

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELATONINA CÁPSULAS 3 mg

COMPOSICIÓN:**CADA CÁPSULA CONTIENE:****Cada cápsula contiene:**

Melatonina 3,0 mg

Excipientes c.s.: Crospovidona, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal.

PRESENTACIÓN: Estuche de cartulina conteniendo X cápsulas

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: oral

INDICACIÓN TERAPÉUTICA: Regulador del ritmo vigilia- sueño.

1. PROPIEDADES

La melatonina o N-acetil-5-metoxitriptamina es una hormona que se encuentra en forma natural en animales superiores y en algunas algas, en concentraciones que varían de acuerdo al ciclo diurno/nocturno. En el humano se produce una síntesis constante de Melatonina que disminuye abruptamente hacia los 30 años de edad. Después de la pubertad se produce una calcificación llamada “arenilla del cerebro”, que recubre la glándula pineal, pero ésta sigue mandando Melatonina. Recientes estudios indican que la Melatonina tiene, entre otras funciones (además de la Hipnoinductora), la de disminuir la oxidación; por esto los déficits de Melatonina casi siempre van acompañados de los siguientes efectos psíquicos y síntomas descritos como ser: Insomnio y depresión, mientras que, en la metabolización, la Falta o déficit de Melatonina parecería tener por contraparte una paulatina aceleración del envejecimiento. En forma natural la Melatonina es sintetizada a partir del neurotransmisor Serotonina., Principalmente, es producida en la Glándula Pineal y participa en una gran variedad de procesos celulares, neuroendocrinos y neurofisiológicos. Una de las características más sobresalientes respecto a su proceso de biosíntesis en la glándula pineal es su variabilidad a lo largo del ciclo de 24 hrs. y su respuesta necesita cambios de la iluminación ambiental. Por ello la Melatonina se considera una neurohormona producida por los pinealocitos en la glándula pineal (localizada en el diencefalo), la cual produce la hormona bajo la influencia del núcleo supraquiasmático del hipotálamo, el cual recibe información de la retina acerca de los patrones diarios de luz y oscuridad. La glándula pineal de los humanos tiene un peso cercano a los 150 miligramos y ocupa la depresión entre el colículo superior y la parte posterior del cuerpo calloso. A pesar de la existencia de conexiones entre la glándula pineal y el cerebro, aquella se encuentra fuera de la barrera hematoencefálica y está innervada principalmente por los nervios simpáticos que proceden de los ganglios cervicales superiores. Si bien durante mucho tiempo se consideró que la Melatonina era de origen exclusivamente cerebral, se ha demostrado la biosíntesis del Metoxindol en otros tejidos como la retina, la glándula paratiroides, el hígado, el intestino, los riñones, las adrenales, el timo, la glándula tiroides, las células inmunes, el páncreas, los ovarios, el cuerpo carotídeo, la placenta y el endometrio.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELATONINA CÁPSULAS 3 mg

La melatonina que se usa como medicamento generalmente es sintetizada en el laboratorio. Se encuentra más comúnmente disponible en forma de comprimidos y/o cápsulas, pero también se han elaborado formas farmacéuticas para colocar entre las encías y la mejilla o bajo la lengua. Esto permite que la melatonina sea absorbida directamente por el cuerpo.

Entre los diversos usos que se le atribuyen a la Melatonina están los referidos en *Natural Medicines Comprehensive Database* (La Base Exhaustiva de Datos de Medicamentos Naturales) clasifica la eficacia, basada en evidencia científica, de acuerdo a la siguiente escala: Eficaz, Probablemente Eficaz, Posiblemente Eficaz, Posiblemente Ineficaz, Probablemente Ineficaz, Ineficaz, e Insuficiente Evidencia para Hacer una Determinación.

De los que haremos referencia solo a los Probablemente eficaces y a los posiblemente eficaces.

~~La Melatonina es Probablemente eficaz para...~~

- ~~• Los problemas para dormir en los niños con autismo y discapacidad intelectual.~~**

~~El tomar Melatonina por vía oral es una ayuda para los niños y adolescentes con retraso mental, autismo y otros trastornos del sistema nervioso que tienen ciclos inquietos de sueño-vigilia. La Melatonina también parece acortar el tiempo que toma a los niños con problemas de desarrollo (parálisis cerebral, autismo, discapacidad intelectual) para quedarse dormidos.~~

- ~~• Los trastornos de sueño en las personas ciegas.~~**

La Melatonina es Posiblemente eficaz para...

- El jet lag.**

La mayoría de las investigaciones muestran que la melatonina puede mejorar algunos de los síntomas jet lag, tales como el estado de alerta y la falta de coordinación en los movimientos. La melatonina parece también mejorar, en menor grado, otros síntomas del jet lag tales como la somnolencia durante el día y el cansancio. Pero, la melatonina podría no ser eficaz para acortar el tiempo que se demora la gente con jet lag en quedarse dormida.

- Los problemas para dormir (insomnio).**

De acuerdo a un estudio de investigación la Melatonina parece ser capaz de acortar el tiempo que toma para quedarse dormido, pero solo en 12 minutos. La Melatonina no parece mejorar significativamente la "eficiencia del sueño", el porcentaje de tiempo que una persona realmente duerme durante el período de tiempo asignado para dormir. Algunas personas dicen que la Melatonina los hace dormir mejor. Sin embargo, los resultados experimentales no están de acuerdo con esa afirmación. Hay cierta evidencia que indica que es más probable que la Melatonina ayude a las personas de más edad que a la gente joven o a los niños. Esto puede

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MELATONINA CÁPSULAS 3 mg**

deberse a que la gente de más edad ya tienen menos Melatonina en sus cuerpos.

Hay cierto interés en saber si la Melatonina podría ayudar en los casos de “insomnio secundario”. Esto se refiere a la dificultad para dormir debido a otras afecciones tales como la enfermedad de Alzheimer; la depresión, la esquizofrenia; la hospitalización y el “síndrome de la unidad de cuidados intensivos”, trastornos del sueño que ocurren en la unidad de cuidados intensivos. Hasta el momento los resultados de las investigaciones sugieren que la Melatonina podría no ayudar a reducir el tiempo necesario para quedarse dormido en los casos de insomnio secundario, pero podría mejorar la eficiencia del sueño.

2. MECANISMOS DE ACCIÓN DE MELATONINA

Los mecanismos de acción de la melatonina se pueden clasificar en dos principales: 1) efectos mediados por receptores, y 2) efectos independientes de receptores (**Figura 1**)

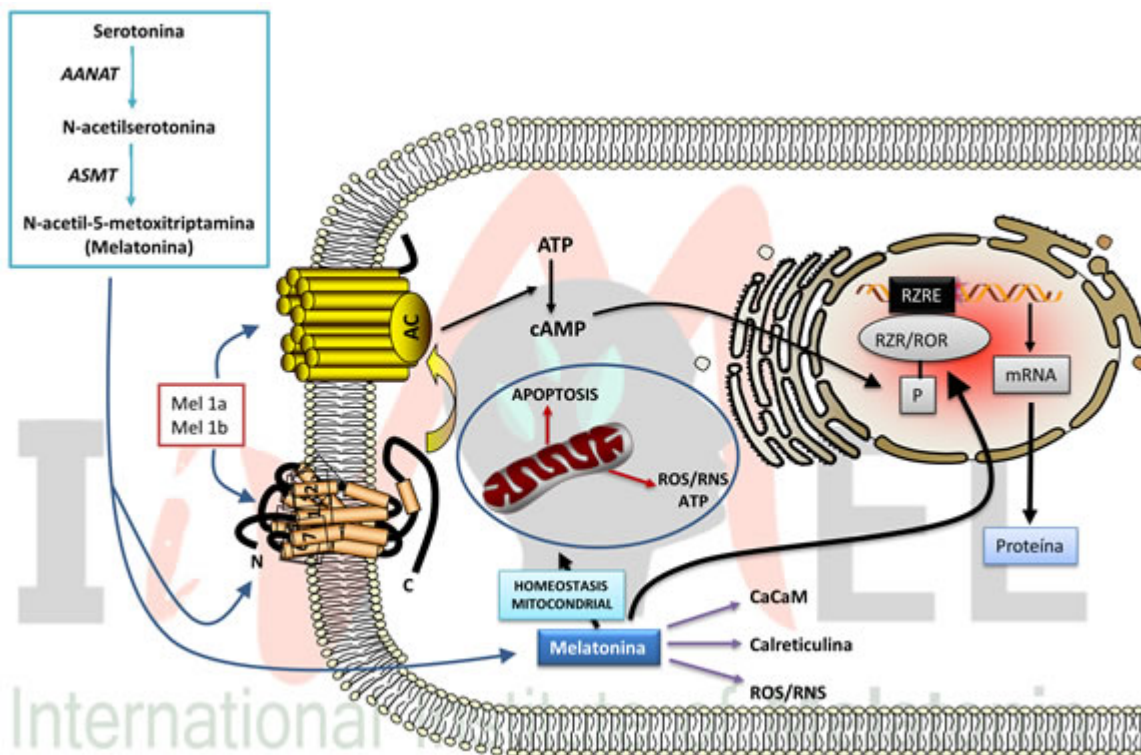


Figura1: Los mecanismos de acción de la melatonina son múltiples. Actúa sobre receptores de membrana (MT1 y MT2); sobre receptores nucleares (ROR/RZR), sobre proteínas citosólicas ligadoras de calcio (calmodulina, calreticulina); sobre la mitocondria manteniendo la homeostasis mitocondrial, y depurando radicales libres allí donde se produzcan. (Tomado de Instituto Internacional de Melatonina).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELATONINA CÁPSULAS 3 mg

Las acciones de la melatonina ligadas a los **receptores** incluyen tanto receptores de membrana como nucleares, y muchas de estas acciones implican al AMPc y/o a la fosfolipasa C como segundos mensajeros celulares. Hoy día sabemos que la melatonina regula la expresión de diversos genes que controlan la producción de una serie de proteínas. Entre ellas, se encuentran los principales enzimas antioxidantes endógenos, como la glutatión peroxidasa (GPx), la glutatión reductasa (GRd), la superóxido dismutasa (SOD), y la catalasa (CAT). Asimismo, la expresión de enzimas prooxidantes y proinflamatorios, como la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y la ciclooxigenasa 2 (COX 2), están bajo regulación genómica de la melatonina. La regulación de la melatonina se hace en base a potenciar la expresión de los sistemas endógenos antioxidantes, y reducir los proinflamatorios. Parece ser que existe una colaboración entre ambos tipos de receptores, nucleares y de membrana, en la regulación de esos sistemas enzimáticos.

La melatonina se une a distintas proteínas del citosol de la célula, como la calmodulina y calreticulina. Ambas son proteínas que se unen al calcio. Mientras que su interacción con la calmodulina tiene interés como mecanismo de regulación del citoesqueleto, el armazón que mantiene a la célula viva, la unión a la calreticulina se ha asociado a la regulación de la acción de diferentes hormonas en el núcleo celular.

La importancia de la interacción melatonina-calmodulina se ha relacionado con su efecto antioexcitotóxico. En nuestro laboratorio demostramos que, tras esta unión, la melatonina inhibe la óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS), impidiendo que el óxido nítrico estimule la liberación de glutamato, un neurotransmisor excitador en el cerebro, inhibiendo la acción de aquél sobre el receptor NMDA, lo que reduce la excitabilidad eléctrica neuronal y los procesos de muerte neuronal derivados de un exceso de activación NMDA (a lo que se llama excitotoxicidad). Es por ello que la melatonina tiene importantes acciones como anticonvulsivante.

~~En cuanto a las acciones de la melatonina independientes de los receptores, éstas incluyen sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias.~~

~~IMPORTANCIA COMO ANTIOXIDANTE:~~

~~Existe una gran evidencia científica que avala la eficacia de la melatonina como antioxidante y depurador de radicales libres. Debido a su estructura química indólica, y a un potencial redox elevado, la melatonina cede electrones fácilmente, lo que hace que actúe como un potente agente reductor. La melatonina depura el radical •OH dando lugar a la 3-OH melatonina cíclica, que se excreta por la orina y puede emplearse como marcador de estrés oxidativo. Los efectos de la melatonina son mucho más efectivos que los de otros antioxidantes clásicos como~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MELATONINA CÁPSULAS 3 mg

las vitaminas E y C, o la N acetilcisteína, lo cual en parte proviene de sus propiedades físico-químicas, ya que es una molécula tanto liposoluble como hidrosoluble y alcanza todos los compartimentos subcelulares en concentraciones suficientes. Por tanto, tras su administración, la melatonina alcanza concentraciones elevadas no sólo en la membrana celular, sino también en el núcleo y en la mitocondria. Si tenemos en cuenta que la mitocondria es la principal fuente de radicales libres de la célula, la presencia de melatonina en esta organela asegura un control permanente del estado redox mitocondrial. Además, como se mencionaba anteriormente, la melatonina regula la actividad de los enzimas antioxidantes GPx, GRd y SOD, manteniendo unos niveles adecuados de glutatión reducido (GSH) dentro de la célula y de la mitocondria. La melatonina también aumenta el contenido intracelular de GSH, ya que activa la γ -glutamylcistein sintasa, la enzima limitante de su síntesis. Tras la interacción de la melatonina con el anión superóxido ($O_2^{\bullet-}$) o con $\bullet OH$, éstos radicales libres de oxígeno se eliminan, y la melatonina se transforma en otros metabolitos que tienen, a su vez, capacidad antioxidante. Como decíamos, el mecanismo de acción de la melatonina como depurador de radicales libres incluye su alta capacidad para donar un electrón, debido a su alto potencial redox de 0,73V, así como por su capacidad de donar un átomo de hidrógeno al grupo NH del anillo pirrólico, lo que genera un radical de melatonina que reacciona con el $O_2^{\bullet-}$ para producir N-acetil-N-formil-5-metoxiquinuramina (AFMK) y, tras su deformilación, N-formil-5-metoxiquinuramina (AMK). Ambos metabolitos, AFMK y AMK son, a su vez, antioxidantes potentes y constituyen, junto a la melatonina, la denominada cascada oxidante de la melatonina (**Figura 2**)

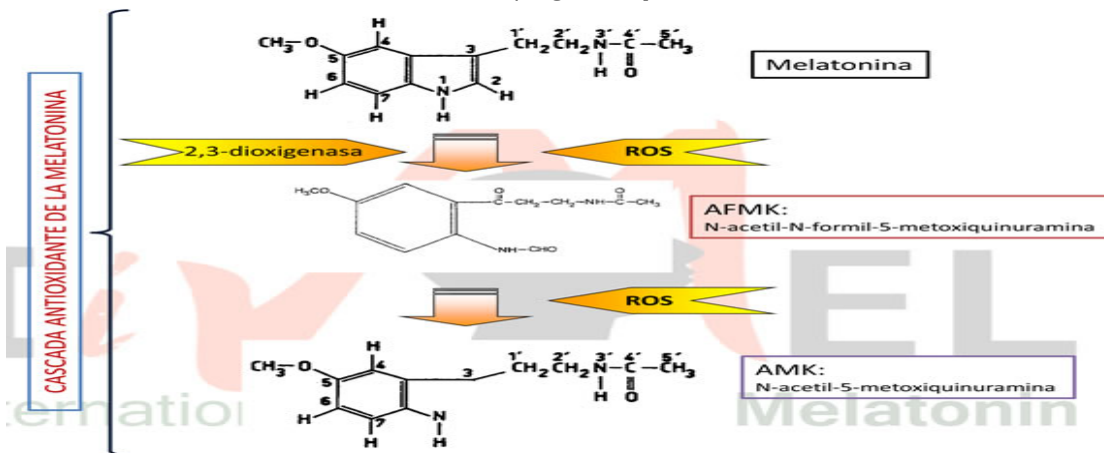


Figura 2: Cascada antioxidante de la melatonina y de sus metabolitos AFMK y AMK. Cada vez que la melatonina depura un radical libre, se transforma en sucesivos metabolitos (AFMK y AMK) que tienen también capacidad antioxidante. Eso hace que una molécula de melatonina elimine como mínimo tres moléculas de radicales libres, lo que hace a aquella el mejor antioxidante endógeno.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELATONINA CÁPSULAS 3 mg

~~Se calcula que una molécula de melatonina, a través de esta cascada, puede depurar hasta cuatro especies reactivas de oxígeno. Es por esta razón que la melatonina es altamente eficaz como antioxidante. Esta actividad, sumada a su efecto como regulador endógeno de la expresión de los enzimas antioxidantes, GPx, GRd, y SOD, entre otros, es por lo que se considera a la melatonina como el antioxidante endógeno más potente del organismo.~~

~~Asimismo, la melatonina depura especies reactivas de nitrógeno (RNS) tales como el anión peroxinitrito (ONOO⁻). Estos aniones presentan una alta toxicidad, similar a la del radical •OH, por lo que su eliminación por la melatonina proporciona una defensa antioxidante más eficaz que el GSH o las vitaminas antioxidantes.~~

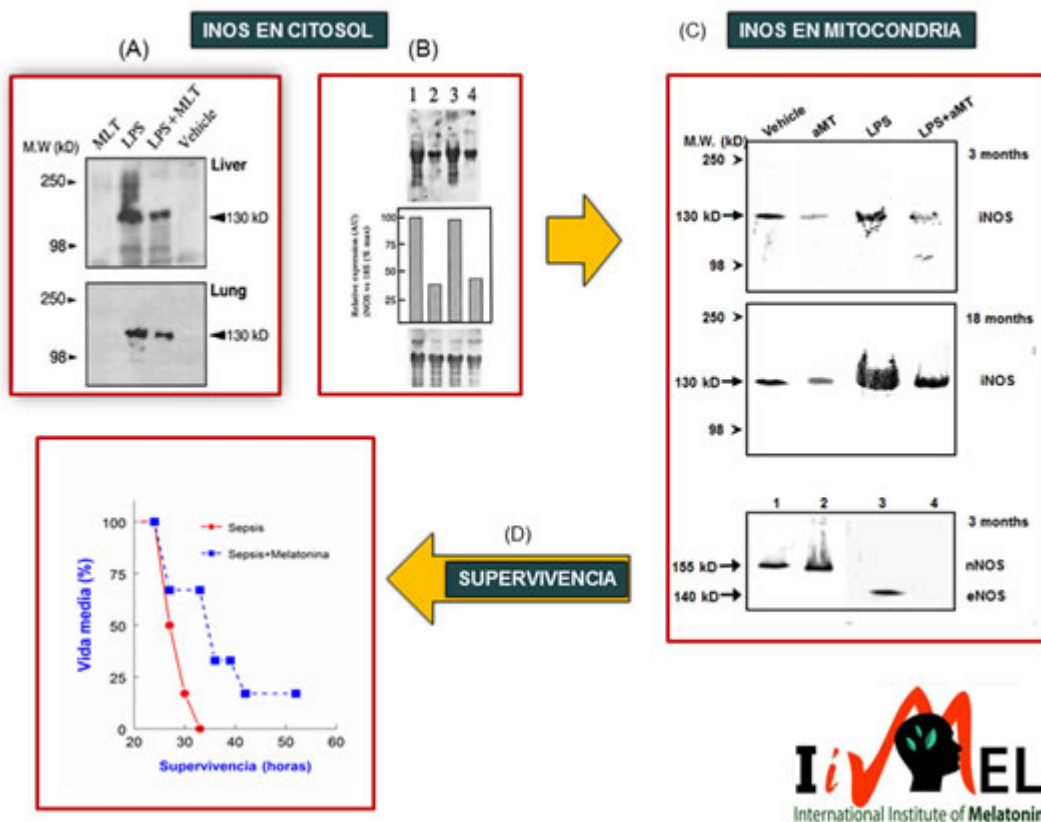


Figura 3: ~~Efectos antiinflamatorios de la melatonina que se reflejan aquí en su capacidad de inhibir la expresión de la iNOS citosólica (A,B) y la i mtNOS mitocondrial (C) durante la sepsis. Western blot en el que se ve también cómo el envejecimiento aumenta la respuesta inflamatoria mitocondrial (C). En todos los grupos se observa que la melatonina (aMT) inhibe la expresión de la iNOS. El efecto final de la actividad antiséptica de la melatonina es un aumento considerable de la supervivencia de los animales.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELATONINA CÁPSULAS 3 mg

La sepsis constituye un cuadro agudo de inflamación generalizada con afectación mitocondrial y muerte celular. En este estado se activa un factor de transcripción, el factor NF- κ B, que actúa en el núcleo permitiendo una rápida inducción de genes mediadores de la inflamación, entre los que se incluyen citoquinas, iNOS, COX-2, moléculas de adhesión, sustancias depresoras miocárdicas y proteínas de choque térmico, entre otras. La fisiopatología de la sepsis incluye la disfunción mitocondrial, lo que favorece el paso de la sepsis hacia el fallo multiorgánico y muerte. Además del aumento de la iNOS, la sepsis se acompaña de una elevada inducción de la iNOS mitocondrial (i-mtNOS) y de óxido nítrico ($\text{NO}^\bullet$) mitocondrial con la consiguiente producción del anión peroxinitrito (ONOO^-), lesión oxidativa/nitrosativa y depleción de GSH. Como consecuencia, se inhibe la actividad de la cadena respiratoria (responsable de la producción de ATP para la célula), favoreciendo la muerte celular. Los efectos de la administración de melatonina en modelos experimentales de sepsis han sido realmente espectaculares. La melatonina contrarresta todos los fenómenos de lesión y disfunción mitocondriales durante el shock séptico (**Figura 3**), inhibe la expresión de la iNOS y de la i-mtNOS, normaliza los valores de $\text{NO}^\bullet$, restaura el recambio mitocondrial de GSH y la actividad de la cadena respiratoria, reduce la producción de ROS/RNS y eleva la producción de ATP. Estos efectos se manifiestan en la prevención del fallo multiorgánico y en un aumento significativo de la supervivencia y de la longevidad de los animales.

~~Efecto de la melatonina en la mitocondria:~~

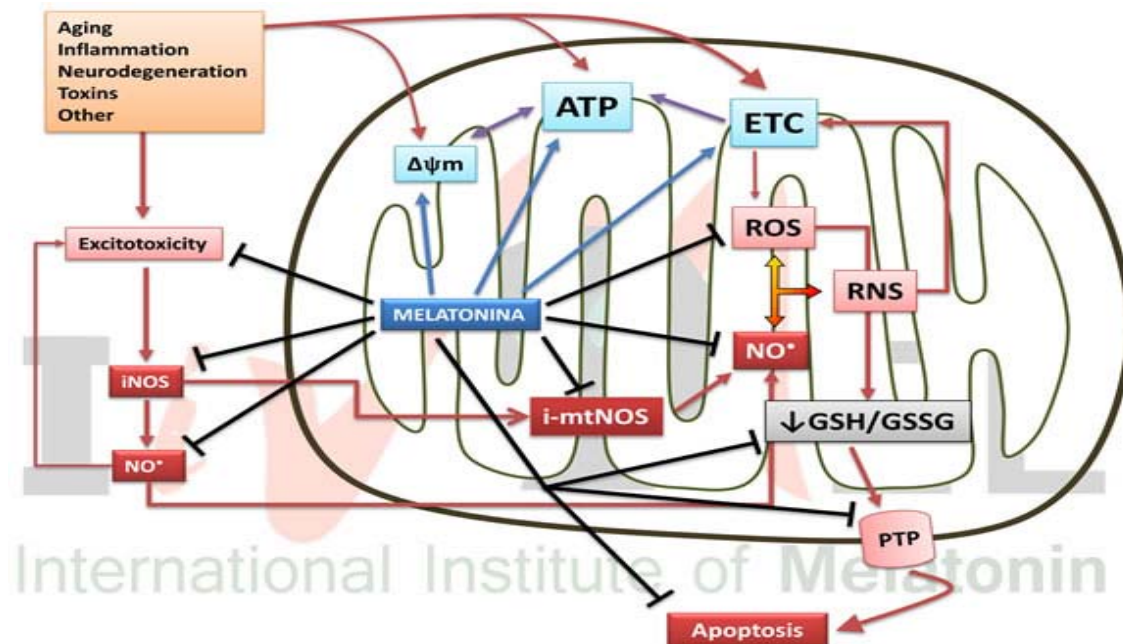


Figura 3: La melatonina entra en la mitocondria y ejerce allí una serie de funciones que van dirigidas hacia la protección de esta organela frente al daño oxidativo/inflamatorio. El resultado es un aumento de la función mitocondrial.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELATONINA CÁPSULAS 3 mg

~~reducción de los radicales libres, aumento del ATP, y neutralización de la apoptosis en células normales.~~

~~En los últimos años, y principalmente en nuestro laboratorio, hemos demostrado no sólo la presencia de melatonina en la mitocondria, y la capacidad de ésta para concentrar melatonina del citosol, sino que sentamos las bases científicas de la mitocondria como principal diana intracelular de la melatonina. La mitocondria es la organela que más radicales libres produce dentro de la célula, ya que es donde más oxígeno se consume. Por otro lado, la mitocondria depende del GSH que obtiene del citoplasma para poder defenderse frente a los radicales libres. También contiene GPx y GRd para mantener unos niveles adecuados de GSH dentro de la mitocondria.~~

~~La melatonina ejerce un efecto antioxidante directo dentro de la mitocondria que se refleja, entre otras cosas, en un aumento de los niveles de GSH. Además, mediante técnicas de respirometría de alta resolución, fluorimetría y espectroscopía, hemos demostrado que dicha melatonina, una vez dentro, disminuye el consumo de oxígeno en la mitocondria, mantiene el control respiratorio y el cociente ADP:O y aumenta la actividad de los complejos respiratorios, lo que eleva la producción de ATP. De forma simultánea, la melatonina disminuye ligeramente el potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\psi_m$) (un ligero efecto desacoplante), con el consiguiente descenso del escape de electrones y de producción de radicales superóxido ($O_2 \cdot^-$) y de peróxido de hidrógeno (H_2O_2). En definitiva, la melatonina ejerce un efecto directo y específico en el interior de la mitocondria, por lo que propusimos que la función principal de la melatonina en la célula es el mantenimiento de la **homeostasis mitocondrial**. Estas acciones de la melatonina permiten contrarrestar el estrés oxidativo en el momento en que se produce y, por tanto, actúa como un protector mitocondrial (Figura 3).~~

~~Estos efectos espectaculares de la melatonina sobre la función mitocondrial no se han conseguido con ningún otro antioxidante, incluyendo las vitaminas C y E, o la N-acetilcisteína, incluso utilizándolos a concentraciones unas 10.000 veces mayores que las de la propia melatonina (Figura 4). Todo ello avala que las mitocondrias son dianas específicas para los efectos de la melatonina. Probablemente, la alta eficacia de la melatonina en el control de la función mitocondrial está en que la melatonina no está operando sola, ya que la mitocondria también capta de forma activa los metabolitos AFMK y AMK de la melatonina. Es decir, en el interior de la mitocondria, actúa también la cascada antioxidante de la melatonina antes mencionada.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELATONINA CÁPSULAS 3 mg

Figura 4. Melatonina en las mitocondrias

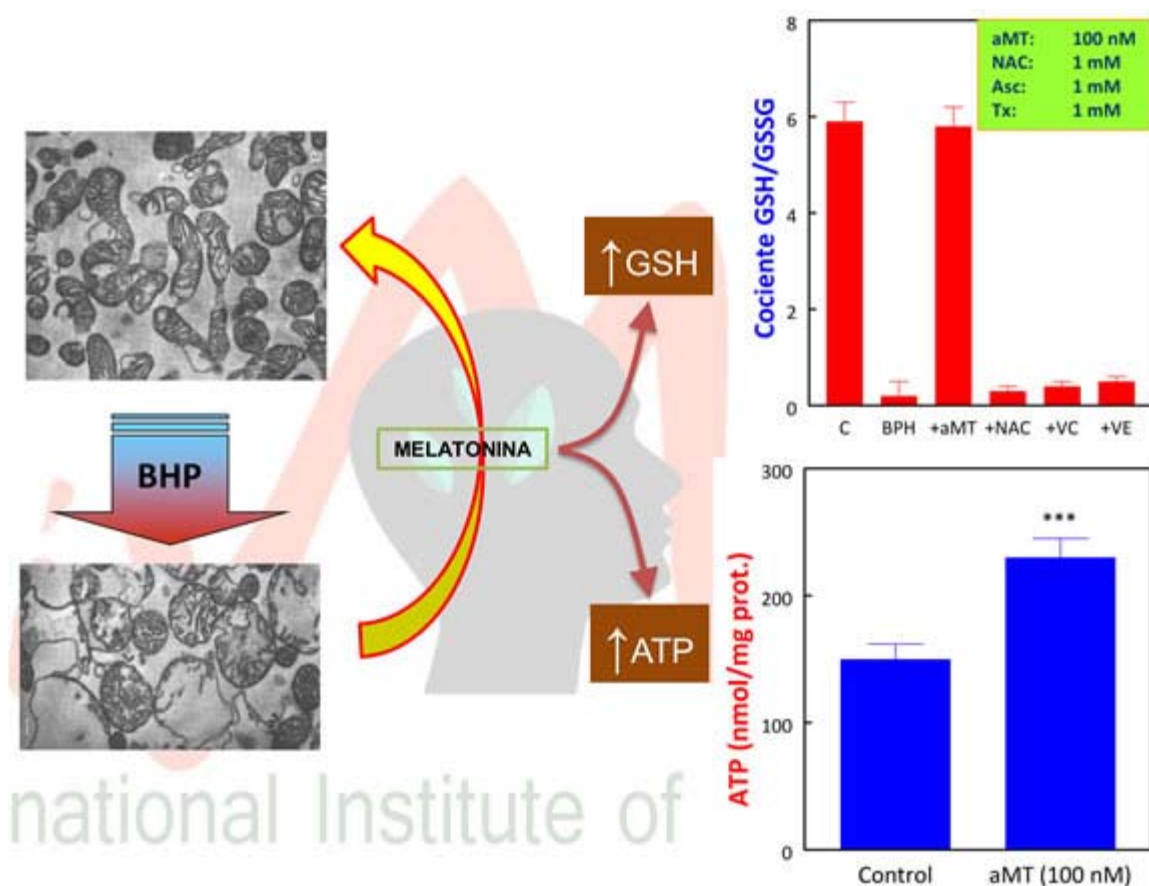


Figura 4: La melatonina es capaz de revertir el daño oxidativo en la mitocondria de una manera altamente eficaz, ya que, entre otros efectos, recupera los niveles de GSH y aumenta la producción de ATP, normalizando la morfología y función mitocondriales. Los antioxidantes clásicos como la N-acetilcisteína (NAC), vitamina C (VC) o vitamina E (VE) son incapaces de contrarrestar el daño mitocondrial, aún a dosis 10.000 veces superiores a las de la melatonina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MELATONINA CÁPSULAS 3 mg****3.- FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA**

La Melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) es una neurohomona producidas por los pinealocitos de la glándula pineal durante la noche (durante las horas de oscuridad). Los niveles séricos de serotonina son muy bajos durante el día y por eso es conocida como la hormona de la oscuridad. La Melatonina está relacionada con la inducción del sueño y juega un papel importante en la sincronización interna del ritmo circadiano en los mamíferos y sirve de marcador del reloj biológico.

La producción de Melatonina es regulada por el receptor postsináptico originado en la ganglio cervical superior, el cual inerva la glándula pineal. El núcleo supraquiasmático del hipotálamo (considerado como el sitio anatómico del reloj biológico) recibe la estimulación desde la retina y durante la noche este núcleo estimula a su vez a ganglio cervical superior y la glándula pineal, resultando en la secreción de Melatonina. La estimulación de esta actividad es suprimida por la luz, especialmente la luz del día.

La Melatonina es rápidamente absorbida después de su administración oral, con niveles plasmáticos pico alcanzados a la 0.5 a 2 horas. Sin embargo, el primer paso de su metabolismo es significativo ya que varían los niveles que se alcanzan entre los pacientes. Con las tabletas de liberación sostenida (2 mg), los niveles pico en plasma se alcanzan a las 4 horas y estos son menores con las tabletas convencionales.

La Melatonina es metabolizada en el hígado a 6-hidroximelatonina y en N-acetilserotonina, y cada una se excreta como conjugados de glucorónido y sulfato. La administración conjunta con alimentos, incrementa la absorción de Melatonina logrando niveles plasmáticos superiores, comparados con la administración en estado de ayuno.

Comúnmente una dosis exógena de Melatonina es excretada en la orina como sulfato de 6-hidroximelatonina, sólo una pequeña porción de la hormona aparece sin cambios. Su vida media de eliminación después de una dosis oral es de 30 a 50 minutos.

4.- PRECAUCIONES GENERALES:

Deberá evaluarse la dosis en caso de que algún paciente curse con alguna afección del hígado como cirrosis o insuficiencia, ya que en esos casos, la vida media y las concentraciones plasmáticas de la melatonina se pueden incrementar. Cuando exista algún antecedente de enfermedades cerebrovasculares u otros trastornos neurológicos, se ha llegado a reportar confusión y sedación con la administración de melatonina. También se ha llegado a observar el paciente con depresión, que cuando se administra la melatonina se puede exacerbar la misma. Con el uso simultáneo de beta-bloqueadores, se ha reportado que se disminuye la producción de melatonina endógena, pero aparentemente no tiene efecto sobre la melatonina exógena. Si está tomando otros medicamentos tranquilizantes o sedantes debe de consultar a su médico antes de utilizarla.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELATONINA CÁPSULAS 3 mg

5.- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES:

Tenga especial cuidado en los siguientes casos:

Hipersensible. Si es alérgico al componente principal Melatonina y/o a cualquiera de los demás componentes de la formulación. Debe informar en forma inmediata a su médico tratante.

Embarazo y lactancia:

No existe evidencia clínica y de experiencia durante el embarazo y Lactancia. Se debe tener presente que la Melatonina puede pasar a través de la leche materna. Por lo que no es recomendable su uso durante el período de lactancia o embarazo.

Mujeres que deseen Embarazarse, ya que la Melatonina puede generar trastornos en la ovulación.

Niños:

~~El uso y prescripción de Melatonina niños y adolescentes solo depende la indicación del médico tratante.~~

No existe evidencia clínica que permita el uso de este producto en menores de 18 años.

6.- USO EN CASO DE PATOLOGÍAS CRÓNICAS:

En caso de Presión Arterial Alta: Se debe evitar el uso de Melatonina en las personas que están tomando algunos medicamentos para controlar la presión sanguínea. Se sabe que Melatonina puede aumentar la presión sanguínea. Evite usarla.

Enfermedades Autoinmunes, tales como, artritis reumatoide, lúpus. Y en terapia con medicamentos supresores como son cortisona, ciclosporina o cualquier otro medicamento de esa naturaleza.

Diabetes: La Melatonina podría aumentar el azúcar en la sangre en las personas con diabetes. Controle con cuidado su azúcar en la sangre si tiene diabetes y toma melatonina.

Depresión: Consulte a su médico tratante antes de usar Melatonina por su cuenta, ya que existen antecedentes que la Melatonina puede empeorar los síntomas de la depresión.

Convulsiones: Consulte a su médico tratante antes de usar Melatonina por su cuenta, ya que existen antecedentes que indican que al usar Melatonina podría aumentar el riesgo de tener convulsiones.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MELATONINA CÁPSULAS 3 mg**

Otro tipo de enfermedades que requieran tomar medicamentos en forma crónica. Para evitar las posibles interferencias entre su tratamiento habitual y la incorporación de Melatonina.

7.- POSIBLES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y CON OTRAS TERAPIAS EN USO CONCOMITANTE CON MELATONINA.**Cafeína**

La cafeína podría disminuir los niveles de Melatonina en el cuerpo. El tomar melatonina junto con cafeína podría disminuir la eficacia de los suplementos de melatonina.

Fluvoxamina

El tomar fluvoxamina puede aumentar la cantidad de Melatonina que es absorbida por el cuerpo. El tomar Melatonina junto con fluvoxamina podría aumentar los efectos secundarios de la melatonina.

Medicamentos para diabetes (Antidiabéticos)

La melatonina podría aumentar el azúcar en la sangre. Los medicamentos para la diabetes se usan para bajar el nivel de azúcar en la sangre. Al aumentar la cantidad de azúcar en la sangre, la melatonina podría disminuir la eficacia de los medicamentos para la diabetes. Controle de cerca su nivel de azúcar en la sangre. Previa conversación con su médico tratante (Diabetólogo), puede que sea necesario cambiar la dosis de su medicamento para la diabetes. Algunos de los medicamentos usados para la diabetes incluyen Tolbutamida, Metformina, glimipirida, gliburida, insulina, pioglitazona, rosiglitazona, clorpropamida, glipizida, y otros.

Medicamentos que debilitan el sistema inmunológico (Inmunosupresores)

La Melatonina podría aumentar la actividad del sistema inmunológico. El tomar Melatonina junto con algunos medicamentos que debilitan el sistema inmunológico podría disminuir la eficacia de los medicamentos que debilitan el sistema inmunológico.

Algunos de los medicamentos que debilitan el sistema inmunológico incluyen azatioprina, basiliximab, ciclosporina, daclizumab, muromonab-CD3, micofenolato, tacrolimus, sirolimus, prednisona, corticosteroides (glucocorticoids) y otros.

Medicamentos que retardan la coagulación sanguínea (Anticoagulantes / fármacos Antiplaquetarios)

La Melatonina podría retardar la coagulación sanguínea. El tomar Melatonina junto con medicamentos que también disminuyen la coagulación podría aumentar las posibilidades de formación de hematomas y de pérdida de sangre. Algunos medicamentos que retardan la coagulación sanguínea incluyen aspirina, clopidogrel, diclofenac, ibuprofeno, naproxeno, dalteparina, enoxaparina, heparina, warfarina y otros.

Medicamentos Sedantes (Benzodiazepinas)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MELATONINA CÁPSULAS 3 mg**

La Melatonina podría producir somnolencia. Los medicamentos que producen somnolencia se llaman sedantes. El tomar Melatonina junto con medicamentos sedantes podría producir demasiada somnolencia.

Algunos de estos medicamentos sedantes incluyen clonazepam, diazepam, lorazepam y otros.

Medicamentos Sedantes (Depresores del SNC)

La Melatonina podría producir somnolencia. Los medicamentos que producen somnolencia se llaman sedantes. El tomar Melatonina junto con medicamentos sedantes podría producir demasiada somnolencia.

Algunos de los medicamentos sedantes incluyen clonazepam, lorazepam, fenobarbital, zolpidem y otros.

Nifedipina

La nifedipina se usa para bajar la presión sanguínea. El tomar Melatonina podría disminuir la eficacia de la nifedipina para bajar la presión sanguínea.

Productos anticonceptivos

El cuerpo produce Melatonina. Los anticonceptivos parecen aumentar la cantidad de Melatonina que el cuerpo produce. El tomar Melatonina junto con anticonceptivos podría aumentar demasiado la cantidad de Melatonina en el cuerpo.

Algunas de los productos anticonceptivos incluyen: etinil estradiol y levonorgestrel ; etinil estradiol y noretindrona y otras.

Verapamil

El cuerpo descompone la Melatonina para eliminarla. El verapamil puede aumentar la rapidez con que el cuerpo elimina la Melatonina. El tomar Melatonina junto con verapamil podría disminuir la eficacia de la melatonina.

Menores**Preste atención a esta combinación****Flumazenil**

El Flumazenil podría disminuir los efectos de la Melatonina. Aún no está claro por qué se produce esta interacción. El tomar Flumazenil junto con Melatonina podría disminuir la eficacia de la Melatonina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELATONINA CÁPSULAS 3 mg

POTENCIALES INTERACCIONES CON HIERBAS Y SUPLEMENTOS**Hierbas y Suplementos que podrían retardar la coagulación sanguínea**

En algunas personas la Melatonina podría aumentar los efectos de las hierbas que retardan la coagulación sanguínea y podría aumentar las posibilidades de formación de hematomas y de pérdida de sangre. Estas hierbas incluyen: angélica, clavos de olor, salvia miltiorrhiza, ajo, jengibre, ginkgo, ginseng Panax, trébol rojo, sauce y otras.

Hierbas y Suplementos con propiedades inductoras del sueño (sedantes)

El usar Melatonina junto con hierbas que tienen propiedades sedantes podría aumentar los efectos y también los efectos secundarios de la Melatonina. Algunas de estos suplementos incluyen el Serotonina(5-HTP), el cáalamo, la amapola Californiana, la hierba gatera, el lúpulo, el chijol, la kava, la hierba de San Juan, la escularia, la valeriana, la yerba mansa y otras.

Potenciales interacciones con alimentos

No se conoce ninguna interacción con alimentos.

8. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS (no deseados)

Al igual que todos los medicamentos, este producto puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Puede causar algunos efectos secundarios que incluyen: insomnio, mareos nocturnos, sueño excesivo como si no hubiera dormido nada, debilidad matinal, dolor de cabeza (cefaleas), cambios del estado de ánimo, síntomas de depresión por un tiempo corto, somnolencia durante el día, calambres estomacales e irritabilidad. No maneje o use maquinarias por 4 o 5 horas después de tomar melatonina.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe inmediatamente a su médico o farmacéutico.

9. POSOLOGÍA (COMO TOMAR ESTE PRODUCTO)

~~Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Solo su médico puede señalar el tiempo de tratamiento apropiado a su necesidad específica. Ante cualquier duda consulte a su médico o farmacéutico.~~

La dosis normal en adultos es de 1 cápsula una hora antes de ir a dormir.

Se recomienda administrar el medicamento siempre a la misma hora para facilitar el ritmo circadiano.

Las cápsulas deben ser ingeridas con abundante líquido.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELATONINA CÁPSULAS 3 mg

Sobredosis

Si usted ha tomado más cápsulas de las que debería, puede experimentar dolor de cabeza, vértigos, desorientación, dolor en las articulaciones, náuseas, vómitos y diarrea, aunque es probable que no experimente ningún síntoma. En cualquier caso, informe a su médico.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Información Toxicológica de turno e indicar el medicamento y la cantidad ingerida.

10. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO DEL PRODUCTO

No conservar a temperatura inferior a 30° C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad o expira que aparece en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Fabricado por BAROQUE PHARMACEUTICALS PVT. LTD.
192/2&3, SOKHADA, TAL-KHAMBAT ciudad: KHAMBHAT – 388 620. DIST:
ANAND. GUJARAT STATE, INDIA.

Importado y distribuido por Arama Natural Products Distribuidora Ltda, Av.
El Parque N°1307, Módulo 10, Núcleo Empresarial ENEA, Comuna de
Pudahuel, Santiago

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELATONINA CÁPSULAS 3 mg

Referencias

1. Arent J, Aldhous M, Wright J. "Synchronisation of a disturbed sleep-wake cycle in a blind man by Melatonin treatment". *T.Lancet* 4-2-1988;1(8588):772-773
2. Bellipami G, Di Marzo F, Blasi F, Di Marzo A(2005). "Effects of Melatonin in perimenopausal and menopausal women: our personal experience". *Ann NY Acad Sci* 1057(Dec) : 393 – 402.
3. Boutin J, Audinot V, Ferry G, Delagrangé P(2005). "Molecular tools to study melatonin pathways and actions". *Trends Pharmacol Sci* 26(8):412-9.
4. Dodick D, Capobianco D(2001). "Treatment and management of cluster headache". *Curr Pain Headache Rep* 5(1): 83 – 91.
5. Gagnier J(2001). "The therapeutic potential of Melatonin in migraines and other headache Types". *Altern Med Rev.* 6(4):383-9.
6. Hardeland R (2005). "Antioxidative protection by Melatonin: multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance". *Endocrine* 27(2): 119-30.
7. Lewis, Alan (1999). "Melatonin and the Biological Clock". McGraw-Hill, pp7.
8. Lincoln G, Andersson H, Loudon A(2003). "Clock genes in calendar cells as the basis of annual timekeeping in mammals – a unifying hypothesis". *J Endocrinol* 179(1): 1-13.
9. Maestroni G(1999). "Therapeutic potential of Melatonin in immunodeficiency states, viral diseases, and cancer". *Adv. Exp. MedBiol* 467:217-26.
10. Zelman FP, Mulchahey JJ, Scharf MB, et al. "The efficacy and safety of the Melatonin agonist beta-methyl-6-chloromelatonin in primary insomnia: a randomized, placebo controlled, crossover clinical trial". *J. Clin Psychiatry* 2005 Mar; 66(3):384 – 90.
11. <http://www.institutodemelatonina.com>.
12. Mutluay R, Elbeg S, Karakus R. et al. The Impact of Melatonin on Glucose Homeostasis. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2009;13:52-55.
13. Kadhim, HM, Ismail, SH, Hussein, KI, et al. Effects of melatonin and zinc on lipid profile and renal function in type 2 diabetic patients poorly controlled with metformin. *J Pineal Res* 2006;41:189-93.
14. Hussain, SA, Khadim, HM, Khalaf, BH, et al. Effects of melatonin and zinc on glycemic control in type 2 diabetic patients poorly controlled with metformin. *Saudi Med J* 2006;27:1483-8.
15. Saha L, Malhotra S, Rana S, et al. A preliminary study of melatonin in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:29-32.
16. Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, et al. Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:512-9.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELATONINA CÁPSULAS 3 mg

17. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. J Gen Intern Med 2005;20:1151-8.
18. Van Heukelom RO, Prins JB, Smits MG, Bleijenberg G. Influence of melatonin on fatigue severity in patients with chronic fatigue syndrome and late melatonin secretion. Eur J Neurol 2006;13:55-60.
19. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. BMJ 2006;332:385-93.
20. Song GH, Leng PH, Gwee KA, et al. Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised double blind placebo controlled study. Gut 2005;54:1402-7.
21. Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, et al. Melatonin for treatment of sleep disorders. Summary, Evidence Report/Technology Assessment #108. (Prepared by the Univ of Alberta Evidence-based Practice Center, under Contract#290-02-0023.) AHRQ Publ #05-E002-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research & Quality. November 2004.