

# Evidence Assessment Report

Melatonina como complemento alimenticio

**Comité científico Afepadi**

- Ainara Castellanos
- Laura Isabel Arranz
- Albert Sala
- Josep Allué
- Tania Gavilán
- Miguel Florido

# ÍNDICE

1. Informe ejecutivo
2. Introducción
3. Preguntas de evaluación científica
4. Metodología
5. Contexto regulatorio de la melatonina como complemento alimenticio
  - 5.1 Situación regulatoria de la melatonina en la Unión Europea
  - 5.2 Situación regulatoria en España
  - 5.3 Declaraciones de propiedades saludables autorizadas en Europa
  - 5.4 Opiniones de organismos científicos y autoridades competentes
  - 5.5 Implicaciones para la interpretación de la evidencia científica
6. Evidencia científica sobre la eficacia de la melatonina como complemento alimenticio
  - 6.1 Latencia de inicio del sueño
  - 6.2 Calidad subjetiva del sueño
  - 6.3 Jet lag
  - 6.4 Relación dosis-respuesta
  - 6.5 Aplicabilidad al contexto de complementos alimenticios
  - 6.6 Valoración global de la evidencia
7. Evidencia científica sobre la seguridad de la melatonina como complemento alimenticio
  - 7.1 Seguridad en adultos
  - 7.2 Seguridad en adultos mayores
  - 7.3 Seguridad en niños y adolescentes
  - 7.4 Seguridad a largo plazo
  - 7.5 Reacciones adversas e interacciones
  - 7.6 Aplicabilidad al contexto de complementos alimenticios
  - 7.7 Valoración global de la evidencia
8. Limitaciones de la evidencia disponible
  - 8.1 Heterogeneidad de los estudios
  - 8.2 Limitaciones de las poblaciones estudiadas
  - 8.3 Limitaciones temporales
  - 8.4 Extrapolación al contexto de complementos alimenticios
  - 8.5 Necesidades futuras de investigación
9. Conclusiones y valoración de la evidencia
10. Bibliografía

# 1. Informe ejecutivo

## OBJETO DE LA EVALUACIÓN

Evaluar de forma crítica la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de la melatonina, así como su aplicabilidad específica al contexto de los complementos alimenticios en la Unión Europea. La evaluación responde a tres cuestiones: respaldo de los efectos sobre el sueño y el jet lag; perfil de seguridad en diferentes poblaciones y condiciones de uso; y grado de extrapolación de la evidencia a dosis, formulaciones y condiciones propias de los complementos alimenticios.

## BASE DE LA EVALUACIÓN

La valoración se fundamenta prioritariamente en revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados en humanos. Para la evaluación de seguridad se incorporaron además estudios observacionales y datos de farmacovigilancia y nutrivigilancia. El análisis se completó con documentación regulatoria europea y nacional. La evidencia se interpretó atendiendo a su consistencia, limitaciones, población, dosis, formulación, duración de la exposición y aplicabilidad al contexto de los complementos alimenticios.

## PRINCIPALES HALLAZGOS

### → EFICACIA

La evidencia respalda un efecto favorable sobre determinados parámetros del sueño, especialmente la reducción de la latencia de inicio, así como sobre el alivio de las sensaciones subjetivas asociadas al jet lag. Los resultados sobre otros componentes de calidad y duración del sueño son globalmente favorables, aunque más heterogéneos. No puede establecerse una relación lineal dosis-beneficio ni una dosis óptima universal.

### → SEGURIDAD

El perfil observado es generalmente favorable en las condiciones estudiadas, con predominio de acontecimientos adversos leves y transitorios y sin una señal

consistente de acontecimientos adversos graves atribuibles a la melatonina. Persisten incertidumbres ante exposiciones prolongadas, en población pediátrica, en adultos mayores con comorbilidad o polifarmacia y respecto a determinadas interacciones.

## → APLICABILIDAD

Parte de la evidencia es directamente aplicable a condiciones de uso propias de los complementos alimenticios, especialmente para los efectos que cuentan con declaraciones autorizadas en la Unión Europea. La evidencia procedente de dosis superiores, formulaciones farmacéuticas o poblaciones clínicas se considera complementaria y requiere una extrapolación cautelosa.

## CONDICIONES DE RESPUESTA Y CONTEXTO REGULATORIO

La respuesta a la melatonina debe interpretarse considerando conjuntamente el momento de administración, la dosis, la formulación y las características de la población. Estos factores contribuyen a explicar parte de la variabilidad observada entre estudios. En la Unión Europea persisten diferencias entre Estados miembros en los criterios de clasificación y en las cantidades admitidas en complementos alimenticios. Esta heterogeneidad regulatoria condiciona la traslación de la evidencia científica a condiciones concretas de comercialización y uso.

### VALORACIÓN DEL COMITÉ CIENTÍFICO

- El conjunto de la evidencia evaluada permite considerar que la melatonina dispone de respaldo científico para efectos concretos relacionados con el sueño y la regulación circadiana en el contexto de los complementos alimenticios, dentro de las condiciones de uso y del marco regulatorio aplicables.
- La interpretación de este respaldo debe considerar la dosis, el momento de administración, la formulación y las características de la población, así como las limitaciones para extrapolar evidencia procedente de dosis superiores, formulaciones farmacéuticas o poblaciones clínicas específicas.
- El perfil de seguridad observado es globalmente favorable en las condiciones evaluadas, aunque persisten áreas de incertidumbre que justifican una interpretación prudente, especialmente ante exposiciones prolongadas y en poblaciones específicas.

*Este informe ejecutivo sintetiza la valoración integrada del EAR. La fundamentación científica, las limitaciones y las referencias bibliográficas se desarrollan en los capítulos correspondientes.*

## 2. Introducción

Los complementos alimenticios constituyen un sector en constante evolución, impulsado por el creciente interés de la población en la promoción de la salud y el bienestar. Paralelamente, el desarrollo científico de numerosos ingredientes bioactivos ha incrementado la necesidad de disponer de evaluaciones rigurosas que permitan interpretar la evidencia disponible con criterios objetivos y transparentes.

En este contexto, el Comité Científico de AFEPADI impulsa la elaboración de una colección de Evidence Assessment Reports (EAR) con el propósito de ofrecer documentos de evaluación científica independientes sobre ingredientes utilizados en complementos alimenticios. Estos informes pretenden facilitar una valoración crítica de la evidencia publicada, analizando su calidad metodológica, consistencia, limitaciones y aplicabilidad dentro del marco regulatorio europeo.

La melatonina ha sido seleccionada como primer ingrediente de esta colección por tratarse de uno de los compuestos más ampliamente utilizados en el ámbito de los complementos alimenticios y, al mismo tiempo, uno de los que ha generado un mayor volumen de investigación científica durante las últimas décadas. Su utilización se ha extendido principalmente en el contexto de la regulación del sueño y de la adaptación al desfase horario asociado al jet lag, ámbitos para los que existen declaraciones de propiedades saludables autorizadas en la Unión Europea bajo determinadas condiciones de uso. Paralelamente, la literatura científica ha explorado otras posibles aplicaciones fisiológicas y clínicas cuya interpretación requiere un análisis diferenciado en función del nivel y la calidad de la evidencia disponible.

La existencia de un elevado número de ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis proporciona una base científica amplia para evaluar la eficacia y la seguridad de la melatonina. Sin embargo, la heterogeneidad observada entre las poblaciones estudiadas, las dosis empleadas, las formulaciones, la duración de las intervenciones y las variables de resultado analizadas hace necesaria una valoración crítica de la evidencia que permita contextualizar adecuadamente sus hallazgos y determinar su aplicabilidad al contexto específico de los complementos alimenticios.

El presente informe tiene como finalidad evaluar de forma estructurada la evidencia científica disponible sobre la melatonina exógena utilizada como complemento alimenticio. Para ello, se revisa la información publicada acerca de su eficacia, seguridad y aplicabilidad, incorporando asimismo el contexto regulatorio vigente

cuando resulta relevante para la interpretación de los resultados. La evaluación se fundamenta prioritariamente en revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos, siguiendo una metodología previamente definida y manteniendo un enfoque independiente, objetivo y basado en la evidencia.

Este documento no pretende establecer recomendaciones clínicas ni emitir posicionamientos regulatorios. Su objetivo es proporcionar una síntesis crítica y transparente de la evidencia disponible, de manera que profesionales sanitarios, administraciones públicas, investigadores y otros agentes interesados dispongan de un marco científico que facilite la interpretación de los conocimientos actuales sobre la melatonina en el ámbito de los complementos alimenticios.

# 3. Preguntas de evaluación científica

La presente evaluación de la evidencia científica se estructura en torno a las siguientes preguntas de investigación:

## Pregunta de evaluación 1

¿Qué grado de respaldo presenta la evidencia científica disponible sobre la eficacia de la melatonina utilizada como complemento alimenticio en la mejora de parámetros relacionados con el sueño, incluyendo la reducción de la latencia de inicio del sueño, la mejora de la calidad subjetiva del sueño y el alivio de las sensaciones subjetivas asociadas al jet lag?

## Pregunta de evaluación 2

¿Cuál es el perfil de seguridad de la melatonina cuando se utiliza como complemento alimenticio, considerando la evidencia disponible en población adulta, adultos mayores, población pediátrica, uso prolongado, reacciones adversas e interacciones potenciales?

## Pregunta de evaluación 3

¿En qué medida la evidencia científica actualmente disponible resulta aplicable al contexto de utilización de la melatonina como complemento alimenticio, particularmente en relación con las dosis habitualmente empleadas en Europa, las condiciones reales de uso y el marco regulatorio vigente?

## 4. Metodología

La presente revisión bibliográfica se elaboró mediante una búsqueda estructurada de la literatura científica disponible sobre melatonina, con el objetivo de identificar y sintetizar la evidencia más relevante para responder a las preguntas de evaluación definidas en este informe. Se priorizaron los estudios realizados en humanos y publicados en revistas científicas revisadas por pares, especialmente revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados. Para la evaluación de la seguridad se consideraron también estudios observacionales y datos procedentes de sistemas de farmacovigilancia y nutrivigilancia cuando aportaban información relevante.

Se dio preferencia a publicaciones recientes, especialmente de los últimos diez años, aunque se incluyeron estudios anteriores cuando resultaban relevantes por su contribución a aspectos específicos de eficacia, seguridad, dosis, formulación o condiciones de utilización. Para el análisis regulatorio se utilizaron prioritariamente documentos y fuentes oficiales de organismos europeos y nacionales competentes.

Las búsquedas se realizaron en PubMed y Cochrane Library y se complementaron con documentación de EFSA, EMA, AESAN/AECOSAN y otras autoridades nacionales. Los términos de búsqueda incluyeron "melatonin" combinados con "sleep", "sleep onset latency", "sleep quality", "jet lag", "insomnia", "safety", "children", "older adults", "long-term", "adverse events", "interactions" y "food supplement", así como términos específicos relacionados con las preguntas de evaluación.

Dado que el objeto del informe es la utilización de melatonina como complemento alimenticio, se prestó especial atención a la evidencia obtenida con dosis, poblaciones y condiciones de uso comparables a este contexto. También se consideraron estudios realizados con dosis superiores, formulaciones farmacéuticas o poblaciones clínicas que aportan información relevante, valorando estos datos como evidencia complementaria y teniendo en cuenta las limitaciones para su extrapolación al ámbito de los complementos alimenticios.

Los criterios de inclusión contemplaron publicaciones en español e inglés, estudios en humanos relacionados con los objetivos del informe y documentos regulatorios pertinentes. Se excluyeron documentos duplicados, fuentes sin suficiente respaldo científico, evidencia exclusivamente preclínica cuando no resultaba necesaria para

interpretar los datos en humanos y publicaciones cuya relación con las preguntas de evaluación fuera insuficiente.

La valoración de la evidencia se realizó de forma cualitativa e integradora, considerando el diseño de los estudios, la consistencia de los resultados, la heterogeneidad clínica y metodológica, la duración de la exposición, las características de las poblaciones estudiadas y su aplicabilidad al contexto de los complementos alimenticios.

Las valoraciones sobre consistencia, limitaciones y aplicabilidad expresadas en el informe corresponden a una evaluación cualitativa del Comité Científico de AFEPADI y no a una clasificación formal de la certeza de la evidencia mediante metodologías estandarizadas como GRADE.

# 5. Contexto regulatorio de la melatonina como complemento alimenticio

## 5.1 Situación regulatoria de la melatonina en la Unión Europea

El marco regulatorio aplicable a la melatonina en complementos alimenticios dentro de la Unión Europea se caracteriza por una notable heterogeneidad entre los Estados miembros. A diferencia de las vitaminas y minerales, cuyo uso se encuentra armonizado mediante la Directiva 2002/46/CE<sup>1</sup> y su normativa de desarrollo, la utilización de otras sustancias con efecto nutricional o fisiológico, entre ellas la melatonina, continúa estando sujeta en gran medida a criterios nacionales. Esta situación permite que cada Estado miembro establezca sus propias condiciones de uso, límites de dosis o criterios de clasificación, siempre dentro del marco general de la legislación alimentaria europea.

Como consecuencia, un mismo producto puede ser considerado un complemento alimenticio en determinados países y un medicamento en otros, en función de la interpretación realizada por las autoridades competentes sobre aspectos como la dosis diaria, la presentación y etiquetado, las recomendaciones de uso, la vía de administración o la posible actividad farmacológica atribuida a la melatonina. Esta falta de armonización constituye uno de los elementos regulatorios más singulares de este ingrediente dentro del mercado europeo de los complementos alimenticios.

Aunque las particularidades de cada país se recogen de forma detallada en el Anexo I, los enfoques nacionales pueden agruparse, de forma general, en cinco categorías:

- a) Estados miembros que autorizan la melatonina en complementos alimenticios en dosis bajas, generalmente comprendidas entre 0,3 y 0,5 mg diarios.
- b) Estados miembros que permiten la utilización de melatonina en complementos alimenticios con dosis máximas de hasta 1 mg al día, constituyendo éste el modelo regulatorio más frecuente dentro de la Unión Europea.

- c) Estados miembros que aceptan dosis de melatonina que no alcancen los 2 mg diarios en complementos alimenticios, generalmente bajo determinadas condiciones o mediante la aplicación del principio de reconocimiento mutuo.
- d) Estados miembros que clasifican el uso de melatonina como medicamento, independientemente de la dosis o con criterios particularmente restrictivos.
- e) Estados miembros en los que la clasificación de los productos que contienen melatonina, como complemento alimenticio o como medicamento, depende de la jurisprudencia consultada, siendo ésta una cuestión variable y controvertida.

**Tabla 5.1. Síntesis de los principales modelos regulatorios de la melatonina en la Unión Europea.**

Clasificación de los Estados miembros según el criterio regulatorio aplicable a la melatonina en complementos alimenticios.

| Categoría regulatoria               | Criterio general                                                                                                 | Estados miembros (ejemplos)                                                            | Interpretación                                                                                                                                             |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Autorizada en dosis bajas           | Límite máximo aproximado entre 0,3–0,5 mg/día.                                                                   | Bélgica, Países Bajos, República Checa, Eslovenia.                                     | Se considera que dosis superiores presentan actividad farmacológica suficiente para justificar la clasificación como medicamento.                          |
| Autorizada hasta 1 mg/día           | Dosis máxima diaria ≤ 1 mg.                                                                                      | Italia, Croacia, Finlandia, Grecia, Polonia, Lituania, Luxemburgo, Chipre, Eslovaquia. | Constituye el modelo regulatorio más extendido entre los Estados miembros.                                                                                 |
| Autorizada sin superar los 2 mg/día | Dosis inferiores a 2 mg/día, generalmente mediante normativa nacional o reconocimiento mutuo.                    | España, Francia, Portugal, Letonia.                                                    | Corresponde al enfoque más flexible dentro de la UE, manteniendo el umbral de 2 mg como referencia para diferenciar complemento alimenticio y medicamento. |
| Clasificado como medicamento        | Existe riesgo de clasificación como medicamento, independientemente de la dosis.                                 | Austria, Dinamarca, Hungría, Irlanda, Suecia.                                          | En estos países predomina un enfoque regulatorio restrictivo basado en la clasificación farmacológica.                                                     |
| Caso por caso                       | Dependiendo de la jurisprudencia consultada, puede clasificarse como medicamento o como complemento alimenticio. | Alemania.                                                                              | Según jurisprudencia. Ver enlace fuente oficial en la tabla del anexo.                                                                                     |

Nota: la clasificación representa una simplificación de los principales enfoques regulatorios identificados en la Unión Europea. Algunos Estados miembros aplican criterios adicionales relacionados con la forma farmacéutica, la vía de administración, las advertencias de uso o el principio de reconocimiento mutuo. La información detallada por país se recoge en el Anexo I. Elaboración propia a partir de la recopilación normativa realizada por AFEPADi.

Esta diversidad refleja la ausencia de un criterio armonizado sobre el umbral a partir del cual la melatonina debe considerarse un complemento alimenticio o un medicamento, así como las diferencias existentes en la interpretación nacional del riesgo asociado a su utilización.

En este contexto, el principio de reconocimiento mutuo adquiere una relevancia especial para la comercialización de productos que contienen melatonina. No obstante, su aplicación práctica puede verse condicionada por los criterios nacionales de clasificación cuando las autoridades competentes consideran que un determinado producto reúne las características propias de un medicamento por su dosis, su función o por su presentación.

## 5.2 Situación regulatoria en España

En España, la comercialización de complementos alimenticios que contienen melatonina se encuentra condicionada por los criterios establecidos por la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Las autoridades españolas consideran que los complementos alimenticios con melatonina pueden comercializarse mediante la aplicación del principio de reconocimiento mutuo cuando proceden de otro Estado miembro donde estén legalmente comercializados, siempre que la dosis diaria sea inferior a 2 mg. A partir de dicha dosis, la melatonina se considera medicamento conforme al criterio establecido por la AEMPS. Este posicionamiento ha quedado reflejado tanto en las notas informativas publicadas por AESAN en 2013 como en la Guía para el control oficial del etiquetado y composición de complementos alimenticios (2026)<sup>4</sup>.

Desde un punto de vista regulatorio, este criterio sitúa a España entre los Estados miembros que admiten el uso de melatonina en complementos alimenticios dentro de un intervalo de dosis relativamente amplio en comparación con otros países europeos, si bien manteniendo un límite claramente diferenciado respecto a la consideración de medicamento.

## 5.3 Declaraciones de propiedades saludables autorizadas en Europa

Actualmente existen dos declaraciones de propiedades saludables autorizadas para la melatonina en la Unión Europea que dan respuesta a dos indicaciones fisiológicas aprobadas por la Comisión Europea<sup>2,3</sup>.

- La melatonina contribuye a aliviar la sensación subjetiva de desfase horario (*jet lag*).
- La melatonina contribuye a disminuir el tiempo necesario para conciliar el sueño.

Estas dos declaraciones de propiedades saludables autorizadas<sup>3</sup> en la Unión Europea para la melatonina se basan en las evaluaciones favorables concluidas por EFSA en

sus Dictámenes Científicos<sup>30,31</sup> y como tal fueron incluidas en el anexo del Reglamento (UE) 432/2012<sup>3</sup> por el que se establece la lista de declaraciones de propiedades saludables que pueden atribuirse a los alimentos a la que se hace referencia en el artículo 13, apartado 3, del Reglamento (CE) 1924/2006<sup>2</sup> relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos.

**Tabla 5.3. Declaraciones de propiedades saludables autorizadas en la UE para la melatonina**

| Sustancia         | Declaración                                                                                      | Condiciones de uso de la declaración                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Número del boletín de la EFSA (EFSA Journal) |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Melatonina</b> | La melatonina contribuye a aliviar la sensación subjetiva de desfase horario ( <i>jet lag</i> ). | Esta declaración solo puede utilizarse con alimentos que contengan un mínimo de 0,5 mg de melatonina por porción cuantificada. Para que un producto pueda llevar esta declaración, se informará al consumidor de que el efecto beneficioso se obtiene con una ingesta mínima de 0,5 mg que debe tomarse poco antes de acostarse el primer día de viaje y unos cuantos días después de la llegada a lugar de destino. | 2010; 8(2):1467                              |
| <b>Melatonina</b> | La melatonina contribuye a disminuir el tiempo necesario para conciliar el sueño.                | Esta declaración solo puede utilizarse con alimentos que contengan 1 mg de melatonina por porción cuantificada. Para que un producto pueda llevar esta declaración, se informará al consumidor de que el efecto beneficioso se obtiene con una ingesta de 1 mg de melatonina poco antes de irse a dormir.                                                                                                            | 2011; 9(6):2241                              |

Nota: información extraída del anexo del Reglamento (UE) 432/2012 por el que se establece la lista de declaraciones de propiedades saludables que pueden atribuirse a los alimentos a la que se hace referencia en el artículo 13, apartado 3, del Reglamento (CE) 1924/2006 relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos.

Ambas declaraciones de propiedades saludables autorizadas en la Unión Europea<sup>2,3</sup> delimitan claramente tanto la función fisiológica aprobada por la Comisión Europea como las condiciones de uso y la dosis necesaria para obtener los efectos fisiológicos declarados de forma segura, en base a las evaluaciones de EFSA<sup>30,31</sup>.

#### 5.4 Opiniones de organismos científicos y autoridades competentes

Diversos organismos científicos y autoridades nacionales han publicado durante las últimas dos décadas informes y dictámenes relativos al uso de la melatonina en complementos alimenticios. Aunque sus objetivos y metodologías difieren, estos

documentos muestran una serie de elementos comunes relevantes para la interpretación del contexto regulatorio.

En España, el Comité Científico de la entonces AECOSAN concluyó en 2014<sup>5</sup> que la melatonina podría considerarse segura como complemento alimenticio dentro de unos límites razonables de ingesta y consideró aceptable una dosis diaria máxima de 1 mg desde el punto de vista de la seguridad, diferenciando expresamente esta evaluación de cualquier valoración sobre su eficacia biológica.

Por su parte, la Agencia francesa ANSES publicó en 2018<sup>6</sup> un dictamen de nutrivigilancia en el que identificó determinados grupos de población para los que desaconsejan el consumo de melatonina sin supervisión médica y recomendó extremar la precaución respecto a posibles interacciones farmacológicas y al uso prolongado. Posteriormente, la agencia ha emitido nuevas comunicaciones relacionadas con casos de nutrivigilancia, manteniendo un enfoque basado en la identificación de poblaciones sensibles y en la vigilancia de posibles efectos adversos.

Otros organismos europeos, como el Comité Científico Noruego para la Alimentación y el Medio Ambiente (VKM)<sup>7</sup> o el Instituto Federal Alemán de Evaluación de Riesgos (BfR)<sup>8</sup>, han puesto de manifiesto la limitada disponibilidad de datos sobre la seguridad del uso prolongado, especialmente en población pediátrica y adolescente, subrayando la necesidad de interpretar la evidencia disponible con criterios de prudencia científica.

En conjunto, estos documentos muestran que las diferencias regulatorias observadas entre los Estados miembros no responden únicamente a la existencia de normativa específica, sino también a diferentes aproximaciones nacionales en la valoración del perfil beneficio-riesgo de la melatonina y en la interpretación de la evidencia científica disponible.

## **5.5 Implicaciones para la interpretación de la evidencia científica**

La ausencia de armonización regulatoria en la Unión Europea constituye un elemento relevante para la interpretación de la evidencia científica disponible sobre la melatonina. La coexistencia de diferentes límites de dosis, criterios de clasificación y recomendaciones de uso pone de manifiesto que las decisiones regulatorias adoptadas por los distintos Estados miembros no responden exclusivamente a la existencia de evidencia científica, sino también a consideraciones relacionadas con la gestión del riesgo, la aplicación del principio de precaución y los criterios nacionales de clasificación de productos.

Por este motivo, la evaluación de la eficacia y la seguridad desarrollada en los capítulos siguientes se realiza de forma independiente del marco regulatorio vigente en cada país. El objetivo de este informe es analizar críticamente la evidencia científica disponible y valorar su calidad, consistencia y aplicabilidad al contexto de los complementos alimenticios, proporcionando un marco objetivo que facilite la interpretación de las distintas aproximaciones regulatorias existentes en la Unión Europea.

# 6. Evidencia científica sobre la eficacia de la melatonina como complemento alimenticio

El sueño es un proceso fisiológico esencial para el mantenimiento de múltiples funciones biológicas y su alteración se asocia con consecuencias relevantes sobre la salud y la calidad de vida. Los trastornos y dificultades relacionados con el sueño son frecuentes en la población general y pueden afectar tanto a su inicio y mantenimiento como a su duración y calidad. Por este motivo, la evaluación de las intervenciones destinadas a mejorar el sueño debe considerar los distintos componentes que lo caracterizan y los métodos empleados para su valoración.

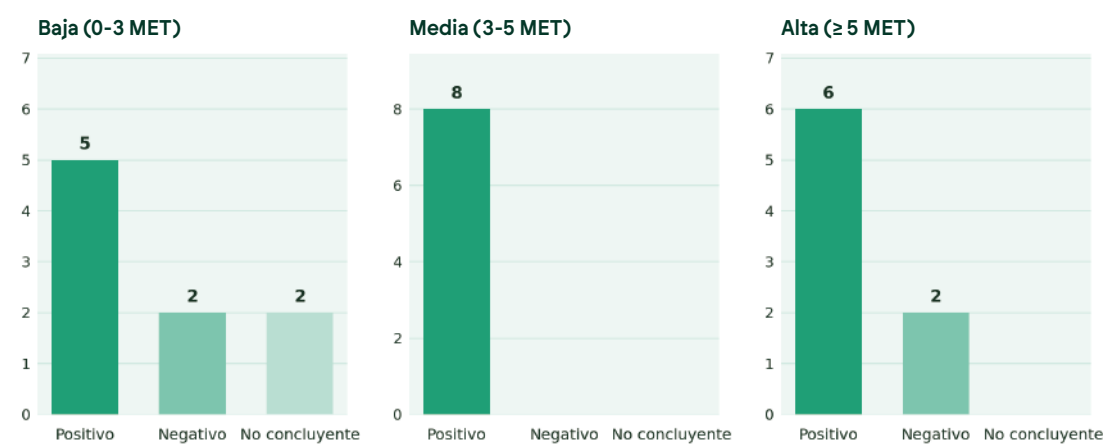
La melatonina es una hormona implicada en la regulación del ritmo circadiano y del ciclo sueño-vigilia. Su administración exógena ha sido ampliamente estudiada en diferentes poblaciones y condiciones relacionadas con el sueño. La evidencia disponible incluye ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis que han evaluado principalmente la latencia de inicio del sueño, la calidad y duración del sueño, el *jet lag* y otros parámetros relacionados con la regulación del ciclo sueño-vigilia.

Los metaanálisis publicados muestran, en términos generales, resultados favorables para la melatonina<sup>9,10</sup>, aunque con una heterogeneidad relevante en función del parámetro evaluado, la población, la dosis, la formulación, el momento de administración y la duración de la intervención. Una revisión exploratoria reciente de revisiones sistemáticas y metaanálisis identificó 227 metaanálisis sobre melatonina y sueño. De ellos, 215 compararon melatonina con un comparador inactivo; el 80,9 % mostró una dirección del efecto favorable a la melatonina, el 7,9 % favoreció al comparador y en el 11,2 % la dirección del efecto no pudo establecerse con claridad. El análisis no identificó diferencias significativas en la dirección del efecto en función de la dosis, la edad, el dominio del sueño evaluado o la condición clínica<sup>11</sup>.

### A. Cantidad e inicio del sueño



### B. Intensidad del ejercicio



### C. Grupo de edad

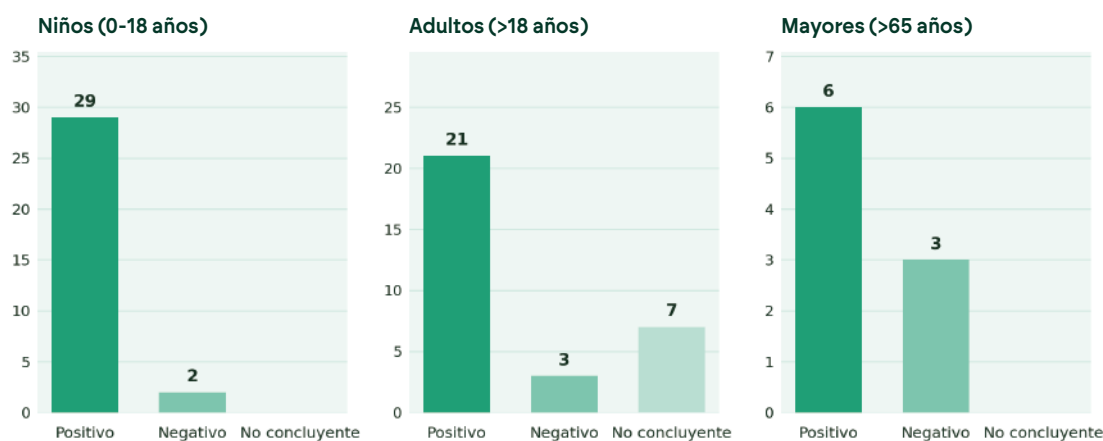


**Figura 6.1. Dirección de la evidencia disponible sobre la eficacia de la melatonina en distintos desenlaces relacionados con el sueño.**

Distribución de los metaanálisis incluidos en la revisión paraguas de Iyer et al. (2026) según la dirección del efecto observada frente a un comparador inactivo (principalmente placebo). Los resultados se presentan por desenlace clínico (cantidad de sueño, inicio y mantenimiento del sueño), rango de dosis (0,1–3 mg; 3–5 mg;  $\geq 5$  mg) y grupo de edad (niños, adultos y adultos mayores). Una dirección positiva indica resultados favorables a la melatonina; una dirección negativa favorece al comparador; y la categoría no concluyente corresponde a metaanálisis en los que no fue posible establecer una dirección clara del efecto<sup>11</sup>.

Fuente: Adaptado de Iyer S, Monk V, Slater R, Baxter L. Exogenous Melatonin and Sleep Quality: A Scoping Review of Systematic Reviews. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2026;66:e70115.

Estos resultados proporcionan una visión global de la evidencia disponible, pero no permiten asumir una eficacia uniforme para todos los desenlaces ni condiciones de utilización. En los siguientes apartados se analiza específicamente la evidencia relativa a la latencia de inicio del sueño, la calidad y duración del sueño y el *jet lag*, así como la influencia de la dosis, el momento de administración, la formulación y las características de la población. Finalmente, se valora su aplicabilidad específica al contexto de los complementos alimenticios.

## 6.1 Latencia de inicio del sueño

El insomnio, definido por la dificultad para conciliar y mantener el sueño, es el trastorno del sueño más frecuente entre los reconocidos por la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ICSD) y afecta aproximadamente a un tercio de la población adulta<sup>12</sup>.

La latencia del sueño —tiempo requerido para conciliar el sueño— carece de un rango de referencia bien establecido en adultos sanos. Un metaanálisis reciente sitúa su valor medio en torno a los 12 minutos, sin asociaciones significativas con la edad, el sexo, el índice de masa corporal o la somnolencia diurna subjetiva<sup>13</sup>.

La revisión paraguas de Iyer et al. (2026), sobre 227 metaanálisis, muestra un predominio de resultados favorables a la melatonina en la iniciación del sueño, con escasos resultados en dirección contraria o no concluyentes<sup>11</sup>.

Dos metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo respaldan este resultado. Ferracioli-Oda et al. (2013), sobre 19 estudios y 1683 sujetos, describen una reducción media de 7 minutos en la latencia del sueño frente a placebo, con heterogeneidad significativa entre ensayos; el metaanálisis de regresión asocia mayores efectos a los ensayos de mayor duración y a las dosis más altas (rango 0,1–5 mg)<sup>14</sup>. Auld et al. (2017), sobre 27 ensayos en adultos con trastornos primarios del sueño —insomnio primario, síndrome de fase retrasada y síndrome de sueño-vigilia no-24 horas en personas ciegas—, con dosis de 0,1 a 10 mg y duración de 2 a 5 semanas, confirman la reducción de la latencia en el insomnio primario y en el síndrome de fase retrasada, además de la regulación del patrón sueño-vigilia en pacientes ciegos<sup>15</sup>.

Cruz-Sanabria et al. (2024), en una revisión sistemática y metaanálisis dosis-respuesta, observaron una mayor reducción de la latencia de inicio del sueño en voluntarios sanos que en pacientes con insomnio, poniendo de manifiesto la influencia de las características de la población sobre la magnitud del efecto<sup>12</sup>.

## 6.2 Calidad subjetiva del sueño

La calidad del sueño se define como la satisfacción con la experiencia de dormir, e integra el inicio, el mantenimiento y la cantidad de sueño, además de la sensación de descanso al despertar<sup>11</sup>. Su evaluación combina medidas objetivas (actigrafía, polisomnografía) y subjetivas, entre las que el Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) constituye el instrumento de referencia en investigación sobre insomnio<sup>16</sup>.

En la revisión paraguas de Iyer et al. (2026), la calidad general del sueño se evaluó únicamente en el 15,0 % de los metaanálisis analizados; la mayoría se centró en componentes individuales —cantidad de sueño (37,0 %), inicio del sueño (26,4 %), mantenimiento del sueño (13,7 %) y sensación de descanso al despertar (4,4 %)—, mientras que el ritmo circadiano, la hora de apagar las luces, el tiempo en cama y la hora de despertar representan de forma conjunta el 3,5 % restante<sup>11</sup>.

Un metaanálisis de 23 ensayos clínicos aleatorizados muestra una mejora significativa de la calidad del sueño medida con PSQI tras la intervención con melatonina, con efecto significativo en enfermedades respiratorias, trastornos metabólicos y trastornos primarios del sueño, pero no en trastornos mentales, enfermedades neurodegenerativas ni otras patologías; esta heterogeneidad podría relacionarse con el nivel basal de alteración del sueño de cada población, dado que parte de los participantes de dos de los ensayos partían de un sueño ya adecuado o sin insomnio. Los estudios incluidos abarcan períodos de seguimiento de 2 a 24 semanas, tamaños muestrales de 16 a 711 participantes de ambos sexos y dosis de 2 a 10 mg en formulación convencional o de liberación prolongada; tanto las dosis  $\leq 3$  mg como las  $>3$  mg mejoraron significativamente la calidad del sueño<sup>16</sup>.

## 6.3 Jet lag

El jet lag o desfase horario constituye una alteración transitoria del ritmo circadiano producida tras el cruce rápido de múltiples husos horarios, consecuencia de la desincronización entre el reloj biológico interno y el ciclo luz-oscuridad del lugar de destino. Clínicamente se manifiesta mediante alteraciones del sueño, somnolencia diurna, disminución del rendimiento cognitivo, irritabilidad y, en algunos casos, síntomas gastrointestinales.

La eficacia de la melatonina para la prevención y el alivio del jet lag dispone de un elevado nivel de evidencia y constituye uno de los ámbitos de utilización mejor establecidos. La revisión sistemática Cochrane de Herxheimer y Petrie analizó diez ensayos clínicos que evaluaron diferentes pautas de administración, con dosis comprendidas entre 0,5 y 8 mg y períodos de intervención de entre 2 y 14 días. Los autores concluyeron que la melatonina reduce de forma significativa los síntomas asociados al jet lag cuando se administra próxima al horario de sueño del lugar de destino, siendo especialmente eficaz tras vuelos que atraviesan cinco o más husos horarios<sup>17</sup>.

En relación con la dosis, la revisión no observó diferencias relevantes de eficacia entre 0,5 mg y 5 mg, aunque las dosis superiores se asociaron a un mayor efecto hipnótico. Asimismo, no se identificó un beneficio adicional con dosis de 8 mg respecto a 5 mg. Los autores también describieron una menor eficacia de la formulación de liberación prolongada de 2 mg frente a las formulaciones de liberación inmediata, lo que sugiere que un incremento transitorio de la concentración plasmática de melatonina podría favorecer una resincronización circadiana más eficiente<sup>17</sup>.

La evidencia disponible indica además que el beneficio clínico aumenta conforme se incrementa el número de husos horarios atravesados. Aunque la melatonina resulta eficaz tanto en desplazamientos hacia el este como hacia el oeste, el efecto suele ser más evidente en los vuelos hacia el este, donde la adaptación circadiana presenta mayores dificultades fisiológicas<sup>17</sup>.

Una revisión posterior de Brown et al. (2009) confirmó estos hallazgos y destacó que la evidencia resulta particularmente consistente para vuelos hacia el este con desplazamientos de cinco a nueve husos horarios. Los autores también describen resultados favorables para los viajes hacia el oeste, aunque con un menor número de estudios disponibles. Asimismo, señalan que la combinación de melatonina con exposición programada a la luz natural y ejercicio físico podría potenciar la resincronización circadiana, si bien esta estrategia requiere confirmación mediante ensayos clínicos controlados<sup>18</sup>.

En conjunto, la evidencia disponible respalda el uso de la melatonina para la prevención y el alivio de los síntomas del jet lag en viajeros adultos, especialmente cuando se atraviesan cinco o más husos horarios y en desplazamientos hacia el este. La eficacia observada en este contexto constituye, además, la base científica sobre la que la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) sustentó la declaración de propiedades saludables autorizada para el alivio de las sensaciones subjetivas asociadas al jet lag.

## **6.4 Relación dosis-respuesta y grupos de población**

### **6.4.1 Dosis y momento de administración**

La relación entre la dosis administrada, el momento de administración y la respuesta clínica constituye uno de los aspectos más relevantes para interpretar la evidencia disponible sobre melatonina. Aunque los estudios han evaluado un amplio rango de dosis, los resultados no apoyan una relación lineal entre incrementos progresivos de la dosis y una mayor eficacia sobre los parámetros del sueño.

Uno de los estudios de referencia en este ámbito evaluó la capacidad de diferentes dosis de melatonina (0,1 mg, 0,3 mg y 3,0 mg), administradas 30 minutos antes del sueño, para restaurar las concentraciones plasmáticas fisiológicas nocturnas y

mejorar la eficiencia del sueño en adultos mayores de 50 años con y sin insomnio. Se trató de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con periodos de tratamiento de una semana separados por intervalos de lavado y evaluación mediante polisomnografía<sup>19</sup>.

Los resultados mostraron que la dosis de 0,3 mg, considerada fisiológica, restauró las concentraciones plasmáticas nocturnas de melatonina y produjo la mayor mejoría en la eficiencia del sueño de los participantes con insomnio. Las dosis de 0,1 mg y 3,0 mg también mostraron efectos favorables; sin embargo, la dosis de 3,0 mg mantuvo concentraciones plasmáticas elevadas durante el período diurno e indujo hipotermia, sin demostrar una superioridad clínica respecto a la dosis fisiológica. En los participantes con patrones normales de sueño no se observaron mejoras significativas con ninguna de las dosis evaluadas<sup>19</sup>.

Estos resultados muestran que, en esta población, el aumento de la dosis no se tradujo en un mayor beneficio sobre la eficiencia del sueño. Su interpretación debe realizarse con cautela debido al reducido tamaño muestral y a las características específicas de la población estudiada.

Los resultados del estudio de Zhdanova son coherentes con la síntesis de la evidencia realizada por Iyer et al. (2026). En su revisión de revisiones, los metaanálisis que agruparon estudios con dosis bajas (0,1-3 mg), medias (3-5 mg) y altas ( $\geq 5$  mg) mostraron, en conjunto, una dirección del efecto favorable a la melatonina, observándose una mayor proporción de resultados favorables en el rango de 3–5 mg. No obstante, este análisis no permite establecer dicho intervalo como dosis óptima ni demuestra una relación dosis-respuesta lineal<sup>11</sup>.

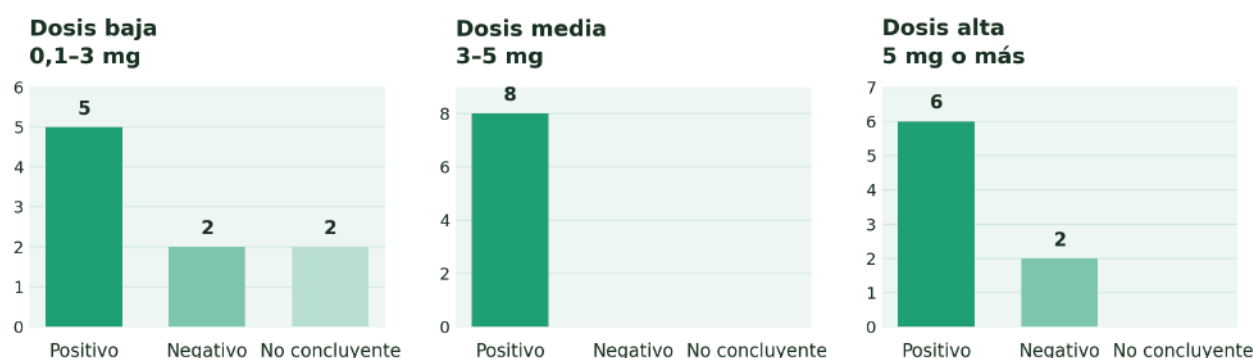


**Figura 6.2. Dirección del efecto de la melatonina sobre el sueño según el rango de dosis.**

Distribución de los metaanálisis de la revisión de Iyer et al. (2026) que combinan estudios de dosis bajas (0,1–3 mg), medias (3–5 mg) y altas ( $\geq 5$  mg)<sup>11</sup>.

Fuente: Adaptado de Iyer S, Monk V, Slater R, Baxter L. Exogenous Melatonin and Sleep Quality: A Scoping Review of Systematic Reviews. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2026;66:e70115.

Además de la dosis, el momento de administración constituye un determinante relevante de la respuesta clínica. La revisión sistemática con metaanálisis de dosis-

respuesta realizada por Cruz- Sanabria et al. (2024) observó que una administración más próxima a la hora de acostarse se asociaba con una menor eficacia para incrementar el tiempo total de sueño. En este análisis, los mayores efectos se observaron con administraciones realizadas aproximadamente tres horas antes de acostarse y con dosis comprendidas entre 2 y 4 mg. Estos resultados deben interpretarse como una asociación derivada del metaanálisis dosis-respuesta y no permiten establecer una pauta óptima universal de administración<sup>12</sup>.

Las formulaciones de liberación prolongada constituyen otro factor relevante para interpretar la respuesta, al modificar el perfil temporal de exposición a la melatonina. La evidencia disponible se concentra principalmente en adultos mayores de 55 años con insomnio primario, aunque estas formulaciones también han sido evaluadas en otras poblaciones clínicas<sup>20</sup>.

En conjunto, la evidencia disponible indica que la eficacia de la melatonina depende no solo de la dosis administrada, sino también del momento de administración y de la formulación empleada. Los resultados disponibles no respaldan una relación lineal entre dosis crecientes y un mayor beneficio clínico, mientras que la sincronización de la administración con el ritmo circadiano parece constituir un factor relevante en la respuesta observada. No obstante, la heterogeneidad de las dosis, formulaciones y poblaciones incluidas limita la extrapolación de estos hallazgos al contexto específico de utilización de la melatonina como complemento alimenticio.

#### **6.4.2 Melatonina en población infantil y adultos mayores**

La evidencia disponible procede mayoritariamente de población adulta, aunque existen estudios específicos en población pediátrica y adultos mayores, con características y limitaciones propias que condicionan la interpretación de los resultados.

##### **6.4.2.1 Eficacia en niños**

La evidencia sobre la eficacia de la melatonina en población pediátrica es considerablemente más limitada que la disponible en adultos y procede, en su mayor parte, de estudios realizados en niños y adolescentes con trastornos del neurodesarrollo o afecciones neuropsiquiátricas. En consecuencia, la extrapolación de los resultados a la población pediátrica general debe realizarse con cautela.

Una revisión sistemática reciente publicada en JAMA Network Open incluyó diecinueve publicaciones, correspondientes a doce estudios observacionales, seis estudios experimentales y un protocolo, publicados entre 2000 y 2025. Los estudios observacionales documentaron un incremento progresivo de la prescripción, el uso prolongado y las sobredosis de melatonina en la población pediátrica durante las últimas décadas. En cuanto a la eficacia, los ensayos clínicos, que incluyeron un total de 167 niños pequeños con afecciones neurológicas tratados con dosis

comprendidas entre 1 y 9 mg durante una media de 12,7 semanas, mostraron una mejoría en la conciliación del sueño con escasos acontecimientos adversos. Sin embargo, los autores destacan la ausencia de evidencia sobre resultados a largo plazo y la falta de estudios que evalúen la eficacia en la población pediátrica general. La calidad metodológica de los estudios incluidos fue considerada aceptable o buena en la mayoría de los casos, aunque persisten importantes limitaciones relacionadas con el tamaño muestral y la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas<sup>21</sup>.

Estos resultados son consistentes con un metaanálisis previo que incluyó siete ensayos clínicos aleatorizados y 387 participantes. La mayor parte de los estudios reclutó pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) u otras comorbilidades del neurodesarrollo, utilizando dosis de melatonina comprendidas entre 1 y 6 mg/día y una duración de la intervención de una a cuatro semanas. En conjunto, la melatonina redujo la latencia de inicio del sueño y aumentó el tiempo total de sueño, mostrando un perfil de tolerabilidad favorable durante los períodos evaluados. Los autores calificaron la calidad global de la evidencia como baja o moderada y señalaron la necesidad de disponer de ensayos clínicos de mayor calidad metodológica y duración para confirmar estos resultados<sup>22</sup>.

La revisión sistemática y metaanálisis de Bruno et al. (2025) profundizó específicamente en la influencia de la dosis, el momento de administración y la duración de la suplementación sobre la respuesta clínica. Los autores observaron que la melatonina redujo significativamente la latencia de inicio del sueño y mejoró la eficiencia y el tiempo total de sueño en pacientes pediátricos con trastornos neurológicos y psiquiátricos. Asimismo, identificaron una mayor reducción de la latencia cuando la administración se realizaba aproximadamente tres horas antes de acostarse y una mayor eficacia con dosis comprendidas entre 2 y 4 mg/día. No obstante, los propios autores señalan que estos hallazgos requieren confirmación mediante ensayos clínicos de mayor tamaño antes de establecer recomendaciones clínicas definitivas<sup>23</sup>.

La evidencia también incluye ensayos clínicos específicos en niños y adolescentes con trastorno del espectro autista (TEA), con o sin trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), y trastornos neurogenéticos. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, 125 pacientes de entre 2 y 17,5 años recibieron minicomprimidos pediátricos de melatonina de liberación prolongada (2-5 mg) o placebo durante 13 semanas. La intervención produjo mejoras significativas en los parámetros de sueño evaluados mediante diarios validados y mostró un perfil favorable de tolerabilidad, con una elevada aceptabilidad de la formulación en una población con frecuentes dificultades para la deglución<sup>24</sup>.

En conjunto, la evidencia disponible indica que la melatonina puede mejorar la latencia de inicio del sueño y otros parámetros relacionados con el descanso nocturno en niños y adolescentes con trastornos del neurodesarrollo o comorbilidad

neuropsiquiátrica. Sin embargo, la evidencia continúa siendo limitada en cuanto a tamaño muestral, duración de la suplementación y heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, existiendo escasos datos sobre su eficacia en la población pediátrica general. Asimismo, aunque diversas revisiones han identificado un posible intervalo óptimo de administración comprendido entre 2 y 4 mg aproximadamente tres horas antes de acostarse, en la actualidad no existe un consenso definitivo sobre la pauta óptima de utilización en población pediátrica<sup>25</sup>.

#### **6.4.2.2 Eficacia en adultos mayores**

La evidencia sobre la eficacia de la melatonina en adultos mayores es más consistente que la disponible en población pediátrica y procede fundamentalmente de estudios realizados con formulaciones de melatonina de liberación prolongada (LP). Este enfoque responde al descenso fisiológico de la secreción endógena de melatonina asociado al envejecimiento y al objetivo de mantener concentraciones plasmáticas durante la noche que favorezcan la regulación del ritmo circadiano.

La melatonina de liberación prolongada de 2 mg está autorizada como medicamento en la Unión Europea para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario caracterizado por una mala calidad del sueño en pacientes de 55 años o más, con una duración máxima de tratamiento de 13 semanas. Administrada entre una y dos horas antes de acostarse, esta formulación reproduce de forma más próxima el perfil fisiológico de secreción nocturna de melatonina y ha sido ampliamente evaluada en ensayos clínicos realizados en esta población<sup>26</sup>.

Los ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo disponibles, con duraciones comprendidas entre tres semanas y seis meses, muestran que la administración de 2 mg de melatonina de liberación prolongada se asocia con mejoras significativas en diversos parámetros del sueño, incluyendo la calidad del sueño, la latencia de inicio, el estado de alerta matutino y la calidad de vida relacionada con la salud, en comparación con placebo<sup>27,28</sup>.

En relación con la seguridad funcional, los estudios disponibles indican que la melatonina de liberación prolongada no produce deterioro de las funciones psicomotoras, la memoria ni la capacidad para la conducción durante la noche o la mañana siguiente, mostrando además un menor impacto sobre estas funciones que el observado con zolpidem, administrado solo o en combinación con melatonina. Asimismo, durante los períodos de seguimiento evaluados no se observaron fenómenos de tolerancia, dependencia, insomnio de rebote ni síntomas de abstinencia, presentando un perfil de tolerabilidad comparable al de placebo<sup>26</sup>.

Además de sus efectos sobre el sueño, algunos estudios han evaluado el posible beneficio de la melatonina de liberación prolongada como complemento del tratamiento antihipertensivo en pacientes con hipertensión nocturna e insomnio,

observándose resultados favorables sobre el control de la presión arterial nocturna. No obstante, esta evidencia procede de un número limitado de estudios y requiere confirmación mediante investigaciones adicionales antes de establecer recomendaciones clínicas específicas<sup>29</sup>.

En conjunto, la evidencia disponible respalda la eficacia de la melatonina de liberación prolongada en adultos mayores con insomnio primario, especialmente en la mejora de la calidad del sueño y de la latencia de inicio. Sin embargo, debe considerarse que la mayor parte de esta evidencia procede de estudios realizados con una formulación farmacéutica específica de liberación prolongada, por lo que la extrapolación de estos resultados al contexto de la melatonina utilizada como complemento alimenticio debe realizarse con cautela.

## **6.5 Aplicabilidad al contexto de complementos alimenticios**

La interpretación de la evidencia científica sobre la melatonina debe realizarse considerando que una parte importante de los estudios clínicos disponibles se ha desarrollado utilizando dosis, formulaciones y condiciones de uso que no siempre son representativas del contexto de los complementos alimenticios. En consecuencia, la extrapolación de los resultados requiere una valoración crítica de su aplicabilidad.

La evidencia disponible muestra que la melatonina ejerce efectos fisiológicos sobre la regulación del ritmo circadiano y del ciclo sueño-vigilia en un amplio rango de dosis, generalmente comprendido entre 0,1 mg y 5 mg o superiores, dependiendo de la población estudiada, la formulación empleada y el desenlace evaluado. Los beneficios observados incluyen la reducción de la latencia de inicio del sueño, la mejora de determinados parámetros de calidad del sueño y el alivio de las sensaciones subjetivas asociadas al jet lag.

En el ámbito de los complementos alimenticios, la interpretación de esta evidencia está condicionada por el marco regulatorio europeo. La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) concluyó que existe una relación de causa-efecto entre el consumo de 1 mg de melatonina, administrado próximo al momento de acostarse, y la reducción del tiempo necesario para conciliar el sueño<sup>30</sup>. Asimismo, reconoció que el consumo de al menos 0,5 mg de melatonina antes de acostarse el primer día de viaje y durante varios días tras la llegada al destino contribuye al alivio de las sensaciones subjetivas asociadas al jet lag<sup>31</sup>. Estas evaluaciones constituyen la base científica de las declaraciones de propiedades saludables actualmente autorizadas para la melatonina en la Unión Europea<sup>3</sup>.

No obstante, las dosis comercializadas en forma de complemento alimenticio no dependen únicamente de la evidencia científica disponible, sino también de la regulación vigente en cada Estado miembro. En ausencia de una armonización específica a nivel europeo, los límites de dosis permitidos presentan variabilidad entre

países. En España, la utilización de melatonina en complementos alimenticios queda limitada por el criterio adoptado por las autoridades competentes, que consideran que dosis iguales o superiores a 2 mg corresponden al ámbito del medicamento.

En conjunto, la evidencia científica disponible resulta aplicable al contexto de los complementos alimenticios, especialmente en relación con las declaraciones autorizadas para la reducción de la latencia de inicio del sueño y el alivio del jet lag. Sin embargo, una parte de la evidencia procede de estudios realizados con dosis superiores a las habitualmente empleadas en complementos alimenticios o con formulaciones farmacéuticas de liberación prolongada. En consecuencia, la extrapolación de estos resultados debe realizarse considerando tanto las diferencias en la dosis y la formulación como el marco regulatorio aplicable en cada país.

## **6.6 Valoración global de la evidencia**

La evaluación conjunta de la evidencia científica analizada indica que la melatonina presenta un efecto favorable sobre la reducción de la latencia de inicio del sueño, la mejora de determinados parámetros de calidad del sueño y el alivio de las sensaciones subjetivas asociadas al jet lag. No obstante, la consistencia de la evidencia varía en función de la población estudiada, la formulación utilizada, la dosis administrada y el desenlace evaluado.

En conjunto, la evidencia está alineada con las condiciones de uso contempladas en las declaraciones de propiedades saludables para la población general autorizadas por la Comisión Europea respecto a la reducción de la latencia del sueño y al alivio de las sensaciones subjetivas asociadas al jet lag<sup>3</sup>. Para otros usos, poblaciones o formulaciones, la extrapolación de los resultados debe realizarse considerando las limitaciones metodológicas de los estudios disponibles y las diferencias existentes respecto al contexto de utilización de la melatonina como complemento alimenticio.

Tabla 6.1. Síntesis de la evaluación de la evidencia sobre la eficacia de la melatonina como complemento alimenticio

| Área evaluada                                        | Hallazgo principal                                                                                                      | Valoración del conjunto de la evidencia          | Aplicabilidad al contexto de complementos alimenticios                                 | Referencias bibliográficas principales                         |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Latencia de inicio del sueño                         | Reduce de forma consistente la latencia frente a placebo. Magnitud moderada del efecto y heterogeneidad entre estudios. | Evidencia consistente.                           | Alta. Acorde a la declaración autorizada por la CE en base a la evaluación de la EFSA. | Ferracioli-Oda 2013; Auld 2017; Cruz-Sanabria 2024; Iyer 2026. |
| Calidad subjetiva del sueño                          | Mejoría global de la calidad del sueño, con variabilidad entre poblaciones e instrumentos.                              | Evidencia moderadamente consistente.             | Moderada.                                                                              | Brzezinski 2005; Fatemeh 2022; Iyer 2026.                      |
| Jet lag                                              | Reduce las sensaciones subjetivas asociadas al jet lag, especialmente tras ≥5 husos horarios.                           | Evidencia consistente.                           | Alta. Acorde a la declaración autorizada por la CE en base a la evaluación de la EFSA. | Herxheimer & Petrie 2002; Brown 2009; EFSA 2010.               |
| Relación dosis-respuesta y momento de administración | Amplio rango de dosis eficaz; sin relación lineal clara. El momento de administración influye en la respuesta.          | Evidencia moderadamente consistente.             | Moderada.                                                                              | Zhdanova 2001; Cruz-Sanabria 2024; Iyer 2026.                  |
| Población pediátrica                                 | Beneficio principalmente en trastornos del neurodesarrollo y comorbilidades neurológicas o psiquiátricas.               | Evidencia limitada a moderadamente consistente.  | Limitada.                                                                              | Gringras 2017; Wei 2020; Bruno 2025; Kracht 2026.              |
| Adultos mayores                                      | Mejoría de calidad y latencia del sueño, especialmente con formulaciones LP de 2 mg.                                    | Evidencia moderadamente consistente.             | Limitada.                                                                              | Wade 2007; Lemoine 2007; Lyseng-Williamson 2012.               |
| Aplicabilidad global                                 | Aplicable a las alegaciones autorizadas para latencia del sueño y jet lag; más limitada para otros usos.                | Aplicabilidad global favorable con limitaciones. | Moderada-Alta.                                                                         | EFSA 2010; EFSA 2011; Cruz-Sanabria 2024; Iyer 2026.           |

Nota: La valoración del conjunto de la evidencia constituye una síntesis integradora elaborada por el Comité Científico de AFEPADI a partir del análisis crítico de la literatura científica seleccionada. Esta valoración refleja el grado de consistencia y aplicabilidad de la evidencia disponible para cada área evaluada y no corresponde a una clasificación formal de la certeza de la evidencia mediante metodologías.

# 7. Evidencia científica sobre la seguridad de la melatonina como complemento alimenticio

La evaluación de la seguridad de la melatonina requiere considerar de forma conjunta la naturaleza y frecuencia de las reacciones adversas notificadas, la duración de la exposición, las posibles interacciones y las características de las poblaciones estudiadas. Estos aspectos adquieren especial relevancia en el contexto de los complementos alimenticios, donde las condiciones de uso, las dosis y las formulaciones pueden diferir de las evaluadas en estudios realizados con medicamentos o en poblaciones clínicas específicas.

La evidencia disponible procede de ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y metaanálisis, complementados por datos de farmacovigilancia y evaluaciones realizadas por organismos científicos y autoridades competentes. Su interpretación debe tener en cuenta la heterogeneidad existente entre estudios en cuanto a dosis, formulación, duración de la suplementación y características de los participantes, así como las limitaciones inherentes a la detección de acontecimientos adversos infrecuentes o asociados a exposiciones prolongadas.

En este capítulo se evalúa el perfil de seguridad de la melatonina en adultos, adultos mayores y población pediátrica, así como la evidencia relativa al uso prolongado, las reacciones adversas y las posibles interacciones. Finalmente, se analiza la aplicabilidad del conjunto de estos datos a las condiciones habituales de utilización de la melatonina como complemento alimenticio.

## 7.1 Seguridad en adultos

La evidencia disponible sobre la seguridad de la melatonina en población adulta procede de ensayos clínicos, revisiones de seguridad y, más recientemente, estudios de farmacovigilancia. En conjunto, los datos disponibles muestran un perfil de

tolerabilidad favorable durante períodos de utilización principalmente cortos o intermedios, aunque existe una considerable heterogeneidad entre estudios en cuanto a dosis, formulaciones, usos/indicaciones y duración de la exposición.

La revisión de Andersen et al. (2016), específicamente orientada a evaluar la seguridad de la melatonina en humanos, concluyó que su utilización a corto plazo en adultos no embarazados presenta un perfil de seguridad favorable. Los acontecimientos adversos descritos fueron, en general, leves y transitorios, siendo los más frecuentes la somnolencia, cefalea, mareo y náuseas. Los autores señalaron, no obstante, que la evidencia disponible era considerablemente más amplia para exposiciones de corta duración que para el uso prolongado, aspecto que limita la caracterización del perfil de seguridad a largo plazo<sup>32</sup>.

Los estudios experimentales disponibles son consistentes con esta valoración. En un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 40 adultos de 22 a 55 años, la administración de 10 mg/día de melatonina durante 28 días no produjo diferencias significativas respecto a placebo en las variables clínicas y analíticas evaluadas, incluyendo parámetros polisomnográficos, somnolencia y pruebas de laboratorio. Aunque la dosis empleada es superior a la utilizada habitualmente en complementos alimenticios en Europa, estos resultados aportan información complementaria sobre la tolerabilidad de exposiciones de corta duración a dosis superiores<sup>33</sup>.

La revisión de Givler et al. (2023), que integra estudios realizados en diferentes poblaciones, dosis y períodos de utilización, concluye igualmente que los acontecimientos adversos asociados a la melatonina son generalmente leves y reversibles tras su retirada. Los autores consideran globalmente favorable el perfil de seguridad observado con dosis bajas o moderadas, aunque señalan que la dosis óptima no está establecida y que la información sobre exposiciones prolongadas continúa siendo más limitada que la disponible para el uso a corto plazo<sup>34</sup>.

Los datos procedentes de farmacovigilancia permiten complementar la información obtenida en los ensayos clínicos, particularmente para la identificación de acontecimientos infrecuentes o potenciales señales de seguridad<sup>35</sup>. Ha et al. (2024) analizaron las notificaciones espontáneas registradas en WHO-VigiBase entre 1996 y septiembre de 2022 e identificaron 35.479 informes de acontecimientos adversos asociados a melatonina. Entre los acontecimientos notificados con mayor frecuencia se encontraron fatiga, náuseas y cefalea. El análisis de desproporcionalidad identificó determinadas señales potenciales de seguridad; sin embargo, varias de ellas se atenuaron cuando la comparación se realizó frente a otros medicamentos utilizados para los trastornos del sueño. Por su naturaleza observacional y basada en notificación espontánea, estos datos permiten identificar señales, pero no establecer incidencia ni una relación causal entre la exposición a melatonina y los acontecimientos notificados<sup>35</sup>.

En conjunto, la evidencia disponible en adultos muestra un perfil de seguridad favorable de la melatonina, caracterizado principalmente por acontecimientos adversos leves y transitorios durante períodos de utilización cortos o intermedios. La ausencia de señales relevantes en los ensayos clínicos y la información complementaria procedente de farmacovigilancia respaldan esta valoración, aunque persisten incertidumbres relacionadas con exposiciones prolongadas, dosis elevadas y determinadas situaciones clínicas. Estas cuestiones se analizan específicamente en los apartados posteriores.

## 7.2 Seguridad en adultos mayores

La evidencia disponible indica que el perfil general de tolerabilidad de la melatonina observado en adultos se mantiene en adultos mayores. No obstante, esta población presenta características fisiológicas y clínicas que pueden modificar la exposición y aumentar la susceptibilidad a determinados acontecimientos adversos, especialmente en presencia de comorbilidad y polifarmacia. La interpretación de la seguridad requiere, por tanto, considerar estos factores de forma específica.

La revisión de Tuft et al. (2023), centrada específicamente en personas mayores de 65 años, concluye que la melatonina presenta globalmente un perfil de seguridad favorable en esta población, aunque destaca la escasez de evidencia sobre exposiciones prolongadas. Entre los acontecimientos adversos descritos se encuentran principalmente somnolencia, cefalea, mareo y molestias gastrointestinales, generalmente de carácter leve. Los estudios analizados no identificaron de forma consistente deterioro cognitivo o psicomotor clínicamente relevante ni fenómenos de insomnio de rebote tras la interrupción de la suplementación. No obstante, la frecuencia y caracterización de los acontecimientos adversos muestran una considerable variabilidad entre estudios<sup>36</sup>.

El envejecimiento puede modificar la farmacocinética de la melatonina. Se ha descrito una elevada variabilidad interindividual de su biodisponibilidad y concentraciones plasmáticas superiores tras una misma dosis en adultos mayores respecto a individuos más jóvenes. Estos cambios, junto con posibles alteraciones del metabolismo hepático y la mayor frecuencia de comorbilidades, pueden aumentar la variabilidad de la respuesta y de la exposición sistémica. En consecuencia, los resultados obtenidos con una determinada dosis no son necesariamente extrapolables de forma uniforme a toda la población de edad avanzada<sup>36</sup>.

La somnolencia residual constituye una consideración específica por su potencial repercusión funcional. Aunque algunos ensayos han descrito un aumento de la somnolencia subjetiva, la evidencia disponible no muestra de forma consistente un deterioro asociado del rendimiento psicomotor. Asimismo, los ensayos realizados con melatonina de liberación prolongada en adultos mayores con insomnio han mostrado una tolerabilidad comparable a placebo y no han identificado fenómenos

relevantes de dependencia, tolerancia, insomnio de rebote o síntomas de abstinencia durante los períodos estudiados<sup>26,34,36</sup>.

La polifarmacia constituye un elemento adicional de relevancia en esta población. La melatonina comparte vías metabólicas con diversos medicamentos de uso frecuente y puede presentar interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas con determinados antidepresivos, antihipertensivos, anticoagulantes y otros fármacos con efecto sedante. Aunque la evidencia sobre muchas de estas interacciones es limitada, su potencial relevancia clínica es mayor en adultos mayores debido a la frecuencia de tratamientos concomitantes y a una mayor vulnerabilidad a consecuencias como sedación, hipotensión, alteraciones del equilibrio o caídas<sup>36</sup>.

En conjunto, la evidencia disponible muestra un perfil de seguridad favorable de la melatonina en adultos mayores durante los períodos de utilización estudiados. Sin embargo, los cambios farmacocinéticos asociados a la edad, la comorbilidad, la polifarmacia y la limitada información sobre exposiciones prolongadas justifican una interpretación más cautelosa que en la población adulta general. La relevancia específica de las interacciones y la evidencia disponible sobre seguridad a largo plazo se analizan en los apartados correspondientes.

### **7.3 Seguridad en niños y adolescentes**

La evidencia disponible sobre la seguridad de la melatonina en niños y adolescentes es más limitada que en población adulta y procede principalmente de estudios realizados en pacientes con trastornos del sueño asociados a TDAH, trastornos del espectro autista y otros trastornos del neurodesarrollo. Esta circunstancia, junto con el reducido tamaño muestral y la duración generalmente limitada de los estudios, condiciona la extrapolación de los resultados a la población pediátrica general.

El metaanálisis de Wei et al. (2020), que incluyó siete ensayos clínicos aleatorizados con 387 niños y adolescentes con insomnio de conciliación, mostró una tolerabilidad global favorable durante períodos de intervención predominantemente cortos. No se observaron diferencias significativas frente a placebo en los abandonos por cualquier causa ni en los abandonos asociados a acontecimientos adversos. Los acontecimientos descritos fueron mayoritariamente leves o moderados e incluyeron cansancio, cefalea, molestias gastrointestinales y, ocasionalmente, alteraciones del estado de ánimo. Se notificaron de forma aislada una migraña considerada grave y un caso de epilepsia generalizada leve durante un seguimiento prolongado; la evidencia disponible no permite establecer una relación causal entre estos acontecimientos y la administración de melatonina<sup>22</sup>.

Una evaluación más específica de la seguridad fue realizada por Nordlund et al. (2023) mediante una revisión sistemática con evaluación GRADE de los efectos adversos a corto y largo plazo de la melatonina en niños y adolescentes con trastornos crónicos

del sueño. La revisión incluyó 22 ensayos aleatorizados, con 1.350 participantes, para la evaluación de acontecimientos adversos y cuatro estudios observacionales para determinar resultados a largo plazo. Los autores no observaron un aumento de acontecimientos adversos graves asociado a la melatonina, aunque la certeza de esta evidencia fue baja. En cambio, la melatonina se asoció con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos no graves frente a placebo, con una certeza de evidencia moderada. Los acontecimientos descritos fueron diversos y generalmente de carácter transitorio<sup>37</sup>.

La principal incertidumbre se concentra en la seguridad de la exposición prolongada. Los estudios observacionales incluidos por Nordlund et al. proporcionaron información limitada y heterogénea sobre posibles efectos en el desarrollo puberal. Mientras algunos seguimientos de entre dos y cuatro años no identificaron diferencias relevantes, un estudio realizado tras exposiciones superiores a siete años sugirió un posible retraso en el desarrollo puberal percibido. La baja calidad y el reducido número de estos estudios impiden establecer conclusiones causales y ponen de manifiesto la insuficiencia de evidencia para descartar efectos asociados a exposiciones prolongadas durante etapas de crecimiento y maduración<sup>37</sup>.

La evidencia disponible debe interpretarse además considerando que gran parte de los estudios pediátricos se ha realizado en poblaciones clínicas seleccionadas y con dosis habitualmente comprendidas entre 1 y 6 mg/día, aunque algunos trabajos han empleado dosis superiores. Estas condiciones no son necesariamente representativas de la utilización de melatonina como complemento alimenticio en la población pediátrica general y limitan la extrapolación directa de los resultados.

En conjunto, la evidencia disponible muestra una tolerabilidad favorable de la melatonina a corto plazo en niños y adolescentes, con predominio de acontecimientos adversos leves o moderados y sin una señal consistente de acontecimientos adversos graves. Sin embargo, la limitada información disponible sobre exposiciones prolongadas, crecimiento y desarrollo puberal, junto con la concentración de la evidencia en poblaciones con trastornos del neurodesarrollo, determina un mayor grado de incertidumbre que en la población adulta. La seguridad asociada al uso prolongado se analiza específicamente en el apartado 7.4.

## **7.4 Seguridad a largo plazo**

La caracterización de la seguridad de la melatonina a largo plazo constituye una de las principales áreas de incertidumbre de la evidencia disponible. La mayoría de los ensayos clínicos han evaluado intervenciones de corta o media duración, mientras que los estudios con exposiciones de varios meses o años son menos numerosos, utilizan poblaciones, dosis y formulaciones heterogéneas y, en algunos casos, presentan diseños observacionales.

En población adulta, algunos ensayos han aportado información sobre períodos de utilización más prolongados. En un ensayo aleatorizado y controlado con placebo realizado en pacientes con insomnio primario, la administración nocturna de 2 mg de melatonina de liberación prolongada durante seis meses mostró un perfil de tolerabilidad comparable al placebo, sin identificarse señales relevantes de dependencia, tolerancia, insomnio de rebote o síntomas de abstinencia al finalizar la intervención<sup>38</sup>. No obstante, estos resultados proceden de una formulación farmacéutica específica y de una población clínica seleccionada, por lo que su extrapolación directa a otras formulaciones y condiciones de uso es limitada.

La revisión de Givler et al. (2023) integra estudios con períodos de utilización más prolongados y concluye que los acontecimientos adversos descritos durante la administración crónica de melatonina son, en general, leves y reversibles, sin que se hayan identificado de forma consistente efectos adversos clínicamente relevantes frente a placebo. Los autores consideran globalmente tranquilizadores los datos disponibles para dosis bajas o moderadas, aunque destacan la heterogeneidad de los estudios y reconocen que los efectos de exposiciones prolongadas continúan insuficientemente caracterizados. Esta limitación resulta especialmente relevante para acontecimientos infrecuentes o de aparición tardía, cuya detección requiere muestras amplias y períodos de seguimiento prolongados<sup>34</sup>.

En población pediátrica, la incertidumbre es mayor. La revisión sistemática de Nordlund et al. (2023) identificó un número reducido de estudios observacionales con seguimiento prolongado. Algunos trabajos con exposiciones de entre dos y cuatro años no detectaron alteraciones relevantes del desarrollo puberal, mientras que un estudio con exposición superior a siete años señaló una posible mayor frecuencia de percepción de desarrollo puberal tardío. La heterogeneidad metodológica, el reducido número de participantes y el carácter indirecto de algunas medidas impiden establecer una relación causal. Por este motivo, los autores consideran insuficiente la evidencia disponible para determinar con certeza los posibles efectos de la exposición prolongada durante etapas de crecimiento y maduración<sup>37</sup>.

En adultos mayores, los datos de seguimiento prolongado son también más limitados que los disponibles para períodos cortos. Aunque los estudios existentes no muestran nuevas señales consistentes de seguridad, las modificaciones farmacocinéticas asociadas al envejecimiento, la presencia frecuente de comorbilidad y la polifarmacia constituyen factores adicionales que deben considerarse cuando la utilización se mantiene en el tiempo<sup>36</sup>.

En conjunto, la evidencia disponible no identifica señales consistentes de toxicidad asociadas al uso prolongado de melatonina en las condiciones estudiadas. Sin embargo, el número limitado de estudios de larga duración, la heterogeneidad de las poblaciones y dosis evaluadas y la escasez de información sobre determinados grupos vulnerables impiden considerar completamente caracterizado su perfil de

seguridad a largo plazo. Esta incertidumbre debe diferenciarse de la existencia de un riesgo demostrado: la ausencia de señales consistentes en los estudios disponibles no permite, por sí sola, descartar acontecimientos infrecuentes o efectos asociados a exposiciones muy prolongadas.

## 7.5 Reacciones adversas e interacciones

Los acontecimientos adversos descritos con mayor frecuencia durante la administración de melatonina son, en general, de intensidad leve y carácter transitorio. Las revisiones de seguridad identifican principalmente somnolencia o fatiga, cefalea, mareo, náuseas y otras molestias gastrointestinales. La frecuencia y el tipo de acontecimientos notificados presentan variabilidad entre estudios, condicionada por las diferencias en población, dosis, formulación y duración de la exposición. En los ensayos clínicos, los acontecimientos adversos graves han sido infrecuentes y no se ha identificado un patrón consistente que permita establecer una asociación causal con la melatonina<sup>32,34,37</sup>.

Los sistemas de farmacovigilancia aportan información complementaria para la identificación de acontecimientos infrecuentes o señales que difícilmente pueden caracterizarse mediante ensayos clínicos. El análisis de Ha et al. (2024), basado en 35.479 notificaciones relacionadas con melatonina registradas en WHO-VigiBase entre 1996 y septiembre de 2022, identificó entre los acontecimientos notificados con mayor frecuencia fatiga, náuseas y cefalea. El análisis de desproporcionalidad detectó determinadas señales potenciales de seguridad, aunque varias se atenuaron al utilizar como comparadores otros medicamentos empleados para los trastornos del sueño. Estos resultados deben interpretarse teniendo en cuenta las limitaciones inherentes a los sistemas de notificación espontánea, que permiten detectar señales pero no estimar incidencia ni establecer por sí solos una relación causal entre la exposición y el acontecimiento notificado<sup>35</sup>.

En relación con las interacciones, la melatonina se metaboliza principalmente a través del sistema enzimático hepático del citocromo P450, con participación relevante de CYP1A2. En consecuencia, los medicamentos capaces de inhibir o inducir estas vías pueden modificar su exposición sistémica. La interacción farmacocinética mejor caracterizada se ha descrito con fluvoxamina, inhibidor potente de CYP1A2, cuya administración concomitante puede incrementar de forma marcada las concentraciones plasmáticas de melatonina. Este efecto proporciona evidencia de que determinadas interacciones metabólicas pueden alcanzar relevancia clínica, aunque no debe extrapolarse automáticamente a todos los fármacos que utilizan las mismas vías metabólicas<sup>36</sup>.

También se han descrito posibles interacciones farmacodinámicas con medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central. La administración concomitante con hipnóticos, sedantes u otros fármacos con capacidad para producir somnolencia

puede potenciar determinados efectos sobre el estado de alerta o el rendimiento psicomotor. La relevancia clínica depende del medicamento, la dosis y las características del individuo, y la evidencia disponible no permite asumir un efecto de clase uniforme para todos los fármacos sedantes<sup>36</sup>.

La literatura recoge asimismo posibles interacciones con antihipertensivos y anticoagulantes. En el caso de determinados antihipertensivos se han observado modificaciones de la respuesta tensional durante la administración concomitante, mientras que para anticoagulantes se han descrito casos y señales compatibles con una posible modificación del efecto anticoagulante. Sin embargo, la evidencia es limitada y heterogénea, por lo que estos hallazgos deben considerarse potenciales interacciones y no asociaciones causales establecidas de forma general<sup>34,36</sup>.

En conjunto, las reacciones adversas asociadas a la melatonina descritas en la evidencia clínica son predominantemente leves y transitorias. Las interacciones farmacológicas constituyen un ámbito de mayor incertidumbre: algunas disponen de evidencia farmacocinética o clínica específica, mientras que otras se sustentan en observaciones aisladas, mecanismos plausibles o señales de farmacovigilancia. Por tanto, la presencia de tratamientos concomitantes, especialmente aquellos con capacidad sedante o que puedan modificar el metabolismo de la melatonina, constituye un factor relevante para la interpretación de su perfil de seguridad. Esta consideración adquiere especial importancia en poblaciones con polifarmacia y en el contexto de utilización de complementos alimenticios junto con medicamentos.

## **7.6 Aplicabilidad al contexto de complementos alimenticios**

La valoración de la seguridad de la melatonina como complemento alimenticio requiere considerar en qué medida la evidencia analizada en los apartados anteriores es representativa de las condiciones habituales de utilización de estos productos. Una parte relevante de los estudios disponibles se ha realizado con dosis superiores a las comercializadas habitualmente como complementos alimenticios en Europa, formulaciones farmacéuticas o poblaciones clínicas específicas. Por este motivo, la extrapolación de sus resultados debe realizarse atendiendo a la dosis, formulación, duración de uso y características de la población expuesta.

Desde el punto de vista de la dosis, los estudios en humanos han evaluado un intervalo considerablemente amplio, incluyendo exposiciones superiores a las habitualmente utilizadas en complementos alimenticios. La ausencia de señales relevantes de toxicidad en numerosos estudios realizados con dosis superiores constituye información complementaria favorable para la caracterización de la seguridad, aunque no permite establecer por sí sola la seguridad de cualquier condición de uso. En Europa, las dosis presentes en complementos alimenticios son generalmente inferiores a las utilizadas en buena parte de los estudios clínicos y están condicionadas por criterios regulatorios nacionales, con límites que varían entre los Estados miembros.

En España, el Comité Científico de AECOSAN evaluó específicamente en 2014 las condiciones de utilización de la melatonina en complementos alimenticios y consideró aceptable desde el punto de vista de la seguridad una dosis diaria de 1 mg. Esta evaluación diferenció expresamente la valoración de seguridad de la demostración de eficacia y tuvo en consideración tanto la evidencia disponible en humanos como información toxicológica complementaria. El marco actualmente aplicable en España permite, bajo las condiciones regulatorias correspondientes, la comercialización de complementos alimenticios con dosis inferiores a 2 mg/día, mientras que dosis iguales o superiores a este umbral se sitúan en el ámbito del medicamento según el criterio de la AEMPS, tal como se desarrolla en el apartado 5 del presente informe.

La experiencia de nutrivigilancia aporta una perspectiva adicional sobre las condiciones reales de utilización. En 2018, la ANSES francesa evaluó 90 notificaciones de acontecimientos adversos potencialmente relacionados con complementos alimenticios que contienen melatonina, recibidas por su sistema de nutrivigilancia entre 2009 y mayo de 2017, complementando este análisis con una revisión de la literatura. A partir de esta evaluación, la agencia identificó determinadas poblaciones y circunstancias en las que recomienda especial precaución, incluyendo niños y adolescentes, embarazo y lactancia, determinadas enfermedades inflamatorias o autoinmunes, epilepsia, asma y trastornos del estado de ánimo o del comportamiento, así como situaciones en las que la somnolencia pudiera comprometer la seguridad. La ANSES señaló asimismo la necesidad de considerar posible interacciones en personas que reciben tratamientos farmacológicos concomitantes.

Estas recomendaciones deben interpretarse como medidas de precaución y gestión del riesgo y no como demostración de una relación causal entre la melatonina y cada uno de los acontecimientos o condiciones señalados. Los sistemas de nutrivigilancia resultan especialmente útiles para identificar señales en condiciones reales de consumo, pero presentan las limitaciones propias de la notificación espontánea y, en el caso de los complementos alimenticios multingrediente, puede resultar difícil atribuir un acontecimiento adverso a un componente concreto. En este contexto, la ANSES ha recomendado además priorizar formulaciones sencillas y considerar el consumo concomitante de otros complementos o medicamentos al valorar posibles interacciones.

En conjunto, la evidencia disponible resulta compatible con un perfil de seguridad favorable de la melatonina en las dosis y períodos de utilización habitualmente evaluados, incluyendo dosis iguales o superiores a las presentes en muchos complementos alimenticios europeos. No obstante, la aplicabilidad al contexto real de estos productos debe considerar las incertidumbres identificadas para el uso prolongado, determinadas poblaciones vulnerables, la polifarmacia y las formulaciones que combinan melatonina con otros ingredientes. Estas consideraciones no modifican el perfil general observado, pero delimitan las condiciones en las que puede realizarse una extrapolación razonable de la evidencia disponible al ámbito de los complementos alimenticios.

## 7.7 Valoración global de la evidencia

La evaluación conjunta de la evidencia disponible muestra un perfil de seguridad generalmente favorable de la melatonina en las condiciones estudiadas, especialmente durante períodos de utilización cortos o intermedios. Los acontecimientos adversos descritos son predominantemente leves y transitorios, principalmente somnolencia o fatiga, cefalea, mareo, náuseas y otras molestias gastrointestinales. Los ensayos clínicos y revisiones disponibles no muestran una señal consistente de acontecimientos adversos graves atribuibles a la administración de melatonina, mientras que los datos procedentes de farmacovigilancia y nutrivigilancia aportan información complementaria sobre potenciales señales de seguridad que requieren una interpretación acorde con las limitaciones propias de estos sistemas.

La evidencia presenta un mayor grado de incertidumbre en relación con las exposiciones prolongadas, la población pediátrica y determinadas situaciones de vulnerabilidad, así como ante la utilización concomitante de medicamentos. En el contexto de los complementos alimenticios, los datos disponibles resultan globalmente compatibles con un perfil de seguridad favorable en las condiciones habituales de uso, aunque su aplicabilidad debe valorarse considerando la dosis, la duración de la suplementación, la formulación, las características de la población y las posibles interacciones. Las incertidumbres identificadas reflejan principalmente limitaciones de la evidencia disponible y no deben interpretarse, por sí mismas, como evidencia de un riesgo específico.

Tabla 7.1. Síntesis de la evaluación de la evidencia sobre la seguridad de la melatonina como complemento alimenticio

| Área evaluada                                    | Hallazgos principales                                                                                                                                                                                                                                                   | Valoración del conjunto de la evidencia                                                                                                              | Principales incertidumbres                                                                                                                                               | Aplicabilidad al contexto de complementos alimenticios                                                                                                                 | Referencias bibliográficas principales                                                                                             |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Seguridad en adultos                             | Perfil de tolerabilidad generalmente favorable durante períodos cortos o intermedios. Los acontecimientos adversos descritos son predominantemente leves y transitorios.                                                                                                | Evidencia consistente para la tolerabilidad a corto plazo, respaldada por ensayos clínicos, revisiones y datos complementarios de farmacovigilancia. | Menor disponibilidad de datos para exposiciones prolongadas, dosis elevadas y acontecimientos infrecuentes.                                                              | Alta para las condiciones habituales de utilización, considerando las diferencias de dosis y formulación entre estudios.                                               | Andersen et al., 2016; Givler et al., 2023; Ha et al., 2024.                                                                       |
| Seguridad en adultos mayores                     | El perfil general de tolerabilidad se mantiene, aunque los cambios farmacocinéticos asociados a la edad, la comorbilidad y la polifarmacia pueden modificar la exposición y susceptibilidad individual.                                                                 | Evidencia moderadamente consistente, con resultados globalmente favorables en las condiciones estudiadas.                                            | Exposición sistémica variable, polifarmacia, posibles interacciones y menor información sobre utilización prolongada.                                                    | Moderada-Alta, con necesidad de mayor cautela en presencia de comorbilidad y tratamientos concomitantes.                                                               | Lyseng-Williamson, 2012; Givler et al., 2023; Tuft et al., 2023.                                                                   |
| Seguridad en niños y adolescentes                | Tolerabilidad favorable a corto plazo, con predominio de acontecimientos adversos no graves. No se ha identificado una señal consistente de acontecimientos adversos graves.                                                                                            | Evidencia moderadamente consistente a corto plazo, pero más limitada que en adultos.                                                                 | Escasez de datos en población pediátrica general y sobre exposiciones prolongadas, crecimiento, maduración y desarrollo puberal.                                         | Limitada a moderada, debido al predominio de estudios en poblaciones clínicas y al empleo frecuente de dosis superiores a las habituales en complementos alimenticios. | Wei et al., 2020; Nordlund et al., 2023.                                                                                           |
| Seguridad a largo plazo                          | Los estudios disponibles no identifican señales consistentes de toxicidad asociadas al uso prolongado en las condiciones evaluadas.                                                                                                                                     | Evidencia limitada, debido al menor número de estudios y a su heterogeneidad.                                                                        | Acontecimientos infrecuentes o tardíos, exposiciones de varios años y efectos potenciales en grupos vulnerables insuficientemente caracterizados.                        | Parcial, especialmente cuando la duración de uso excede los períodos evaluados en los estudios disponibles.                                                            | Wade et al., 2010; Nordlund et al., 2023; Givler et al., 2023; Tuft et al., 2023.                                                  |
| Reacciones adversas                              | Predominan somnolencia o fatiga, cefalea, mareo, náuseas y molestias gastrointestinales, generalmente leves y transitorias. La farmacovigilancia identifica señales adicionales que requieren evaluación.                                                               | Evidencia consistente respecto al predominio de acontecimientos adversos leves; más limitada para acontecimientos infrecuentes.                      | Los sistemas de notificación espontánea no permiten estimar incidencia ni establecer causalidad por sí solos.                                                            | Alta para la caracterización de los acontecimientos frecuentes; más limitada para acontecimientos infrecuentes.                                                        | Andersen et al., 2016; Nordlund et al., 2023; Givler et al., 2023; Ha et al., 2024.                                                |
| Interacciones                                    | Existen interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas potencialmente relevantes. Algunas disponen de evidencia clínica específica, mientras que otras se sustentan principalmente en mecanismos plausibles, casos o señales.                                        | Evidencia heterogénea, dependiente del medicamento y del tipo de interacción considerada.                                                            | Magnitud clínica de numerosas interacciones, efecto de la polifarmacia y escasez de estudios específicos.                                                                | Relevante para la práctica, especialmente en consumidores que utilizan simultáneamente medicamentos u otros productos con efectos sedantes.                            | Givler et al., 2023; Tuft et al., 2023.                                                                                            |
| Aplicabilidad global a complementos alimenticios | La evidencia disponible resulta globalmente compatible con un perfil de seguridad favorable en las condiciones habituales de utilización, incluyendo información procedente de exposiciones superiores a las presentes en numerosos complementos alimenticios europeos. | Aplicabilidad global favorable, con incertidumbres específicas claramente identificadas.                                                             | Uso prolongado, poblaciones vulnerables, polifarmacia, formulaciones multingrediente y diferencias entre las condiciones estudiadas y las condiciones reales de consumo. | Moderada-Alta, condicionada por dosis, duración, formulación, población y utilización concomitante de medicamentos.                                                    | Andersen et al., 2016; Nordlund et al., 2023; Givler et al., 2023; Tuft et al., 2023; Ha et al., 2024; AECOSAN, 2014; ANSES, 2018. |

Nota: La valoración del conjunto de la evidencia constituye una síntesis integradora elaborada por el Comité Científico de AFEPADI a partir de la evaluación crítica de la literatura científica seleccionada. Esta valoración considera la consistencia y solidez de los hallazgos, las incertidumbres identificadas y su aplicabilidad al contexto de utilización de la melatonina como complemento alimenticio. Las categorías empleadas tienen una finalidad descriptiva e interpretativa y no corresponden a una clasificación formal de la certeza de la evidencia mediante metodologías estandarizadas.

# 8. Limitaciones de la evidencia disponible

## 8.1 Heterogeneidad de los estudios

La evidencia disponible sobre melatonina presenta una notable heterogeneidad en cuanto al diseño de los estudios, las poblaciones estudiadas, las dosis empleadas, las formulaciones, la duración de las intervenciones y las variables de resultado evaluadas. Además, el momento de administración y los métodos utilizados para evaluar los diferentes parámetros del sueño no siempre están estandarizados, lo que dificulta la comparación directa entre estudios y contribuye a la variabilidad de los resultados.

## 8.2 Limitaciones de las poblaciones estudiadas

Una parte importante de la evidencia procede de poblaciones clínicas concretas, como personas con insomnio, adultos mayores o pacientes con distintas patologías, lo que limita la extrapolación de los resultados a la población general sana. En población pediátrica, la evidencia disponible se concentra principalmente en niños y adolescentes con trastornos del neurodesarrollo u otras comorbilidades, mientras que los datos en la población pediátrica general son más limitados. Asimismo, existe escasa evidencia en otros grupos específicos, como durante el embarazo y la lactancia.

## 8.3 Limitaciones temporales

Muchos estudios tienen una duración relativamente corta, por lo que aportan información limitada sobre la eficacia y, especialmente, la seguridad asociada a exposiciones prolongadas. La cantidad y solidez de la evidencia disminuyen conforme aumenta la duración de la exposición, lo que limita la caracterización de acontecimientos adversos infrecuentes o de aparición tardía. Los datos procedentes de farmacovigilancia y nutrivigilancia permiten complementar esta información e identificar potenciales señales de seguridad, aunque no permiten estimar su incidencia ni establecer por sí solos una relación causal.

## 8.4 Extrapolación al contexto de complementos alimenticios

Una parte relevante de la evidencia procede de estudios realizados con dosis, formulaciones y condiciones de uso diferentes de las habitualmente utilizadas en complementos alimenticios, incluyendo dosis superiores a las comercializadas habitualmente en Europa y formulaciones farmacéuticas específicas. Estas diferencias limitan la extrapolación directa de algunos resultados al contexto de los complementos alimenticios y deben tenerse en cuenta al valorar la aplicabilidad práctica de los hallazgos.

## 8.5 Necesidades futuras de investigación

Son necesarios estudios adicionales en población general y con dosis y formulaciones comparables a las empleadas en complementos alimenticios, así como ensayos que evalúen de forma estandarizada el momento de administración y la duración de la suplementación. También se requieren seguimientos más prolongados y estudios suficientemente dimensionados para caracterizar la seguridad a largo plazo, los acontecimientos adversos infrecuentes, las posibles interacciones y el perfil de seguridad en grupos vulnerables.

# 9. Conclusiones y valoración de la evidencia

La evaluación conjunta de la evidencia científica disponible respalda la eficacia de la melatonina sobre determinados parámetros relacionados con el sueño, especialmente en la reducción de la latencia de inicio, así como en el alivio de las sensaciones subjetivas asociadas al jet lag. Los resultados sobre otros componentes de la calidad del sueño son también globalmente favorables, aunque presentan mayor heterogeneidad entre estudios y poblaciones. La magnitud del efecto no es uniforme para todos los desenlaces y la evidencia disponible no permite establecer una relación lineal entre el incremento de la dosis y un mayor beneficio clínico ni definir una dosis óptima universal.

La respuesta a la melatonina debe interpretarse considerando conjuntamente la dosis, el momento de administración, la formulación y las características de la población estudiada. Estos factores explican parte de la variabilidad observada entre estudios y condicionan la extrapolación de sus resultados. En particular, el momento de administración parece desempeñar un papel relevante en determinados efectos relacionados con la regulación circadiana, mientras que las formulaciones de liberación prolongada concentran una parte importante de la evidencia disponible en adultos mayores. En consecuencia, la interpretación de la eficacia no debería basarse exclusivamente en la cantidad de melatonina administrada.

En relación con la seguridad, el conjunto de la evidencia analizada muestra un perfil generalmente favorable en las condiciones estudiadas, especialmente durante períodos de utilización cortos o intermedios. Los acontecimientos adversos descritos son predominantemente leves y transitorios y no se ha identificado una señal consistente de acontecimientos adversos graves atribuibles a la administración de melatonina. No obstante, la caracterización de la seguridad es menos completa para exposiciones prolongadas y determinadas poblaciones o situaciones clínicas. Persisten incertidumbres especialmente en población pediátrica, en adultos mayores con comorbilidad o polifarmacia y en relación con determinadas interacciones farmacológicas. Estas incertidumbres reflejan limitaciones de la evidencia disponible y no constituyen, por sí mismas, demostración de un riesgo específico.

La aplicabilidad de estos resultados al contexto de los complementos alimenticios debe valorarse de forma diferenciada. Existe evidencia directamente aplicable a condiciones de uso propias de los complementos alimenticios, particularmente para la reducción del tiempo necesario para conciliar el sueño y el alivio de las sensaciones subjetivas asociadas al jet lag, efectos que cuentan con declaraciones de propiedades saludables autorizadas en la Unión Europea bajo condiciones específicas de utilización. Otra parte de la evidencia procede de dosis superiores a las habitualmente comercializadas como complementos alimenticios, formulaciones farmacéuticas o poblaciones clínicas seleccionadas. Estos datos aportan información científica relevante, pero su extrapolación requiere considerar las diferencias de dosis, formulación, duración de uso y características de la población, así como la heterogeneidad del marco regulatorio existente entre los Estados miembros.

A partir del conjunto de la evidencia evaluada, el Comité Científico de AFEPADI considera que la melatonina constituye un ingrediente con respaldo científico para efectos concretos relacionados con el sueño y la regulación circadiana en el contexto de los complementos alimenticios, cuando se utiliza dentro de las condiciones de uso y del marco regulatorio aplicables. Su adecuada interpretación requiere mantener una correspondencia entre el efecto perseguido, la dosis, el momento de administración, la formulación y las características del usuario, evitando extrapolar los resultados a indicaciones o condiciones de utilización que no hayan sido suficientemente evaluadas. La evidencia disponible permite, por tanto, establecer una valoración global favorable, aunque necesariamente contextualizada por las limitaciones e incertidumbres identificadas en el presente informe.

# 10. Bibliografía

1. European Parliament, Council of the European Union. Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements. Off J Eur Communities. 2002;L183:51-57.
2. European Commission. Regulation (EC) No 1924/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 on nutrition and health claims made on foods. Off J Eur Union. 2006;L404:9-25.
3. European Commission. Commission Regulation (EU) No 432/2012 of 16 May 2012 establishing a list of permitted health claims made on foods, other than those referring to the reduction of disease risk and to children's development and health. Off J Eur Union. 2012;L136:1-40.
4. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN). Guía para el control oficial del etiquetado y composición de complementos alimenticios. Madrid: AESAN; 2026.
5. Comité Científico de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN). Informe del Comité Científico sobre las condiciones de uso de determinadas sustancias destinadas a los complementos alimenticios. Madrid: AECOSAN; 2014.
6. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Avis relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. Maisons-Alfort: ANSES; 2018.
7. Norwegian Scientific Committee for Food and Environment (VKM). Risk assessment of melatonin in food supplements. Oslo: VKM; 2021.
8. German Federal Institute for Risk Assessment (BfR). Food supplements for children: Frequently asked questions. Berlin: BfR; 2024.
9. Brzezinski A. Melatonin in humans. N Engl J Med. 1997;336(3):186-195. doi:10.1056/NEJM199701163360306.
10. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shushan A, et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. Sleep Med Rev. 2005;9(1):41-50 doi:10.1016/j.smr.2004.06.004.

11. Iyer S, Monk V, Slater R, Baxter L. Exogenous Melatonin and Sleep Quality: A Scoping Review of Systematic Reviews. *J Clin Pharmacol*. 2026;66(2):e70115. doi:10.1002/jcph.70115.
12. Cruz-Sanabria F, Bruno S, Crippa A, Frumento P, Scarselli M, Skene DJ, et al. Optimizing the time and dose of melatonin as a sleep-promoting drug: a systematic review of randomized controlled trials and dose-response meta-analysis. *J Pineal Res*. 2024;76(5):e12985. doi:10.1111/jpi.12985.
13. Iskander A, Jairam T, Wang C, Murray BJ, Boulos MI. Normal multiple sleep latency test values in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2023;109:143-148. doi:10.1016/j.sleep.2023.06.019.
14. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One*. 2013;8(5):e63773. doi:10.1371/journal.pone.0063773.
15. Auld F, Maschauer EL, Morrison I, Skene DJ, Riha RL. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2017;34:10-22. doi:10.1016/j.smr.2016.06.005.
16. Gholami F, Moradi S, Rasaei N, Soveid N, Setayesh L, Mirzaei K. Effect of melatonin supplementation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol*. 2022;269(1):205-216. doi:10.1007/s00415-020-10381-w.
17. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD001520. doi:10.1002/14651858.CD001520.
18. Brown GM, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Cardinali DP. Melatonin and its relevance to jet lag. *Travel Med Infect Dis*. 2009;7(2):69-81. doi:10.1016/j.tmaid.2008.09.004.
19. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Regan MM, Taylor JA, Shi JP, Leclair OU. Melatonin treatment for age-related insomnia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4727-4730. doi:10.1210/jcem.86.10.7901.
20. Del Casale A, Arena JF, Giannetti F, Minervino A, Biggio G, Girardi P. The use of prolonged-release melatonin in circadian medicine: a systematic review. *Minerva Med*. 2024;115(2):125-142. doi:10.23736/S0026-4806.24.09303-0.
21. Kracht CL, Bolamperti G, Breeden R, et al. Melatonin Use in Young Children: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2026;9(1):e2551958. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.51958.
22. Wei S, Smits MG, Tang X, Kuang L, Meng H, Ni S, Xiao M, Zhou X. Efficacy and safety of melatonin for sleep onset insomnia in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med*. 2020;68:1-8. doi:10.1016/j.sleep.2019.02.017.

23. Bruno S, Cenerini G, Lo Giudice L, Cruz-Sanabria F, Benedetti D, Crippa A, Fiori S, Ferri R, Masi G, Faraguna U. Optimizing timing and dose of exogenous melatonin administration in neuropsychiatric pediatric populations: a meta-analysis on sleep outcomes. *Sleep Med Rev.* 2025;84:102158. doi:10.1016/j.smr.2025.102158.
24. Gringras P, Nir T, Breddy J, Frydman-Marom A, Findling RL. Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2017;56(11):948-957.e4. doi:10.1016/j.jaac.2017.09.414.
25. Domínguez-León V, Flores-Méndez B, Coronel-Rodríguez C. Melatonina en trastornos del sueño: comparación de distintos productos y revisión bibliográfica. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2024;26:e23-e34. doi:10.60147/45efa623.
26. Lyseng-Williamson K. Melatonin prolonged release: in the treatment of insomnia in patients aged ≥55 years. *Drugs Aging.* 2012;29(11):911-923. doi:10.1007/s40266-012-0018-z.
27. Wade AG, Ford I, Crawford G, McMahon AD, Nir T, Laudon M, et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(10):2597-2605. doi:10.1185/030079907X233098.
28. Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res.* 2007;16(4):372-380. doi:10.1111/j.1365-2869.2007.00613.x.
29. Lemoine P, Wade AG, Katz A, Nir T, Zisapel N. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin for insomnia in middle-aged and elderly patients with hypertension: a combined analysis of controlled clinical trials. *Integr Blood Press Control.* 2012;5:9-17. doi:10.2147/IBPC.S27240.
30. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to melatonin and reduction of sleep onset latency (ID 1698, 1780, 4080) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* 2011;9(6):2241. doi:10.2903/j.efsa.2011.2241.
31. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to melatonin and alleviation of subjective feelings of jet lag (ID 1953) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* 2010;8(10):1737. doi:10.2903/j.efsa.2010.1737.
32. Andersen LPH, Gögenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The safety of melatonin in humans. *Clin Drug Investig.* 2016;36(3):169-175. doi:10.1007/s40261-015-0368-5.
33. Seabra MLV, Bignotto M, Pinto LR Jr, Tufik S. Randomized, double-blind clinical trial,

controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. *J Pineal Res.* 2000;29(4):193-200. doi:10.1034/j.1600-0633.2002.290401.x.

34. Givler D, Givler A, Luther PM, Wenger DM, Ahmadzadeh S, Shekoohi S, et al. Chronic administration of melatonin: physiological and clinical considerations. *Neurol Int.* 2023;15(1):518-533. doi:10.3390/neurolint15010031
35. Ha M, Yoon D, Lee CY, Lee M, Kim YW, Lee JM, et al. Investigating the safety profiles of exogenous melatonin and associated adverse events: a pharmacovigilance study using WHO-VigiBase. *J Pineal Res.* 2024;76(2):e12949. doi:10.1111/jpi.12949.
36. Tuft C, Matar E, Menczel Schrire Z, Grunstein RR, Yee BJ, Hoyos CM. Current insights into the risks of using melatonin as a treatment for sleep disorders in older adults. *Clin Interv Aging.* 2023;18:49-59. doi:10.2147/CIA.S361519.
37. Nordlund JJ, Andersen LPH, Eckert-Lind C, et al. The short-term and long-term adverse effects of melatonin treatment in children and adolescents: a systematic review and GRADE assessment. *EClinicalMedicine.* 2023;61:102083. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102083.
38. Wade AG, Ford I, Crawford G, McConnachie A, Nir T, Laudon M, et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *BMC Med.* 2010;8:51. doi:10.1186/1741-7015-8-51.
39. Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, Reiter RJ. Melatonin and cardiovascular disease: myth or reality? *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:635083. doi:10.3389/fcvm.2021.635083.
40. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Circadin® 2 mg comprimidos de liberación prolongada. Ficha técnica. Madrid: AEMPS; 2020.
41. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Avis relatif à un cas d'hallucinations lié à la consommation d'un complément alimentaire contenant de la mélatonine. Maisons-Alfort: ANSES; 2024.

# 11. Anexos

## Anexo I. Detalle normativo por país

### INFORMACIÓN REGULATORIA SOBRE EL USO DE MELATONINA EN COMPLEMENTOS ALIMENTICIOS EN LA UE

#### INTRODUCCIÓN

La melatonina en complementos alimenticios es una de las sustancias con criterios más diversos entre los diferentes países de la Unión Europea (UE). Al no estar armonizado su uso en complementos alimenticios en la UE, nos encontramos con consideraciones muy diferentes según el país europeo donde la queramos comercializar. Mientras que hay países que la tienen incluida en su regulación como sustancia autorizada y permiten su uso en complementos alimenticios en una dosis determinada, otros países directamente le dan la consideración de medicamento y no aceptan su comercialización, ni siquiera por reconocimiento mutuo.

En la tabla adjunta se resume, de forma esquemática, la situación regulatoria de cada país de la UE. En la tabla se indica en qué países europeos se permite la comercialización de complementos alimenticios con melatonina, cual es la dosis máxima diaria permitida y/o recomendada y en base a qué criterio o normativa establece cada país sus requisitos, incluyendo además los enlaces a las fuentes oficiales encontradas en cada caso. Asimismo, la tabla incluye una columna para poder saber si el país permite la comercialización de complementos alimenticios con melatonina en base a la aplicación del reconocimiento mutuo.

| País         | ¿Se permite la comercialización de CA con melatonina? | Dosis máxima diaria permitida / recomendada | Criterio regulatorio                                                                                                                            | Reconocimiento mutuo | Enlace fuente oficial                                                                                                                  | Observaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Alemania  | Caso por caso                                         |                                             | Dependiendo de la jurisprudencia consultada, puede clasificarse como medicamento o como complemento alimenticio                                 |                      | <a href="#">Preguntas y respuestas de la Oficina Federal de Protección al Consumidor y Seguridad Alimentaria (BVL) (enero de 2020)</a> | Existen resoluciones judiciales contradictorias respecto a la clasificación de los productos con melatonina incluso para dosis bajas.                                                                                                                                                                                                               |
| 2. Austria   | No                                                    |                                             | Riesgo de clasificación como medicamento.                                                                                                       | No                   | Doctrina nacional                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 3. Bélgica   | Si                                                    | < 0.3 mg/día                                | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios con una dosis diaria máxima de < 0.3 mg/día.                                         | No                   | <a href="#">Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS)</a>                                                       | Los productos que sean administrados por vía oral con una dosis diaria $\geq 0.3$ mg pueden considerarse medicamentos en función de su actividad farmacológica. Además, si la absorción es transmucosa (boca/faringe), el umbral es de 0.2 mg/día.<br>No se recomienda su consumo en menores de 12 años y deben incluirse advertencias específicas. |
| 4. Bulgaria  | Si                                                    | No establecida                              | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios.                                                                                     |                      | Doctrine October 2018                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 5. Chipre    | Si                                                    | $\leq 1$ mg/día                             | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios con una dosis diaria máxima de $\leq 1$ mg.                                          |                      | Doctrina nacional                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 6. Croacia   | Si                                                    | $\leq 1$ mg/día                             | La melatonina figura en la lista positiva de sustancias autorizadas para complementos alimenticios, con una dosis diaria máxima de $\leq 1$ mg. |                      | <a href="#">Reglamento 160/2013 Anexo II</a>                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 7. Dinamarca | No                                                    |                                             | Riesgo de clasificación como medicamento                                                                                                        |                      | <a href="#">Autoridad Danesa de Salud y Medicamentos</a>                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| País          | ¿Se permite la comercialización de CA con melatonina? | Dosis máxima diaria permitida / recomendada | Criterio regulatorio                                                                                                            | Reconocimiento mutuo | Enlace fuente oficial                                                                                                           | Observaciones                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8. Eslovaquia | Si                                                    | 0.5-1 mg/día                                | Las autoridades aceptan contenidos de melatonina de entre 0.5 y 1 mg/día en complementos alimenticios.                          |                      | <a href="#">Información sobre la melatonina: autoridades eslovacas, septiembre de 2022</a>                                      | Los productos con más de 1 mg/día deben clasificarse como medicamentos.                                                                                                                                                                                                                |
| 9. Eslovenia  | Si                                                    | ≤ 0.44 mg/día                               | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios hasta una dosis máxima diaria de ≤0.44 mg.                           |                      | <a href="#">Directrices de la Agencia Eslovena de Medicamentos y Sustancias, julio de 2022</a>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 10. España    | Si                                                    | < 2 mg/día                                  | La comercialización de complementos alimenticios con melatonina se admite por aplicación del principio de reconocimiento mutuo. | Si                   | <a href="#">Guía para el control oficial del etiquetado y composición de los complementos alimenticios (AESAN, 2026)</a>        | Los productos con una dosis diaria igual o superior a 2 mg se consideran medicamentos.                                                                                                                                                                                                 |
| 11. Finlandia | Si                                                    | ≤ 1 mg/día                                  | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios con una dosis máxima diaria de ≤ 1 mg.                               |                      | <a href="#">Agencia Finlandesa de Medicamentos (Fimea)</a>                                                                      | Según la Agencia Finlandesa de Medicamentos, los productos que contienen más de 1 mg de melatonina se clasifican como medicamentos.                                                                                                                                                    |
| 12. Francia   | Si                                                    | ≤ 1.8 mg/día /<br>≤ 1.9 mg                  | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios con una dosis diaria inferior a 2 mg.                                |                      | Doctrina: Lista de sustancias sujetas a condiciones, artículo del 15 de abril de 2016; Doctrina: teledeclaración, enero de 2026 | Dosis de ≥2 mg/día de melatonina son considerados medicamentos.<br><br>Para poder utilizar las declaraciones de propiedades saludables autorizadas, es necesario aportar dosis entre 0.5 y 1 mg de melatonina. Deben incluirse las advertencias previstas por la autoridad competente. |
| 13. Grecia    | Si                                                    | ≤ 1 mg/día                                  | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios con una dosis máxima diaria de ≤ 1 mg.                               | Si                   | Doctrina: Autoridades griegas, 2018                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| País           | ¿Se permite la comercialización de CA con melatonina? | Dosis máxima diaria permitida / recomendada | Criterio regulatorio                                                                                          | Reconocimiento mutuo | Enlace fuente oficial                                                                                                               | Observaciones                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14. Hungría    | No                                                    |                                             | Riesgo de clasificación como medicamento.                                                                     |                      | Doctrina de las autoridades húngaras, febrero de 2019                                                                               | Aunque el uso de la melatonina no está regulado por la legislación nacional, no se recomienda su inclusión en los complementos alimenticios debido a la falta de pruebas científicas sobre su seguridad a largo plazo y al elevado riesgo de sobredosis. |
| 15. Irlanda    | No                                                    |                                             | Riesgo de clasificación como medicamento.                                                                     |                      | Doctrina de las autoridades irlandesas, 2011                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 16. Italia     | Si                                                    | ≤ 1 mg/día                                  | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios con una dosis máxima diaria de ≤ 1 mg.             | Si                   | <a href="#">Ministero della Salute ALTRI NUTRIENTI E ALTRE SOSTANZE AD EFFETTO NUTRITIVO O FISIOLOGICO (Revisione ottobre 2022)</a> |                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 17. Letonia    | Si                                                    | < 2 mg/día                                  | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios con una dosis máxima diaria de < 2 mg.             |                      | Doctrina de las autoridades letonas, 2013                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 18. Lituania   | Si                                                    | ≤ 1 mg/día                                  | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios con una dosis máxima diaria de ≤ 1 mg              | No                   | <a href="#">Doctrina sobre la melatonina: autoridades lituanas, julio de 2018</a>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 19. Luxemburgo | Si                                                    | ≤ 1 mg/día                                  | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios con una dosis máxima diaria recomendada de ≤ 1 mg. | No                   | Autoridades de Doctrina de Luxemburgo, enero de 2018                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 20. Malta      | Si                                                    | No establecida                              | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios sin dosis máxima diaria recomendada.               |                      | Doctrina nacional                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                          |

| País                       | ¿Se permite la comercialización de CA con melatonina? | Dosis máxima diaria permitida / recomendada | Criterio regulatorio                                                                                            | Reconocimiento mutuo                                                                                  | Enlace fuente oficial                                                                                                                   | Observaciones                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>21. Países Bajos</b>    | Si                                                    | < 0.3 mg                                    | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios con una dosis diaria máxima recomendada de < 0.3 mg. |                                                                                                       | <a href="#">Regulación de la melatonina por las autoridades neerlandesas, 2019</a>                                                      | Los productos con una dosis inferior a 0.3 mg no se consideran medicamentos siempre que no se hagan afirmaciones terapéuticas. Según las autoridades neerlandesas, los productos con dosis a partir de 0.3 mg de melatonina tienen una acción farmacológica y se consideran medicamentos. |
| <b>22. Polonia</b>         | Si                                                    | ≤ 1 mg/día                                  | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios con una dosis máxima diaria de ≤ 1 mg.               |                                                                                                       | Doctrina de las autoridades polacas, septiembre de 2016                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>23. Portugal</b>        | Si                                                    | < 2 mg/día                                  | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios con una dosis máxima diaria de < 2 mg.               | Si, aunque no en los productos frontera (complemento-medicamento) - Docum Preg y Resp DGVA enero 2020 | Doctrina de las autoridades portuguesas, febrero de 2021                                                                                | Confirmado por la Asociación Portuguesa de Complementos Alimenticios (APARD).                                                                                                                                                                                                             |
| <b>24. República Checa</b> | Si                                                    | < 0.5 mg/día                                | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios con una dosis máxima diaria de < 0.5 mg.             |                                                                                                       | <a href="#">Clasificación de la melatonina según el Instituto Estatal Checo para el Control de Medicamentos (SÚKUL) (marzo de 2023)</a> | El Instituto Estatal de Control de Medicamentos (SÚKL) sigue clasificando como medicamentos los productos administrados por vía oral que contienen ≥ 0.5 mg de melatonina por dosis diaria.                                                                                               |
| <b>25. Rumanía</b>         | Si                                                    | No establecida                              | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios sin dosis máxima diaria recomendada.                 |                                                                                                       | <a href="#">Lista de sustancias autorizadas en los complementos alimenticios (agosto de 2023)</a>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>26. Suecia</b>          | No                                                    |                                             | Riesgo de clasificación como medicamento o producto sanitario.                                                  |                                                                                                       | Doctrina de las autoridades suecas 2021                                                                                                 | En la Guía de marzo de 2023 de la Agencia Sueca de Medicamentos se comunicó que la melatonina normalmente se considera una droga.                                                                                                                                                         |

## Anexo II. Características de las principales fuentes científicas incluidas en la evaluación

La tabla recoge una selección de las fuentes científicas consideradas de especial relevancia para responder a las preguntas de evaluación del EAR sobre eficacia, seguridad y aplicabilidad de la melatonina. La selección no constituye una relación exhaustiva de la bibliografía del informe, sino un mapa de las fuentes que sustentan de forma principal sus valoraciones. La aplicabilidad se refiere específicamente a la proximidad entre las condiciones estudiadas y el uso de melatonina como complemento alimenticio en el contexto europeo.

| Fuente                      | Diseño / alcance                                            | Población                                   | Dosis / formulación                                           | Aspecto evaluado                                                  | Principal aportación al EAR                                                                                                                       | Aplicabilidad al contexto de complementos alimenticios                                                                         |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cruz-Sanabria et al., 2024  | Revisión sistemática y metaanálisis dosis-respuesta de ECA  | Adultos sanos y poblaciones clínicas        | Amplio rango de dosis y diferentes momentos de administración | Latencia, duración, eficiencia; dosis y momento de administración | Permite valorar la influencia conjunta de dosis, momento de administración y población; no sustenta una pauta óptima universal.                   | Parcial: relevante para condiciones de respuesta, pero incluye dosis y poblaciones no equivalentes al complemento alimenticio. |
| Gholami et al., 2022        | Revisión sistemática y metaanálisis de ECA                  | Adultos con diferentes condiciones clínicas | 2–10 mg; liberación inmediata y prolongada                    | Calidad subjetiva del sueño                                       | Resultados globalmente favorables sobre calidad del sueño, con heterogeneidad según población y características de los estudios.                  | Parcial: predominan dosis $\geq 2$ mg y poblaciones clínicas.                                                                  |
| Ferracioli-Oda et al., 2013 | Metaanálisis; 19 estudios, 1.683 participantes              | Adultos con trastornos primarios del sueño  | 0,1–5 mg                                                      | Latencia y otros parámetros del sueño                             | Reducción de la latencia frente a placebo; identifica heterogeneidad y asociaciones con duración del estudio y dosis.                             | Parcial: incluye dosis compatibles con complementos, junto a dosis superiores y población clínica.                             |
| Auld et al., 2017           | Revisión sistemática y metaanálisis; 27 ECA                 | Adultos con trastornos primarios del sueño  | 0,1–10 mg; 2–5 semanas                                        | Latencia y regulación sueño-vigilia                               | Resultados favorables sobre latencia en insomnio primario y síndrome de fase retrasada; evidencia adicional sobre alteraciones circadianas.       | Parcial: amplio rango de dosis y poblaciones clínicas específicas.                                                             |
| Iyer et al., 2026           | Scoping review de revisiones sistemáticas; 227 metaanálisis | Diferentes edades y condiciones             | Amplio rango de dosis y formulaciones                         | Sueño; dosis; edad; dirección del efecto                          | Ofrece una visión panorámica del conjunto de metaanálisis, con predominio de resultados favorables y heterogeneidad entre dominios y condiciones. | Complementaria: gran amplitud de evidencia, pero elevada heterogeneidad y combinación de contextos de uso.                     |
| Herxheimer y Petrie, 2002   | Revisión sistemática Cochrane; 10 ensayos                   | Viajeros, principalmente adultos            | Desde 0,5 mg; distintas pautas                                | Jet lag                                                           | Fuente principal para valorar el efecto de la melatonina sobre las manifestaciones asociadas al desfase horario.                                  | Directa/parcial: incluye dosis compatibles con complementos y sustenta el efecto evaluado, aunque las pautas son heterogéneas. |

| Fuente                       | Diseño / alcance                                                | Población                                                       | Dosis / formulación                           | Aspecto evaluado                                  | Principal aportación al EAR                                                                                                                             | Aplicabilidad al contexto de complementos alimenticios                                                          |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zhdanova et al., 2001</b> | ECA doble ciego, cruzado; 30 participantes                      | Mayores de 50 años, con y sin reducción de eficiencia del sueño | 0,1; 0,3 y 3 mg                               | Dosis, niveles plasmáticos y eficiencia del sueño | Muestra que un aumento de dosis no se tradujo de forma proporcional en mayor beneficio sobre la eficiencia del sueño.                                   | Parcial: incluye dosis bajas relevantes, pero el tamaño muestral es reducido y la población específica.         |
| <b>Wade et al., 2007</b>     | ECA controlado                                                  | Adultos de 55–80 años con insomnio primario                     | 2 mg, liberación prolongada                   | Calidad del sueño y alerta al día siguiente       | Aporta evidencia favorable en adultos mayores para una formulación de liberación prolongada.                                                            | Limitada: formulación farmacéutica específica y población clínica.                                              |
| <b>Wei et al., 2020</b>      | Metaanálisis de 7 ECA; 387 participantes                        | Niños y adolescentes; predominio de TDAH comórbido              | 1–6 mg; tratamiento corto                     | Latencia, tiempo total de sueño y seguridad       | Resultados favorables a corto plazo sobre conciliación y duración del sueño; calidad global de la evidencia baja-moderada.                              | Limitada: población pediátrica clínica y dosis generalmente superiores a las habituales en complementos.        |
| <b>Bruno et al., 2025</b>    | Revisión sistemática y metaanálisis                             | Población pediátrica con condiciones neuropsiquiátricas         | Diferentes dosis y momentos de administración | Dosis, timing y resultados del sueño              | Relaciona determinadas condiciones de administración con la magnitud de los efectos observados en población pediátrica clínica.                         | Limitada: no extrapolable directamente a población pediátrica general.                                          |
| <b>Andersen et al., 2016</b> | Revisión de seguridad en humanos                                | Diferentes poblaciones                                          | Amplio rango de dosis y duraciones            | Seguridad y acontecimientos adversos              | Fuente de síntesis para el perfil general de tolerabilidad y los acontecimientos adversos descritos en humanos.                                         | Complementaria: heterogeneidad de dosis, duración y contextos de uso.                                           |
| <b>Nordlund et al., 2023</b> | Revisión sistemática y evaluación GRADE                         | Niños y adolescentes                                            | Diferentes dosis y duraciones                 | Seguridad a corto y largo plazo                   | Identifica mayor frecuencia de acontecimientos adversos no graves y una elevada incertidumbre sobre posibles consecuencias de exposiciones prolongadas. | Limitada: población pediátrica y heterogeneidad de condiciones, pero relevante para caracterización del riesgo. |
| <b>Kracht et al., 2026</b>   | Revisión sistemática; estudios observacionales y experimentales | Niños, incluidos niños pequeños y poblaciones neurológicas      | 1–9 mg en los ensayos; duraciones variables   | Uso, eficacia y seguridad pediátrica              | Documenta el aumento de uso y exposición prolongada y la insuficiencia de datos de eficacia y seguridad a largo plazo en población pediátrica general.  | Limitada: evidencia concentrada en poblaciones clínicas y datos observacionales heterogéneos.                   |

| Fuente                       | Diseño / alcance                                                 | Población                                                            | Dosis / formulación                                          | Aspecto evaluado                                       | Principal aportación al EAR                                                                                                                                        | Aplicabilidad al contexto de complementos alimenticios                                                                               |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gringras et al., 2017</b> | ECA doble ciego, controlado; 125 participantes                   | 2–17,5 años con TEA/trastornos neurogenéticos, con o sin TDAH        | 2–5 mg, liberación prolongada; 13 semanas                    | Eficacia y seguridad pediátrica                        | Aporta evidencia controlada sobre eficacia y tolerabilidad en una población pediátrica neuropsiquiátrica seleccionada.                                             | Limitada: formulación y población clínica específicas.                                                                               |
| <b>Wade et al., 2010</b>     | ECA controlado, 6 meses                                          | Adultos con insomnio primario                                        | 2 mg, liberación prolongada                                  | Eficacia y seguridad durante exposición prolongada     | Aporta información relevante sobre eficacia y tolerabilidad durante seis meses de uso continuado.                                                                  | Limitada/complementaria: medicamento de liberación prolongada y población clínica.                                                   |
| <b>Seabra et al., 2000</b>   | Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | Adultos sanos                                                        | Tratamiento crónico; formulación oral                        | Toxicología y seguridad durante uso continuado         | Aporta datos clínicos directos sobre tolerabilidad y parámetros de seguridad durante administración crónica.                                                       | Complementaria: útil para seguridad prolongada, aunque no reproduce necesariamente las condiciones actuales de uso como complemento. |
| <b>Tuft et al., 2023</b>     | Revisión clínica centrada en adultos mayores                     | Adultos mayores, incluidos pacientes con comorbilidad y polifarmacia | Diferentes dosis y formulaciones                             | Riesgos, acontecimientos adversos e interacciones      | Integra los principales aspectos de seguridad relevantes en mayores, incluyendo somnolencia, efectos cardiovasculares, metabolismo e interacciones farmacológicas. | Complementaria: muy relevante para seguridad, pero centrada en contexto clínico y farmacológico.                                     |
| <b>Ha et al., 2024</b>       | Estudio de farmacovigilancia con WHO-VigiBase                    | Notificaciones espontáneas internacionales                           | Exposición exógena; dosis/formulación no siempre disponibles | Señales de acontecimientos adversos                    | Complementa los ensayos clínicos mediante la detección de patrones y señales de seguridad en condiciones reales de utilización.                                    | Complementaria: útil para generación de señales; no permite establecer incidencia ni causalidad por sí sola.                         |
| <b>Givler et al., 2023</b>   | Revisión sobre administración crónica                            | Diferentes poblaciones clínicas y no clínicas                        | Uso crónico; diferentes dosis                                | Seguridad a largo plazo y consideraciones fisiológicas | Sintetiza la información disponible sobre exposición prolongada y las principales incertidumbres clínicas asociadas al uso crónico.                                | Complementaria: heterogeneidad de fuentes, dosis y poblaciones.                                                                      |
| <b>Lemoine et al., 2012</b>  | Análisis combinado de ensayos clínicos controlados               | Adultos de mediana edad y mayores con insomnio e hipertensión        | 2 mg, liberación prolongada                                  | Eficacia, seguridad y presión arterial                 | Aporta información específica sobre tolerabilidad y posibles efectos cardiovasculares en una población con comorbilidad frecuente.                                 | Limitada/complementaria: formulación farmacéutica y población clínica seleccionada.                                                  |

**Nota metodológica.** Nota metodológica. La clasificación de aplicabilidad expresa una valoración cualitativa de la proximidad entre las condiciones de la evidencia disponible y el contexto de utilización de la melatonina como complemento alimenticio en la Unión Europea. No constituye una gradación formal de la certeza o calidad de la evidencia. La consideración de una fuente como de aplicabilidad limitada o complementaria no implica menor calidad metodológica, sino diferencias relevantes en dosis, formulación, población, duración o contexto de utilización. Criterio de selección. Se han incluido fuentes nucleares, de eficacia y seguridad que contribuyen de forma directa a las valoraciones de los capítulos 6 y 7. Los documentos regulatorios y las restantes referencias científicas se mantienen en la bibliografía general del EAR y no se reproducen de forma exhaustiva en este anexo.

| País         | ¿Se permite la comercialización de CA con melatonina? | Dosis máxima diaria permitida / recomendada | Criterio regulatorio                                                                                                                            | Reconocimiento mutuo | Enlace fuente oficial                                                                                                                  | Observaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Alemania  | Caso por caso                                         |                                             | Dependiendo de la jurisprudencia consultada, puede clasificarse como medicamento o como complemento alimenticio                                 |                      | <a href="#">Preguntas y respuestas de la Oficina Federal de Protección al Consumidor y Seguridad Alimentaria (BVL) (enero de 2020)</a> | Existen resoluciones judiciales contradictorias respecto a la clasificación de los productos con melatonina incluso para dosis bajas.                                                                                                                                                                                                               |
| 2. Austria   | No                                                    |                                             | Riesgo de clasificación como medicamento.                                                                                                       | No                   | Doctrina nacional                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 3. Bélgica   | Si                                                    | < 0.3 mg/día                                | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios con una dosis diaria máxima de < 0.3 mg/día.                                         | No                   | <a href="#">Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS)</a>                                                       | Los productos que sean administrados por vía oral con una dosis diaria $\geq 0.3$ mg pueden considerarse medicamentos en función de su actividad farmacológica. Además, si la absorción es transmucosa (boca/faringe), el umbral es de 0.2 mg/día.<br>No se recomienda su consumo en menores de 12 años y deben incluirse advertencias específicas. |
| 4. Bulgaria  | Si                                                    | No establecida                              | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios.                                                                                     |                      | Doctrine October 2018                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 5. Chipre    | Si                                                    | $\leq 1$ mg/día                             | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios con una dosis diaria máxima de $\leq 1$ mg.                                          |                      | Doctrina nacional                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 6. Croacia   | Si                                                    | $\leq 1$ mg/día                             | La melatonina figura en la lista positiva de sustancias autorizadas para complementos alimenticios, con una dosis diaria máxima de $\leq 1$ mg. |                      | <a href="#">Reglamento 160/2013 Anexo II</a>                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 7. Dinamarca | No                                                    |                                             | Riesgo de clasificación como medicamento                                                                                                        |                      | <a href="#">Autoridad Danesa de Salud y Medicamentos</a>                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| País          | ¿Se permite la comercialización de CA con melatonina? | Dosis máxima diaria permitida / recomendada | Criterio regulatorio                                                                                                            | Reconocimiento mutuo | Enlace fuente oficial                                                                                                           | Observaciones                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8. Eslovaquia | Si                                                    | 0.5-1 mg/día                                | Las autoridades aceptan contenidos de melatonina de entre 0.5 y 1 mg/día en complementos alimenticios.                          |                      | <a href="#">Información sobre la melatonina: autoridades eslovacas, septiembre de 2022</a>                                      | Los productos con más de 1 mg/día deben clasificarse como medicamentos.                                                                                                                                                                                                                |
| 9. Eslovenia  | Si                                                    | ≤ 0.44 mg/día                               | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios hasta una dosis máxima diaria de ≤0.44 mg.                           |                      | <a href="#">Directrices de la Agencia Eslovena de Medicamentos y Sustancias, julio de 2022</a>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 10. España    | Si                                                    | < 2 mg/día                                  | La comercialización de complementos alimenticios con melatonina se admite por aplicación del principio de reconocimiento mutuo. | Si                   | <a href="#">Guía para el control oficial del etiquetado y composición de los complementos alimenticios (AESAN, 2026)</a>        | Los productos con una dosis diaria igual o superior a 2 mg se consideran medicamentos.                                                                                                                                                                                                 |
| 11. Finlandia | Si                                                    | ≤ 1 mg/día                                  | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios con una dosis máxima diaria de ≤ 1 mg.                               |                      | <a href="#">Agencia Finlandesa de Medicamentos (Fimea)</a>                                                                      | Según la Agencia Finlandesa de Medicamentos, los productos que contienen más de 1 mg de melatonina se clasifican como medicamentos.                                                                                                                                                    |
| 12. Francia   | Si                                                    | ≤ 1.8 mg/día /<br>≤ 1.9 mg                  | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios con una dosis diaria inferior a 2 mg.                                |                      | Doctrina: Lista de sustancias sujetas a condiciones, artículo del 15 de abril de 2016; Doctrina: teledeclaración, enero de 2026 | Dosis de ≥2 mg/día de melatonina son considerados medicamentos.<br><br>Para poder utilizar las declaraciones de propiedades saludables autorizadas, es necesario aportar dosis entre 0.5 y 1 mg de melatonina. Deben incluirse las advertencias previstas por la autoridad competente. |
| 13. Grecia    | Si                                                    | ≤ 1 mg/día                                  | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios con una dosis máxima diaria de ≤ 1 mg.                               | Si                   | Doctrina: Autoridades griegas, 2018                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| País           | ¿Se permite la comercialización de CA con melatonina? | Dosis máxima diaria permitida / recomendada | Criterio regulatorio                                                                                          | Reconocimiento mutuo | Enlace fuente oficial                                                                                                               | Observaciones                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14. Hungría    | No                                                    |                                             | Riesgo de clasificación como medicamento.                                                                     |                      | Doctrina de las autoridades húngaras, febrero de 2019                                                                               | Aunque el uso de la melatonina no está regulado por la legislación nacional, no se recomienda su inclusión en los complementos alimenticios debido a la falta de pruebas científicas sobre su seguridad a largo plazo y al elevado riesgo de sobredosis. |
| 15. Irlanda    | No                                                    |                                             | Riesgo de clasificación como medicamento.                                                                     |                      | Doctrina de las autoridades irlandesas, 2011                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 16. Italia     | Si                                                    | ≤ 1 mg/día                                  | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios con una dosis máxima diaria de ≤ 1 mg.             | Si                   | <a href="#">Ministero della Salute ALTRI NUTRIENTI E ALTRE SOSTANZE AD EFFETTO NUTRITIVO O FISIOLOGICO (Revisione ottobre 2022)</a> |                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 17. Letonia    | Si                                                    | < 2 mg/día                                  | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios con una dosis máxima diaria de < 2 mg.             |                      | Doctrina de las autoridades letonas, 2013                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 18. Lituania   | Si                                                    | ≤ 1 mg/día                                  | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios con una dosis máxima diaria de ≤ 1 mg              | No                   | <a href="#">Doctrina sobre la melatonina: autoridades lituanas, julio de 2018</a>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 19. Luxemburgo | Si                                                    | ≤ 1 mg/día                                  | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios con una dosis máxima diaria recomendada de ≤ 1 mg. | No                   | Autoridades de Doctrina de Luxemburgo, enero de 2018                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 20. Malta      | Si                                                    | No establecida                              | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios sin dosis máxima diaria recomendada.               |                      | Doctrina nacional                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                          |

| País                       | ¿Se permite la comercialización de CA con melatonina? | Dosis máxima diaria permitida / recomendada | Criterio regulatorio                                                                                            | Reconocimiento mutuo                                                                                  | Enlace fuente oficial                                                                                                                   | Observaciones                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>21. Países Bajos</b>    | Si                                                    | < 0.3 mg                                    | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios con una dosis diaria máxima recomendada de < 0.3 mg. |                                                                                                       | <a href="#">Regulación de la melatonina por las autoridades neerlandesas, 2019</a>                                                      | Los productos con una dosis inferior a 0.3 mg no se consideran medicamentos siempre que no se hagan afirmaciones terapéuticas. Según las autoridades neerlandesas, los productos con dosis a partir de 0.3 mg de melatonina tienen una acción farmacológica y se consideran medicamentos. |
| <b>22. Polonia</b>         | Si                                                    | ≤ 1 mg/día                                  | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios con una dosis máxima diaria de ≤ 1 mg.               |                                                                                                       | Doctrina de las autoridades polacas, septiembre de 2016                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>23. Portugal</b>        | Si                                                    | < 2 mg/día                                  | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios con una dosis máxima diaria de < 2 mg.               | Si, aunque no en los productos frontera (complemento-medicamento) - Docum Preg y Resp DGVA enero 2020 | Doctrina de las autoridades portuguesas, febrero de 2021                                                                                | Confirmado por la Asociación Portuguesa de Complementos Alimenticios (APARD).                                                                                                                                                                                                             |
| <b>24. República Checa</b> | Si                                                    | < 0.5 mg/día                                | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios con una dosis máxima diaria de < 0.5 mg.             |                                                                                                       | <a href="#">Clasificación de la melatonina según el Instituto Estatal Checo para el Control de Medicamentos (SÚKUL) (marzo de 2023)</a> | El Instituto Estatal de Control de Medicamentos (SÚKL) sigue clasificando como medicamentos los productos administrados por vía oral que contienen ≥ 0.5 mg de melatonina por dosis diaria.                                                                                               |
| <b>25. Rumanía</b>         | Si                                                    | No establecida                              | La melatonina está autorizada en complementos alimenticios sin dosis máxima diaria recomendada.                 |                                                                                                       | <a href="#">Lista de sustancias autorizadas en los complementos alimenticios (agosto de 2023)</a>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>26. Suecia</b>          | No                                                    |                                             | Riesgo de clasificación como medicamento o producto sanitario.                                                  |                                                                                                       | Doctrina de las autoridades suecas 2021                                                                                                 | En la Guía de marzo de 2023 de la Agencia Sueca de Medicamentos se comunicó que la melatonina normalmente se considera una droga.                                                                                                                                                         |

## Anexo II. Características de las principales fuentes científicas incluidas en la evaluación

La tabla recoge una selección de las fuentes científicas consideradas de especial relevancia para responder a las preguntas de evaluación del EAR sobre eficacia, seguridad y aplicabilidad de la melatonina. La selección no constituye una relación exhaustiva de la bibliografía del informe, sino un mapa de las fuentes que sustentan de forma principal sus valoraciones. La aplicabilidad se refiere específicamente a la proximidad entre las condiciones estudiadas y el uso de melatonina como complemento alimenticio en el contexto europeo.

| Fuente                      | Diseño / alcance                                            | Población                                   | Dosis / formulación                                           | Aspecto evaluado                                                  | Principal aportación al EAR                                                                                                                       | Aplicabilidad al contexto de complementos alimenticios                                                                         |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cruz-Sanabria et al., 2024  | Revisión sistemática y metaanálisis dosis-respuesta de ECA  | Adultos sanos y poblaciones clínicas        | Amplio rango de dosis y diferentes momentos de administración | Latencia, duración, eficiencia; dosis y momento de administración | Permite valorar la influencia conjunta de dosis, momento de administración y población; no sustenta una pauta óptima universal.                   | Parcial: relevante para condiciones de respuesta, pero incluye dosis y poblaciones no equivalentes al complemento alimenticio. |
| Gholami et al., 2022        | Revisión sistemática y metaanálisis de ECA                  | Adultos con diferentes condiciones clínicas | 2–10 mg; liberación inmediata y prolongada                    | Calidad subjetiva del sueño                                       | Resultados globalmente favorables sobre calidad del sueño, con heterogeneidad según población y características de los estudios.                  | Parcial: predominan dosis $\geq 2$ mg y poblaciones clínicas.                                                                  |
| Ferracioli-Oda et al., 2013 | Metaanálisis; 19 estudios, 1.683 participantes              | Adultos con trastornos primarios del sueño  | 0,1–5 mg                                                      | Latencia y otros parámetros del sueño                             | Reducción de la latencia frente a placebo; identifica heterogeneidad y asociaciones con duración del estudio y dosis.                             | Parcial: incluye dosis compatibles con complementos, junto a dosis superiores y población clínica.                             |
| Auld et al., 2017           | Revisión sistemática y metaanálisis; 27 ECA                 | Adultos con trastornos primarios del sueño  | 0,1–10 mg; 2–5 semanas                                        | Latencia y regulación sueño-vigilia                               | Resultados favorables sobre latencia en insomnio primario y síndrome de fase retrasada; evidencia adicional sobre alteraciones circadianas.       | Parcial: amplio rango de dosis y poblaciones clínicas específicas.                                                             |
| Iyer et al., 2026           | Scoping review de revisiones sistemáticas; 227 metaanálisis | Diferentes edades y condiciones             | Amplio rango de dosis y formulaciones                         | Sueño; dosis; edad; dirección del efecto                          | Ofrece una visión panorámica del conjunto de metaanálisis, con predominio de resultados favorables y heterogeneidad entre dominios y condiciones. | Complementaria: gran amplitud de evidencia, pero elevada heterogeneidad y combinación de contextos de uso.                     |
| Herxheimer y Petrie, 2002   | Revisión sistemática Cochrane; 10 ensayos                   | Viajeros, principalmente adultos            | Desde 0,5 mg; distintas pautas                                | Jet lag                                                           | Fuente principal para valorar el efecto de la melatonina sobre las manifestaciones asociadas al desfase horario.                                  | Directa/parcial: incluye dosis compatibles con complementos y sustenta el efecto evaluado, aunque las pautas son heterogéneas. |

| Fuente                       | Diseño / alcance                                                | Población                                                       | Dosis / formulación                           | Aspecto evaluado                                  | Principal aportación al EAR                                                                                                                             | Aplicabilidad al contexto de complementos alimenticios                                                          |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zhdanova et al., 2001</b> | ECA doble ciego, cruzado; 30 participantes                      | Mayores de 50 años, con y sin reducción de eficiencia del sueño | 0,1; 0,3 y 3 mg                               | Dosis, niveles plasmáticos y eficiencia del sueño | Muestra que un aumento de dosis no se tradujo de forma proporcional en mayor beneficio sobre la eficiencia del sueño.                                   | Parcial: incluye dosis bajas relevantes, pero el tamaño muestral es reducido y la población específica.         |
| <b>Wade et al., 2007</b>     | ECA controlado                                                  | Adultos de 55–80 años con insomnio primario                     | 2 mg, liberación prolongada                   | Calidad del sueño y alerta al día siguiente       | Aporta evidencia favorable en adultos mayores para una formulación de liberación prolongada.                                                            | Limitada: formulación farmacéutica específica y población clínica.                                              |
| <b>Wei et al., 2020</b>      | Metaanálisis de 7 ECA; 387 participantes                        | Niños y adolescentes; predominio de TDAH comórbido              | 1–6 mg; tratamiento corto                     | Latencia, tiempo total de sueño y seguridad       | Resultados favorables a corto plazo sobre conciliación y duración del sueño; calidad global de la evidencia baja-moderada.                              | Limitada: población pediátrica clínica y dosis generalmente superiores a las habituales en complementos.        |
| <b>Bruno et al., 2025</b>    | Revisión sistemática y metaanálisis                             | Población pediátrica con condiciones neuropsiquiátricas         | Diferentes dosis y momentos de administración | Dosis, timing y resultados del sueño              | Relaciona determinadas condiciones de administración con la magnitud de los efectos observados en población pediátrica clínica.                         | Limitada: no extrapolable directamente a población pediátrica general.                                          |
| <b>Andersen et al., 2016</b> | Revisión de seguridad en humanos                                | Diferentes poblaciones                                          | Amplio rango de dosis y duraciones            | Seguridad y acontecimientos adversos              | Fuente de síntesis para el perfil general de tolerabilidad y los acontecimientos adversos descritos en humanos.                                         | Complementaria: heterogeneidad de dosis, duración y contextos de uso.                                           |
| <b>Nordlund et al., 2023</b> | Revisión sistemática y evaluación GRADE                         | Niños y adolescentes                                            | Diferentes dosis y duraciones                 | Seguridad a corto y largo plazo                   | Identifica mayor frecuencia de acontecimientos adversos no graves y una elevada incertidumbre sobre posibles consecuencias de exposiciones prolongadas. | Limitada: población pediátrica y heterogeneidad de condiciones, pero relevante para caracterización del riesgo. |
| <b>Kracht et al., 2026</b>   | Revisión sistemática; estudios observacionales y experimentales | Niños, incluidos niños pequeños y poblaciones neurológicas      | 1–9 mg en los ensayos; duraciones variables   | Uso, eficacia y seguridad pediátrica              | Documenta el aumento de uso y exposición prolongada y la insuficiencia de datos de eficacia y seguridad a largo plazo en población pediátrica general.  | Limitada: evidencia concentrada en poblaciones clínicas y datos observacionales heterogéneos.                   |

| Fuente                       | Diseño / alcance                                                 | Población                                                            | Dosis / formulación                                          | Aspecto evaluado                                       | Principal aportación al EAR                                                                                                                                        | Aplicabilidad al contexto de complementos alimenticios                                                                               |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gringras et al., 2017</b> | ECA doble ciego, controlado; 125 participantes                   | 2–17,5 años con TEA/trastornos neurogenéticos, con o sin TDAH        | 2–5 mg, liberación prolongada; 13 semanas                    | Eficacia y seguridad pediátrica                        | Aporta evidencia controlada sobre eficacia y tolerabilidad en una población pediátrica neuropsiquiátrica seleccionada.                                             | Limitada: formulación y población clínica específicas.                                                                               |
| <b>Wade et al., 2010</b>     | ECA controlado, 6 meses                                          | Adultos con insomnio primario                                        | 2 mg, liberación prolongada                                  | Eficacia y seguridad durante exposición prolongada     | Aporta información relevante sobre eficacia y tolerabilidad durante seis meses de uso continuado.                                                                  | Limitada/complementaria: medicamento de liberación prolongada y población clínica.                                                   |
| <b>Seabra et al., 2000</b>   | Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | Adultos sanos                                                        | Tratamiento crónico; formulación oral                        | Toxicología y seguridad durante uso continuado         | Aporta datos clínicos directos sobre tolerabilidad y parámetros de seguridad durante administración crónica.                                                       | Complementaria: útil para seguridad prolongada, aunque no reproduce necesariamente las condiciones actuales de uso como complemento. |
| <b>Tuft et al., 2023</b>     | Revisión clínica centrada en adultos mayores                     | Adultos mayores, incluidos pacientes con comorbilidad y polifarmacia | Diferentes dosis y formulaciones                             | Riesgos, acontecimientos adversos e interacciones      | Integra los principales aspectos de seguridad relevantes en mayores, incluyendo somnolencia, efectos cardiovasculares, metabolismo e interacciones farmacológicas. | Complementaria: muy relevante para seguridad, pero centrada en contexto clínico y farmacológico.                                     |
| <b>Ha et al., 2024</b>       | Estudio de farmacovigilancia con WHO-VigiBase                    | Notificaciones espontáneas internacionales                           | Exposición exógena; dosis/formulación no siempre disponibles | Señales de acontecimientos adversos                    | Complementa los ensayos clínicos mediante la detección de patrones y señales de seguridad en condiciones reales de utilización.                                    | Complementaria: útil para generación de señales; no permite establecer incidencia ni causalidad por sí sola.                         |
| <b>Givler et al., 2023</b>   | Revisión sobre administración crónica                            | Diferentes poblaciones clínicas y no clínicas                        | Uso crónico; diferentes dosis                                | Seguridad a largo plazo y consideraciones fisiológicas | Sintetiza la información disponible sobre exposición prolongada y las principales incertidumbres clínicas asociadas al uso crónico.                                | Complementaria: heterogeneidad de fuentes, dosis y poblaciones.                                                                      |
| <b>Lemoine et al., 2012</b>  | Análisis combinado de ensayos clínicos controlados               | Adultos de mediana edad y mayores con insomnio e hipertensión        | 2 mg, liberación prolongada                                  | Eficacia, seguridad y presión arterial                 | Aporta información específica sobre tolerabilidad y posibles efectos cardiovasculares en una población con comorbilidad frecuente.                                 | Limitada/complementaria: formulación farmacéutica y población clínica seleccionada.                                                  |

**Nota metodológica.** Nota metodológica. La clasificación de aplicabilidad expresa una valoración cualitativa de la proximidad entre las condiciones de la evidencia disponible y el contexto de utilización de la melatonina como complemento alimenticio en la Unión Europea. No constituye una gradación formal de la certeza o calidad de la evidencia. La consideración de una fuente como de aplicabilidad limitada o complementaria no implica menor calidad metodológica, sino diferencias relevantes en dosis, formulación, población, duración o contexto de utilización. Criterio de selección. Se han incluido fuentes nucleares, de eficacia y seguridad que contribuyen de forma directa a las valoraciones de los capítulos 6 y 7. Los documentos regulatorios y las restantes referencias científicas se mantienen en la bibliografía general del EAR y no se reproducen de forma exhaustiva en este anexo.

# Comité Científico



# Afepadi

Asociación Española  
de Complementos  
Alimenticios

**Afepadi**  
Calle Aragón, 208  
08011 Barcelona

**JUNTOS  
PROMOVIENDO  
EL BIENESTAR**