibida</i>	0.5 (-0.1 a 1.1)	NC	NC
<i>Tiempo despierto iniciado el sueño</i>	-8.2 (-28.2 a 11.9)	NC	NC
<i>Tiempo total de sueño</i>	9.6 (-4.7 a 23.9)	NC	NC

NC: No consta

Este es el único metanálisis de estudios aleatorizados controlados de melatonina para trastornos de sueño primarios. Aunque la calidad de los estudios es elevada presentan una gran heterogeneidad tanto en dosis, formulación, calidad del producto, edad, comorbilidad, criterios inclusión exclusión de los participantes.

Los autores exponen que una disminución de la latencia del sueño de 12 minutos no apoya el uso de melatonina en este tipo de trastornos, aunque para un subgrupo de pacientes con Síndrome de Retraso en la Fase de Sueño (DSPS) se obtiene una respuesta clínica importante de 39 min. Este dato solo está apoyado por 2 estudios con menos de 30 participantes.

El hecho de obtener mejores resultados para ese subgrupo de pacientes sugiere a los autores que el efecto de melatonina se realiza por una puesta a punto de los marcadores circadianos endógenos más que por una acción directa sobre estructuras del sueño cerebrales.

Referencia: Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, Hooton N, Tjosvold, L, Hartling L, Baker G, Vohra S, Klassen T. *Melatonin for Treatment of Sleep Disorders. Summary, Evidence Report/Technology Assessment No. 108. (Prepared by the University of Alberta Evidence-based Practice Center, under Contract No. 290-02-0023.) AHRQ Publication No. 05-E002-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. November 2004.*

Revisión sistemática sobre eficacia, seguridad de melatonina en problemas del sueño, se revisó también el papel farmacológico de la melatonina exógena y la fisiología de la melatonina endógena.

Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de melatonina en el tratamiento de enfermedades del sueño, se revisó también el papel farmacológico de la melatonina exógena y la fisiología de la melatonina endógena.

Criterios de inclusión/exclusión: La población de estudio incluía personas de cualquier edad, sexo, raza, estatus económico, con problemas de sueño para aquel apartado en que se estudia el efecto de la melatonina en pacientes con problemas. Para este apartado se incluyeron solo ensayos de lengua inglesa aleatorizado controlados validando su calidad con la escala de Jadad. La calidad general de las pruebas relativas a la seguridad y eficacia de la melatonina en el tratamiento de los trastornos del sueño se evaluó utilizando el marco desarrollado por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford.

Variable principal: disminución de la latencia del sueño (SOL)

Variable principal	Disminución de la latencia del sueño en minutos (SOL) (95%IC)
<i>Insomnio primario(primary sleep disorder)</i>	-10.7 (-17.6 a -3.7)
<i>Sind.fase retardada</i>	-38.8 (-50.3 a -27.3)
<i>insomnia</i>	-4.3 (-8.4 a -0.1)
<i>< 18 años</i>	-17.0(-33.5 a -0.5)
<i>18-65 años</i>	-11.2(-27.7 a 5.4)
<i>>65 años</i>	-7.8 (-17.4 a 1.7)

IC= Intervalo de Confianza.

En esta revisión se muestra como melatonina disminuye la latencia del sueño en 4.3 minutos en aquellos pacientes con insomnio y para el subgrupo de pacientes con insomnio primario la disminución es de 10.7 min, en ambos casos la magnitud del efecto fue de escasa relevancia clínica. Únicamente para el subgrupo de pacientes con síndrome de la fase retardada se obtuvieron resultado clínicamente significativos con una disminución en la latencia de 38.8 min. Además en el análisis con *model fixed effects*, no mostró ningún efecto de melatonina en la latencia del sueño en pacientes con insomnio primario.

Además la magnitud del efecto va disminuyendo a medida que aumenta la edad de los pacientes: -17.0 para < 18 años, -11.2 entre 18-65 años, -7.8 para > 65 años.

4.4 Evaluación de fuentes secundarias

Dado que aún no está comercializado en España no se han obtenido informes de centros evaluadores autonómicos. Únicamente se ha encontrado un artículo en el boletín terapéutico andaluz en el que se comenta que solo existen evidencias para el tratamiento a corto plazo del síndrome de retraso de la fase del sueño.

5.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

5.1 Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Se han observado pocas reacciones adversas en varios estudios no ha habido diferencia entre el grupo de pacientes tratado con melatonina y el tratado con placebo. Entre las notificadas con mayor frecuencia fueron cefalea, mareo, náuseas, somnolencia

No se han observado ningún caso de insomnio de rebote ni síndrome de retirada. En el estudio de Neurim VII, que incluyó específicamente la valoración del insomnio de rebote, en el grupo que realizó tratamiento con melatonina se observó una disminución del efecto con el cese del tratamiento, pero se mantuvieron por encima de los valores basales. Comparado con el grupo placebo los valores de QON fueron similares o superiores. Otro de los aspectos que se valoraron fueron los síntomas de retirada en base al cuestionario para benzodiazepinas de Tyrer, sin que se observaran síntomas nuevos en el periodo run-out comparado con el periodo de tratamiento, ni para el grupo placebo ni melatonina.

Los datos que se conocen sobre la seguridad del medicamento se obtienen de tratamientos de corta duración no se conoce por tanto la seguridad a largo plazo de este medicamento.

5.2 Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos

Referencia: Lemoine P. Nir T. Laudon M. Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. [Journal Article. Multicenter Study. Randomized Controlled Trial. Research Support, Non-U.S. Gov't] Journal of Sleep Research. 16(4):372-80, 2007 Dec.

Efectos adversos más frecuentes	PLA (N=88)	MELAT (N=82)
diarrea	1	1
Infeccion urinaria	2	0
Crisis de ansiedad	1	0
Total ea	9	9

Referencia: Wade AG. Ford I. Crawford G. McMahon AD. Nir T. Laudon M. Zisapel N. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. [Journal Article. Randomized Controlled Trial. Research Support, Non-U.S. Gov't] Current Medical Research & Opinion. 23(10):2597-605, 2007 Oct. Estudio pivotal (Neurim-IX).

Efectos adversos más frecuentes	PLA (N=169)	MELAT (N=165)
Se recogieron los efectos adversos (EA). De todos los pacientes durante el estudio hasta 30 días después del tratamiento.		
Pacientes con algún EA	37(21%)	43(24%)
Total de EA	49	50
Nasofaringitis	4	5
Cefalea o migraña	11	4
Distrés emocional	0	1

En cuanto a los efectos adversos reportados en el ensayo Neurim VIIIa un 18,4% de los pacientes que recibieron zolpidem presentaron algún EA frente a un 14,7% de los que recibieron placebo. Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea, vómitos y dislipemia.

En cuanto la valoración de los aspectos de seguridad, parece importante la información recogida en una revisión Cochrane que evaluó la efectividad de la melatonina en otra de sus indicaciones (desadaptación horaria, *jet lag*). Este estudio recogía informes de efectos adversos a partir de fuentes que no son ensayos clínicos (artículos publicados y registros de casos no publicados del *WHO Uppsala Monitoring Centre*). Los informes sobre eventos adversos posiblemente relacionados con el uso de melatonina sugerían dos grupos de

pacientes en que debería usarse con precaución: aquellos con epilepsia y los que recibían tratamiento con warfarina u otro anticoagulante oral, por la potenciación de su efecto.

5.3 Precauciones de empleo en casos especiales

Se ha desaconsejado su uso en pacientes con epilepsia, anticoagulantes y pacientes tratados con estrógenos (hormonas anticonceptivas o de sustitución). En pacientes con enfermedades autoinmunes se debe tener precaución por una posible acción estimuladora del sistema inmune. Debido a que los receptores melatonérgicos están ampliamente distribuidos por distintos órganos del cuerpo, el uso a largo plazo de melatonina podría tener repercusiones desconocidas sobre la función reproductora, sobre el sistema cerebrovascular.

Interacciones

Benzodiazepinas y z-hipnóticos (zaleplón, zolpidem y zopiclona). La administración concomitante de zolpidem y melatonina causó una mayor alteración de la memoria, y coordinación que zolpidem solo.

Medicamentos que actúan sobre el SNC como tioridazina e imipramina. La administración conjunta aumentó la sensación de tranquilidad y la confusión mental.

Inhibidores (Fluvoxamina, quinolonas) e inductores (carbameceptina, rifampicina) de CYP1A2; pueden alterar la concentración de melatonina.

Inhibidores de CYP2D (cimetidina) que aumenta la concentración plasmática de melatonina por inhibir su metabolismo.

Hormonas anticonceptivas o de sustitución aumentan la concentración de melatonina.

Existe una posible interacción con antagonistas de la vitamina K como la warfarina.

Insuficiencia renal y hepática

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal ni la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de la melatonina por tanto la administración de melatonina en estos pacientes debe hacerse con precaución. Los datos publicados muestran un notable aumento de la concentración de melatonina endógena en las horas diurnas debido al menor aclaramiento en los pacientes con insuficiencia hepática. Por tanto, no se recomienda Circadin en pacientes con insuficiencia hepática.

Ancianos

Aunque se sabe que el metabolismo de la melatonina disminuye con la edad no hay recomendaciones específicas para este grupo de población.

Uso en niños

Debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia el uso de Circadin no está recomendado en niños ni adolescentes menores de 18 años.

6.- ÁREA ECONÓMICA

6.1 Coste tratamiento / DDD y coste del tratamiento completo.

Dado que este medicamento aún no está comercializado en España y las condiciones de financiación aún se desconocen, a la espera de su comercialización en nuestro país, se ha tomado como referencia el precio de otros países comunitarios 10.77 £/21 días de tratamiento.

Coste de tratamiento/día y coste de tratamiento (21 días)			
	Melatonina 2 mg *	Zolpidem 10 mg	Lorazepam 1 mg
Coste (€) / 21 días	13.43	2.06	1.37
Coste incremental		11.37	12.06
<small>*Datos de coste tratamiento/21 días obtenidos de http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/News/494717/494734/494738/?query=melatonin+price&rank=5 (a día 18/11/2008: 1 £ = 1.24 €)</small>			

6.2 Impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria

Consumo del grupo N05BA y población diana

Los ansiolíticos e hipnóticos son un grupo de medicamentos de consumo creciente, en España. En nuestra comunidad en el año 2007 el consumo en DHD, *Dosis por Habitante Día* fue de 47.70 (DDD por 1000 habitantes) y un gasto de 1.940.285 €.

En el periodo de enero a junio de 2008, en nuestra comunidad existen aproximadamente 86.000 pacientes con alguna prescripción de fármacos de este grupo terapéutico, aunque no es posible identificar cuantos de estos pacientes recibieron la prescripción para el tratamiento del insomnio.

Por otra parte este fármaco está dirigido a un sector muy amplio de la población, según las proyecciones del *Instituto Nacional de Estadística* para el año 2009 puede haber en Baleares una población mayor de 55 años de: 257.035 habitantes. Teniendo en cuenta la alta prevalencia de esta patología (entre un 25 a un 60 % según los estudios) la población diana en Baleares estaría entre 64.258 a 154.221 personas.

7.- ÁREA DE CONCLUSIONES

7.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta. Lugar en terapéutica.

Los estudios disponibles hasta el momento que han evaluado el uso de melatonina en el tratamiento del insomnio primario en mayores de 55 años incluyen únicamente ensayos frente a placebo, y una comparación indirecta frente a zolpidem.

Todos ellos incluyeron en su diseño un periodo *run-in* de 2 semanas que excluyó a los pacientes con respuesta a placebo, aquellos con mal cumplimiento y los que recibían

tratamiento con otros hipnóticos. A pesar de esto se observó una **amplia respuesta a placebo**, hecho que apunta a que muchos de estos pacientes no requerirían tratamiento farmacológico y las **medidas higiénicas** deberían ser la primera elección en el abordaje terapéutico.

En cuanto a **eficacia**, los ensayos clínicos con melatonina han mostrado mejoras de escasa relevancia clínica en cuanto a la calidad del sueño (evaluación subjetiva del paciente) comparado con placebo, y se limitaría a un grupo de pacientes muy seleccionado. En los estudios la magnitud del efecto fue pequeño, con tasas de respuesta bajas en general y una diferencia con placebo del 11% (*Numero Necesario a Tratar*, NNT=9 en tres semanas). Los datos más favorables serían los obtenidos en los pacientes con síndrome de la fase retardada en que se obtuvieron resultados clínicamente relevantes frente a placebo con una disminución en la latencia del sueño de 38.8 min.

En la **comparación indirecta frente a zolpidem**, éste ha demostrado mayor beneficio que melatonina frente a placebo en la valoración de la calidad del sueño y en la reducción del tiempo de latencia, aunque melatonina ha demostrado cierto beneficio en el vigilancia matutina.

En los ensayos clínicos, de corta duración, melatonina fue bien tolerada por los pacientes. No obstante se desconoce su seguridad a largo plazo. La valoración de los aspectos de **seguridad** que podrían suponer *a priori* una ventaja frente a otros hipnóticos, como insomnio de rebote o síndrome de retirada, no mostraron diferencias significativas frente a placebo, pero no hay estudios que permitan realizar comparaciones directa o indirecta frente a otros hipnóticos.

En cuanto a **adecuación** melatonina no presenta ventajas frente a otros hipnóticos comercializados, puesto que la mayoría de ellos pueden administrarse en dosis única diaria 1 o 2 horas antes de acostarse.

En cuanto al **coste**, a la espera de su comercialización en nuestro país y tomando de referencia el de otros países comunitarios, cabe esperar que supondrá un coste incremental importante respecto a otros hipnóticos (zolpidem) con que se ha comparado de manera indirecta obteniendo peores resultados de eficacia.

Con los estudios disponibles actualmente podemos concluir que la melatonina no supone ningún avance terapéutico.

La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: no supone ningún avance terapéutico

8.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Circadin®. Ficha técnica del medicamento. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/circadin/H-695-PI-es.pdf>
2. Informe EPAR de la EMEA; Circadin. Scientific Discusión. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/circadin/H-695-en6.pdf>
3. Lemoine P. Nir T. Laudon M. Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *Journal of Sleep Research* 2007; 16:372-80.
4. Wade AG. Ford I. Crawford G. McMahon AD. Nir T et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Current Medical Research & Opinion* 2007; 23:2597-605.
5. Almeida Montes LG, Ontiveros Uribe MP, Cortes Sotres, J Heinze Martin G. Treatment of primary insomnia with melatonin: A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28(3):191-196.
6. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, Vohra S, Klassen TP, Baker G. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ* 2006;332(7538):385-93.
7. Melatonin in paediatric sleep disorders. London new drugs group. September 2008. Disponible en: <http://www.nelm.nhs.uk/en/Original-search/?parent=13642&query=melatonin>
8. Prolonged-release melatonin (Circadin®) for short-term treatment of primary insomnia in adults aged 55 years and above. September 2008. Disponible en: <http://www.nelm.nhs.uk/en/Original-search/?parent=13642&query=melatonin>
9. Baskett JJ, Broad JB, Wood PC, Duncan JR, Pledger MJ, English J, Arendt J. Does melatonin improve sleep in older people? A randomised crossover trial. *Age Ageing*. 2003.32(2):164-70.
10. Utilización de melatonina en el tratamiento de los trastornos del sueño. *Boletín terapéutico andaluz* 2007;4(23)
11. Altun A., Ugur-Altun B. Melatonin: therapeutic and clinical utilization *Int J Clin Pract*, May 2007,61,5,835-845
12. Hardeland R, Poeggeler B. Melatonergic drugs in clinical practice. *Arzneim-Forsch Drug Research* 2008;58: 1-10
13. Gállego Pérez-Larraya J.B. Toledo E. Urrestarazu J. Clasificación de los trastornos del sueño. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2007; 30 (Supl. 1): 19-36.
14. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonina para la prevención y tratamiento de la desadaptación horaria ("jet lag") (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).