FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Voquily 1 mg/ml solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 1 ml de solución contiene 1 mg de melatonina.

Excipientes con efecto conocido:
Sorbitol: 140 mg por dosis de 1 ml.
Propilenglicol: 150 mg por dosis de 1 ml.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.
Solución transparente, entre incolora y amarillenta, con olor característico a fresa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado para insomnio de inicio del sueño en niños y adolescentes de 6 a 17 años con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) cuando las medidas de higiene del sueño han resultado inadecuadas.

4.2. Posología y forma de administración

Posología:

Insomnio de inicio del sueño en niños y adolescentes de 6 a 17 años con TDAH:

La dosis inicial recomendada es de 1-2 mg (1-2 ml), entre 30 y 60 minutos antes de acostarse. La dosis puede ajustarse de forma individual hasta un máximo de 5 mg al día, independientemente de la edad del niño. Debe tomarse la dosis efectiva más baja durante el periodo más corto posible.

Se dispone de datos limitados para un máximo de 3 años de tratamiento. Después de al menos 3 meses de tratamiento, el médico debe evaluar el efecto del tratamiento y sopesar la posibilidad de interrumpirlo si no se observa ningún efecto clínicamente relevante. Debe realizarse un seguimiento regular del paciente (al menos cada 6 meses) para comprobar que este medicamento sigue siendo el tratamiento más adecuado. Durante el tratamiento en curso, especialmente si el efecto del tratamiento es incierto, debe intentarse regularmente la interrupción del tratamiento, al menos una vez al año.

Si se ha producido insomnio durante el tratamiento con la medicación para el TDAH, debe sopesarse un ajuste de la dosis o un cambio de la medicación para el TDAH.

Niños menores de 6 años con TDAH
No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños de 0 a 6 años.

Otra población

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Insuficiencia renal
La experiencia sobre el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal es limitada. Se debe tener precaución cuando se administre melatonina a pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática
No se dispone de experiencia sobre el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática. Los escasos datos disponibles indican que la depuración plasmática de la melatonina se reduce significativamente en pacientes con cirrosis hepática. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Intolerancia a la glucosa
La toma de melatonina con comidas ricas en carbohidratos puede afectar al control de la glucemia durante varias horas (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada
Los niveles de exposición a la melatonina tras su administración oral en adultos jóvenes y moderadamente mayores son comparables. No está claro si las personas de edad avanzada son especialmente sensibles a la melatonina exógena. Por lo tanto, se debe tener precaución en el tratamiento de este grupo de edad y se recomienda establecer una pauta individual (ver sección 5.2).

Forma de administración

Voquily es solo para uso por vía oral.

Voquily debe tomarse con un vaso de agua.

Los alimentos pueden potenciar el aumento de la concentración plasmática de la melatonina. Se recomienda administrar Voquily con el estómago vacío y no consumir alimentos 1 h antes y 1 h después de la toma de este medicamento (ver sección 5.2).

Con el medicamento se suministra una jeringa oral graduada de 10 ml con graduaciones intermedias de 0,5 ml y un adaptador «a presión» para el frasco (PIBA, por sus siglas en inglés).

1. Abrir el frasco e introducir el PIBA al usarlo por primera vez.
2. Introducir la jeringa en el PIBA y extraer el volumen necesario del frasco invertido.
3. Sacar la jeringa llena del frasco en posición vertical
4. Descargar el contenido de la jeringa en la boca.
5. Enjuagar la jeringa y volver a tapar el frasco (el PIBA permanece colocado).

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

En el tratamiento del insomnio en niños y adolescentes, la melatonina solo debe administrarse después de descartarse otras causas tratables del insomnio mediante un estudio adecuado llevado a cabo por un especialista y cuando las medidas no farmacológicas hayan resultado inadecuadas.

La melatonina puede causar somnolencia. Voquily 1 mg/ml solución oral debe utilizarse con precaución si los efectos de la somnolencia pueden asociarse a un riesgo para la seguridad del paciente (ver sección 4.7).

Epilepsia
Se ha notificado que la melatonina aumenta y disminuye la frecuencia de las convulsiones en pacientes que las padecen (p. ej., pacientes epilépticos). Se debe tener precaución cuando se recete a pacientes con

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

epilepsia y/o con varios defectos neurológicos y/o con medicamentos concomitantes que puedan aumentar la frecuencia de las convulsiones.

Enfermedades inmunológicas
Algunos informes de casos han descrito la exacerbación de una enfermedad autoinmunitaria en pacientes que toman melatonina. No hay datos sobre el uso de este medicamento en pacientes con enfermedades autoinmunitarias. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con enfermedades autoinmunitarias.

Intolerancia a la glucosa
Los escasos datos disponibles sugieren que tomar melatonina cerca de la ingesta de comidas ricas en carbohidratos puede afectar al control de la glucemia durante varias horas. Este medicamento debe tomarse al menos 2 horas antes y al menos 2 horas después de una comida; idealmente al menos 3 horas después de la comida por parte de personas con una intolerancia significativa a la glucosa o con diabetes.

Insuficiencia renal/hepática
Solo se dispone de datos escasos sobre la seguridad y eficacia de la melatonina en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.

Voquily contiene sorbitol y propilenglicol:
Este medicamento contiene 140 mg de sorbitol en cada ml. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar/recibir este medicamento. Debe tenerse en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos administrados concomitantemente que contienen sorbitol (o fructosa) y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta.

El contenido de sorbitol en los medicamentos por vía oral puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos por vía oral que se administren de forma concomitante.

Este medicamento contiene 150 mg de propilenglicol en cada ml.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

La melatonina se metaboliza principalmente por las enzimas del citocromo hepático P450 CYP1A, principalmente el CYP1A2. Por lo tanto, es posible que se produzcan interacciones entre la melatonina y otros principios activos como consecuencia de su efecto sobre las enzimas CYP1A.

Inhibidores de CYP1A2

- Se recomienda proceder con precaución en el caso de pacientes tratados con fluvoxamina, ya que este fármaco aumenta los niveles de melatonina (área bajo la curva [AUC] 17 veces mayor y $C_{máx}$ sérica 12 veces mayor) al inhibir su metabolismo por medio de CYP1A2 y CYP2C19. Esta combinación debe evitarse.
- Se recomienda proceder con precaución en pacientes que toman 5- u 8-metoxipsoraleno (5 u 8-MOP), ya que este fármaco aumenta los niveles de melatonina al inhibir su metabolismo.
- Se recomienda proceder con precaución en pacientes que toman cimetidina, ya que este fármaco aumenta los niveles de melatonina en plasma al inhibir su metabolismo por medio de CYP1A2.
- Se debe tener precaución en el caso de pacientes que reciben terapia con estrógenos (p. ej., en forma de anticonceptivos o tratamiento hormonal sustitutivo), ya que los estrógenos aumentan el nivel de melatonina al inhibir su metabolismo, principalmente a través de la inhibición de CYP1A2.
- Los inhibidores de CYP1A2 (como las quinolonas) pueden aumentar los niveles sistémicos de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

melatonina.

- La cafeína, al igual que la melatonina, es metabolizada por el CYP1A2. Se ha demostrado que la cafeína aumenta las concentraciones séricas de la melatonina administrada por vía oral.

Inductores de CYP1A2

- Los inductores de CYP1A2 (como la carbamazepina y la rifampicina) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de melatonina.
- El consumo de cigarrillos puede disminuir los niveles de melatonina debido a la inducción de CYP1A2.

Interacciones farmacodinámicas

Hipnóticos similares a las benzodiacepinas
La melatonina puede potenciar el efecto sedante de las benzodiacepinas (p. ej., midazolam, temazepam) y de los hipnóticos no benzodiacepínicos (por ejemplo, zaleplón, zolpidem, zopiclona). En un estudio sobre el tratamiento del desfase horario, la combinación de melatonina y zolpidem dio lugar a una mayor incidencia de somnolencia matutina, náuseas y confusión, un mayor deterioro de la atención, la memoria y la coordinación, así como una menor actividad durante la primera hora después de levantarse, en comparación con el zolpidem en monoterapia. No se recomienda el uso de la melatonina en combinación con estos fármacos.

Nifedipino
La melatonina puede reducir el efecto hipotensor del nifedipino, por lo que debe tenerse precaución con esta combinación y podría ser necesario ajustar la dosis de nifedipino.

Warfarina
La melatonina puede aumentar la actividad anticoagulante de la warfarina. La combinación de la warfarina u otros antagonistas de la vitamina K con la melatonina podría requerir un ajuste de la dosis de los medicamentos anticoagulantes y debe evitarse.

Tioridazina/imipramina
La melatonina puede aumentar la sensación de somnolencia y la incapacidad de realizar tareas cuando se administra con tioridazina o imipramina.

Alcohol
El alcohol es un sedante con capacidad de alterar las funciones físicas y mentales. Existe la posibilidad de que los pacientes presenten una mayor somnolencia al tomar alcohol junto con melatonina.

Betabloqueantes
Los betabloqueantes pueden inhibir la melatonina endógena, pero se desconoce su relevancia clínica al administrarse con melatonina exógena.

AINE

Algunos AINE, como la aspirina o el ibuprofeno, pueden reducir la secreción endógena de melatonina, pero se desconoce la relevancia clínica de este hecho al administrarse melatonina exógena.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No se dispone de datos relativos al uso de melatonina en mujeres embarazadas o dichos datos son escasos. La melatonina exógena cruza fácilmente la placenta humana.

Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Voquily no está recomendado durante el embarazo o en mujeres con capacidad de quedarse embarazadas que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia
Se segrega melatonina endógena en la leche materna humana.

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos en animales de los que se dispone han demostrado la excreción de melatonina exógena/metabolitos exógenos en la leche (ver sección 5.3).

No puede excluirse un riesgo para el lactante.

Voquily no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad
El uso de dosis elevadas de melatonina alteró la fertilidad de machos y hembras en animales. Se desconoce la relevancia de estos datos para la fertilidad en humanos.

4.7. 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 causar somnolencia y puede disminuir el estado de alerta durante varias horas, por lo que no se recomienda el uso de este medicamento antes de conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
La somnolencia/fatiga, el dolor de cabeza, los mareos/desorientación y las náuseas son los efectos adversos notificados con mayor frecuencia cuando pacientes y personas sanas tomaron dosis clínicas típicas de melatonina durante periodos de entre varios días y varias semanas.

Tabla de reacciones adversas
Se notificaron las siguientes reacciones adversas a la melatonina en general en ensayos clínicos o en informes de casos espontáneos. Dentro de cada agrupación de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema de clasificación de órganos	**Muy frecuentes (≥1/10)**	**Frecuentes (≥1/100 a <1/10)**	**Poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100)**	**Raras (≥1/10 000 a <1/1 000)**	**No conocida:** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones				herpes zóster	
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo				leucopenia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico					reacción de hipersensibilidad

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos del metabolismo y la nutrición				hipertrigliceridemia, hipocalcemia, hiponatremia	
Trastornos psiquiátricos			irritabilidad, nerviosismo, inquietud, insomnio, sueños anormales, pesadillas, ansiedad	estado de ánimo alterado, agresividad, agitación, llanto, síntomas de estrés, desorientación, despertares tempranos matutinos, aumento de la libido, estado de ánimo deprimido, depresión	
Trastornos del sistema nervioso		dolor de cabeza, somnolencia	migraña, letargo, hiperactividad psicomotriz, mareos	síncope (desmayo), deterioro de la memoria, alteración de la atención, estado onírico, síndrome de la pierna inquieta, mala calidad del sueño, parestesia	somnolencia, sedación
Trastornos oculares				reducción 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 superior del abdomen, dispepsia, ulceración de la boca, boca seca, náuseas	enfermedad por reflujo gastroesofágico, trastorno gastrointestinal, ampollas en la mucosa oral, ulceración de la lengua, malestar gastrointestinal, vómitos, ruidos intestinales anormales, flatulencia,	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

				hipersecreción salival, halitosis, malestar abdominal, trastorno gástrico, gastritis	
Trastornos hepatobiliares			hiperbilirrubinemia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			dermatitis, sudores nocturnos, prurito, erupción, prurito generalizado, piel seca	eczema, eritema, dermatitis de las manos, psoriasis, erupción generalizada, erupción pruriginosa, trastorno de las uñas	angioedema, edema de la lengua, edema de la boca
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			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 de la menopausia	priapismo, prostatitis	galactorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			astenia, dolor de pecho,	fatiga, dolor, sed	
Analíticas y otros estudios			prueba de la función hepática anormal, aumento de peso	aumento de las enzimas hepáticas, electrolitos sanguíneos anormales, analíticas anormales	

Población pediátrica

En la población pediátrica, se ha notificado una baja frecuencia de efectos adversos generalmente leves. El número de efectos adversos no difirió significativamente entre los niños que recibieron el placebo y los que recibieron melatonina. Los efectos adversos más frecuentes fueron dolor de cabeza, hiperactividad, mareos y dolor abdominal. No se han observado efectos adversos 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: www.notificaRAM.es.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 mayor frecuencia.

La toma de dosis diarias de hasta 300 mg de melatonina no causó reacciones adversas clínicamente significativas.

Se han notificado sofocos, calambres abdominales, diarrea, dolor de cabeza y escotoma *lucidum* tras la toma de dosis de melatonina extremadamente altas (3.000-6.600 mg) durante varias semanas.

Deben emplearse medidas paliativas generales. Se puede considerar el lavado gástrico y la administración de carbón activado.

Se prevé la depuración del principio activo en las 12 horas siguientes a la ingesta.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: melatonina, **código ATC:** N05CH01

La melatonina es una hormona y un antioxidante. La melatonina secretada por la glándula pineal participa en la sincronización de los ritmos circadianos con el ciclo diurno de luz y oscuridad. La secreción de melatonina/el nivel de melatonina en plasma aumenta poco después del inicio de la oscuridad, alcanza su máximo alrededor de las 02:00-04:00 horas y desciende hasta el nadir diurno al amanecer. El pico de secreción de melatonina es casi diametralmente opuesto al pico de intensidad de la luz diurna, siendo la luz diurna el principal estímulo para mantener el ritmo circadiano de la secreción de melatonina.

Mecanismo de acción
Se cree que el mecanismo de acción farmacológica de la melatonina se basa en su interacción con los receptores MT1, MT2 y MT3, ya que estos receptores (en particular los MT1 y MT2) están implicados en la regulación del sueño y de los ritmos circadianos en general.

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 el ritmo circadiano de la secreción de melatonina.

Eficacia clínica y seguridad

Población pediátrica con TDAH y trastornos del sueño
El tratamiento con melatonina se ha investigado en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 4 semanas de duración llevado a cabo en 105 niños de 6 a 12 años sin estimulantes, con TDAH e insomnio crónico de inicio del sueño (van der Heijden KB *et al.* 2007). 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 un placebo.

La estimación actigráfica media del inicio del sueño se adelantó 26,9 ± 47,8 minutos con la melatonina, mientras que hubo un retraso de 10,5 ± 37,4 minutos con el placebo (p < 0,0001). El 48,8 % de los niños que recibieron melatonina presentaron un adelanto del inicio del sueño >30 minutos en comparación con el 12,8 % con el placebo (p = 0,001). Hubo un aumento del tiempo total medio de sueño de 19,8 ± 61,9 minutos con la melatonina y una disminución de 13,6 ± 50,6 minutos con el placebo (p = 0,01). En comparación con el placebo, el grupo de la melatonina presentó una disminución de la latencia del sueño (p = 0,001) y un aumento de la eficiencia del sueño (p = 0,01). La puntuación media en el ítem del registro del

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

sueño «dificultad para conciliar el sueño» disminuyó en 1,2 ± 1,3 puntos (35,3 % del valor inicial) con la melatonina y en 0,1 ± 0,8 puntos (4,3 % del valor inicial) con el placebo ($p < 0,0001$).

No hubo efectos significativos sobre la conducta, las funciones intelectuales y la calidad de vida.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La melatonina es una pequeña molécula anfifílica (peso molecular: 232 g/mol) activa en su forma original. La melatonina se sintetiza en el cuerpo humano a partir del triptófano por medio de la serotonina. Se obtiene en pequeñas cantidades a través de la dieta. Los datos que se resumen a continuación proceden de estudios llevados a cabo generalmente con varones y mujeres sanos, principalmente adultos jóvenes y de mediana edad.

Absorción

La melatonina administrada por vía oral se absorbe casi por completo. La biodisponibilidad oral es del 10-35 %, debido al metabolismo de primer paso de la melatonina. El $T_{máx}$ plasmático es de ~20 minutos. Una dosis de 3 mg de melatonina de liberación inmediata aumenta la $C_{máx}$ de melatonina plasmática a ~ 8700 pg/ml, que es ~60 veces la $C_{máx}$ de melatonina plasmática nocturna (endógena) en adultos jóvenes y ~170 veces en personas de edad más avanzada, aunque tanto la $C_{máx}$ endógena como la exógena muestran una considerable variación entre personas.

Los datos sobre el efecto de la ingesta de alimentos en el momento de la toma de melatonina o cerca de dicha toma sobre su farmacocinética son escasos, aunque sugieren que la ingesta concomitante de alimentos puede aumentar la biodisponibilidad casi por dos. Los alimentos parecen tener un efecto limitado en el $T_{máx}$ para la melatonina de liberación inmediata. No se espera que esto afecte a la eficacia o seguridad de la melatonina; sin embargo, se recomienda no consumir alimentos aproximadamente 1 h antes y 1 h después de la toma de melatonina.

Distribución

La unión a las proteínas de la melatonina es aproximadamente del 50-60 %. La melatonina se une principalmente a la albúmina, aunque también se une a la alfa-1-glucoproteína ácida; la unión a otras proteínas plasmáticas es escasa. La melatonina se distribuye rápidamente desde el plasma hacia dentro y fuera de la mayoría de los tejidos y órganos, y cruza fácilmente la barrera hematoencefálica. La melatonina cruza fácilmente la placenta. El nivel en sangre umbilical de los bebés nacidos a término está estrechamente correlacionado con el de su madre tras la toma de una dosis de 3 mg.

Biotransformación

La melatonina se metaboliza principalmente en el hígado. Los datos experimentales sugieren que las enzimas CYP1A1 y CYP1A2 del citocromo P450 son las principales responsables del metabolismo de la melatonina, siendo CYP2C19 de menor importancia. La melatonina se metaboliza principalmente a 6-hidroximelatonina (al constituir entre el 80 y el 90 % de los metabolitos de melatonina recuperados en la orina). La N-acetilserotonina parece ser el principal metabolito de menor importancia (al constituir aproximadamente el 10 % de los metabolitos de la melatonina recuperados en la orina). El metabolismo de la melatonina es muy rápido y el nivel de 6-hidroximelatonina en plasma aumenta a los pocos minutos de la entrada de la melatonina exógena en la circulación sistémica. La 6-hidroximelatonina se somete a conjugación de sulfato (aproximadamente el 70 %) y a conjugación de glucurónido (aproximadamente el 30 %) antes de su excreción.

Eliminación

La semivida de eliminación del plasma (T½) es de aproximadamente 45 minutos (intervalo normal: aproximadamente 30-60 minutos) en adultos sanos. La semivida, de media, es comparable o ligeramente más corta en los niños en comparación con los adultos. Los metabolitos de la melatonina se eliminan principalmente por la orina, aproximadamente el 90 % como conjugados de sulfato y glucurónido de 6-hidroximelatonina. Menos de aproximadamente el 1 % de una dosis de melatonina se excreta sin cambios en la orina.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Linealidad
La $C_{máx}$ de melatonina plasmática y el AUC aumentan de forma directamente proporcional y lineal para las dosis orales de melatonina de liberación inmediata en el intervalo de 1 a 10 mg, mientras que el $T_{máx}$ y T½ en plasma permanecen constantes.

Sexo
Los datos limitados sugieren que existe la posibilidad de un aumento de la $C_{máx}$ en las mujeres de edad avanzada en comparación con los hombres. Asimismo, se observó una gran variabilidad en la $C_{máx}$ entre distintos miembros del mismo sexo. Sin embargo, no se encontraron diferencias farmacodinámicas entre hombres y mujeres a pesar de las diferencias en los niveles sanguíneos. No es necesario ajustar la dosis para las mujeres.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

La concentración plasmática de melatonina endógena nocturna es menor en las personas de edad avanzada en comparación con los adultos jóvenes. Los datos limitados sobre el $T_{máx}$, la $C_{máx}$, la semivida de eliminación (T½) y el AUC tras la toma de melatonina de liberación inmediata no indican diferencias significativas entre los adultos jóvenes y las personas de edad avanzada en general, aunque el intervalo de valores (variabilidad entre personas) para cada parámetro tiende a ser mayor en las personas de edad avanzada.

Insuficiencia hepática
Los datos limitados indican que la concentración plasmática diurna de melatonina endógena en sangre está notablemente elevada en pacientes con cirrosis hepática, probablemente debido a la disminución del aclaramiento (metabolismo) de la melatonina. El T½ sérico de la melatonina exógena en pacientes con cirrosis fue el doble que la de los grupos de control de un pequeño estudio. Como el hígado es el lugar principal del metabolismo de la melatonina, cabe esperar que la insuficiencia hepática dé lugar a una mayor exposición a la melatonina exógena.

Insuficiencia renal
Dado que la melatonina se excreta principalmente en forma de metabolitos en la orina, cabe esperar que los niveles plasmáticos de los metabolitos de la melatonina aumenten en pacientes con una insuficiencia renal más avanzado.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad, genotoxicidad y potencial carcinogénico de dosis únicas y repetidas.

Los datos relativos a la toxicología para la reproducción son escasos.

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

Los resultados de los estudios de desarrollo prenatal y posnatal en ratas indican que la administración de melatonina afecta al nivel hormonal y a la maduración sexual de las crías.

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

No existen estudios de seguridad en animales jóvenes

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Propilenglicol (E1520)
Sorbitol líquido (no cristalizable) (E420)
Sucralosa (E955)
Aroma de fresa (incluye propilenglicol [E1520])
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH) (E507)
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.
Después de la primera apertura: utilizar en un plazo de 6 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en la caja original para protegerlo de la luz

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación en cuanto a la temperatura

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de vidrio ámbar con 60 ml o 150 ml de solución oral, cerrados con una cápsula de cierre de rosca de HDPE con precinto de seguridad para niños con un revestimiento de LDPE. Se suministra una jeringa oral graduada de LDPE de 10 ml con graduaciones intermedias de 0,5 ml y un adaptador «a presión» de LDPE para el frasco/jeringa.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

Clinigen Healthcare B.V.
Schiphol Boulevard 359
WTC Schiphol Airport,
D Tower 11th floor
1118BJ Schiphol
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

88027

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

8/08/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2024

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (http://www.aemps.gob.es).

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios