

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIRCALIFE SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 3 mg/mL**

COMPOSICIÓN:

Cada mL de la solución contiene:

Melatonina 3,0 mg

Excipientes C.S.: Según lo aprobado en el registro sanitario

PRESENTACIÓN: Estuche de cartulina conteniendo frasco de vidrio ámbar de XX mL.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

INDICACIÓN: Regulador del ritmo vigilia- sueño.

1. QUÉ ES LA MELATONINA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

La melatonina o N-acetyl-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 a continuación: 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 diencéfalo), 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIRCALIFE SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 3 mg/mL

pineal y el cerebro, aquella se encuentra fuera de la barrera hematoencefálica y está inervada 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 harderiana, 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.

La melatonina que se utiliza por sí solo para regular el ritmo vigilia-sueño, generalmente es sintetizada en el laboratorio. Se encuentra más comúnmente disponible en comprimidos y/o cápsulas, pero adicionalmente se han elaborado formas farmacéuticas líquidas como soluciones orales. 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 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).**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIRCALIFE SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 3 mg/mL

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 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**)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIRCALIFE SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 3 mg/mL**

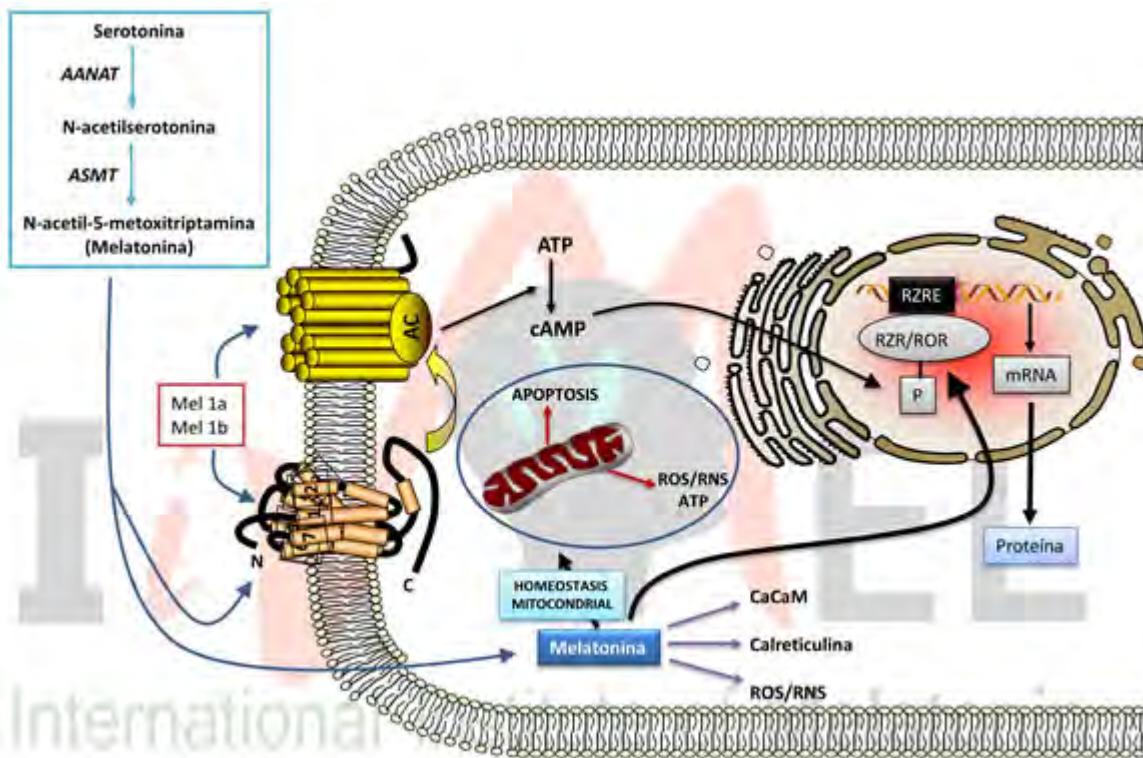


Figura1: Los mecanismos de acción de la melatonina son múltiples. Actúa sobre receptores de membrana (MT1 y MT2); sobre receptores nucleares (ROR/RZR), sobre proteínas citosólica ligadoras de calcio (calmodulina, calreticulina); sobre la mitocondria manteniendo la homeostasis mitocondrial, y depurando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

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 ciclooxygenasa 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIRCALIFE SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 3 mg/mL

los proinflamatorios. Parece ser que existe una colaboración entre ambos tipos de receptores, nucleares y de membrana, en la regulación de esos sistemas enzimáticos, 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 antioexcitoxico. En nuestra 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**.

3.- FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

La Melatonina (N-acetyl-5-metoxitriptamina) es una neurohormona producida 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIRCALIFE SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 3 mg/mL

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-acetilserotoninina, 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.

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:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIRCALIFE SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 3 mg/mL

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:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en niños de 0 a 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.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIRCALIFE SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 3 mg/mL

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

-Se ha observado que la melatonina induce el cyp3a in vitro a concentraciones superiores a la terapéutica. se desconoce la relevancia clínica de esta observación. la inducción, si se produce, podría provocar la reducción de las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos administrados de forma concomitante.

-La melatonina no induce las enzimas del cyp1a in vitro a concentraciones superiores a la terapéutica. por tanto, es probable que las interacciones entre la melatonina y otros principios activos, como consecuencia del efecto que ejerce aquélla sobre las enzimas del cyp1a, no sean relevantes.

- El metabolismo de la melatonina está mediado fundamentalmente por enzimas del cyp1a. por tanto, pueden producirse interacciones entre la melatonina y otros principios activos como consecuencia de su efecto sobre el cyp1a.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIRCALIFE SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 3 mg/mL

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)

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIRCALIFE SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 3 mg/mL

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.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIRCALIFE SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 3 mg/mL

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 cálamo, 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 sufren.

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)

es de 3 mg por día una hora antes de ir a dormir. 1 ml equivale aproximadamente a 24 gotas.

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

Si toma más dosis de la indicada por su médico

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIRCALIFE SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 3 mg/mL

Si usted ha consumido una dosis mayor que la 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.

Si olvidó tomar Circalife

Si olvida tomar el comprimido, tómelo en cuanto se acuerde, antes de acostarse, o bien espere hasta la siguiente toma y después continúe como antes. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento

La interrupción o terminación prematura del tratamiento no provoca ningún efecto nocivo conocido. El uso de Circalife no provoca efectos de abstinencia tras la finalización del tratamiento. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

10. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO DEL PRODUCTO

No conservar a temperatura inferior a 30º 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.

Fabricado por SANPRAS HEALTHCARE PVT. LTD., Plot No. 81, S.T.I.C.E., Musalgaon, Talsinnar, 81, Nashik 422112, Maharashtra State, India.

Importado y distribuido por ARAMA NATURAL PRODUCTS DISTRIBUIDORA LTDA., ubicado en Av. El Parque N°1307, Módulo 10, Núcleo Empresarial ENEA, Pudahuel, Santiago.

Referencias

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIRCALIFE SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 3 mg/mL**

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, Delagrange 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 Enocrinol 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIRCALIFE SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 3 mg/mL**

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.
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.