

ŠTEVILKA DOKUMENTA

143-10/2019

Datum: 19. 12. 2019

ZADEVA

## **POSODOBLJENO STROKOVNO MNENJE GLEDE HORMONA MELATONINA IN NJEGOVE UPORABE V IZDELKIH, KI NISO ZDRAVILA**

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) je preverila in ovrednotila podatke o melatoninu in v povezavi z odobrenima zdravstvenima trditvama za njegovo uporabo v živilih, vključno s prehranskimi dopolnilni, podaja naslednje posodobljeno strokovno mnenje<sup>1</sup>.

### **Povzetek**

Melatonin je hormon, ki nastaja pretežno v žlezi češeriki in nadzoruje cirkadiani (24-urni) ritem fizioloških procesov v telesu v skladu z menjavo svetlobe in teme. Preko kompleksne mreže pošilja signale receptorjem v različnih organih in tkivih, tako v centralnem živčnem sistemu kot periferno in med drugim vpliva tudi na izločanje insulina in kortizola.

Eksogeni melatonin se največkrat uporablja zaradi svojega vpliva na spanje in cirkadiani ritem.

Z odmerki od 0,1 mg do 10 mg melatonina so ugotovili možen učinek na spanje. Z odmerki 0,5 mg do 5 mg so ugotovili učinkovitost pri lajšanju simptomov zaradi transmeridianskega letalskega potovanja po hitrem prečkanju več časovnih pasov ('jet-lag').

Pomemben vpliv na fiziološke funkcije dosežemo z odmerki 0,5 mg melatonina ali več, zato izdelki s temi odmerki glede na sestavo ustrezajo definiciji zdravila. Pri odmerkih 0,5 mg melatonina ali več se raven melatonina v telesu dvigne nad fiziološko. Pri teh odmerkih so varnostna tveganja bolj izražena in je večja možnost za nastanek neželenih učinkov. Najpogosteje so po jemanju melatonina poročali o naslednjih neželenih učinkih: navzei (slabosti, občutku siljenja na bruhanje), glavobolu, omotičnosti in zaspanosti. Pri teh odmerkih je treba jasno izključiti skupine ljudi, ki

<sup>1</sup> Mnenje velja do pridobitve morebitnih dodatnih podatkov o potencialnih farmakoloških učinkih, dolgoročni varnosti jemanja melatonina pri splošni populaciji ozziroma do izdaje mnenja pristojnega organa EU o varnosti za prehrano ljudi.

**takih izdelkov ne smejo jemati, izdelke pa opremiti z ustreznimi opozorili in previdnostnimi ukrepi, zato jih ni mogoče priporočati splošni populaciji.**

**Tudi pri odmerkih, nižjih od 0,5 mg, eksogeni melatonin lahko vpliva na spanje in cirkadiani ritem, zato je pri njih treba upoštevati naslednja opozorila:**

**Prehranska dopolnila z melatoninom naj se jemljejo v skladu z naravnim cirkadianim (dnevno-nočnim) ritmom endogenega melatonina, kar pomeni po tem, ko se že stemni, čim bliže običajnemu času spanja.**

**Ker ni zadostnih podatkov o varnosti pri dolgotrajnem jemanju, se svetuje jemanje melatonina le občasno.**

**Melatonin lahko tudi naslednji dan po jemanju povzroči zaspanost in utrujenost. Tisti, ki občutijo te učinke, naj ne vozijo ali izvajajo opravil, pri katerih je potrebna pozornost in bi zaspanost lahko pomenila varnostno težavo.**

**Vožnjo in upravljanje s stroji se odsvetuje prej kot v petih urah po jemanju melatonina.**

**Jemanje melatonina se odsvetuje ljudem, ki imajo kakršnokoli vnetno ali avtoimunsko bolezen, nosečnicam in doječim materam, otrokom in mladostnikom.**

**Jemanje melatonina se odsvetuje ljudem z epilepsijo, astmo, motnjami razpoloženja, vedenja ali osebnostnimi motnjami in vsem, ki jemljejo katerakoli zdravila, razen če se pred začetkom jemanja posvetujejo z zdravnikom.**

**Jemanje melatonina se ne priporoča v kombinacijah s sinteznimi ali naravnimi snovmi, ki imajo pomirjevalne ali uspavalne lastnosti.**

## FIZIOLOŠKO/FARMAKOLOŠKO DELOVANJE

Melatonin (N-acetyl-5-metoksitriptamin) je hormon, ki nastaja pretežno v češeriki v pinealocitih (*glandula pinnealis*) biosintezno iz aminokisline triptofana. Rezultati študij, ki so bile izvedene predvsem na živalih, kažejo na to, da melatonin poveča koncentracijo aminomaslene kisline in serotonina v srednjih možganih in hipotalamusu ter poveča aktivnost piridoksal kinaze – encima, ki je vključen v sintezo aminomaslene kisline, dopamina in serotonina. Melatonin je vključen tudi v razvoj gonad in kontrolo menstruacijskega ciklusa. Poleg tega ima zaščitno vlogo v koži in vpliva na njenoobarvanost (1).

Izločanje melatonina je pogojeno z menjavanjem svetlobe in teme in je rezultat evolucijske prilagoditve na spremembe svetlobe v okolju. Melatonin nadzoruje cirkadiani (24-urni) ritem fizioloških procesov v telesu (2). Fiziološko se začne izločati takoj, ko se začne temniti, koncentracija doseže vrhunc med 2-4 uro zjutraj, v drugi polovici noči pa se količina manjša (3). Največja koncentracija melatonina ponoči je pri otrocih med 1 in 3 letom (povprečje 325 pg/mL (4, 5) in nato postopno upada (6). Pri mladih odraslih so dnevne in nočne krvne koncentracije melatonina okoli 10 oz. 60 pg/mL (4, 7). Dnevne koncentracije v krvi so nizke, včasih celo nedoločljive. Profil plazemskih koncentracij melatonina je med ljudmi zelo različen (interindividualna variabilnost), pri enem posamezniku pa med dnevi ni pomembnih razlik v profilu plazemskih koncentracij (7, 8). Koncentracija melatonina s starostjo upada (4, 9, 10).

Melatonin hitro prehaja iz dobro ožljene žleze češerike v krvni obtok. V jetrih prav tako hitro s hidroksiliranjem na mestu 6 prehaja v konjugate z glukuronatom ali s sulfatom. Glavni metabolit je 6-sulfatoksimelatonin, ki ga je mogoče v urinu zasledovati vzporedno z upadanjem melatonina v serumu (4).

Biološka uporabnost eksogenega melatonina se zelo razlikuje (4). Zdrave osebe po 80 mg peroralnem odmerku po 60 do 150 minutah dosežejo do 10 000-krat večje koncentracije kot so endogene in ostanejo na tej ravni do 90 minut (4). Manjši odmerki, 1 do 5 mg, povzročijo 10 do 100-krat večjo koncentracijo od naravne, ki se vrne na naravno raven po 4 do 8 urah (4, 6). S peroralnimi odmerki 0,1 do 0,3 mg melatonina podnevi ne presežemo koncentracij, ki so normalno prisotne ponoči (5, 11).

Glede na izsledke raziskav melatonin v človeškem telesu deluje preko interakcij z receptorji MT1, MT2 in MT3 (3, 7). MT1 in MT2 receptorji so predvsem v centralnem živčnem sistemu (12). Periferno so MT1 receptorji izraženi v jajčnikih, testisih, mlečnih žlezah, žolčniku, jetrih, ledvicah, pljučih, ščitnici, koži, maščobnem tkivu, skeletnih mišicah, kostnem mozgu, srčno žilnem in imunskemu sistemu. MT2 receptorji so izraženi v mrežnici, timusu (priželjcu), pljučih, jajčnikih, želodcu, dvanajstniku, debelem črevesu in trebušni slinavki (7, 13, 14). MT3 receptorji so poimenovali encim kinon reduktazo 2, ki so ga našli v različnih tkivih in je strukturno nepovezan z MT1 in MT2 receptorji. Morda prispeva k uravnavanju očesnega tlaka, njegovi natančni učinki in vplivi se še raziskujejo (7, 15).

Glede na razširjenost receptorjev v telesu so učinki melatonina mnogoteri in kompleksni in jih še ne poznamo v celoti. Najbolj je proučen vpliv melatonina na spanje. Aktivacija MT1 receptorjev zavira živčno aktivnost v suprahizmatičnem jedru v hipotalamusu, kar spodbudi zaspanost (7, 16). Nasprotno ima aktivacija MT2 receptorjev glavno vlogo pri premiku cirkadianega ritma živčne aktivnosti v tem jedru (7, 17).

MT1 in MT2 receptorji imajo verjetno nasprotno delovanje na različna tkiva in organe in komplementarno vlogo v fiziološkem sistemu. Dokazali so na primer, da MT1 in MT2 receptorji delujejo nasprotno na žilni sistem in povzročajo vazokonstrikcijo oz. vazodilatacijo (7, 18). Znižanje telesne temperature, ki jo povzroča melatonin, in ki morda prispeva k pospešitvi uspavanja, je verjetno posledica vazokonstrikcije zaradi spodbujanja MT1 receptorjev (7).

Melatonin uravnava centralno biološko uro v suprahizmatičnem jedru hipotalamusa in pošilja signale receptorjem v različnih organih in tkivih, tako v centralnem živčnem sistemu (npr. adenohipofizi) kot periferno (npr. trebušni slinavki, ledvica, srcu, pljučih, prebavilih) in med drugim vpliva tudi na izločanje insulin in kortizola (6).

Poleg učinkov na biološko uro melatonin preko kompleksnih mehanizmov, pri katerih je treba upoštevati tudi medsebojno povezanost oziroma soodvisnost različnih hormonov v telesu, vpliva na razpoloženje, spolno vedenje, imunski sistem, regulacijo telesne temperature, krvni tlak (7, 13).

Zaradi navedenega moramo biti pri posplošenem eksogenem dajanju tega hormona previdni (19).

## UPORABA MELATONINA

Eksogeno dani melatonin se največkrat uporablja zaradi svojega vpliva na spanje in cirkadiani ritem. Biosinteza melatonina je povezana z običajnim ritmom spanja. Spremembe, na primer zaradi transmeridianskega letalskega potovanja (letov preko časovnih pasov) ali zaradi nočnega dela, motijo izločanje melatonina.

Motnje spanja, povezane s cirkadianim ritmom, so opisane v mednarodni klasifikaciji bolezni ICD pod kodo G47 oz. F51 (20), opisane pa so tudi v mednarodni klasifikaciji motenj spanja ICSD-2 (21).

Eksogeno dani melatonin v ustreznih odmerkih lahko olajša simptome letov preko časovnih pasov, vendar še ni pojasnjeno, ali gre za hipnotično delovanje ali pa za popravek cirkadiane motnje spanja (4).

Zaužitje melatonina v ustreznih odmerkih lahko pospeši uspavanje, trajanje in kakovost spanja (4).

Terapevtsko se eksogeno dani melatonin uporablja za različne motnje spanja, npr. pri lajšanju simptomov zaradi transmeridianskega letalskega potovanja po hitrem prečkanju več časovnih pasov ('jet-lag'), pri slepih, pri katerih je ritem budnosti in spanja daljši ali kraši od 24 ur, pri starejših z nespečnostjo, ali pri tistih, ki imajo sindrom zakasnjenih faz spanja (delayed sleep phase syndrome - DSPS) (22).

Melatonin preskušajo tudi za uporabo na več drugih terapevtskih področjih, vendar zanje zaenkrat še ni dokončnih odgovorov glede učinkovitosti in varnosti (1).

## KLINIČNE ŠTUDIJE

V kliničnih študijah na zdravih in bolnih ljudeh so pretežno uporabljali odmerke 0,5 mg ali več melatonina, nekatere pa so bile narejene tudi z nižjimi odmerki (0,1 mg in 0,3 mg).

### Vpliv na spanje

Učinke z nižjimi odmerki (0,1 mg in 0,3 mg) melatonina so ugotavljali v naslednjih študijah:

-Dolins in sod. 1994: 20 zdravim moškim so dajali 0,1 mg, 0,3 mg, 1,0 mg ali 10 mg melatonina. Ugotovili so, da so tudi odmerki 0,1 mg in 0,3 mg pomembno zmanjšali čas uspavanja, podaljšali čas spanja, povečali zaspanost in utrujenost (11).

-Zhdanova in sod. 1996: pri 12 zdravih prostovoljcih so polisomnografsko ugotovili, da tako 0,3 mg kot 1 mg melatonina pomembno zmanjšata čas uspavanja (9).

-Attenburrow in sod. 1996: v dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji na 15 zdravih prostovoljcih so ugotovili, da ima 1 mg melatonina pomembne učinke na uspavanje in spanje, 0,3 mg melatonina pa ne (23).

-Zhdanova in sod. 2001: starejši odrasli (30 oseb) so prejemali odmerke 0,1 mg, 0,3 mg ali 3,0 mg melatonina. Pri vseh treh odmerkih so pri tistih preskušancih, ki so imeli aktigrafično potrjeno zmanjšano učinkovitost spanja, ugotovili statistično pomembno izboljšanje, pri čemer je pri odmerku 3,0 mg prišlo tudi do hipotermije in povečanja dnevnih ravni melatonina (24).

-Pires in sod. 2001: 6 mladih moških je prejemovalo 0,3 mg ali 1,0 mg melatonina ob 18., 20. in 21. uri zvečer. Čas uspavanja se je pomembno skrajšal pri obeh odmerkih ob 18. in 20. uri, pri odmerku 0,3 mg pa tudi ob 21. uri (25).

-Mundey in sod. 2005: v s placebom kontrolirani študiji z 0,3 in 3,0 mg melatoninom pri 13 osebah s sindromom zakasnjenih faz spanja (delayed sleep phase syndrome - DSPS) so ugotovili, da pri obeh odmerkih melatonin prestavi na zgodnejši čas cirkadiane fazo endogenega melatonina, pri čemer je pomembno, da se melatonin vzame čim prej po tem, ko se začne mračiti (26).

-Almeida Montes in sod. 2003: pri 10 pacientih s primarno nespečnostjo pri peroralnem dajanju melatonina v odmerkih 0,3 in 1 mg niso ugotovili učinkov na nočni EEG in subjektivno poročano kakovost spanja (27).

Ker posamične študije velikokrat vključujejo manjše število preskušancev, so za ugotavljanje učinkovitosti primerne meta-analize kliničnih študij.

V meta-analizah so Buscemi in sod. 2004 in 2005 zaključili, da izsledki obravnnavnih študij kažejo, da melatonin ni učinkovit pri zdravljenju primarnih motenj spanja, da pa so za trdne zaključke potrebne dodatne randomizirane kontrolirane študije na večjem številu preskušancev, in da nekaj izsledkov kaže, da je melatonin učinkovit pri sindromu zakasnjene faze spanja (delayed sleep phase syndrome - DSPS) (28, 29).

V meta-analizi so Brzezinski in sod. 2005 na podlagi 17 študij na 284 ljudeh zaključili, da eksogeni melatonin pomembno skrajša čas, potreben za uspavanje za 4 minute (95 % interval zaupanja med 2,5 in 5,4), poveča učinkovitost spanja za 2,2 % (95 % interval zaupanja med 0,2 in 4,2) in podaljša trajanje spanja za 12,8 min (95 % interval zaupanja med 2,9 in 22,8) (30).

Na podlagi meta-analiz Brzezinski in sod. 2005, Buscemi in sod. 2004, Buscemi in sod. 2005 je Evropska agencija za varnost hrane (EFSA) potrdila trditev, da odmerki 1 mg do 3 mg melatonina skrajšajo čas, potreben za uspavanje (31).

V kliničnem pregledu "Melatonin as a hypnotic: Pro" so Zhdanova in sod. 2005 povzeli, da podatki iz študij na ljudeh in živalih kažejo naslednje:

- a) melatonin lahko spodbudi spanje pri zdravih ljudeh, če se ga vzame v običajnih urah budnosti. Pri ljudeh z motnjami spanja lahko izboljša spanje, ne spremeni pa spanja pri zdravih posameznikih;
- b) odvisnost učinka od odmerka melatonina je v območju fizioloških ali nizkih farmakoloških ravni (50-200 pg/ml plazme). Višji odmerki ne vodijo do boljše učinkovitosti, lahko pa povzročijo neželene učinke, kot je sprememba ritma dan-noč;
- c) učinkovitost melatonina je odvisna od naravnih ravni melatonina v telesu in občutljivosti melatoninskih receptorjev, ki se razlikujejo med posamezniki. Občutljivost na melatonin se s starostjo lahko zmanjša;
- d) melatonin učinkuje na spanje preko melatoninskih receptorjev, zlasti preko MT1 receptorja in preko poti, odvisnih od cAMP.

Na koncu članka pa so med drugim izpostavili, da so odmerki, ki spodbudijo fiziološke ravni melatonina v telesu (0,1 mg do 0,5 mg peroralno), zadostni, da spodbudijo spanje in vplivajo na cirkadiani ritem, pri tem pa ne povzročajo neželenih učinkov (2).

V meta-analizi 19 študij pri otrocih in odraslih s primarnimi motnjami spanja so Ferracioli-Oda in sod. 2013 ugotovili, da sta čas uspavanja in trajanje spanja odvisna od odmerka melatonina, učinek na kakovost spanja pa ne (32). V to meta-analizo so bile vključene tudi študije Mundey in sod., 2005 (26); Almeida Montes in sod., 2003 (27); Zhdanova in sod., 2001 (24).

Costello in sod. (2014) so napisali pregledni članek o učinkovitosti melatonina pri zdravih ljudeh: ocenjevali so čas uspavanja, trajanje in kakovost spanja, o katerih so poročali v različnih študijah, vključno z Almeida Montes in sod. 2003 (27) and Attenburrow in sod. 1996 (23). Prišli so do zaključka, da nizki odmerki melatonina, 0,3 mg ali manj, lahko dvignejo plazemske ravni melatonina do tistih, ki se normalno dosežejo ponoči, odmerki melatonina od 1 mg do 10 mg pa povečajo plazemske koncentracije melatonina na raven, ki je 3 do 60-krat višja od normalne (fiziološke) (33).

Auld in sod. 2016 so v meta-analizi študij ugotovili, da so dokazi, da eksogeni melatonin v primerjavi s placeboom pomembno skrajša čas, potreben za uspavanje, pri ljudeh s primarno nespečnostjo, pomaga pacientom s sindromom zakasnjene faze spanja (delayed sleep phase syndrome - DSPS) in uravnava ritem spanja in budnosti pri slepih ljudeh (34). V to

meta-analizo sta vključeni tudi študiji Almeida Montes in sod. 2003 (27) in Zhdanova in sod. 2001 (24).

#### Vpliv na simptome zaradi transmeridianskega letalskega potovanja po hitrem prečkanju več časovnih pasov ('jet-lag')

V Cochraine meta-analizi kontroliranih študij 2002 (revidirani 2008) so ugotovili, da je eksogeno dani melatonin v odmerkih 0,5 mg do 5 mg primerljivo učinkovit pri lajšanju simptomov zaradi transmeridianskega letalskega potovanja po hitrem prečkanju več časovnih pasov ('jet-lag'). Preskušanci so zaspali hitreje in spali bolje po 5 mg odmerku kot po 0,5 mg odmerku (35).

Noyek in sod. 2016 navajajo, da je iz literature o uporabi melatonina pri 'jet lag'-u sklepati, da ni odmerek melatonina tisti, ki določa učinek, temveč čas zaužitja. V članku je obravnavanih več študij, v katerih so ugotovili učinek pri 0,5 mg melatonina (36).

**Na podlagi navedenih podatkov je mogoče zaključiti, da melatonin v odmerkih, ki so enaki ali višji od 0,5 mg, že pomembno spremeni fiziološke funkcije preko farmakološkega delovanja in s tem ustrez drugemu delu definicije zdravila v slovenski in EU zakonodaji o zdravilih, ki določa: »Za zdravilo se šteje tudi vsaka snov ali kombinacija snovi, ki se lahko uporablja pri ljudeh ali živalih ali se daje ljudem ali živalim z namenom, da bi se ponovno vzpostavile, izboljšale ali spremenile fiziološke funkcije prek farmakološkega, imunološkega ali presnovnega delovanja ali da bi se določila diagnoza bolezni.«**

Sicer pa avtorji meta-analiz ugotavljajo, da so objavljene študije o melatoninu zelo heterogene, da imajo različna merila vključevanja in izključevanja preskušancev, različna subjektivna in objektivna merila za ugotavljanje učinkovitosti, različne odmerke in različne sestave, farmacevtske oblike in načine uporabe (28, 30).

Najprimernejše je, da se za vsak posamezni izdelek z melatoninom s preverjeno in ponovljivo kakovostjo na zadostnem številu preskušancev ugotovi varnost in učinkovitost ter razmerje med koristmi in tveganji, kot to določa zakonodaja o zdravilih.

Circadine 2 mg tablete melatonina s podaljšanim sproščanjem so v vseh državah EU odobreno zdravilo za kratkotrajno zdravljenje primarne nespečnosti, za katero je značilna slaba kakovost spanca pri bolnikih, starih 55 ali več let (3).

V nekaterih državah EU imajo dovoljenje za promet z zdravilom 3 mg tablete s takojšnjim sproščanjem in 1 mg/ml peroralna raztopina za lajšanje simptomov zaradi transmeridianskega letalskega potovanja po hitrem prečkanju več časovnih pasov ('jet-lag') (37-39).

#### VARNOST IN NEŽELENI UČINKI

V preglednem članku Foley in sod. 2019 na podlagi opravljenih študij z melatoninom ugotavljajo, da ima melatonin sorazmerno ugoden varnostni profil. Neželeni učinki so v glavnem blagi, kratkotrajni in lahko obvladljivi ter se nanašajo na utrujenost, razpoloženje, psihomotorične in nevrokognitivne funkcije. V nekaj študijah pa so poročali o neželenih

učinkih na endokrine (reproaktivne parametre, metabolizem glukoze) ali srčno-žilne funkcije (krvni tlak, bitje srca), ki naj bi bile odvisne od odmerka, časa jemanja in potencialnih interakcij z zdravili proti povišanemu krvnemu tlaku. Večini neželenih učinkov se je mogoče izogniti z odmerjanjem v skladu z naravnim cirkadianim ritmom. Zaključujejo, da so potrebne nadaljnje raziskave interakcij eskogeno danega melatonina z endogenimi hormoni in zdravili (40).

V letu 2018 je francoska agencija za hrano, zdravje in varnost okolja in zaposlenih (ANSES) izdala mnenje o tveganjih, povezanih s prehranskimi dopolnili z melatoninom (7).

Od vzpostavitve sistema nutrivigilance do 2017 je ANSES prejela poročila o 90 neželenih učinkih, ki so bili povezani z jemanjem prehranskih dopolnil z melatoninom. Najpogosteje so poročali o splošnih težavah (glavobolu, omotičnosti, zaspanosti), nevroloških neželenih učinkih (tresavici, migreni), prebavnih neželenih učinkih (navzei, bruhanju, trebušni bolečini) in psiholoških neželenih učinkih (nočni mori, razdraženosti) (7).

ANSES je v poročilu zbrala tudi podatke iz drugih držav članic EU. Več držav je sporočilo, da nimajo poročil o neželenih učinkih prehranskih dopolnil z melatoninom, pri čemer je treba upoštevati, da večina držav nima vzpostavljenega sistema nutrivigilance (sistematicnega spremljanja neželenih učinkov prehranskih dopolnil in drugih živil) in da nekatere sploh ne dovolijo melatonina v prehranskih dopolnilih (npr. Združeno kraljestvo velike Britanije in Severne Irske, Danska) (7).

Na Finskem sta bili od leta 2013 dve poročili, povezani z jemanjem prehranskih dopolnil z 1 mg melatonina (težave z uspavanjem, hoja v spanju) (7).

V Italiji, kjer dovoljujejo 1 mg melatonina v prehranskih dopolnilih, so med januarjem 2002 in oktobrom 2016 poročali o 19 neželenih učinkih: glacobolu, omotičnosti, konvulzijah, kožnih izpuščajih in slabosti (7).

Na Nizozemskem je bilo več poročil (neznani število, pogostnost jemanja in odmerki) o diareji, vznemirjenosti in glacobolu, na Poljskem pa o asteniji, omotičnosti, nenormalni hoji in bruhanju (7).

V Nemčiji so v okviru farmakovigilance prejeli 63 poročil o neželenih učinkih zdravil z melatoninom, in sicer o tahikardiji, vznemirjenosti, povišanih jetnih encimih, navzei, glacobolu, zaspanosti, motnjah vida, nočnih morah in samomorilnih mislih (7).

V Kanadi je melatonin na voljo kot posebna kategorija izdelkov, ki so regulirani strožje kot živila in manj strogo kot zdravila. Health Canada (pristojna institucija) je ANSES poslala podrobnosti o 102 poročilih neželenih učinkov z melatoninom, zbranih med letoma 1995 in 2016. Najpogosteje so poročali o splošnih težavah (omotičnosti, glacobolu, utrujenosti, zaspanosti), nato so po pogostnosti sledila poročila o nevroloških neželenih učinkih (poslabšana zavest, mišični krči), prebavnih neželenih učinkih (bolečine v trebuhu, navzea, diareja, bruhanje), psiholoških neželenih učinkih (nočne more, anksioznost, vzdražljivost) in srčno-žilnih neželenih učinkih (tahikardija, palpitacije, povišan krvni tlak) (7).

Na podlagi tega mnenja je ANSES izdala priporočila, kateri uporabniki ne smejo jemati melatonina oziroma se morajo pred začetkom jemanja posvetovati z zdravnikom. Jemanje melatonina se odsvetuje ljudem, ki imajo kakršnokoli vnetno ali avtoimunske bolezni, nosečnicam in doječim materam, otrokom in mladostnikom ter vsem, ki izvajajo katero koli dejavnost, ki zahteva stalno pozornost in bi zaspanost lahko pomenila varnostno težavo.

Ljudje z epilepsijo, astmo ali motnjami razpoloženja, vedenja ali osebnostnimi motnjami oziroma vsi, ki jemljejo katerakoli zdravila, se morajo pred začetkom jemanja melatonina posvetovati z zdravnikom.

Melatonin naj se jemlje v skladu z naravnim cirkadianim ritmom endogenega melatonina. Ker ni podatkov o dolgoročni varnosti, naj se melatonin v obliki prehranskih dopolnil jemlje le občasno (41).

V Sloveniji je nacionalni center za farmakovigilanco prejel dve poročili o neželenih učinkih zdravila z 2 mg melatonina v tabletah s podaljšanim sproščanjem (občutek teže v prsnem košu, tahikardija, fini tremor celega telesa, občutek teže v nogah, nemir, nočne more – ti neželeni učinki so že vključeni v povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo) in 1 poročilo o domnevnih neželenih učinkih, povezanih z jemanjem prehranskega dopolnila z 1 mg melatonina (vrtoglavica, nespečnost, napihnjenost z vetrovi, težave pri požiranju, suha usta, srbeči izpuščaji, srbenje, mravljinčenje, modrice, trombocitopenija, driska, občasna zaprtost).

V navodilu za uporabo zdravila Circadin so navedeni naslednji neželeni učinki, ki so se med kliničnimi preskušanji pojavili v enaki ali večji pogostnosti pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo, glede na tiste, ki so prejemali placebo:

- a) občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov): razdražljivost, živčnost, nemirnost, nespečnost, nenavadne sanje, nočne more, anksioznost, migrena, glavobol, letargija (utrujenost, pomanjkanje energije), nemirnost, povezana s povečano aktivnostjo, omotičnost, utrujenost, visok krvni tlak, bolečine v zgornjem delu trebuhu, prebavne motnje, razjede v ustih, suha usta, navzea (siljenje na bruhanje), spremembe v sestavi krvi, ki povzročajo rumenost kože ali oči, vnetje kože, nočno potenje, srbečica, osip, suha koža, bolečina v okončinah, menopavzni simptomi, občutek šibkosti, izločanje glukoze v urinu, preveč beljakovin v urinu, nenormalno delovanje jeter in povečana telesna masa;
- b) redki (lahko se pojavijo največ kot 1 od 1000 bolnikov): herpes zoster (pasasti izpuščaj), visoka raven maščobnih molekul v krvi, nizke ravni serumskega kalcija v krvi, nizke ravni natrija v krvi, nihanja v razpoloženju, nasilnost, nemir, jokanje, simptomi stresa, zgodnje jutranje zbujanje, povečan libido (povečana spolnasla), depresivno razpoloženje, težave s spominom, motnje pozornosti, zaspanost, sindrom nemirnih nog, šibek spanec, zbadanje in mravljinčenje, povečano solzenje (solzne oči), omotica pri stanju ali sedenju, vročinski vali, refluks kisline, želodčne motnje, mehurji v ustih, razjede jezika, razdražen želodec, bruhanje, nenormalni črevesni zvoki, vetrovi, povečano izločanje sline, neprijeten ustni zadah, nelagodje v trebuhu, želodčne motnje, vnetje trebušne stene, ekcem, kožni osip, dermatitis rok, srbenje, motnje nohtov, artritis, mišični spazmi, bolečine v vratu, nočni krči, podaljšanje erekcije, ki je lahko boleče, vnetje prostate, utrujenost, bolečina, žeja, izločanje velikih količin urina, uriniranje ponocí, povečani jetrni encimi, nenormalni elektroliti v krvi in nenormalni laboratorijski testi;
- c) neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): preobčutljivostne reakcije, oteklost ust ali jezika, oteklost kože in nenormalno izločanje mleka (3).

Ni podatkov, ki bi zagotavljali varnost pri otrocih, mladostnikih, nosečnicah, doječih materah, osebah, ki upravlja z vozili in stroji, bolnikih z ledvičnimi in jetrnimi okvarami (3). Prav tako ni ugotovljena varnost dolgotrajnega jemanja (41).

Melatonin ima vpliv na začetek pubertete in razvoj gonad. Zvečano koncentracijo melatonina so ugotovili pri moških s hipogonadizmom in pri ženskah s hipotalamično amenorejo (4).

**Pri odmerkih melatonina, enakih ali večjih od 0,5 mg, so varnostna tveganja bolj izražena, treba je jasno izključiti skupine ljudi, ki takih izdelkov ne smejo jemati, izdelke pa opremiti z ustreznimi opozorili in previdnostnimi ukrepi, zato jih ni mogoče priporočati splošni populaciji.**

#### PREDSTAVITEV IN OPOZORILA NA IZDELKIH, KI NISO OPREDELJENI KOT ZDRAVILA

V skladu z zakonodajo o živilih, vključno s prehranskimi dopolnili, in zakonodajo o zdravilih, izdelkov, ki niso zdravila, ni dovoljeno kakorkoli neposredno ali posredno predstavljeni z lastnostmi za zdravljenje ali preprečevanje bolezni in bolezenskih stanj, in sicer:

- na ovojnini in spremljajočih navodilih za uporabo, vključno s slikovno predstavitvijo (uporaba besedil, imen, blagovnih znamk, slik ter simbolnih in drugih oznak),
- na promocijskih materialih: lističih, brošurah in drugih publikacijah,
- v medijih in na spletu,
- z objavami pričevanj uporabnikov in sklici na literaturne in druge vire,
- ustnimi, telefonskimi ali kakršnimi koli drugimi predstavitvami.

Tako nespečnost kot simptomi 'jat-lag'-a se po mednarodni klasifikaciji bolezni ICD razvrščajo med bolezni oz. bolezenska stanja, zato se izdelkov, ki niso zdravila, ne sme predstavljati z lastnostmi za njihovo zdravljenje ali preprečevanje.

V zvezi s potrjenimi zdravstvenimi trditvami za živila z melatoninom poudarjamo, da se v postopku ocene zdravstvenih trditev ugotavlja vzročno-posledična povezava med snovjo in učinkom iz predlagane trditve, ne ugotavlja pa se varnosti te snovi. 17. točka preamble Uredbe Komisije (EU) št. 432/2012 določa, da odobrene zdravstvene trditve ne pomenijo odobritve za trženje snovi, za katero je vložena trditev, odločitve o njeni uporabi v živilih ali odločitve glede razvrstitve določenega proizvoda kot živila.

Čeprav z dnevnimi odmerki, nižjimi od 0,5 mg melatonina, praviloma ne presežemo fizioloških ravni melatonina ponoči in možnih učinkov na spanje, neželenih učinkov ni mogoče izključiti. Zato morajo naslednja opozorila za varno uporabo imeti tudi izdelki, ki vsebujejo manj kot 0,5 mg melatonina:

»Izdelek je namenjen le zdravim, odraslim ljudem. Ne smejo ga jemati otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, ter nosečnice in doječe matere.

Če po jemanju tega izdelka občutite zaspanost ali omotičnost, ne vozite ali upravljajte s stroji.

Vožnja in upravljanje s stroji se odsvetujeta prej kot v petih urah po jemanju melatonina.«

## NATANČNEJŠA OPOZORILA, NAMENJENA OSVEŠČANJU POTROŠNIKOV IN PACIENTOV

Prehranska dopolnila z melatoninom naj se jemljejo v skladu z naravnim cirkadianim (dnevno-nočnim) ritmom endogenega melatonina, kar pomeni po tem, ko se že stemni, čim bliže običajnemu času spanja.

Ker ni zadostnih podatkov o dolgotrajni varnosti, se svetuje jemanje melatonina le občasno.

Melatonin lahko tudi naslednji dan po jemanju povzroči zaspanost in utrujenost. Tisti, ki občutijo te učinke, naj ne vozijo ali izvajajo opravil, pri katerih je potrebna pozornost in bi zaspanost lahko pomenila varnostno težavo.

Vožnjo in upravljanje s stroji se odsvetuje prej kot v petih urah po jemanju melatonina.

Jemanje melatonina se odsvetuje ljudem, ki imajo kakršnokoli vnetno ali avtoimunske bolezni, nosečnicam in doječim materam, otrokom in mladostnikom.

Jemanje melatonina se odsvetuje ljudem z epilepsijo, astmo ali motnjami razpoloženja, vedenja ali osebnostnimi motnjami in vsem, ki jemljejo katerakoli zdravila, razen če se pred začetkom jemanja posvetujejo z zdravnikom.

Jemanje melatonina se ne priporoča v kombinacijah s sinteznimi ali naravnimi snovmi, ki imajo pomirjevalne ali uspavalne lastnosti.

Če opazite kateri koli neželeni učinek, povezan z jemanjem prehranskih dopolnil z melatoninom, ga sporočite na spletni portal NIJZ <https://www.nijz.si/sl/nutrivigilanca>.

Zdravila z melatoninom je treba jemati v skladu s priloženimi navodili za uporabo.

## LITERATURA

1. Martindale: The Complete Drug Reference. E-publication. Melatonin. Latest modification: 31-Jul-2019.
2. Zhdanova IV. Melatonin as hypnotic: Pro. Sleep Medicine Reviews 2005; 9: 51-65.
3. Circadin 2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem. European Medicines Agency.  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/circadin>;  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/circadin-epar-product-information\\_sl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/circadin-epar-product-information_sl.pdf). Datum dostopa: 11. 12. 2019.
4. Brzezinski A. Mechanisms of Disease: Melatonin in Humans Review article. The New England Journal of Medicine 1997; 336: 186-195.
5. Grivas TB, Savvidou OD. Melatonin the "light of night" in human biology and adolescent idiopathic scoliosis. Scoliosis. 2007; 2: 6. Published 2007 Apr 4. doi:10.1186/1748-7161-2-6.
6. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, et al. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. Curr Neuropharmacol. 2017; 15(3): 434–443. doi:10.2174/1570159X14666161228122115.
7. ANSES. Opinion of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the risks associated with the consumption of food supplements containing melatonin.  
<https://www.anses.fr/en/system/files/NUT2016SA0209EN.pdf>. Datum dostopa: 11. 12. 2019.
8. Claustre B. Melatonin and sleep-wake rhythm disturbances. Médecine du Sommeil 2009; 6 (1): 12-24.
9. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Morabito C, Piotrovksa VR, Lynch HJ. Effects of Low Oral Doses of Melatonin, Given 2–4 Hours Before Habitual Bedtime, On Sleep in Normal Young Humans. Sleep 1996; 19(5): 423–431.
10. 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 Medicine Reviews 2017, 34: 10-22.

11. Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, Deng MH: Effect of Inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1824-1828. doi:10.1073/pnas.91.5.1824.
12. Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2006; 60(3): 97-108.
13. Singh M, Jadhav HR. Melatonin: Functions and ligands. *Drug Discovery Today* 2014; 19 (9): 1410-1418.
14. Lardone PJ, Álvarez-Sánchez N, Guerrero JM, Carrillo-Vico A. Melatonin and glucose metabolism: Clinical relevance. *Current Pharmaceutical Design* 2014; 20 (30): 4841-4853.
15. Emet M, Ozcan H, Ozel I, Yayla M, Halici Z, Hacimuftuoglu A. A review of melatonin, its receptors and drugs. *Eurasian Journal of Medicine* 2016; 48 (2): 135-141.
16. Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: Biological role and clinical relevance. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2006; 60 (3): 97-108.
17. Dubocovich ML, Delagrange P, Krause DN, Sugden D, Cardinali DP, Olcese J. International union of basic and clinical pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacological Reviews* 2010; 62 (3): 343-380.
18. Comai S, Gobbi G. Unveiling the role of melatonin MT2 receptors in sleep, anxiety and other neuropsychiatric diseases: A novel target in psychopharmacology. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 2014; 39 (1): 6-21.
19. Guardiola-Lemaitre B. Toxicology of melatonin. *Journal of Biological Rhythms* 1997; 12(6): 697-706.
20. WHO. ICD -10 Version: 2016. <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/G40-G47>. Datum dostopa: 11. 12. 2019.
21. ICSD-2 <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/icsd-2>. Datum dostopa: 11. 12. 2019.
22. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Medicine Reviews* 2005; 9: 25-39.
23. Attenburrow MEJ, Cowen PJ, Sharpley AL. Low dose melatonin improves sleep in healthy middle-aged subjects. *Psychopharmacology* 1996; 126: 179-181.
24. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Regan MM, Taylor JA, Shi JP, Leclair OU. Melatonin treatment for age-related insomnia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86: 4727-4730.
25. Pires MLN, Benedito-Silva AA, Pinto L, Souza L, Vismari L, Calil HM. Acute effects of low doses of melatonin on the sleep of young healthy subjects. *Journal of Pineal Research* 2001; 31:326-332.
26. Mundey K, Benloucif S, Harsanyi K, Dubocovich ML, Zee PC. Phase-dependent treatment of delayed sleep phase syndrome with melatonin. *Sleep* 2005; 28: 1271-1278.
27. Almeida Montes LG, Ontiveros Uribe MP, Cortes Sotres J, Heinze Martin G. Treatment of primary insomnia with melatonin: a double-blind, placebocontrolled, crossover study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 2003; 28: 191-196.
28. Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, Hooton N, Tjosvold L, Hartling L, Baker G, Vohra S, Klassen T. Melatonin for treatment of sleep disorders. *Evidence Reports/Technology Assessments* 2004; 108: 1-7.
29. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, Baker G, Klassen TP, Vohra S. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine* 2005; 20(12): 1151-1158.
30. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shushan A, Ford I. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews* 2005; 9(1): 41-50.
31. European food safety authotity. 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. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2241>. Datum dostopa: 11. 12. 2019.
32. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One*. 2013;8(5):e63773. Published 2013 May 17. doi:10.1371/journal.pone.0063773.
33. Costello RB, Lentino CV, Boyd CC, O'Connell ML, Crawford CC, Sprengel ML, Deuster PA. The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: a rapid evidence assessment of the literature. *Nutrition Journal* 2014; 13: 106.
34. 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 Medicine Reviews* 2017; 34: 10-22.
35. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD001520. DOI: 10.1002/14651858.CD001520.
36. Noyek S, Yaremchuk K, Rotenberg B. Does melatonin have a meaningful role as a sleep aid for jetlag recovery? *Laryngoscope* 2016; 126(8): 1719-1720. doi: 10.1002/lary.25689.
37. EMC. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10419/smpc>. Datum dostopa: 11. 12. 2019.
38. EMC. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10405/smpc>. Datum dostopa: 11. 12. 2019.

39. CBG/MEB. <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/Pars/h120981.pdf>. Datum dostopa: 11. 12. 2019.
40. Foley HM, Steel AE. Adverse events associated with oral administration of melatonin: A critical systematic review of clinical evidence. Complementary Therapies Medicine 2019; 42: 65-81.
41. ANSES. ANSES recommends that certain populations avoid the consumption of food supplements containing melatonin <https://www.anses.fr/en/content/anses-recommends-certain-populations-avoid-consumption-food-supplements-containing-melatonin>. Datum dostopa: 11. 12. 2019.