

## Tudományos állásfoglalás

**Tudományos állásfoglalás az élelmiszerekben (beleértve az étrend-kiegészítőket is) alkalmazni kívánt melatonin biztonságosságáról**

Szakértői Testület

2026. 07. 31.

### Tartalomjegyzék

|                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Bevezetés .....                                                                                            | 2  |
| 1. A feladat meghatározása.....                                                                            | 2  |
| 2. A melatonin kémiai jellemzői .....                                                                      | 3  |
| 3. Előállítási/gyártási folyamat leírása, minőség, stabilitás .....                                        | 3  |
| 4. Az élelmiszerek melatonintartalma .....                                                                 | 5  |
| 5. A melatonin előfordulása az élő szervezetekben és főbb élettani hatásai.....                            | 7  |
| 6. Toxicitási adatok .....                                                                                 | 10 |
| 7. Klinikai jellemzők / A melatonin klinikai és farmakológiai profilja / Mellékhatások / Interakciók ..... | 10 |
| 8. Túladagolás kockázata étrend-kiegészítők esetén (a forgalmazott kiegészítés) .....                      | 17 |
| 9. Meglévő értékelések és nemzeti szabályozások Európában és Európán kívül.....                            | 17 |
| 10. A melatonin tartalmú készítmények termék-kategóriába történő besorolása Magyarországon .....           | 21 |
| 11. Következtetés .....                                                                                    | 24 |
| Irodalomjegyzék .....                                                                                      | 25 |

## Bevezetés

A melatonin – a humán szervezetben is termelődő hormon – egyre gyakrabban jelenik meg élelmiszerek-, elsősorban étrend-kiegészítők összetevőjeként. A melatonin élelmiszerekben/étrend-kiegészítőkben való alkalmazhatóságával kapcsolatban jelenleg nincs uniós szinten harmonizált szabályozás. Több tagállam csak gyógyszerek hatóanyagént-, míg mások étrend-kiegészítőkben is el tudják fogadni (0,3 – 0,5 – 1,0, de mindenképp kevesebb, mint 2 mg/nap mennyiségben).

A Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (NNGYK; az *Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet - OGYÉI - jogutódja*) kiadott állásfoglalása alapján a melatonin farmakológiai aktivitása-, valamint a melatonin és bizonyos gyógyszerek közötti lehetséges farmakokinetikai és farmakodinámiás kölcsönhatások-, továbbá a tapasztalt mellékhatások alapján nem állapítható meg olyan minimális melatonin mennyiség, amely mellett étrend-kiegészítőkben (amely élelmiszer) hosszútávon biztonsággal, mellékhatások nélkül rendszeresen fogyasztható lenne. A 178/2002/EK rendeletet szerint kizárólag biztonságos élelmiszer hozható kereskedelmi forgalomba. Az előzőek alapján az NNGYK álláspontja, hogy a melatonin étrend-kiegészítőként történő forgalmazása nem tekinthető biztonságosnak, közegészségügyi kockázatot jelenthet.

Az NNGYK-, továbbá az általa működtetett Szakértői Testület (a továbbiakban: Testület) szükségesnek tartja felülvizsgálni korábbi állásfoglalásait-, valamint az NNGYK Tudományos Tanácsadó Testülete által élelmiszerekben (beleértve az étrend-kiegészítőket is) alkalmazásra nem javasolt növények és egyéb élettani hatású anyagok listáján (a továbbiakban: negatív lista) szereplő növényeket és egyéb élettani hatású anyagokat; annak függvényében, ahogy a tudományos vizsgálatok, elérhető adatok köre bővül, változik. A felülvizsgálat során lehetőség van a listán ezidáig még nem szereplő növényi anyagok és egyéb élettani hatású anyagok felvételére is.

A Testület szemlélete az, hogy az egyes növények és egyéb élettani hatású anyagok humán szervezetre gyakorolt hatásának értékelése alapján kiszűrje azokat, amelyek a fogyasztó számára veszélyt jelenthetnek - segítve ezzel a gyártók/forgalmazók/piacfelügyeleti hatóságok és a fogyasztók megfelelő tájékozódását. Nehézség, hogy ezen anyagok közegészségügyi-táplálkozás-egészségügyi megítéléshez számos esetben nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű tudományos adat.

Az előzőek értelmében az NNGYK Élelmiszer-szabályozási Szakértői Osztálya és a Kiemelt Élelmiszerek Nyilvántartása Osztálya felülvizsgálatot kezdeményezett a melatonin összetevő étrend-kiegészítőkben történő felhasználhatóságával kapcsolatban.

## 1. A feladat meghatározása

Az EU-ban és az EU-n kívüli országokban évről-évre egyre több melatonin tartalmú készítmény kerül forgalomba. Nem egységes ugyanakkor a melatonin tartalmú készítmények megítélése: egyes országokban csak gyógyszerhatóanyagként kezelik, míg más országokban a melatonin étrend-kiegészítőkben történő felhasználása elfogadott, de minden esetben kevesebb mint 2 mg/nap mennyiségben.

Tekintettel arra, hogy az egyes országokban (EU és nem EU) a melatonin közegészségügyi vonatkozású megítélése nem egységes, így egyre több Bírósági ügyben merül fel kérdésként a melatonin étrend-kiegészítőkben történő jogszerű felhasználhatósága.

Az anyag új élelmiszer (novel food) státuszát tekintve, több tagállam véleménye az, hogy a melatonin étrend-kiegészítők esetében nem tekintendő új élelmiszernek; azonban „egyéb élelmiszer” kategória esetében új élelmiszer, így engedélyeztetni szükséges.

A fentiekben kifejtettek alapján a Tudományos Tanácsadó Testület Tagjai megállapodtak abban, hogy áttekintik a melatoninnal kapcsolatosan rendelkezésre álló szakirodalmi- és egyéb adatokat. A felülvizsgálat során tudományos állásfoglalást készítenek, amelynek célja a melatonin összetevő étrend-kiegészítőkben történő biztonságos felhasználhatóságának megállapítása és/vagy a negatív listára történő felvétele.

## 2. A melatonin kémiai jellemzői

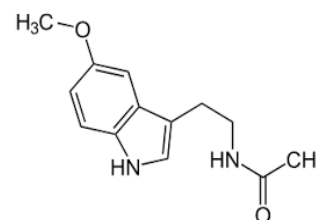
**IUPAC név:** N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]acetamid

**Molekulaképlet:** C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

**Moláris tömeg:** 232,28 g/mol

**Szinonímák:**

- N-acetil-5-metoxi-triptamin  
(további szinonímák: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/896>)<sup>1</sup>



1. ábra: A melatonin molekuláris

A melatonin egy 3-amid és 5-alkoxi funkciós csoporttal/oldallánccal rendelkező indol vegyület. Az aromás indolgyűrű delokalizált  $\pi$ -elektronrendszere stabilizálja a molekulát és lehetővé teszi, hogy elektronleadással (elektrondonor aktivitás) is stabil rezonáns szerkezet alakulhasson ki. Az alapvázhoz kapcsolódó 5-metoxi-csoport elektron donor és gyökforma stabilizáló hatással bír, míg a N-acetil csoport növeli a molekula lipofil jellegét. Ezen specifikus kémiai szerkezet következtében egy olyan antioxidáns hatással rendelkező amfipatikus molekula jön létre, amely kis méretének köszönhetően képes könnyedén áthatolni a (bármilyen) biológiai / morfofiziológiai membránokon, szabadon diffundálva bármely sejtbe és sejtszervékébe, mely eredményeként képes elérni minden sejtípust befolyásolva a szövetek működését.<sup>2</sup>

## 3. Előállítási/gyártási folyamat leírása, minőség, stabilitás

Kezdetben az előállítási folyamat alapját a tehenek-, juhok- vagy sertések tobozmirigye képezte. Harminc évvel ezelőtt azonban a kémiaiilag szintetizált melatonin („szintetikus melatonin”) kifejlesztésével drámai eltolódás alakult ki a szintetikus melatonin előállítás irányába, mivel költséghatékonynak és biztonságosabbnak bizonyult az „állati eredetű” melatoninnal szemben (főként a tehenekből és haszonállatokból az emberre áterjedő fehérjék vagy prionok miatt).

### *Kémiaiilag szintetizált melatonin*

A szintetikus melatoninforma az étrend-kiegészítőkben leggyakrabban használt- és leggazdaságosabb forma és legalább négy kémiai úton állítható elő, olyan kiindulási vegyületek felhasználásával, mint az:

- 5-metoxi-3-indolil-acetonitril /5-methoxy-3-indolylacetonitrile,
- 5-metoxi-3-(2-nitroetil)-indol /5-methoxy-3-(2-nitroethyl)-indole,
- 5-metoxitriptamin /5-methoxytryptamine,
- Ftálimid (1,3-dihidro-1,3-dioxoisonidol) (Phthalimide (1,3-dihydro-1,3-dioxoisonidole)).

A kémiai szintézis elvileg 80–98%-os melatonin hozamot eredményez. A beszerzett nyersanyagtól és a specifikációktól függően azonban fennáll annak a lehetősége, hogy a nemkívánatos oldószerek és szubsztrátok is jelen lesznek a szintézis során, azonban a végtermék gyakran a tiszta anyag, amelyből a többi „káros” anyag a kémiai reakciók vagy a hő hatására elég/megsemmisül. A különböző szabadalmakban ismertetett ipari eljárások jellemzően mérgező oldószerek- vagy petrokémiai eredetű szubsztrátok használatát jelzik, így aggályok merülnek fel a szennyeződés és végső soron a környezetszennyezés tekintetében is. Ebből kifolyólag általánosan, a kiskereskedelemben elérhető, nem gyógyszerként piacra kerülő melatonin tartalmú készítmények tisztasága és eredete is nagymértékben vitatható.

A szintetikus előállított melatonin gyakori szennyező anyagai, amelyek akár a végtermékben is előfordulhatnak a következő vegyületek: 1,2,3,4-tetrahidro-béta-karbolin-3-karbonsav (1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline-3-carboxylic acid); 3-(fenilamino)-alanin (3-(phenylamino)-alanine); 1,1'-etilidén-bisz-(triptofán) („E csúcs”, az EMS-hez kapcsolódó szennyező anyagok egyike) (1,1'-ethylidene bis-(tryptophan) ('peak E', one of the contaminants related to EMS); 2-(3-indolilmetil)-triptofán (2-(3-indolylmethyl)-tryptophan); Formaldehid-melatonin (Formaldehyde-melatonin); Formaldehid-melatonin kondenzációs termékek (Formaldehyde-melatonin condensation products); Hidroximelatonin izomerek (Hydroxymelatonin isomers); 5-hidroxi-triptamin származékok (5-hydroxy-tryptamine derivatives); 5-metoxi-triptamin származékok (5-methoxy-tryptamine derivatives); N-acetil- és diacetil-indol származékok (N-acetyl-and diacetyl-indole derivatives); 1,3-diftálimidopropán (1,3-diphthalimidopropane); Hidroxi-bróm-propil-ftalimid (Hydroxy-bromopropylphthalimide); Klórpropil-ftalimid (Chloropropylphthalimide).

### ***Fitomelatonin***

A növények bár természetes módon tartalmazzak melatonint, azonban a melatonin általában rendkívül kis mennyiségben van jelen a növényekben, ami kellően megnehezíti az előállítási folyamatokat. A kizárólag növényi eredetű melatonin-előállítás igen ritka. Jelzi ezt az is, hogy 2019-ig csak egyetlen olyan „fitomelatonin” tartalmú készítmény volt kereskedelmi forgalomban az Egyesült Államokban, amely 100 mg növényi biomasszára vonatkoztatva 1 mg melatonint tartalmazott.

A melatonin iránti megnövekedett igény- és a gyártás biztonságossága tekintetében, számos gyártó vizsgálta a környezetbarát alternatívákat. Bár további kutatásokra van szükség a melatonin szintetikus- és növényi alapú forrásainak összehasonlításához, vannak arra mutató jelek, hogy a fitomelatoninnak előnyei lehetnek a jobb biohasznosulás- és az előállítás hatékonysága tekintetében. A fitomelatonin egyedi tulajdonsága továbbá, hogy más növényi összetevőkkel komplexben fordul elő. A lucerna (*Medicago sativa*), chlorella por (*Chlorella vulgaris*) és rizs (*Oryza sativa*) porokból készült növényi komplex a fitomelatonin mellett más fitonutrienseket is tartalmaz (például klorofillt, béta-karotint, izoflavonokat, fitátokat és szaponinokat).<sup>3</sup>

### ***A melatonin minősége***

A melatonin hatóanyagának van monográfiája az Európai Gyógyszerkönyvben, így jól beazonosítható, hogy milyen követelmények (a szennyezőkre vonatkozó milyen határértékek) teljesülése esetén tekinthető a hatóanyag megfelelő minőségűnek. Bár étrend-kiegészítőként történő alkalmazás esetén a tisztasági követelmények tekintetében az élelmiszerben történő felhasználására vonatkozó általános előírások az irányadók (az élelmiszerekben előforduló egyes szennyező anyagok felső határértékeiről szóló (EU) 2023/915 rendelet)<sup>4</sup>, általában a konkrét összetevőkre (így esetünkben a melatoninra is) is vannak egyéb specifikus minőségi követelmények, melyeket nem lehet figyelmen kívül hagyni a biztonságos alkalmazás megítélésénél. A melatonin esetében élelmiszerként történő alkalmazásra nincs elfogadott európai minőségi követelmény, ezért az fentebb hivatkozott Európai Gyógyszerkönyvben szereplő monográfia és/vagy az USP/NF (Amerikai Gyógyszerkönyv) részeként megtalálható, az étrend-kiegészítőként történő alkalmazásra vonatkozó monográfia lehet irányadó. Az

étrend-kiegészítőkre vonatkozó rendelet (37/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendelet)<sup>5</sup> logikája szerint a fentebb említett, nemzetközi testületek által összeállított és általánosan elfogadott gyógyszerkönyvi monográfiákat kell figyelembe venni a melatonin alapanyag megfelelő minőségének biztosítása érdekében. Kiemelendő, hogy az egyéb követelmények mellett mindkét monográfia (Ph.Eur és USP/NF) külön figyelmet fordít egyes szennyezők („related substances”) határértékére.

**A jelenlegi uniós és hazai szabályozás keretei között az étrend-kiegészítők esetében nem garantálható az alapanyag kritikus szennyezőinek vizsgálata a fentebb hivatkozott monográfiákra figyelemmel, ezért a nem megfelelő minőségű alapanyag alkalmazásának kockázata reális veszélyt jelent a fogyasztók egészségét illetően.**

### **Stabilitás**

A melatonin bomlását vizes oldatokban és gyümölcsle mintákban vizsgálták. A vizes oldatok esetében a pH-értéket 1 és 13 közötti pH-tartományra állították be és négy különböző hőmérsékletet (60, 70, 80 és 90 °C) vizsáltak. A legmagasabb maradék melatoninszintet (CR) a legalacsonyabb pH-jú oldatban figyelték meg (pH = 1, CR > 65%). A melatonin tehát pH1-en volt a legstabilabb. Koncentrációja a tárolási idő alatt csökkent (pH 4-ről 13-ra emelkedés mellett). A melatoninértékek termikus lebomlási sebességi állandója (k) a következő sorrendet követte: k<sub>90 °C</sub> (0,175) > k<sub>80 °C</sub> (0,123) > k<sub>70 °C</sub> (0,082) > k<sub>60 °C</sub> (0,027). Hasonlóképpen, a felezési idő értéke csökkent a melegítési idő növekedésével. A melatonin lebomlási sebességét a fény és a magas hőmérséklet jelenléte szintén növelte a gyümölcslevekben.

Az eredmények azt mutatják, hogy a pH, a hőmérséklet és a fény jelentősen befolyásolja a melatonin stabilitását.<sup>6</sup>

## **4. Az élelmiszerek melatonintartalma**

A melatonin sokáig kizárólag az állatok tobozmirigyében termelődő hormonnak tekintették, azonban később növényekben, rovarokban, gombákban és baktériumokban is azonosították. Mindezek eredményeképp megállapították, hogy különböző növényi és állati eredetű élelmiszerekben egyaránt kimutatható, természetes módon is előforduló anyag.

Xiao és munkatársai (2017) összegezték a melatonin étrendi forrásait, és megállapították, hogy bár a legtöbb élelmiszerben csak igen kis koncentrációban található meg, mennyisége élelmiszercsoportonként jelentős változatosságot mutat.

**A növényi eredetű élelmiszerek (1. táblázat) közül a gyümölcsök általában kisebb, míg az olajos magvak nagyobb melatonintartalommal rendelkeznek.** A melatonintartalom alakulását több tényező is befolyásolja, többek között a fajta genetikai háttere, a növény fenológiai állapota, a termesztési körülmények (például hőmérséklet, fényintenzitás, agrokémiai kezelések), valamint az érés foka.

*1. táblázat: Természetes melatonintartalom növényi élelmiszerekben*

| Élelmiszer megnevezése | Melatonin koncentráció |
|------------------------|------------------------|
| Kukorica               | 1,88 ng/g              |
| Rizs                   | 1,50 ng/g              |
| Búza                   | 124,7 ± 14,9 ng/g      |
| Ananász                | 0,28 ng/g              |
| Eper                   | 0,14 ng/g              |

| Élelmiszer megnevezése    | Melatonin koncentráció |
|---------------------------|------------------------|
| Alma                      | 0,16 ng/g              |
| Gránátalma                | 0,17 ng/g              |
| Meggy                     | 13,46 ± 1,10 ng/g      |
| Cseresznye                | 0,22 ng/g              |
| Szőlő                     | 3,9 ± 0,06 ng/g        |
| Kivi                      | 0,02 ng/g              |
| Vörösáfonya               | 40 ± 10 µg/g           |
| Brokkoli                  | 0,41 ± 0,04 ng/g       |
| Káposzta                  | 0,31 ng/g              |
| Retek                     | 0,76 ng/g              |
| Karfiol                   | 0,82 ng/g              |
| Közönséges paprika        | 4,48 ng/g              |
| Mandula                   | 39 ng/g                |
| Napraforgómag             | 29 ng/g                |
| Pisztácia                 | 233000 ng/g            |
| Dió                       | 1,37 ± 0,37 ng/g       |
| Sör                       | 0,09 ± 0,01 ng/g       |
| Fekete bors               | 1092,7 ng/g            |
| Vörösbor                  | 0,26 ± 0,18 ng/g       |
| Arabica kávébab (pörkölt) | 9600 ± 800 ng/g        |
| Ízletes vargánya          | 6800 ± 60 ng/g         |
| Ízletes rizike            | 12900 ± 770 ng/g       |
| Sárga rókagomba           | 1400 ± 110 ng/g        |
| Csiperkegomba             | 4300 - 6400 ng/g       |

**Az állati eredetű élelmiszerek (2. táblázat) közül a melatonin a tojásban és a halban nagyobb koncentrációban található meg,** ugyanakkor kimutatható az emberi anyatejben és állatok tejében is.

*2. táblázat: Természetes melatonin tartalom állati eredetű élelmiszerekben*

| Élelmiszer megnevezése | Melatonin koncentráció |
|------------------------|------------------------|
| Báránhús               | 1,6 ± 0,14 ng/g        |
| Marhahús               | 2,1 ± 0,13 ng/g        |
| Sertéshús              | 2,5 ± 0,18 ng/g        |
| Csirkehús és bőr       | 2,3 ± 0,23 ng/g        |
| Lazac                  | 3,7 ± 0,21 ng/g        |

| Élelmiszer megnevezése | Melatonin koncentráció |
|------------------------|------------------------|
| Nyers, egész tojás     | 1,54 ng/g              |
| Tojáspor               | 6.1 ± 0.95 ng/g        |
| Humán anyatej          | 0 – 42 pg/ml           |
| Tehéntej               | 14,45 ± 0,12 pg/ml     |
| Joghurt                | 0,13 ± 0,01 ng/ml      |

Ahogy az a hivatkozott irodalmak (amelyek alapját a tudományos adatbázisokban - pl. PubMed és Web of Science - végzett keresés ~2007-2017 között angol nyelven megjelent-, lektorált szakirodalmi cikkek adták) alapján is látható, az élelmiszerek melatonin-tartalma széles skálán mozog, pg/g-tól a ng/g-ig koncentrációban fordul elő az élelmiszerekben.

A megadott koncentrációadatok alapján egy átlagos 150 g-os alma kb. 24 ng ( $2,4 \times 10^{-5}$  mg) melatonint tartalmaz, míg a magasabb melatonin-tartalmú mandulából egy maréknyi (~30 g-nyi) mennyiség 1170 ng ( $117 \times 10^{-5}$  mg), 100 g csiperkegomba pedig 0,43-0,64 mg melatonint tartalmaz. Egy átlagos (~55 g-os) nyers tojásban 84,7 ng melatonin-koncentráció mérhető.<sup>7,8</sup>

**Megállapítható tehát, hogy számos, alapvetően széles körben fogyasztott élelmiszerben előfordul (természetes módon) a melatonin. A hivatkozott irodalmak is kiemelik, hogy a melatonin számos bioaktivitással rendelkezik, valamint a melatonint tartalmazó élelmiszerek fogyasztása növelheti a melatonin-koncentrációt az emberi szérumban, ami arra utal, hogy a melatonin hatással lehet a humán élettani folyamatokra az élelmiszereken keresztül. A rendelkezésre álló szakirodalmak azonban nem teljeskörűek, így a jövőben érdemes több élelmiszer melatonin-tartalmát meghatározni, és a hatásmechanizmusokat átfogóbban vizsgálni. Ezenkívül további klinikai vizsgálatokra van szükség a melatonin emberre gyakorolt hatásának tisztázására.**

Az élelmiszerek „természetes” melatonin-tartalmának megismerése, és az így bevitt mennyiség élettani hatásának feltárása jelentős kihívás a jövőre nézve - **figyelemmel a jelenleg ismert mennyiségekre - amik nagyságrendileg alatta maradnak (nano és piko mennyiségek) a szintetikus készítményekkel egyszerre bevitt mennyiségeknek.** Különbséget kell azonban tenni a természetes források és abból az étrenddel bevitt melatonin-, valamint a melatonin étrend-kiegészítőkkel történő szignifikáns bevitele között.

## 5. A melatonin előfordulása az élő szervezetekben és főbb élettani hatásai

A melatonin filogenetikailag rendkívül konzervált molekula, szinte minden aerob élőlényben előfordul, legyen szó baktériumokról, élesztőkről, növényekről, állatokról vagy gombákról. Különböző sejtszintű funkciókat lát el, de a fejlettebb élőlényekben hormonális szereppel is rendelkezik.<sup>9</sup>

A melatonint 1958-ban szarvasmarha tobozmirigy-kivonatokban fedezték fel, de két év múlva egy amerikai bőrgyógyász, Aaron B. Lerner volt az, aki elsőként izolálta és azonosította, mint kis molekulatömegű indolvegyületet.<sup>10</sup> Eredetileg a név arra a képességre utalt, hogy a béka- és halbőr kromatofóráinak intracelluláris szállítórendszerére gyakorolt hatás révén a melanin pigmentgranulumok a sejtmag köré rendeződnek össze, ami következtében a pigmentált bőrterületek kiterjedése csökken, és az állat bőre halványabbnak tűnik. Az azonosítást követően 30 évig azt feltételezték, hogy a melatonin kizárólag az állatok tobozmirigyében (*corpus pineale*) termelődő neurohormon. A magasabb rendű növényekben található endogén melatoninról elsőként Vantassal és munkatársai készítettek leírást 1993-ban, majd két évvel később több munkacsoport is azonosította a molekulát növényekben. Ma már ismert, hogy mindenütt jelenlévő, ún. ubikvitin molekula, hiszen

valamennyi minden élő szervezetben megtalálható, beleértve a baktériumokat, élesztőket, gombákat, állatokat és növényeket is.<sup>11, 12</sup>

Az emberi szervezetben a melatonin termelődési helye és hatásmechanizmusa alapján két típusra osztható: a tobozmirigy (*Glandula pinealis*) által termelt melatoninra, valamint a tobozmirigyen kívüli testszövetekben képződő ún. szöveti (extrapineális) melatoninra. A tobozmirigy melatoninintermelésének kiemelkedő szerepe van az alvás-ébrenlét ciklus külső fényviszonyokhoz való igazításában. A szokásos élettani körülmények között a melatonin kiválasztása röviddel a sötétség beállta után fokozódik, majd hajnali 2-4 óra között tetőzik, az éjszaka második felében csökken, a nappali fény hatására pedig gátlás alá kerül az elválasztása. A melatonin felszabadulása az agygerincvelői folyadékba történik nagyobb mennyiségben visszahatva a szervezet belső óráját alkotó agyi régiókra, míg a vérkeringésbe csak kisebb arányban jut. A vérbe jutó kisebb mennyiségű melatonin szabadon eloszlik a szervezetben, és eljut a perifériás sejtekhez is, ahol receptorfüggő és -független mechanizmusokon keresztül, például az óragének szabályozásával fejt ki hatását, kiegészítve a központi idegrendszer által közvetített autonóm idegrendszeri jeleket.<sup>13</sup>

A szérum melatonin szintje jelentősen változik az életkorral: míg a három hónaposnál fiatalabb csecsemők alig termelnek melatonint, később a termelés fokozódik és cirkadián ritmust követ, 1–3 éves kor között éri el az éjszakai csúcskoncentrációt (átlagosan 325 pg/ml), majd ezt követően a szint évtizedenként 10–15%-kal csökken. Egészséges fiatal felnőtteknél a nappali melatonin szint átlagosan 10 pg/ml, míg éjszaka körülbelül 60 pg/ml-re emelkedik. Az emberi szervezet által egy éjszaka alatt termelt melatonin mennyisége meglehetősen kevés, körülbelül 40 µg.<sup>14</sup>

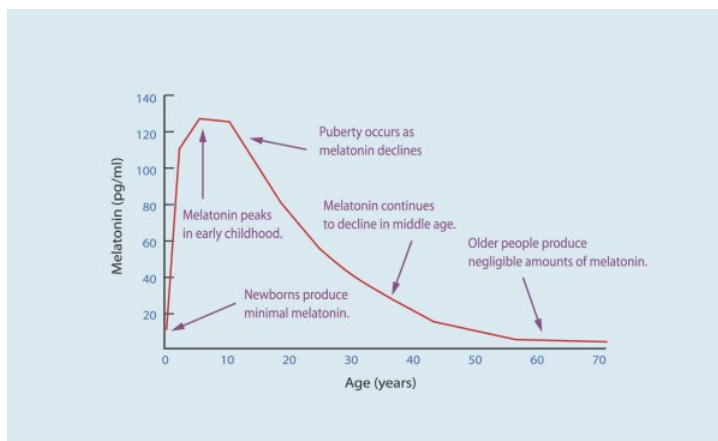
A melatonin hatását két specifikus, nagy affinitású membránreceptor, az MT1 és MT2 közvetíti, amelyek az agy több területén – például a szuprakiazmatikus magban és a talamuszban – találhatók, és feltehetően kulcsszerepet játszanak az alvás elindításában. Ugyanakkor az agy mellett széles körben eloszlának a test többi részében is: előfordulnak az emlősök retinájában, a zsírszövetben, húgyhólyagban, a prosztatában, a szívkoszorúerekben, a méhizomzatban, a hasnyálmirigy alfa- és béta-sejtjeiben, a herékben és a placentában is. Ennélfogva joggal feltételezhető, hogy a melatonin nem csupán az alvással kapcsolatos folyamatokra van hatással, hanem pleiotróp hormonként számos más élettani folyamatra is.<sup>15, 16, 17</sup>

A melatonin nemcsak a tobozmirigyben termelődik, hanem számos egyéb testszövetben is jelen van magas koncentrációban, például a retinában, hipotalamuszban, májban, vastagbélben, a teljes gyomor-bélrendszerben és az immunrendszerben, amelyek össz-melatonin termelése a szervezetben akár 10–400-szorosan is meghaladhatja a tobozmirigy által termeltet. A tobozmirigy melatoninintermelésével ellentétben itt a felszabadulás nem mutat cirkadián ritmust, nem kerül be a vérkeringésbe sem, hanem lokálisan fejt ki hatását abban a sejten, ahol keletkezett (autokrin hatás), illetve esetlegesen parakrin módon a szomszédos sejtekre lehet hatással, és legfőképpen az anyagcsere szabályozásában játszik szerepet.<sup>18</sup>

**Mivel a melatonin a test számos más szövetében is termelődik, valamint hatását is többféle célpontszöveten keresztül fejt ki, nem meglepő, hogy rendkívül sokrétű biológiai hatással rendelkezik. A melatonin hozzájárul az elalvási idő csökkentéséhez, valamint elősegíti az alvás fennmaradását.** A kutatási eredmények arra utalnak, hogy a melatonin szint csökkenése – amely egyben az öregedés természetes velejárója is – gyakran összefüggésbe hozható különböző alvászavarokkal, valamint olyan kórállapotokkal, mint a hangulati rendellenességek, neurodegeneratív betegségek, krónikus fájdalom, daganatos elváltozások, 2-es típusú cukorbetegség és az autizmus spektrumzavar.<sup>19</sup>

**A melatonin antioxidáns hatása több mechanizmuson keresztül érvényesül,** amelyek alapját a molekula indolváz szerkezetének rezonanciastabilizációja adja, mely lehetővé teszi számára, hogy közvetlenül semlegesítse a reaktív oxigén- és nitrogénfajtákat (ROS, RNS) széleskörű sejtszintű védelmet biztosítva így mind a tobozmirigy, mint az azt termelő testi sejtekben. Emellett közvetett

módon is kifejti hatását: sejt szintű jelátviteli utakat indukál, melyek az antioxidáns enzimeket kódoló géneket aktiválják. Mivel ezekhez a hatásokhoz nagyobb helyi melatoninkoncentráció szükséges, elsősorban **a szervezet extrapineális (nem tobozmirigy-eredetű) melatonintermelése felelős a sejtszintű oxidatív stressz elleni védelem fenntartásáért.** Az itt termelődő melatonin mennyisége az életkor előrehaladtával azonban jelentősen csökken, mellyel egy időben a mitokondriális működési zavar fokozódik. A mitokondriális működési zavar több, életkorral összefüggő betegség – például az Alzheimer-kór (AD) és a szív- és érrendszeri betegségek – kialakulásában játszik szerepet, melyeket a reaktív oxigénformák (ROS) felhalmozódása által kiváltott oxidatív stressz idéz elő.<sup>20, 21, 22</sup>



1. ábra: A melatonin szintézis intenzitásának változása az életkor előrehaladtával

*A melatonin hormon szekréciója korai gyermekkorban növekszik. Serdülőkorban a hormon koncentrációja csökkenni kezd. A melatoninszint a középkorú évek során tovább csökken, fokozatosan. Idős korban a szérumban mérhető melatoninszint már nagyon alacsony.<sup>23</sup>*

**A melatonin az immunrendszer egészében is megtalálható,** és ma már ismert, hogy immunmoduláló szerepet is betölt, méghozzá kettős hatásmechanizmussal. Egyrészt fokozza a szervezet védekezését az idegen kórokozókkal szemben, másrészt szabályozza a szöveti válaszokat: csökkenti a gyulladások keltő, és növeli a gyulladáscsökkentő citokinek szintjét. Ezen túlmenően szerepet játszik a hormonális rendszer működésének szabályozásában, valamint hatással van a glükóz- és lipidanyagcsere folyamataira is.<sup>24</sup>

**A melatonin fent említett mechanizmusai révén neuroprotektív szerepet tölthet be,** és potenciálisan lassíthatja az öregedés folyamatát, valamint az életkorral összefüggő neurodegeneratív betegségek – mint például az Alzheimer-kór, a Parkinson-kór, a Huntington-kór, a szklerózis multiplex és az amiotrófiás laterálszklerózis (ALS, amyotrophic lateral sclerosis) – kialakulását.<sup>25</sup>

Az elmúlt évtizedben világszerte egyre nagyobb érdeklődés mutatkozik a melatoninnal kapcsolatban annak kedvező, főként az alvás elősegítésében mutatott hatásai miatt.<sup>26</sup>

Számos tanulmány igazolta, hogy egy azonnal felszabaduló melatonin készítmény, amelyet körülbelül 30 perccel lefekvés előtt szednek, lerövidítheti az elalváshoz szükséges időt akár 30 perccel.<sup>27</sup>

**Kimutatták azt is, hogy az alacsonyabb melatonin dózis alkalmazása hatékonyabban képes a cirkadián ritmus átütemezésére,** azaz az alvásidő előbbi vagy későbbi időpontra való eltolására. A „Journal of Biological Rhythms” és „The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism” című folyóiratokban megjelent tanulmányok alapján **a maximális eltolódás 0,5 milligrammnál történt, szemben egy korábbi, 3 milligrammos vizsgálattal.**<sup>28</sup> Ennélfogva nem feltételezhető, hogy minél nagyobb melatonin-dózt fogyasztunk, annál jobban fog hatni; sőt lehet, hogy éppen az alacsonyabb melatonin-dózis a hatásosabb.

## 6. Toxicitási adatok

A melatonin toxikológiai profilja alapján alacsony kockázatú hatóanyagnak tekinthető. Állatkísérletes adatok szerint az orális LD<sub>50</sub> érték patkányban meghaladja a 3200 mg/ttkg-ot, míg egérben 1250 mg/ttkg értékeket jelentettek.<sup>29</sup> Nagy dózisú melatonin orális beadását követően hasonló viselkedésbeli hatások voltak megfigyelhetők mindkét vizsgált faj esetében. 400 mg/ttkg dózisonál gyakori volt a végtagok értágulata, amit a fülek és a lábak kipirosodása, libabőr és szemhélycsüngés (ptosis) jelzett. Emellett izomlazulást, a motoros aktivitás jelentős hiányát és egyensúly- és koordinációs zavart (ataxia) figyeltek meg. Magasabb dózisoknál a korrekciós (righting) reflexek, végtag kontakt ráhelyezési (placing) reflexek és a hátsó láb azonos oldali hajlító reflexe károsodott, jelentős testhőmérséklet-csökkenés és lassú, nehézkes légzés előzte meg a halált.<sup>30</sup>

A melatonin toxicitását a legáltalánosabban a centralizált eljárásban engedélyezett *Melatonin Neurim 2 mg retard tabletta* alkalmazási előírása alapján értékelhetjük, amely az akut, szubakut, krónikus toxicitások, illetve a genotoxicitás, karcinogenitás, reprodukív és fejlődési toxicitások figyelembevételével készült:

**„A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra- és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény emberen való alkalmazásakor különös veszély nem várható.**

A nem klinikai vizsgálatok során csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége.

A patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálat semmilyen embereknél érvényesülő karcinogén hatást sem mutatott. A reprodukciós toxicitási vizsgálatokban a melatonin vemhes nőtény egereknek, patkányoknak vagy nyulaknak szájon át adva az utódoknál nem okozott károsodást (a magzati életképesség, csontváz- és zsigeri rendellenességek, a nemek aránya, a születési súly, ill. a későbbi testi, funkcionális és nemi fejlődés mutatói alapján). Csupán rendkívül magas (humán alkalmazás esetén kb. 2000 mg-os napi adagnak megfelelő) dózisok mellett észleltek patkányokban csekély mértékű, a postnatális fejlődésre és életképességre kifejtett hatást”.<sup>31</sup>

Mindezekre figyelemmel a melatonin toxikológia szempontból, általánosságban nem jelent olyan veszélyt a fogyasztókra, amely kizárná ezen összetevő étrend-kiegészítőkben történő alkalmazását, azonban az alacsony toxicitás önmagában nem elegendő annak megállapítására, hogy a melatonin/melatonin tartalmú készítmények alkalmazása biztonságos lenne a fogyasztókra. Különös tekintettel arra, hogy a Francia Élelmiszer-, Környezetvédelmi és Munkahelyi Egészségügyi és Biztonsági Ügynökség (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail - ANSES) 2018-ban kiadott véleményben<sup>32</sup> ismertetett Nutrivigilance rendszerben rögzített humán esetek alapján 0,5 mg melatonin hasi és izomfájdalmakat, 1 mg melatonin pedig például görcsöt, remegést, hányást, fejfájást, rémálmokat, májkárosodást, de akár anafilaxiás rohamot is okozhat.

## 7. Klinikai jellemzők / A melatonin klinikai és farmakológiai profilja / Mellékhatások / Interakciók

Az NNGYK gyógyszeradatbázisa alapján 10 melatonin tartalmú készítmény (ebből 2 termék 2 eltérő melatonin dózissal) került törzskönyvezésre gyógyszerként, melyek alkalmazási területeit az 3. táblázat foglalja össze.

3. táblázat: Magyarországon törzskönyvezett melatonintartalmú gyógyszerek és azok indikációs területei<sup>33</sup>

| Készítmény neve:                                                                          | Indikációs terület:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bio-Melatonin <b>3 mg</b> filmtabletta OGYI-T-08974 (vény nélküli)                        | A Bio Melatonin a biológiai alvás-ébrenlét ritmus felborulásából eredő alvászavarok, például az egyszerre több időzónát átrepülő (,,jet-lag”) és a több műszakban dolgozók alvászavarának enyhítése javallott, 18 éves vagy idősebb korúak számára.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Circadin <b>2 mg</b> nyújtott hatású tabletták EU/1/07/392 (vényköteles)                  | A Circadin retard tablettát monoterápiában javasolt alkalmazni a nem kielégítő minőségű alvással jellemezhető primer insomnia rövid távú kezelésére, 55 éves vagy annál idősebb betegeknél.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Melatonin Neurim <b>2 mg</b> nyújtott hatású tabletták EU/1/22/1694 (vényköteles)         | A Circadin retard tablettát monoterápiában javasolt alkalmazni a nem kielégítő minőségű alvással jellemezhető primer insomnia rövid távú kezelésére, 55 éves vagy annál idősebb betegeknél.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Melatonin Pharma Nord <b>3 mg</b> film-coated tabletták OGYI-T-23564 (vény nélküli)       | Az időzónaváltás-szindróma (,,jet-lag”) rövid távú kezelése felnőtteknél.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Melatonin Vitabalans <b>3 mg</b> és <b>5 mg</b> tabletták OGYI-T-24290 (vény nélküli)     | A Melatonin Vitabalans felnőtteknél a „jet-lag” rövid távú kezelésére javallt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Melatonin-Valerosolv <b>5 mg</b> tabletták OGYI-T-24424 (vény nélküli)                    | A Melatonin-Valerosolv 5 mg tabletták a biológiai alvás-ébrenlét ciklus ritmusának felborulásából eredő alvászavarok – mint pl. a jet-lag – rövid távú kezelésére javasolt, 18 éves vagy annál idősebb felnőtteknél.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Slenyto <b>1 mg</b> és <b>5 mg</b> nyújtott hatású tabletták EU/H/1/18/1318 (vényköteles) | <p>A Slenyto a következők kezelésére javallott:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Autizmus spektrum zavarban (ASD), és/vagy rendellenes 24 órás melatoninintermeléssel és/vagy éjszakai ébredéssel társuló neurogenetikai rendellenességben szenvedő 2–18 éves gyermekek és serdülők számára az insomnia kezelésére azokban az esetekben, amikor a megfelelő alváshigiénia kialakítására tett kísérletek nem vezettek eredményre.</li> </ul> <p>A beteget rendszeres időközönként (legalább 6 havonta) ellenőrizni kell annak megállapítása érdekében, hogy a Slenyto továbbra is a legmegfelelőbb kezelés-e számára. Legalább 3 hónap kezelés után a kezelőorvosnak értékelnie kell a kezelés hatékonyságát, és ha klinikailag releváns kezelési eredmény nem tapasztalható, meg kell fontolni a kezelés leállítását. Ha a dózis növelése után kisebb terápiás hatékonyság figyelhető meg, akkor a kezelőorvosnak először a dóziscsökkentést kell megfontolnia, mielőtt leállítja a kezelést.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Figyelemhiányos hiperaktivitás-zavarban (ADHD) szenvedő 6–17 éves gyermekek és serdülők számára az insomnia kezelésére azokban az esetekben, amikor a megfelelő alváshigiénia</li> </ul> |

|                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                    | <p>kialakítására tett kísérletek nem vezettek eredményre.</p> <p>Körülbelül 3 hónap kezelés után a kezelőorvosnak értékelnie kell a kezelés hatékonyságát, és ha klinikailag releváns kezelési eredmény nem tapasztalható, meg kell fontolni a kezelés leállítását. A betegeket rendszeresen (legalább 6 havonta) monitorozni kell annak ellenőrzésére, hogy még mindig a Slenyto a legalkalmasabb kezelés-e. A folyamatos kezelés során, különösen, ha a kezelési eredmény bizonytalan, rendszeresen (legalább évente egyszer) meg kell próbálni abbahagyni a kezelést.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p>Voquily 1 mg/ml belsőleges oldat OGYI-T-24094 (vényköteles)</p> | <p>A Voquily az alábbi esetben javallott: figyelemhiányos hiperaktivitás-zavarban (attention-deficit hyperactivity disorder ADHD) szenvedő 6–17 éves gyermekek és serdülők számára javallott az elalvási nehézség kezelésére azokban az esetekben, amikor a megfelelő alváshigiénia kialakítására tett kísérletek nem vezettek eredményre.</p> <p>A kezelésre vonatkozóan legfeljebb 3 éves időtartamra állnak rendelkezésre korlátozott számú adatok. Legalább 3 hónapos kezelés után az orvosnak értékelnie kell a kezelés hatékonyságát, és ha klinikailag releváns kezelési eredmény nem tapasztalható, meg kell fontolni a kezelés leállítását. A beteget rendszeresen (legalább 6 havonta) ellenőrizni kell, annak megállapítása érdekében, hogy a Voquily továbbra is a legmegfelelőbb kezelés-e számára. A folyamatos kezelés során, különösen, ha a kezelés hatása bizonytalan, rendszeresen, legalább évente egyszer meg kell kísérelni a kezelés abbahagyását. Ha az insomnia az ADHD gyógyszeres kezelése során jelentkezett, fontolóra kell venni az ADHD-gyógyszer adagjának módosítását vagy cseréjét.</p> |

## Farmakokinetika

Szájon át történő alkalmazás esetén a csúcskoncentráció körülbelül 60 perc múlva alakul ki. Az orálisan bevitt melatonin biohasznosulása alacsony, 10 és 56% között változik, az átlagos érték körülbelül 33%. Az alacsony érték elsősorban a gyenge bélrendszeri felszívódásnak, valamint a májban történő first-pass effektusnak tulajdonítható. A biohasznosulás jelentősen eltérhet az exogén melatonin forrásától és a beteg egyéni anyagszere-sebességétől függően.<sup>34</sup>

Az 1 – 5 mg-os orális dózisok az elfogyasztást követő egy órán belül az élettani éjszakai csúcskoncentrációnál 10–100-szor magasabb szérumszintet eredményeznek, ami 4–8 órán belül csökken csak vissza az alapértékre.<sup>35</sup>

## Mellékhatások

A gyógyszerként törzskönyvezett melatonin tartalmú készítményeknél tapasztalható főbb mellékhatásokat a 4. táblázatban foglaljuk össze.

4. táblázat: Melatoninnal kapcsolatos főbb mellékhatások<sup>33</sup>

| Mellékhatások          |                                                                        |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Központi idegrendszeri | <b><u>álmosság, fáradtság, (ez a két leggyakoribb mellékhatás,</u></b> |

|                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                         | <p><b>ami a kívánt hatás része, de túlzott mértékű lehet, és ronthatja a nappali éberséget, koncentrációt, veszélyeztetve a vezetést vagy gépek kezelését), fejfájás (enyhétől súlyosig terjedő fejfájás jelentkezhet);</b></p> <p><u>Nem gyakori mellékhatás:</u> rossz minőségű alvás, álmok intenzitása fokozódhat, ritkán zavartság, ájulásérzés, memóriazavar, figyelemzavar, álmodozó állapot, nyugtalan láb szindróma, bizsergés érzés,</p> |
| <b>Gastrointesztinális</b>                              | hányinger, hasi fájdalom, hasmenés                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Mentális</b>                                         | hangulatingadozás (depressziós tünetek, ingerlékenység, szorongás vagy eufória ritkán előfordulhat), ingerlékenység, szorongás                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Egyéb</b>                                            | magasvérnyomás, vérnyomás-ingadozás (egyes kutatások szerint befolyásolhatja a vérnyomást, különösen már meglévő szív- és érrendszeri betegségek esetén), szapora szívverés                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Hormonális hatások</b>                               | Mivel hormonról van szó, befolyásolhatja más hormonális rendszerek működését, például a reproduktív hormonokat. Különösen óvatosan kell alkalmazni gyermekeknél, serdülőknél, terhes és szoptató nőknél.                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri</b>                | A vérben a fehérvérsejtek számának csökkenése. A vérlemezkék számának csökkenése, ami fokozza a vérzés vagy véraláfutás kialakulásának kockázatát.                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b> | A vérben bizonyos zsírmolekulák (trigliceridek) szintjének emelkedése, magas vércukorszint.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

A mellékhatás profil pontosításához az orvosi rendelvény nélkül kiadható (VN) és gyógyszerháron kívül is forgalmazható (GYK) Melatonin Pharma Nord készítmény mutatható be, mivel ennek a forgalmazása (orvosi rendelvény nélkül és gyógyszerháron kívül is forgalmazható) áll a legközelebb vizsgált étrend-kiegészítő forgalmazáshoz.

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A „jet-lag” kezelése céljából rövid ideig szedett melatoninnal összefüggésben a leggyakrabban jelentett mellékhatások az álmoság/aluszékonyság, a fejfájás és a szédülés/tájékozódási zavar. Az álmoság, a fejfájás, a szédülés és a hányinger szintén a leggyakrabban jelentett mellékhatások abban az esetben, amikor egészséges egyének és betegek a szokásos klinikai dózisokban szedték a melatonint néhány naptól több hétig terjedő időtartamokig.

5. táblázat: Melatonin Pharma Nord 3 mg filmtabletta alkalmazási előírás: Nemkívánatos hatások, mellékhatások <sup>33</sup>

| Szervrendszer                                           | Nagyon gyakori<br>(≥ 1/10) | Gyakori<br>(≥ 1/100 – < 1/10) | Nem gyakori<br>(≥ 1/1 000 – < 1/100) | Ritka<br>(≥ 1/10 000 – < 1/1 000) | Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg) |
|---------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek |                            |                               |                                      | leucopenia,<br>thrombocytopenia   |                                                                              |

| Szervrendszer                                                         | Nagyon gyakori<br>( $\geq 1/10$ ) | Gyakori<br>( $\geq 1/100 - < 1/10$ ) | Nem gyakori<br>( $\geq 1/1\,000 - < 1/100$ )                                                                 | Ritka<br>( $\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$ )                                     | Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg) |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                                  |                                   |                                      |                                                                                                              |                                                                                | hypersensitiv reakció                                                        |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek                     |                                   |                                      |                                                                                                              | hypertriglyceridaemia                                                          | hyperglycaemia                                                               |
| Pszichiátriai kórképek                                                |                                   |                                      | irritabilitás,<br>idegesség,<br>nyugtalanlás,<br>kóros álmok,<br>szorongás                                   | kedélyváltozás,<br>aggresszív viselkedés,<br>desorientatio,<br>fokozott libido |                                                                              |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                                   |                                   | fejfájás,<br>somnolentia             | szédülés                                                                                                     | syncope,<br>memóriakárosodás,<br>nyugtalan láb syndroma,<br>paraesthesia       |                                                                              |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                                  |                                   |                                      |                                                                                                              | csökkent látásélesség,<br>homályos látás,<br>fokozott könnytermelés            |                                                                              |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                       |                                   |                                      |                                                                                                              | szívdobogásérzés                                                               |                                                                              |
| Érbetegségek és tünetek                                               |                                   |                                      | hypertensio                                                                                                  | hőhullámok                                                                     |                                                                              |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                |                                   |                                      | abdominalis fájdalom,<br>gyomortáji fájdalom,<br>dyspepsia,<br>oralis ulceratio,<br>szájszárazság,<br>nausea | vomitus,<br>flatulentia,<br>nyál hypersecretio,<br>halitosis,<br>gastritis     |                                                                              |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    |                                   |                                      | viszketés,<br>bőrkiütés,<br>száraz bőr                                                                       | körömbetegség                                                                  | nyelv oedema,<br>szájnyálkahártya-duzzanat                                   |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |                                   |                                      |                                                                                                              | arthritis,<br>izomgörcsök                                                      |                                                                              |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek                                |                                   |                                      | glycosuria,<br>proteinuria                                                                                   | polyuria,<br>haematuria                                                        |                                                                              |
| A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek    |                                   |                                      |                                                                                                              | priapismus,<br>prostatitis                                                     | galactorrhoea                                                                |

| Szervrendszer                                            | Nagyon gyakori<br>( $\geq 1/10$ ) | Gyakori<br>( $\geq 1/100 - < 1/10$ ) | Nem gyakori<br>( $\geq 1/1\,000 - < 1/100$ ) | Ritka<br>( $\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$ ) | Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg) |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók |                                   |                                      | mellkasi fájdalom, rossz közérzet            | szomjúság                                  |                                                                              |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei            |                                   |                                      | testtömeg-növekedés                          | elektrolitok kóros vérszintje              |                                                                              |

A melatonin okozta mellékhatások nem mindenkinél jelentkeznek, kialakulásukat ugyanis nagymértékben befolyásolja az adagolás mértéke, illetve az egyéni tényezők (pl. életkor, betegségek, étrend, egyéni genetikai jellemzők stb.).

**Összegezve a fentiekben leírtakat a lehetséges mellékhatások általában enyhék, viszont a terméket fogyasztók jól meghatározott részének az életminőségét kedvezőtlenül befolyásolhatják, hiszen az idegrendszeri mellékhatások érintik a melatonint alkalmazók 1-10 %-át. A mellékhatások azonosításához, illetve a mellékhatásokhoz kapcsolódó teendőkhöz (pl. alkalmazás abbahagyása vagy átmeneti szüneteltetése, dózis csökkentés stb.) az étrend-kiegészítő kategória nem biztosít megfelelő keretet, mert a mellékhatások helyes értelmezése és a hozzá kapcsoló teendők egészségügyi szakember (orvos és/vagy gyógyszerész) közreműködését igényli.**

#### Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A melatonin nagy része a máj citokróm P450 CYP1A enzimek, elsősorban a CYP1A2 enzimen keresztül metabolizálódik, kisebb metabolikus aktivitással a CYP1A1, CYP1B1 és CYP2C19 enzimeken keresztül. Ennek következtében kölcsönhatások léphetnek fel a melatonin és ezen hatóanyagok között.

**A melatonin alkalmazása nem javasolt kardiovaszkuláris betegségben szenvedő, egyidejűleg antihypertenzív gyógyszert szedő betegeknél.** A melatonin csökkentheti a nifedipin vérnyomáscsökkentő hatását, ezért ebben a kombinációban körültekintően kell eljárni, és szükség lehet a nifedipin adagjának módosítására. A melatonin fokozhatja a warfarin véralvadásgátló hatását. A warfarin vagy egyéb K-vitamin-antagonisták és a melatonin egyidejű alkalmazása esetén a véralvadásgátló gyógyszerek dózisának módosítására lehet szükség, és ez a kombináció kerülendő. Kevés adat van arról, hogy a melatonin nemkívánatos hatásokat fejthet ki a vérnyomásra és a szívfrekvenciára kardiovaszkuláris betegségben szenvedő, egyidejűleg antihypertenzív gyógyszereket szedő egyéneknél. Nem tisztázott, hogy ezek a nemkívánatos hatások magának a melatoninnak vagy a melatonin és egyéb gyógyszerek közötti kölcsönhatásoknak tulajdoníthatók-e. Mindazonáltal a melatonin megfordíthatja az antihypertenzív gyógyszerek jótékony hatásait, és növelheti a vérnyomást és a szívfrekvenciát ilyen gyógyszerekkel kezelt betegeknél, különösen a kalciumcsatorna-blokkolókkal (például nifedipinnel) kezeltéknél.

A melatonin antioxidáns és immunmoduláló tulajdonságokkal is rendelkezik. Az immunszuppresszánsokkal kezelt betegeknél óvatosság szükséges, mivel befolyásolhatja az immunválaszt. **Egyes esetleírásokban autoimmun betegség súlyosbodásáról számoltak be melatonint szedő betegeknél; alkalmazása tehát autoimmun betegség fennállása esetén szintén nem javasolt.**

A **dohányzás** csökkentheti a melatonin hatékonyságát, mert a dohányfüst összetevői növelhetik a melatonin májban való lebontását. Szedése során kerülendő az **alkoholfogyasztás**, mert az csökkenti a melatonin alvásra gyakorolt hatását; illetve az alkohol és melatonin egyidejű alkalmazása esetén a beteg fokozott álmoságot tapasztalhat.

**Az étkezés befolyásolja a melatonin felszívódás gyorsaságát**, mert a táplálék késlelteti a melatonin felszívódását, emiatt tele gyomor esetén később alakul ki a plazmakoncentráció, illetve alacsonyabb annak értéke. Korlátozott adatok arra utalnak, hogy a szénhidrátban gazdag ételek fogyasztásához közeli időpontban bevett melatonin több órán keresztül ronthatja a vércukorszint szabályozását. Akár 1 mg melatonint is legalább 2 órával étkezés előtt és legalább 2 órával étkezés után kell bevenni. **Azoknak a betegeknek, akiknek jelentősen csökkent a glükóztoleranciája vagy diabetesesek, legalább 3 órával étkezés után a legkedvezőbb gyógyszer bevétele.**

**A koffeint, akárcsak a melatonint, a CYP1A2 metabolizálja. A koffein bizonyítottan növeli a szájon át beadott melatonin szérumkoncentrációját.**<sup>33</sup>

A máj említett enzimátikus útvonalait befolyásoló hatóanyagok tehát kölcsönhatásba léphetnek a melatoninnal. Ennek értelmében óvatosan kell eljárni, ha a melatonint egy vagy több gyógyszerrel együtt szedik; ellenkező esetben mellékhatások (például extrém szedáció) léphetnek fel.<sup>36</sup>

**Az alábbi készítmények alkalmazása során mindenképpen orvosi konzultáció szükséges:** depresszió és kényszerbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszerek; bőrbetegségek, pikkelysömör kezelésére szolgáló gyógyszerek; gyomorproblémák, pl. fekélyek kezelésére, gyomorsavképződés csökkentésére szolgáló gyógyszerek; skizofrénia, bipoláris zavar, depresszió, Huntington kór és Parkinson kórral együtt járó pszichiátriai betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek; magas vérnyomás kezelésére alkalmazott gyógyszerek, antidiabetikumok; véralvadásgátlók; monoamino oxidáz (MAO) gátlók; kalciumcsatorna blokkolók; benzodiazepin és nem ilyen típusú altatók; ösztrogének (fogamzásgátlók, vagy hormonpótló készítmények).<sup>33</sup>

Fontos kiemelnünk, hogy a gyógyszerkölcsönhatások jelentősen megváltoztathatják a gyógyszerek farmakokinetikáját és farmakodinamikáját, ami fokozott mellékhatásokhoz vagy csökkent kezelési hatékonysághoz vezethet.

#### **A melatonin hatása bizonyos különleges betegcsoportok esetén**

Májkárosodás esetén megemelkedik az endogén melatoninszint. Májcirrrosisban szenvedő betegeknél a melatonin plazmaszintje a nappali órákban lényegesen magasabb. A melatonin a vesén keresztül főleg metabolitok formájában eliminálódik: 89%-ban, mint 6-hidroxi-melatonin szulfát- vagy 6-hidroxi-melatonin glükuronidkonjugátum, és 2%-ban, mint melatonin (változatlan formában). A terminális felezési idő ( $t_{1/2}$ ) 3,5-4 óra. **Mindezekre tekintettel a melatonin alkalmazása nem javasolt súlyos vesekárosodásban, illetve közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél – függetlenül attól, hogy csak korlátozottan állnak rendelkezésre adatok vese-, vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél.**

**A melatonin növelheti a görcsrohamok gyakoriságát azoknál a betegeknél, akiknél görcsrohamok lépnek fel (pl. epilepsziás betegeknél).** A görcsrohamokban szenvedő betegeket tájékoztatni kell ennek lehetőségéről a melatonin alkalmazása előtt. A melatonin görcsrohamokat idézhet elő vagy növelheti azok előfordulási gyakoriságát többszörös neurológiai zavarban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél.

**A melatonin aluszékonyságot idézhet elő és a bevételt követően több órán keresztül csökkentheti az éberséget, ezáltal ronthatja pl. a gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeket.**

A szájon át adott melatonin abszorpciója felnőtt korban teljes, idős korban 50%-kal csökkenhet. A gyermekek szervezete jellemzően több melatonint termel, mint a felnőtteké; így a gyermekek esetében a melatonin-tartalmú gyógyszerek alkalmazása főként bizonyos betegségekre [pl. elalvási nehézség rövid távú kezelésére, figyelemhiányos hiperaktivitási-zavarban (ADHD) szenvedő (6–17 éves) gyermekeknél és serdülőknél] korlátozódik.<sup>37</sup>

**A melatonin gyermekeknél és serdülőknél befolyásolhatja a pubertás hormonális szabályozását.** Az éjszakai szérumban melatonin csökkenés párhuzamos a szexuális érés folyamatával. Ennek alapján felmerült a hipotézis, hogy ha mesterségesen magasan tartják a melatonin szintet, az megakadályozhatja a pubertás normális biológiai elindulását.<sup>38</sup>

**A melatonin alkalmazása 18 év alattiak számára nem javasolt, mivel a biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban nem igazolták.**

Tekintettel a klinikai adatok korlátozottságára, a melatonin alkalmazása **terhesség és szoptatás idején szintén nem javasolt.** Az anyai vérben keringő melatonin képes áthatolni a placentán és a fejlődő magzathoz eljutva a fényperiódusra vonatkozó jelek közvetítésén keresztül hatással van a szöveti differenciációra és a hormonális anyagcserére. Az éjszaka megnövekedett anyai endogén melatoninszint az anyatejen keresztül a csecsemőbe is átadódik, ezért feltételezhető, hogy az exogénmelatonin is kiválasztódik az anyatejbe.<sup>39</sup>

A LactMed, az Egyesült Államok Mezőgazdasági Minisztériumának (USDA) Gyógyszerek és Laktáció Adatbázisa (Drugs and Lactation Database) szerint az 1 mg melatonin szájon át történő bevétele után körülbelül 1,1 – 2,6 ng/mL szérumban koncentráció figyelhető meg az anyatejben.<sup>40</sup>

Rágcsálók, juhok, szarvasmarhák és főemlősökön végzett állatkísérletek adatai alapján a melatonin az anyai szervezetből a méhlepényen keresztül átjuthat a magzatba is. **A melatonin nagy dózisai és a javasoltnál hosszabb ideig történő alkalmazása káros hatással lehet a humán termékenységre.**<sup>33</sup>

Összefoglalva megállapítható, hogy a melatonin más gyógyszerekkel-, továbbá élelmiszerekkel és alkohollal fennálló, széles körű kölcsönhatásai következtében a készítmény alkalmazása – megfelelő és kellően részletes tájékoztatás hiányában – egyes fogyasztók számára érdemi kockázatot hordozhat. Tekintettel arra, hogy étrend-kiegészítők esetében a szükséges mértékű és mélységű tájékoztatás a hatályos jelölési szabályozás keretei között nem-, illetve csak korlátozottan biztosítható, e kockázatok kezelése különös körülményt igényel.

## 8. Túladagolás kockázata étrend-kiegészítők esetén (a forgalmazott kiegészítés)

A szájon át alkalmazott melatonin túladagolásának leggyakoribb tünetei a Magyarországon engedélyezett melatonin tartalmú gyógyszerek alkalmazási előírása alapján az álmoság, a fejfájás, a szédülés és a hányinger. Nagyobb kiegészítések alkalmazásakor (az étrend-kiegészítők esetében a kiegészítés mérete nem korlátozható) a túladagolás kockázata nagyobb lehet és a **túladagolás okozta tünetek kedvezőtlen hatással lehetnek a biztonságos közlekedésre, gépjármű vezetésre, amely mind a készítmény szedőjére, mind a környezetére veszélyt (jellemzően mérsékelt veszélyt) jelenthet.**

## 9. Meglévő értékelések és nemzeti szabályozások Európában és Európán kívül

A melatonin az EU-tagállamok által szolgáltatott információk alapján létrehozott, új élelmiszerekre vonatkozó adatbázisban ([Új Élelmiszer Katalógusban](#))<sup>41</sup>, valamint az *új élelmiszerek uniós jegyzékének az új élelmiszerekről szóló (EU) 2015/2283 európai parlamenti és tanácsi rendelet alapján történő megállapításáról* szóló 2017/2470/EU bizottsági végrehajtási rendeletben<sup>42</sup> nem szerepel.

A kémiai szintézissel előállított melatonin új élelmiszerként történő engedélyezésére irányuló kérelmet nyújtottak be 2020-ban az Európai Bizottsághoz. A kérelem összefoglalójában az

szerepel, hogy a melatonin a 2015/2283/EU rendelet szerinti, „1997. május 15. előtt az Unióban kizárólag étrend-kiegészítőkben használt élelmiszerek” kategóriájába tartozik, így az étrend-kiegészítőkre vonatkozó tagállami jogszabályok közelítéséről szóló 2002/46/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv 2. cikkének a) pontjában meghatározott étrend-kiegészítőktől eltérő élelmiszerekben való felhasználás esetén új élelmiszernek minősül. A spanyol kérelmező a melatonin tejben történő felhasználását kérelmezte 5 mg/l mennyiségben, egészséges felnőttek (a terhes és szoptató nők kivételével) általi fogyasztásra, legfeljebb 1 pohár 200 ml/nap tej (1 mg melatonin/nap) adagban. A kérelem és így az új élelmiszer biztonságossági értékelésére azonban nem került sor, mert a vállalkozás a kérelmet 2021-ben visszavonta.<sup>43</sup>

Tekintettel arra, hogy az egyéb anyagok alkalmazhatóságára vonatkozóan élelmiszerekben, ezen belül is az egyéb anyagok alkalmazásának legintenzívebb termékcsoportjában az étrend-kiegészítőkből EU-s szintű szabályozás csak korlátozottan áll rendelkezésre, az EU Heads of Food Safety Agencies Munkacsoport Étrend-kiegészítők munkacsoportja (HoA WG FS) célul tűzte ki az élelmiszerekhez, különösen étrend-kiegészítőkhöz hozzáadott, kockázatot jelentő élettani hatású anyagok azonosítását, kiszűrését és az ezekre vonatkozó kockázatelemzés készítését e terület hatékonyságának növelése érdekében. A HoA WG FS munkájában 26 tagállam (köztük Magyarország) vesz részt, annak érdekében, hogy közös álláspontot alakítsanak ki az egyéb anyagok kezelésében, értékelésében.

A HoA WG FS olyan kockázatelemzést készít az egyéb anyagok vonatkozásában, amely alkalmas az 1925/2006/EK rendelet 8. cikkéhez kapcsolódó tiltott, bizonyos feltételek mellett felhasználható és/vagy a közösségi értékelés alatt álló anyagok listájára történő felvételéhez szükséges eljárás (EFSA értékelés és EU Bizottsági döntés) megindítására. Ezenfelül cél ezen anyagok esetleges új élelmiszer státuszának felmérése, és az EU Bizottsági új élelmiszer munkacsoport elé terjesztése.

A HoA WG FS által 2024-ben kiadott riport<sup>44</sup> alapján összesen 117 anyagra vonatkozóan gyűjtöttek információkat. Ebből feltételezhetően 65 új élelmiszer. Tekintettel a fennmaradó anyagok nagy számára, a szóban forgó 117 egyéb anyagból 13 anyag (*Actaea racemosa*, kumarin növényi készítményekben, kurkumin *Curcuma* spp. készítményekben, *Hypericum perforatum*, *Lepidium meyenii*, *Melaleuca* spp. illóolajok, melatonin, *Ocimum tenuiflorum*, piperin, p-szinefrin Citrus spp. készítményekben, *Tribulus terrestris*, triptofán and *Withania somnifera*) került kiválasztásra, mivel ezek lehetséges egészségügyi kockázatot jelentenek a fogyasztók számára, tekintettel az étrend-kiegészítők révén történő fokozott napi bevitelükre.

**A HoA WG FS riportja alapján a melatonin étrend-kiegészítőkből nem tekintendő új élelmiszernek. A HoA WG FS - Franciaország és Norvégia értékelése alapján - riportjában aggodalmát fejezte ki a fogyasztókat fenyegető lehetséges kockázatokkal kapcsolatban, amelyek a melatonint tartalmazó étrend-kiegészítők fogyasztásával járnak együtt felnőtteknél, általános (fejfájás, szédülés, álmoság), szív- és érrendszeri, neurológiai, emésztési és pszichológiai tünetek formájában. Mivel azonban a melatonint több tagállamban gyógyszernek tekintik, például a napi adagtól függően, a téma rendkívül összetett. Ezért a HoA WG FS javaslata alapján a melatonin további értékelését, valamint az összetevő EU Bizottsághoz való benyújtását jelenleg felfüggesztették.**<sup>45</sup>

Az EU-ban és az EU-n kívüli országokban évről-évre egyre több melatonin tartalmú készítmény kerül forgalomba. Ahogyan azonban az a HoA WG FS riportja alapján is jól látható, nem egységes a melatonin tartalmú készítmények megítélése; egyes országokban gyógyszerhatóanyagként kezelik, és így kizárólag gyógyszerkészítményekben megengedett, míg más országokban bizonyos mennyiségű melatonin étrend-kiegészítőkből történő felhasználása elfogadott.

A **Belga Szövetségi Gyógyszerügyi és Egészségügyi Termékek Ügynöksége** (Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - AFMPS) véleménye alapján azok a termékek, amelyek napi **300 µg vagy annál nagyobb orális melatonin bevitelt jelentenek, farmakológiai aktivitásuk alapján gyógyszernek tekintendők. Amennyiben a termékeket kifejezetten úgy forgalmazzák, hogy**

azok magasabb transzmukozális felszívódást biztosítanak a szájban és/vagy a garatban, így **azok biohasznosulása magasabb, akkor ezek a termékek 200 µg napi melatonin mennyiségtől gyógyszereknek tekintendők.** Az elővigyázatosság elvét figyelembe véve ezen termékek étrend-kiegészítőként való alkalmazása nem ajánlott 12 év alatti gyermekek számára, amelyre vonatkozóan a csomagoláson megfelelő figyelmeztetéseket kell alkalmazni.<sup>46</sup>

A melatonin szerepel *az élelmiszerekhez hozzáadható és élelmiszer-előállítás során felhasználható anyagokról, valamint az élelmiszerekben tiltott vagy korlátozással használható anyagokról* szóló **Horvát Egészségügyi Szabályozásban**, amely alapján a melatonin **1 mg határértékig használható fel étrend-kiegészítők esetén.**<sup>47</sup>

A **Cseh Állami Gyógyszerellenőrzési Intézet** (Státní ústav pro kontrolu léčiv – SÚKL) - tekintettel a melatonin jelentős farmakológiai hatásaira, valamint lehetséges mellékhatásaira - gyógyszernek tekinti azokat a termékeket, amelyeket szájon át szednek, és napi adagban 0,5 mg vagy annál több melatonint tartalmaznak.<sup>48</sup>

A **Francia** Élelmiszer-, Környezetvédelmi és Munkahelyi Egészségügyi és Biztonsági Ügynökség (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail - ANSES) 2018-ban kiadott véleménye alapján a gyulladásos vagy autoimmun betegségekben szenvedők, valamint a terhes és szoptató nők, a gyermekek és serdülők, valamint bárki, aki tartós éberséget igénylő tevékenységet végez, ahol az álmoság biztonsági problémát jelenthet, ne fogyasszon melatonint étrend-kiegészítő formájában. Továbbá az epilepsziában, asztmában, hangulati, viselkedési vagy személyiségzavarban szenvedők, illetve a gyógyszeres kezelés alatt állók kérjenek orvosi tanácsot a melatonin étrend-kiegészítő formájában történő fogyasztásával kapcsolatban. Az ANSES az említetteken kívüli, egészséges, felnőtt fogyasztók számára azt javasolja, hogy az egy hatóanyag-tartalmú készítményeket részesítsék előnyben, amelyek nem kombinálják a melatonint más összetevőkkel, és kerüljék több étrend-kiegészítő egyidejű szedését, a kölcsönhatások kockázatának csökkentése érdekében.<sup>49</sup>

Egy 2018 júniusában kiadott közlemény szerint a francia szabályozás **engedélyezi a napi 2 mg-nál kevesebb** (egyes hivatkozások szerint 1,8-1,9 mg) **melatonint tartalmazó étrend-kiegészítők forgalmazását.** *Az étrend-kiegészítőkben táplálkozási vagy élettani célból engedélyezett anyagok jegyzékének és felhasználási feltételeinek megállapításáról* szóló 2016. szeptember 26-i francia rendelet 1. mellékletében, a korlátozással használható anyagoknál azonban nem szerepel a melatonin. Tekintettel azonban a melatonin Európai Unió belüli használatát szabályozó szabályozásoknak az eltéréseire, valamint a napi 2 mg melatonin fogyasztásának biztonságosságára vonatkozó elegendő adat és információ hiányára, **az ANSES-nek aggályai vannak a melatonin étrend-kiegészítőként való forgalmazhatóságával kapcsolatban, a gyógyszerkészítményhez hasonló dózisokban.**<sup>50</sup>

A **Német** Szövetségi Kockázateértékelési Intézet (Bundesinstitut für Risikobewertung - BfR) 42/2024. számú nyilatkozata szerint a gyermekek és serdülők, a várandós nők, a szoptató nők, a teherbe esni szándékozó nők, a károsodott máj- és/vagy vesefunkciójú személyek, valamint az autoimmun betegségben vagy epilepsziában szenvedők azok közé a csoportok közé tartoznak, akiknek tartózkodniuk kell a melatonin tartalmú étrend-kiegészítők felügyelet nélküli használatától. A 2-es típusú cukorbetegség fokozott kockázatának kitett embereknek azt tanácsolják, hogy a melatonin tartalmú étrend-kiegészítők használata előtt és alatt kérjenek orvosi tanácsot. Ezenkívül bizonyos embereknél a szájon át bevett melatonin viszonylag lassan metabolizálódhat; ez az életkortól és az egyéni genetikai jellemzőktől függ, ami egyes egyéneknél a szervezetben tartós, néha váratlanul megemelkedett melatonin-szinthez vezethet, az eltelt időtől és az adagtól függően. Az eddigiek alapján a BfR véleménye, hogy **még az egészséges felnőtt fogyasztóknak sem szabad felügyelet nélkül melatonin tartalmú étrend-kiegészítőket szedniük, különösen nem rendszeresen, hosszú ideig.**<sup>51</sup>

Az **Olasz** Egészségügyi Minisztérium Egyéb tápanyagok és táplálkozási vagy élettani hatással bíró anyagok listája alapján **étrend-kiegészítőkben 1 mg-os mennyiségben felhasználható a melatonin.**<sup>52</sup>

A **Litván** Állami Élelmiszer- és Állategészségügyi Szolgálat (Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos - VMVT) közleménye alapján a litván piacon **forgalmazható olyan étrend-kiegészítő, amelynek ajánlott napi bevitele nem haladja meg az 1 mg melatonint**. Ha a készítményben a melatonin ajánlott napi bevitele meghaladja az 1 mg-ot, az ilyen készítmények már gyógyszernek minősülnek, és a gyógyszerekre vonatkozó eljárásoknak, szabályoknak megfelelően kell forgalmazni őket.<sup>53</sup>

Az Étrend-kiegészítőkben engedélyezett táplálkozási vagy élettani hatással rendelkező anyagok jegyzéke alapján **Romániában a melatonin felhasználható étrend-kiegészítők összetevőjeként**.<sup>54</sup>

A **Szlovák** Közegészségügyi Hatósága által kiadott közlemény<sup>55</sup> alapján **a napi adagként 0,5-1 mg melatonint tartalmazó termékeket étrend-kiegészítőként forgalomba hozhatók**, amennyiben a felhasználás célja az alábbiak valamelyikébe sorolható: a szubjektív fáradtságérzet enyhítésére egy másik időzónába tartó hosszú repülőút után/segít csökkenteni az elalváshoz szükséges időt. **A napi 1 mg-nál több melatonint tartalmazó termékeket gyógyszernek tekintik**.

A **Szlovén** Köztársaság Gyógyszer- és Orvostechikai Eszközökért Felelős Közhivatala (Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke – JAZMP) által kiadott útmutató alapján **maximum 0,44 mg melatonin használható fel étrend-kiegészítőkben**, e fölött a mennyiség fölött gyógyszernek tekintik.<sup>56</sup>

A **Holland** Élelmiszer- és Fogyasztóvédelmi Hatóság álláspontja alapján azok a termékek, amelyek adagolási ajánlásuk alapján **napi 0,3 mg melatonin bevitelénél kevesebbet eredményeznek, élelmiszernek tekintendők**, feltéve, hogy nincsenek betegség megelőző vagy gyógyító állítások feltüntetve a termékek vonatkozásában. A holland hatóságok szerint azok a termékek, amelyek adagolási ajánlása napi **0,3 mg vagy annál több melatonin beviteléhez vezet, az emberi szervezet számos fiziológiai funkciójára gyakorolt farmakológiai hatással rendelkeznek, és gyógyszernek minősülnek**.<sup>57</sup>

Az **Izlandi** Gyógyszerügynökség véleménye alapján **a napi 1 mg vagy annál kevesebb melatonint tartalmazó termékek (étrend-kiegészítők) nem tartoznak a gyógyszerkészítmény fogalom meghatározása alá**, feltéve, hogy a termék forgalmazásakor nem állítják, hogy olyan tulajdonságokkal rendelkezik, amelyek hasznosak az emberi betegségek kezelésében vagy a betegségek megelőzésében. **A napi 1 mg-nál nagyobb koncentrációban lévő melatonin gyógyszernek minősül**.<sup>58</sup>

A **Norvég** Vitaminok, ásványi anyagok és bizonyos egyéb anyagok élelmiszerekhez való hozzáadásáról szóló rendelet alapján a 18 éves és idősebb felnőttek számára készült **étrend-kiegészítőkben napi maximum 1 mg melatonin használható fel**.<sup>59</sup>

**Törökországban** az Étrend-kiegészítőkben korlátozással használható anyagok listája alapján, valamint a Török Államtanács Tizedik Kamarájának 2022/7193. számú határozata szerint **a melatonin nem alkalmas étrend-kiegészítők hatóanyagaként való felhasználásra, így tiltott**.<sup>60</sup>

Az **Egyesült Királyság** Gyógyszer- és Egészségügyi Termékek Szabályozó Ügynöksége (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – MHRA) megállapította, hogy a melatonin gyógyszerkészítmény, ismert, jelentős farmakológiai aktivitása és az emberi fiziológiára gyakorolt hatása alapján. Az MHRA úgy véli, hogy **a melatonint tartalmazó termék engedélyköteles gyógyszer, így élelmiszerként, étrend-kiegészítőként nem forgalmazható**.<sup>61</sup>

A melatonin **Bulgáriában és Máltán** étrend-kiegészítőkben felhasználható; **Cipruson, Finnországban, Görögországban, Luxemburgban és Lengyelországban maximum 1 mg, Lettországon, Portugáliában és Spanyolországban maximum 2 mg lehet az étrend-kiegészítő napi adagjában; Ausztriában, Dániában, Írországon, Svájcban és Svédországban a melatonin étrend-kiegészítőként nem helyezhető piacra**.

**Kanadában a melatonint „health product”** (hatósági engedélyezéshez kötött termékcsoporthoz) termékek összetevőjeként ismerik el, és vény nélkül kapható készítményként használják alvási problémákkal küzdő felnőttek segítésére. Jelenleg egyetlen melatonin tartalmú termék sem engedélyezett Kanadában 11 éves és az alatti gyermekek és serdülők számára, valamint a Health Canada véleménye alapján **a melatonint nem szabad 4 hétnél hosszabb ideig használni, egészségügyi szakemberrel való konzultáció nélkül.**<sup>62</sup>

**Ausztráliában a napi adagban 1 mg, vagy a fölötti melatonint tartalmazó termékek gyógyszerként kerültek engedélyezésre** az „Australian Register of Therapeutic Goods (ARTG)” nyilvántartása alapján.<sup>63</sup>

Az új-zélandi Gyógyszertörvény, valamint az új-zélandi Gyógyszer- és Orvostechikai Eszközök Biztonsági Hatóságának közleménye értelmében 2025. június 18-tól **vény nélküli, kizárólag gyógyszerárban kapható gyógyszerként kezelik a melatonint, amennyiben szájon át szedhető, azonnali hatóanyag-leadású készítményekben kerül forgalomba 18 éves vagy idősebb felnőttek jet lag-jelenségének kezelésére, legfeljebb 10 napra elegendő mennyiségben, a gyártó eredeti csomagolásában.** A szájon át szedhető, azonnali hatóanyag-leadású, dózisegységeként legfeljebb 3 mg, vagy módosított hatóanyag-leadású, dózisegységeként legfeljebb 2 mg melatonint tartalmazó, 55 éves vagy idősebb felnőttek primer álmatlanságának kezelésére szolgáló készítmények csak receptköteles gyógyszerként forgalmazhatók, legfeljebb 30 napra elegendő mennyiségben, a gyártó eredeti csomagolásában.<sup>64, 65</sup>

Az Európai Unió területén a melatoninra vonatkozóan kettő egészségre vonatkozó állítás került jóváhagyásra a 432/2012/EU bizottsági rendelet alapján: „*A melatonin segít enyhíteni a hosszú repülőút és az időeltolódás okozta fáradtságérzést.*” (ID 1953), „*A melatonin segít csökkenteni az elalváshoz szükséges időt.*” (ID 1698, 1780, 4080)<sup>66</sup>. A 432/2012/EU rendelet számos a 1924/2006/EK rendelet 13. cikke szerinti egészségre vonatkozó állítást tartalmaz. A [432/2012/EU rendelet](#)<sup>66</sup> preambuluma 17. pontja egyértelműen rámutat arra, hogy „*Az anyagok élelmiszerekhez való hozzáadását vagy azokban való felhasználását, csakúgy, mint a termékek élelmiszerként vagy gyógyszerként való besorolását, egyedi uniós és tagállami jogszabályok szabályozzák. Valamely egészségre vonatkozó állításról az 1924/2006/EK rendelet szerint, az állításnak az említett rendelet 13. cikkének (3) bekezdésében hivatkozott, engedélyezett állítások listájára való felvételéről hozott határozat nem tekinthető az állítás tárgyát képező anyag forgalombahozatali engedélyének, sem egy arról hozott határozatnak, hogy az anyag élelmiszerekben felhasználható, sem pedig egy adott termék élelmiszerként való besorolásának.*” **Az egészségre vonatkozó állítások engedélyezése során kiadott vélemény nem minősül, és nem is értelmezhető az élelmiszer/élelmiszer-összetevő forgalomba hozatalának engedélyeként, biztonságosságának pozitív értékeléseként, sem pedig döntésként arról, hogy az élelmiszer/élelmiszer-összetevő élelmiszernek minősül-e vagy sem.**

## **10. A melatonin tartalmú készítmények termék-kategóriába történő besorolása Magyarországon**

Ahogy az előző bekezdésben is kifejtésre került - a melatonin tartalmú készítmények főleg gyógyszerként fordulnak elő a piacon, azonban bizonyos tagállamokban étrend-kiegészítőként is forgalomban lehetnek. Az EU-ban és az EU-n kívüli országokban ugyanis **nem egységes annak megítélése, hogy a melatonin milyen termék-kategóriában kerülhet kereskedelmi forgalomba.**

**A gyógyszerek és az étrend-kiegészítők esetében eltérő jogszabályi előírások vannak érvényben.** Az étrend-kiegészítőket sok fogyasztó tévesen a gyógyszerek közé sorolja, mivel a két termék kategória megjelenése, kizsérrelése (pl. tabletta, kapszula) nagyon hasonló és az étrend-kiegészítők csomagolásán is feltűntetnek pl. adagolást és bizonyos figyelmeztetéseket, csakúgy, mint a gyógyszerek esetében. Néhány hasonlóság ellenére azonban a két termékcsoporthoz nem azonos

termékkategóriába tartozik. Azt, hogy egy adott termék milyen termékkategóriában kerül forgalomba a terméket gyártó vállalkozás határozza meg. A termékkategóriába történő besorolás során figyelembe veszik a termék összetételét, hatóanyagait, a termékkel kapcsolatos kommunikációt és a felhasználás módját és célját is.

**A gyógyszerek esetében a forgalomba hozatali engedélyezési eljárás során szakmai hatóság értékeli az új szer minőségét, farmakokinetikai és farmakodinámiás tulajdonságait, relatív ártalmatlanságát és a hatásosságot. Megfelelés esetén a készítmény gyógyszerként kerül törzskönyvezésre tagállami-, vagy centrális (EU) szinten.** A gyógyszerek tehát csak hatósági engedélyezés után kerülhetnek legálisan forgalomba. **A gyógyszer – többek között - emberi betegségek megelőzésére vagy kezelésére szolgál.** A gyógyszereket szigorú előírások szerint, tudományos kutatómunka során fejlesztik ki, hatásuk – többek között – humán adatokkal is dokumentált abban a betegségben, a meghatározott betegcsoportban, amelyre a törzskönyvezése megtörtént. Tisztázottak alkalmazásának javallatai és ellenjavallatai, hatásosságát és biztonságosságát, az esetleges mellékhatásokat folyamatosan figyelik.

A melatonin hatóanyagnak van monográfiája az Európai Gyógyszerkönyvben, így jól beazonosítható, hogy milyen követelmények (a szennyezőkre vonatkozó milyen határértékek) teljesülése esetén tekinthető a hatóanyag megfelelő minőségűnek.

A gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyének részét képezi a szakemberek számára készített alkalmazási előírás, illetve a betegek számára összeállított betegtájékoztató. Ezekben a kísérőiratokban többek között pontosan szerepel a gyógyszer terápiás javallata, vagyis az a terület, amelyen a farmakológiai, immunológiai vagy metabolikus hatás kiváltása bizonyított valamely élettani funkció fenntartása, helyreállítása, javítása vagy módosítása érdekében.

**A gyógyszerekkel ellentétben az étrend-kiegészítők az élelmiszerek egy speciális formáját képezik, melyek a kiegyensúlyozott, vegyes étrend kiegészítését szolgálják. Nem avatkozhatnak bele jelentősen az élettani folyamatokba, legfeljebb a homeosztázis, azaz a szervezet egyensúlyi állapotának fenntartását segíthetik elő. Alkalmazásuk nem irányul emberi betegségek kezelésére vagy megelőzésére-, illetve élettani funkciók módosítására, helyreállítására, javítására; megfelelő alkalmazásuk mellett mellékhatás sem léphet fel.**

Az étrend-kiegészítőket tekintve megszűnt az előzetes, kötelező engedélyezés; „csak” bejelentési kötelezettséget ír elő a jogszabály. **Az étrend-kiegészítők bejelentési eljárása (notifikáció) nem ad lehetőséget a készítmény átfogó, széleskörű vizsgálatára (beleértve pl. az alapanyagok minőségi/tisztasági követelményeit).** Az étrend-kiegészítők esetében nincsenek gyógyszerkémiail vizsgálatok, folyamatos ellenőrzések, illetve klinikai vizsgálatok a farmakokinetikai tulajdonságok, illetve hatékonyság vonatkozásában sem. Ennek értelmében pl. a melatonin esetében sem állnak rendelkezésre vizsgálati adatok azzal kapcsolatosan, hogy valóban segítenek-e az elalváshoz szükséges idő lerövidítésében vagy hosszabban tartó káros hatást fejtenek-e ki az endogén melatonin termelődésre.

*Az élelmiszerjog általános elveiről és követelményeiről, az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság létrehozásáról és az élelmiszerbiztonságra vonatkozó eljárások megállapításáról* szóló 178/2002/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet értelmében az élelmiszer-vállalkozó felel az élelmiszerjog követelményeinek betartásáért az általa ellenőrzött élelmiszer vállalkozáson belül, továbbá csak biztonságos élelmiszert helyezhet kereskedelmi forgalomba. Az élelmiszer-vállalkozások tevékenységét és a már kereskedelmi forgalomba helyezett élelmiszerek minőségét, biztonságosságát, valamint előírásoknak való megfeleléségét a piacfelügyelettel felhatalmazott hatóságok vizsgálhatják teljes körben.

A gyógyszerek és az étrend-kiegészítők összehasonlítása során fontos kiemelnünk azt is, hogy eltérő szabályozások vannak érvényben például az alapanyagok minőségi követelményei, az adalékanyagok felhasználhatóságának feltételei és a gyártóhely megfelelésége/kontrollja tekintetében is. Bár étrend-

kiegészítőkben történő alkalmazás esetén a tisztasági követelmények tekintetében az élelmiszerben történő felhasználására vonatkozó általános előírások az irányadók (az élelmiszerekben előforduló egyes szennyező anyagok felső határértékeiről szóló (EU) 2023/915 rendelet), általában a konkrét összetevőkre (így esetünkben a melatoninra is) is vannak egyéb specifikus minőségi követelmények, melyeket nem lehet figyelmen kívül hagyni a biztonságos alkalmazás megítélése során. A melatonin esetében élelmiszerként történő alkalmazásra nincs elfogadott európai minőségi követelmény, ezért az Európai Gyógyszerkönyvben szereplő monográfia és/vagy az USP/NF (Amerikai Gyógyszerkönyv) részeként megtalálható, az étrend-kiegészítőként történő alkalmazásra vonatkozó monográfia lehet irányadó. Könnyen belátható azonban, hogy **az étrend-kiegészítők kevésbé szigorú szabályozása, gyors piacra helyezhetősége és erőteljes, nem megfelelő kontroll alatt tartható reklámozása miatt gyakoriak a hamisítási esetek is. A melatonin tartalmú étrend-kiegészítő készítmények tisztasága és eredete is nagymértékben vitatható; a nem megfelelő minőségű alapanyag alkalmazásának kockázata pedig reális veszélyt jelent a fogyasztók egészségét illetően.** A melatonin kémiai szintézise során ugyanis fennáll annak a lehetősége, hogy a végtermékben a nemkívánatos oldószerek és szubsztrátok is jelen lehetnek.<sup>67</sup>

Számos melatonin-tartalmú étrend-kiegészítő vizsgálata során kimutatták, hogy azok egy része szerotonint is tartalmaz (1 és 75 µg közötti koncentrációban). Mivel a szerotonin vényköteles hatóanyag, jelenléte ezekben a készítményekben nemcsak jogilag, hanem klinikailag is aggályos. A szerotonin már alacsony dózisban is túladagolást okozhat, ami súlyos, akár életveszélyes mellékhatásokkal, például szerotonin-szindrómával járhat. A kockázatot tovább növeli, hogy ez az állapot más, gyakran alkalmazott gyógyszerekkel – például SSRI-kkel, triptánokkal vagy ondanszetront tartalmazó szerekkel – együtt szedve még nagyobb eséllyel alakulhat ki.<sup>68</sup>

Azokban az országokban, ahol **a melatonin hatóanyagot tartalmazó termékek étrend-kiegészítőként elérhetők, jellemző, hogy gyártásukat és forgalmazásukat a felügyeleti hatóság nem felügyeli úgy, mint az a vényköteles gyógyszerek esetében szokásos.** Az étrend-kiegészítők ellenőrzése eseti alapon, incidensvezérelten, vagy kockázatelemzés/monitoring elvek alapján történik. Az ilyen vizsgálatok során kiderült, hogy a kereskedelmi forgalomban lévő készítmények melatonin-tartalma jelentős mértékben eltérhet a címkén feltüntetett értékektől és a különböző gyártók között is nagy szórást mutathat. Egy tanulmány szerint a tényleges melatonin-tartalom a címkén feltüntetett érték 83%-ától 478%-áig terjedt, és jelentős tételenkénti eltérések is kimutathatók voltak. Az esetek 26%-ában a minták szennyeződésként szerotonint is tartalmaztak. Az előzőek alapján több szerző is a melatonin szigorúbb szabályozását és vényköteles státuszát javasolja.<sup>69</sup>

A melatonin tartalmú étrend-kiegészítők növekvő forgalma és könnyű kiskereskedelmi hozzáférhetősége nyomán egyre több aggály merül fel a gyermekek melatonin-fogyasztása és az azzal kapcsolatos következményeket illetően is.<sup>70</sup>

Az amerikai Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ (CDC: Centers for Disease Control and Prevention) kimutatása alapján 2012 és 2021 között a melatonin túladagolás miatt sürgősségi ellátásra szoruló gyermekek száma 420%-kal nőtt. A felügyelet nélküli bevételből fakadó túladagolások esetek nagy részében ízesített, könnyen bevehető termékeket (pl. gumivitamin formájú készítményeket) fogyasztottak el, melyek különösen vonzóak lehetnek a kisgyermekek számára.<sup>71</sup>

**A melatonin egy endogén hormon és gyógyszerként bizonyos indikációkban (pl. rövid távú alvászavarok és „jet lag”, egyes neurológiai állapotok) alkalmazható. A melatoninból egészséges egyénekben termelődik a szervezetben annyi, amennyi az alvás-ébrenlét ciklus beállításához kell (hiányállapot egészségesekben nem alakulhat ki). Ha a munkából/utazásból/pszichés okokból eredően felborul ez az alvás-ébrenlét ritmus akkor átmenetileg szükség lehet melatonin pótlásra.**

**A melatonin a humán szervezet gyakorlatilag minden szövetében jelen van, így az alvás-ébrenlét szabályozása mellett számos más élettani folyamatra is hatással van. A melatonin kölcsönhatásba léphet bizonyos élelmiszerekkel és más gyógyszerekkel is; szedése során számos mellékhatás**

jelentkezhet. A melatoninnal kapcsolatos fő mellékhatások az álmoság, a fáradtság, ami a kívánt hatás része, de túlzott mértékű is lehet, és ronthatja a nappali éberséget, koncentrációt, veszélyeztetve a vezetést vagy gépek kezelését; az enyhétől súlyosig terjedő fejfájás; ezen felül még számos szervrendszer működésébe beleavatkozhat, pl. mentális/idegrendszeri, hormonális, vérnyomás, vércukorszint, szív-és érrendszeri, vérképzőszervi, nyirokrendszeri, gasztrointesztinális problémát okozva. A melatonin hosszú távú, rendszeres szedésének hatásairól még korlátozottak az ismeretek (azonban egy 2025. novemberében közzétett publikáció alapján<sup>72</sup> a melatoninnal történő hosszú távú kezelés megnöveli a szívelégtelenség kialakulásának kockázatát).

Aggodalomra ad okot, hogy vajon a külső melatonin bevitel elnyomhatja-e a szervezet saját melatonin termelését, és ez milyen hosszú távú következményekkel járhat. Az endogén melatonin termelést-, valamint a melatonin okozta mellékhatásokat nagymértékben befolyásolja az adagolás mértéke, illetve az egyéni tényezők (pl. életkor, betegségek, étrend, egyéni genetikai jellemzők stb.).

A melatonin gyógyszerként történő fogyasztása során súlyos, életveszélyes mellékhatásokat általában nem tapasztaltak, azonban melatonin tartalmú étrend-kiegészítők esetén számos mellékhatás/nem kívánatos hatást jelentettek a fogyasztók. A francia ANSES véleményben a melatoninhoz kapcsolódóan anafilaxiás roham is említésre kerül a Franciaországban működő nutrivigilancia rendszer (élelmiszerek, étrend-kiegészítők használatával összefüggő nemkívánatos hatásokat összegyűjtő adatbázis) alapján. A nutrivigilancia rendszer indulásától 2017 májusáig az ANSES 90 bejelentést kapott a melatonint tartalmazó étrend-kiegészítők fogyasztásával valószínűleg összefüggő mellékhatásokról. A leggyakrabban jelentett mellékhatások az általános tünetek (fejfájás, szédülés, álmoság), valamint a neurológiai (remegés, migrén), emésztési (hányinger, hányás, hasi fájdalom) és pszichológiai (rémálmok, ingerlékenység) zavarok voltak.<sup>73</sup>

Magyarországon étrend-kiegészítők alkalmazása során fellépő mellékhatásokat gyűjtő nutrivigilancia rendszer 2023 végén indult.<sup>74</sup> A mellékhatás bejelentés azonban nem kötelező a fogyasztók számára, így az a tény, hogy egy adott termékre/összetevőre vonatkozóan mellékhatás bejelentésre nem kerül(t) sor, minden kétséget kizáróan nem bizonyítja, hogy a termék/összetevő fogyasztása esetén nem is lép(het) fel mellékhatás.

Ahogy korábban is említésre került a melatonin számos hagyományos élelmiszerben jelen van, azonban a melatonin mennyisége - néhány speciális gomba, gyógynövény, ázsiai rizs és különleges pisztácia kivételével - a 0-150 ng/g tartományba esik<sup>75</sup> vagyis még 150 ng/g koncentráció esetében is 1 mg/nap melatonin bevitel (ez az étrend-kiegészítőkben tipikusan alkalmazni kívánt dózis és az engedélyezett állítások alkalmazásának feltétele) kerekítve 6700 g hagyományos élelmiszer fogyasztásának felelne meg. Ez is jól jelzi, hogy napi 1 mg melatonin bevitel (de hasonlóan igaz ez akár 0,5 mg bevitelére is) túlmutat a hagyományos étrend-kiegészítésén és a melatonin ilyen mértékű bevitel már nem étrendi, hanem attól eltérő (terápiás) alkalmazási célként értelmezhető.

## 11. Következtetés

A Testület a szakirodalmakban fellelhető adatok áttekintése alapján, arra a következtetésre jutott, hogy **a melatonin élelmiszerekben (beleértve az étrend-kiegészítőket is) történő általános alkalmazása nem indokolt, mivel a melatonin jelentős élettani hatással rendelkező vegyület, amely jelentősen befolyásolhatja az emberi szervezet működését és bizonyos betegségek kezelésében is szerepe van.**

Kiemelendő az is, hogy egy összetevő (hatóanyag) vagy egy készítmény biztonságosságát nem csupán a hatóanyag, dózisa és a dózis alkalmazáshoz kapcsolódó közvetlen kockázatok (például toxikus

hatások, mellékhatások vagy kölcsönhatások) határozzák meg, hanem **a biztonságos használatot az alkalmazás célja és az ahhoz kapcsolódó közvetett hatások is nagymértékben befolyásolják.**

Étrend-kiegészítők esetén a szigorú dóziskontroll-, a megfelelő figyelmeztetések és tájékoztatások (kontraindikáció, interakciók, mellékhatások), valamint az orvosi felügyelet hiánya, továbbá a kontrollálatlan, hosszútávú, rendszeres alkalmazás erős biztonsági aggályokat vet fel. Bizonyos megjelenésű (pl. gumicukor formájú), orvosi felügyelet nélkül fogyasztott melatonin tartalmú készítményeknél a túlادagolás veszélye plusz kockázatként jelentkezik.

Ehhez csak hozzáadódnak a két termékcsoporthoz (gyógyszer/élelmiszer) szabályozásából adódó egyéb különbségek, mint például a gyártási, minőségbiztosítási (pl. alapanyagok tisztasága, megfelelő dózis, homogenitás biztosítása), jelölési, kereskedelmi kommunikációs és forgalmazási követelmények, amik egyértelműen rámutatnak arra, hogy a melatonin tartalmú készítmények étrend-kiegészítőként történő forgalmazása és fogyasztása, figyelemmel a melatonin élettani hatására - beleértve a számos kontraindikációt, interakciót és mellékhatást - kiemelkedő közegészségügyi kockázatot hordoz, veszélyt jelent a fogyasztóra.

**A melatonin étrend-kiegészítőként történő forgalmazása még dóziskorlátozással sem tekinthető biztonságosnak, kiemelkedő közegészségügyi kockázatot hordoz, veszélyt jelent a fogyasztóra. Mindezekre figyelemmel a Testület véleménye az, hogy kerüljön be az élelmiszerekben (beleértve az étrend-kiegészítőket is) alkalmazásra nem javasolt növények, valamint egyéb élettani hatással rendelkező anyagok listájára.**

Amennyiben a jelen állásfoglalás kiadását követően új tudományos adatok kerülnek publikálásra, vagy a meglévő adatok értékelését érdemben befolyásoló új szempontok merülnek fel a melatonin biztonságosságát illetően, úgy a Testület kérelemre vagy saját döntése alapján a honlapon közzétett eljárásrend szerint elvégzi a szükséges felülvizsgálatot.

## Irodalomjegyzék

<sup>1</sup> National Center for Biotechnology Information (2026). PubChem Compound Summary for CID 896, Melatonin. Retrieved May 5, 2026 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/896>

<sup>2</sup> Mannino, G., Pernici, C., Serio, G., Gentile, C., & Berte, C. M. (2021). Melatonin and Phytomelatonin: Chemistry, Biosynthesis, Metabolism, Distribution and Bioactivity in Plants and Animals—An Overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(18), 9996. <https://doi.org/10.3390/ijms22189996>

<sup>3</sup> Minich, D. M., Henning, M., Darley, C., Fahoum, M., Schuler, C. B., & Frame, J. (2022). Is Melatonin the “Next Vitamin D”? A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. *Nutrients*, 14(19), 3934. <https://doi.org/10.3390/nu14193934> <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/19/3934>

<sup>4</sup> az élelmiszerekben előforduló egyes szennyező anyagok felső határértékeiről és az 1881/2006/EK rendelet hatályon kívül helyezéséről A BIZOTTSÁG (EU) 2023/915 RENDELETE <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02023R0915-20251008>

<sup>5</sup> 37/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendelet az étrend-kiegészítőkről <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=a0400037.es>

<sup>6</sup> Pranil T, Moongngarm A, Loypimai P. Influence of pH, temperature, and light on the stability of melatonin in aqueous solutions and fruit juices. *Heliyon*. 2020 Mar 24;6(3):e03648. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03648. PMID: 32258489; PMCID: PMC7109460 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7109460/>

<sup>7</sup> Meng, X., Li, Y., Li, S., Zhou, Y., Gan, R. Y., Xu, D. P., & Li, H. B. (2017). Dietary Sources and Bioactivities of Melatonin. *Nutrients*, 9(4), 367. <https://doi.org/10.3390/nu9040367>

<sup>8</sup> Kamfar, W. W., Khraiweh, H. M., Ibrahim, M. O., Qadhi, A. H., Azhar, W. F., Ghafouri, K. J., Alhussain, M. H., Aldairi, A. F., AlShahrani, A. M., Alghannam, A. F., Abdulal, R. H., Al-Slaihat, A. H., Qutob, M. S., Elrggal, M. E., Ghaith, M. M., & Azzeh, F. S. (2024). Comprehensive review of melatonin as a promising nutritional and nutraceutical supplement. *Heliyon*, 10(2), e24266. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24266>

- <sup>9</sup> Mannino, G., Pernici, C., Serio, G., Gentile, C., & Berte, C. M. (2021). Melatonin and Phytomelatonin: Chemistry, Biosynthesis, Metabolism, Distribution and Bioactivity in Plants and Animals—An Overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(18), 9996. <https://doi.org/10.3390/ijms22189996>
- <sup>10</sup> Aaron B. Lerner, James D. Case, Yoshiyata Takahashi, Teh H. Lee and Wataru Mori ISOLATION OF MELATONIN, THE PINEAL GLAND FACTOR THAT LIGHTENS MELANOCYTES <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja01543a060>
- <sup>11</sup> Mannino G, Pernici C, Serio G, Gentile C, Berte CM. Melatonin and Phytomelatonin: Chemistry, Biosynthesis, Metabolism, Distribution and Bioactivity in Plants and Animals-An Overview. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 16;22(18):9996. doi: 10.3390/ijms22189996. PMID: 34576159; PMCID: PMC8469784. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8469784/>
- <sup>12</sup> Ana Muñoz-Jurado, Begoña M. Escribano - Presence of melatonin in foods of daily consumption: The benefit of this hormone for health - <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.140172>  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814624018223#bb0405>
- <sup>13</sup> Reiter, Russel J., et al. "Dual Sources of Melatonin and Evidence for Different Primary Functions." *Frontiers in Endocrinology*, vol. 15, 14 May 2024, <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1414463>
- <sup>14</sup> Kennaway, David J. "What Do We Really Know about the Safety and Efficacy of Melatonin for Sleep Disorders?" *Current Medical Research and Opinion*, vol. 38, no. 2, 24 Nov. 2021, pp. 211–227, <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.2000714>.
- <sup>15</sup> Kennaway, David J. "What Do We Really Know about the Safety and Efficacy of Melatonin for Sleep Disorders?" *Current Medical Research and Opinion*, vol. 38, no. 2, 24 Nov. 2021, pp. 211–227, <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.2000714>.
- <sup>16</sup> Kamfar, Waad W., et al. "Comprehensive Review of Melatonin as a Promising Nutritional and Nutraceutical Supplement." *Heliyon*, vol. 10, no. 2, 30 Jan. 2024, p. e24266, [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38293391/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38293391/), <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24266>. Accessed 2 Apr. 2024.
- <sup>17</sup> Reiter, Russel J., et al. "Dual Sources of Melatonin and Evidence for Different Primary Functions." *Frontiers in Endocrinology*, vol. 15, 14 May 2024, <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1414463>.
- <sup>18</sup> Reiter, Russel J., et al. "Dual Sources of Melatonin and Evidence for Different Primary Functions." *Frontiers in Endocrinology*, vol. 15, 14 May 2024, <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1414463>.
- <sup>19</sup> Givler, D., Givler, A., Luther, P. M., Wenger, D. M., Ahmadzadeh, S., Shekoohi, S., Edinoff, A. N., Dorius, B. K., Jean Baptiste, C., Cornett, E. M., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2023). Chronic Administration of Melatonin: Physiological and Clinical Considerations. *Neurology International*, 15(1), 518-533. <https://doi.org/10.3390/neurolint15010031>
- <sup>20</sup> Givler, D., Givler, A., Luther, P. M., Wenger, D. M., Ahmadzadeh, S., Shekoohi, S., Edinoff, A. N., Dorius, B. K., Jean Baptiste, C., Cornett, E. M., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2023). Chronic Administration of Melatonin: Physiological and Clinical Considerations. *Neurology International*, 15(1), 518-533. <https://doi.org/10.3390/neurolint15010031> <https://www.mdpi.com/2035-8377/15/1/31>
- <sup>21</sup> Kamfar, Waad W., et al. "Comprehensive Review of Melatonin as a Promising Nutritional and Nutraceutical Supplement." *Heliyon*, vol. 10, no. 2, 30 Jan. 2024, p. e24266, [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38293391/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38293391/), <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24266>. Accessed 2 Apr. 2024.
- <sup>22</sup> Minich, Deanna M., et al. "Is Melatonin the "next Vitamin D"? A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements." *Nutrients*, vol. 14, no. 19, 22 Sept. 2022, p. 3934, [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36235587/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36235587/), <https://doi.org/10.3390/nu14193934>.
- <sup>23</sup> [https://www.researchgate.net/figure/Age-variations-of-melatonin-levels-The-hormone-secretion-increases-in-early-childhood\\_fig5\\_6414433](https://www.researchgate.net/figure/Age-variations-of-melatonin-levels-The-hormone-secretion-increases-in-early-childhood_fig5_6414433)
- <sup>24</sup> Melhuish Beaupre, Lindsay M., et al. "Melatonin's Neuroprotective Role in Mitochondria and Its Potential as a Biomarker in Aging, Cognition and Psychiatric Disorders." *Translational Psychiatry*, vol. 11, no. 1, June 2021, <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01464-x>.
- <sup>25</sup> Bocheva, G., Bakalov, D., Iliev, P., & Tafradjiiska-Hadjiolova, R. (2024). The Vital Role of Melatonin and Its Metabolites in the Neuroprotection and Retardation of Brain Aging. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(10), 5122. <https://doi.org/10.3390/ijms25105122>
- <sup>26</sup> Hartstein, Lauren E., et al. "Characteristics of Melatonin Use among US Children and Adolescents." *JAMA Pediatrics*, vol. 178, no. 1, 1 Jan. 2024, pp. 91–93, [jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/2811895](https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/2811895), <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2023.4749>.

- <sup>27</sup> Givler, D., Givler, A., Luther, P. M., Wenger, D. M., Ahmadzadeh, S., Shekoohi, S., Edinoff, A. N., Dorius, B. K., Jean Baptiste, C., Cornett, E. M., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2023). Chronic Administration of Melatonin: Physiological and Clinical Considerations. *Neurology International*, 15(1), 518-533. <https://doi.org/10.3390/neurolint15010031>
- <sup>28</sup> Conroy, Dr. Deirdre. "What Happens to Your Body If You Take Melatonin Every Night, according to a Behavioral Sleep Medicine Expert | Psychiatry | Michigan Medicine." *Psychiatry*, 14 Aug. 2023, [medicine.umich.edu/dept/psychiatry/news/archive/202307/what-happens-your-body-if-you-take-melatonin-every-night-according-behavioral-sleep-medicine-expert](https://medicine.umich.edu/dept/psychiatry/news/archive/202307/what-happens-your-body-if-you-take-melatonin-every-night-according-behavioral-sleep-medicine-expert).
- <sup>29</sup> Sugden D. Psychopharmacological effects of melatonin in mouse and rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 1983 Dec;227(3):587-91. PMID: 6655558. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6655558/>
- <sup>30</sup> Galley, H.F., Lowes, D.A., Allen, L., Cameron, G., Aucott, L.S. and Webster, N.R. (2014), Melatonin as a potential therapy for sepsis: a phase I dose escalation study and an ex vivo whole blood model under conditions of sepsis. *J. Pineal Res.*, 56: 427-438. <https://doi.org/10.1111/jpi.12134>  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpi.12134>
- <sup>31</sup> Foley HM, Steel AE, Adverse events associated with oral administration of melatonin: A critical systematic review of clinical evidence, *Complementary Therapies in Medicine* (2018) (<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.11.003>); Melatonin Neurim 2 mg retard tabletta kisértőiratok EMA/858804/2022 (<https://www.anses.fr/en/system/files/NUT2016SA0209EN.pdf>)
- <sup>32</sup> <https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis> (letöltés dátuma: 2025. 10. 16.)
- <sup>34</sup> Galley, H.F., Lowes, D.A., Allen, L., Cameron, G., Aucott, L.S. and Webster, N.R. (2014), Melatonin as a potential therapy for sepsis: a phase I dose escalation study and an ex vivo whole blood model under conditions of sepsis. *J. Pineal Res.*, 56: 427-438. <https://doi.org/10.1111/jpi.12134>
- <sup>35</sup> Grivas, Theodoros B, and Olga D Savvidou. "Melatonin the "Light of Night" in Human Biology and Adolescent Idiopathic Scoliosis." *Scoliosis*, vol. 2, no. 1, Dec. 2007, <https://doi.org/10.1186/1748-7161-2-6>. Accessed 22 Jan. 2019.
- <sup>36</sup> Minich, D. M., Henning, M., Darley, C., Fahoum, M., Schuler, C. B., & Frame, J. (2022). Is Melatonin the "Next Vitamin D"? A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. *Nutrients*, 14(19), 3934. <https://doi.org/10.3390/nu14193934>
- <sup>37</sup> Minich, D. M., Henning, M., Darley, C., Fahoum, M., Schuler, C. B., & Frame, J. (2022). Is Melatonin the "Next Vitamin D"? A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. *Nutrients*, 14(19), 3934. <https://doi.org/10.3390/nu14193934>
- <sup>38</sup> Givler, D., Givler, A., Luther, P. M., Wenger, D. M., Ahmadzadeh, S., Shekoohi, S., Edinoff, A. N., Dorius, B. K., Jean Baptiste, C., Cornett, E. M., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2023). Chronic Administration of Melatonin: Physiological and Clinical Considerations. *Neurology International*, 15(1), 518-533. <https://doi.org/10.3390/neurolint15010031>
- <sup>39</sup> Verteramo, R., Pierdomenico, M., Greco, P., & Milano, C. (2022). The Role of Melatonin in Pregnancy and the Health Benefits for the Newborn. *Biomedicines*, 10(12), 3252. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123252>
- <sup>40</sup> Shenoy, P., Etcheverry, A., Ia, J., Witmans, M., & Tablizo, M. A. (2024). Melatonin Use in Pediatrics: A Clinical Review on Indications, Multisystem Effects, and Toxicity. *Children*, 11(3), 323. <https://doi.org/10.3390/children11030323> ; Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006-. Melatonin. [Updated 2025 Sep 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501863/>
- <sup>41</sup> EU Novel Food status Catalogue- <https://ec.europa.eu/food/food-feed-portal/screen/novel-food-catalogue/search>
- <sup>42</sup> A Bizottság (EU) 2017/2470 végrehajtási rendelete (2017. december 20.) az új élelmiszerek uniós jegyzékének az új élelmiszerekről szóló (EU) 2015/2283 európai parlamenti és tanácsi rendelet alapján történő megállapításáról <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HU/TXT/PDF/?uri=CELEX:02017R2470-20260316>
- <sup>43</sup> [https://food.ec.europa.eu/document/download/666a9062-9b6c-46ac-8bf4-068bc1b840a1\\_en?filename=novel-food\\_sum\\_ongoing-app\\_2020-1705.pdf](https://food.ec.europa.eu/document/download/666a9062-9b6c-46ac-8bf4-068bc1b840a1_en?filename=novel-food_sum_ongoing-app_2020-1705.pdf) (letöltés dátuma: 2025. 10. 16.)
- <sup>44</sup> [https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01\\_Lebensmittel/Internationales/Report\\_HoA\\_WG\\_FS-de.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=8](https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01_Lebensmittel/Internationales/Report_HoA_WG_FS-de.pdf?__blob=publicationFile&v=8) (letöltés dátuma: 2025. 10. 16.)

- <sup>45</sup> [https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01\\_Lebensmittel/Internationales/Report\\_HoA\\_WG\\_FS-de.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=8](https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01_Lebensmittel/Internationales/Report_HoA_WG_FS-de.pdf?__blob=publicationFile&v=8) (letöltés dátuma: 2025. 10. 16.)
- <sup>46</sup> [https://www.afmps.be/fr/humain/produits\\_particuliers/Zone\\_grise/avis](https://www.afmps.be/fr/humain/produits_particuliers/Zone_grise/avis) (letöltés dátuma: 2025. 10. 16.)
- <sup>47</sup> [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_12\\_160\\_3359.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_12_160_3359.html) (letöltés dátuma: 2025. 10. 16.)
- <sup>48</sup> <https://sukl.gov.cz/dulezite-informace/zmena-rozhodovaci-praxe-v-pripade-vyroby-obsahujici-latku-melatonin/> (letöltés dátuma: 2025. 10. 16.)
- <sup>49</sup> <https://www.anses.fr/en/system/files/NUT2016SA0209EN.pdf> (letöltés dátuma: 2025. 10. 16.)
- <sup>50</sup> [https://vigilances.anses.fr/sites/default/files/VigilAnsesN5\\_June2018\\_Melatonin.pdf](https://vigilances.anses.fr/sites/default/files/VigilAnsesN5_June2018_Melatonin.pdf) (letöltés dátuma: 2025. 10. 16.)
- <sup>51</sup> <https://www.bfr.bund.de/cm/343/melatoninhaltige-nahrungsergaenzungsmittelbfr-weist-auf-moegliche-gesundheitsrisiken-hin-2024.pdf> (letöltés dátuma: 2025. 10. 16.)
- <sup>52</sup> [https://www.salute.gov.it/new/sites/default/files/imported/C\\_17\\_pagineAree\\_1268\\_4\\_file.pdf](https://www.salute.gov.it/new/sites/default/files/imported/C_17_pagineAree_1268_4_file.pdf) (letöltés dátuma: 2025. 10. 16.)
- <sup>53</sup> [https://vmvt.lt/naujienos/maisto-papildai-su-melatoninu-kiek-sios-medziagos-leidziama-ju-sudetyje?\\_cf\\_chl\\_rt\\_tk=gsjo0RaqTS4siqzxfyoIVuAHYRIxawf9tyLJv2cw-1757415571-1.0.1.1-4eRMCdciT8hDTl0ccnjxDnszebTsk74orKVGQ8RY](https://vmvt.lt/naujienos/maisto-papildai-su-melatoninu-kiek-sios-medziagos-leidziama-ju-sudetyje?_cf_chl_rt_tk=gsjo0RaqTS4siqzxfyoIVuAHYRIxawf9tyLJv2cw-1757415571-1.0.1.1-4eRMCdciT8hDTl0ccnjxDnszebTsk74orKVGQ8RY) (letöltés dátuma: 2025. 10. 16.)
- <sup>54</sup> [https://ms.ro/media/documents/Lista\\_substante\\_cu\\_efect\\_nutritional\\_sau\\_fiziologic\\_admise\\_in\\_SA.docx](https://ms.ro/media/documents/Lista_substante_cu_efect_nutritional_sau_fiziologic_admise_in_SA.docx)
- <sup>55</sup> <https://www.uvzsr.sk/web/uvz/melatonin-vo-vyzivovych-doplnkoch> (letöltés dátuma: 2025. 10. 16.)
- <sup>56</sup> <https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteka/dokumenti/SRZHPD/Smernice%20za%20opredelitev%20izdelkov.pdf>
- <sup>57</sup> <https://www.igj.nl/binaries/igj/documenten/brieven/2020/06/03/brief-aankondiging-intensivering-toezichtactiviteiten-t.a.v.-melatonineproducten/Brief+aankondiging+intensivering+toezichtactiviteiten+t.a.v.+melatonineproducten.pdf> (letöltés dátuma: 2025. 10. 16.)
- <sup>58</sup> <https://www.lyfjastofnun.is/frettir/melatonin-i-vaegasta-styrk-verdur-ekki-flokkad-sem-lyf-ad-tilteknum-skilyrdum-uppfylltum/> (letöltés dátuma: 2025. 10. 16.)
- <sup>59</sup> [https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2010-02-26-247/KAPITTEL\\_7#KAPITTEL\\_7](https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2010-02-26-247/KAPITTEL_7#KAPITTEL_7) (letöltés dátuma: 2025. 10. 16.)
- <sup>60</sup> [https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/DB\\_Gida\\_Isletmeleri/Takviye\\_Edici\\_Gidalar\\_Kisitli\\_Maddeler\\_Listesi.pdf](https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/DB_Gida_Isletmeleri/Takviye_Edici_Gidalar_Kisitli_Maddeler_Listesi.pdf) (letöltés dátuma: 2025. 10. 16.)
- <sup>61</sup> [https://assets.publishing.service.gov.uk/media/649191ef103ca6000c03a1fd/Regulation\\_165\\_Notices\\_issued\\_from\\_October\\_2019\\_May\\_2023.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/649191ef103ca6000c03a1fd/Regulation_165_Notices_issued_from_October_2019_May_2023.pdf) (letöltés dátuma: 2025. 10. 16.)
- <sup>62</sup> <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/summary-safety-review-melatonin-acetyl-methoxytryptamine-review-safety-melatonin-children-adolescents.html> (letöltés dátuma: 2025. 10. 16.)
- <sup>63</sup> <https://www.tga.gov.au/resources/australian-register-therapeutic-goods-artg?keywords=melatonin&page=0> (letöltés dátuma: 2025. 10. 16.)
- <sup>64</sup> <https://gazette.govt.nz/notice/id/2025-go3258> (letöltés dátuma: 2025. 10. 16.)
- <sup>65</sup> <https://www.medsafe.govt.nz/profs/class/ReclassificationOfMelatonin2025.asp> (letöltés dátuma: 2025. 10. 16.)
- <sup>66</sup> A BIZOTTSÁG 432/2012/EU RENDELETE (2012. május 16.) a nem a betegségek kockázatának csökkentését, illetve a gyermekek fejlődését és egészségét érintő, élelmiszerekkel kapcsolatos, egészségre vonatkozó, engedélyezett állítások jegyzékének megállapításáról <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HU/TXT/HTML/?uri=CELEX:02012R0432-20240819>
- <sup>67</sup> Minich, D. M., Henning, M., Darley, C., Fahoum, M., Schuler, C. B., & Frame, J. (2022). Is Melatonin the “Next Vitamin D”? A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. *Nutrients*, 14(19), 3934. <https://doi.org/10.3390/nu14193934>
- <sup>68</sup> Shenoy, P., Etcheverry, A., Ia, J., Witmans, M., & Tablizo, M. A. (2024). Melatonin Use in Pediatrics: A Clinical Review on Indications, Multisystem Effects, and Toxicity. *Children*, 11(3), 323. <https://doi.org/10.3390/children11030323>
- <sup>69</sup> Givler, D., Givler, A., Luther, P. M., Wenger, D. M., Ahmadzadeh, S., Shekoohi, S., Edinoff, A. N., Dorius, B. K., Jean Baptiste, C., Cornett, E. M., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2023). Chronic Administration of Melatonin: Physiological and Clinical Considerations. *Neurology International*, 15(1), 518-533. <https://doi.org/10.3390/neurolint15010031>; Grigg-Damberger MM, Ianakieva D. Poor Quality Control of Over-the-Counter Melatonin: What They Say Is Often Not What You Get. *J Clin Sleep Med*. 2017 Feb 15;13(2):163-

165. doi: 10.5664/jcsm.6434. PMID: 28095978; PMCID: PMC5263069; Jan, J.E. and Wasdell, M.B. (2008), Letter to the Editor. Developmental Medicine & Child Neurology, 50: 558-558. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03025.x>

<sup>70</sup> Givler, D., Givler, A., Luther, P. M., Wenger, D. M., Ahmadzadeh, S., Shekoohi, S., Edinoff, A. N., Dorius, B. K., Jean Baptiste, C., Cornett, E. M., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2023). Chronic Administration of Melatonin: Physiological and Clinical Considerations. Neurology International, 15(1), 518-533. <https://doi.org/10.3390/neurolint15010031>; Grigg-Damberger MM, Ianakieva D. Poor Quality Control of Over-the-Counter Melatonin: What They Say Is Often Not What You Get. J Clin Sleep Med. 2017 Feb 15;13(2):163-165. doi: 10.5664/jcsm.6434. PMID: 28095978; PMCID: PMC5263069; Jan, J.E. and Wasdell, M.B. (2008), Letter to the Editor. Developmental Medicine & Child Neurology, 50: 558-558. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03025.x>

<sup>71</sup> Hartstein LE, Garrison MM, Lewin D, Boergers J, LeBourgeois MK. Characteristics of Melatonin Use Among US Children and Adolescents. JAMA Pediatr. 2024;178(1):91–93. doi:10.1001/jamapediatrics.2023.4749

<sup>72</sup> Research Suggests Long-Term Melatonin Use For Insomnia Increases HF Risk <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2025/11/03/16/19/mon-melatonin-aha-2025>

<sup>73</sup> OPINION of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the risks associated with the consumption of food supplements containing melatonin Maisons-Alfort, 23 February 2018 <https://www.anses.fr/en/system/files/NUT2016SA0209EN.pdf>

<sup>74</sup> <https://nutrivigilancia.hu/>

<sup>75</sup> Meng X, Li Y, Li S, Zhou Y, Gan RY, Xu DP, Li HB. Dietary Sources and Bioactivities of Melatonin. Nutrients. 2017 Apr 7;9(4):367. doi: 10.3390/nu9040367. PMID: 28387721; PMCID: PMC5409706. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28387721/>