ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Melatonin Pharma Nord 3 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 3 mg melatonīna (*Melatoninum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete). Apaļa, no abām pusēm izliekta, balta līdz gandrīz balta tablete (diametrs — 7,5 mm) ar caurspīdīgu pārklājumu.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Laika joslu maiņas sindroma (*jet-lag*) īslaicīga ārstēšana pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas
Standarta deva ir 3 mg (1 tablete) dienā ne ilgāk kā 5 dienas. Ja, lietojot standarta devu, simptomi netiek pietiekami mazināti, devu var palielināt līdz 6 mg (lietojot 2 tabletes kopā). Deva, kas pietiekami mazina simptomus, jālieto iespējami īsāku laiku.

Pirmā deva jālieto ierastajā gulētiešanas laikā pēc ierašanās galamērķī.

Ņemot vērā iespējamību, ka, lietojot melatonīnu nepareizā laikā, tam var nebūt iedarbības vai tas var izraisīt nevēlamu reakciju uz resinhronizāciju pēc laika joslu maiņas, Melatonin Pharma Nord galamērķī nedrīkst lietot pirms plkst. 20.00 vai pēc plkst. 04.00.

Uzturs var paaugstināt melatonīna koncentrāciju plazmā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lietojot melatonīnu kopā ar augsta ogļhidrātu satura ēdienu, uz vairākām stundām var pasliktināties glikozes koncentrācijas regulācija asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ieteicams neuzņemt uzturu 2 stundas pirms un 2 stundas pēc Melatonin Pharma Nord lietošanas.

Tā kā alkohols var pasliktināt miegu un, iespējams, pastiprināt noteiktus laika joslu maiņas sindroma (*jet-lag*) simptomus (piemēram, galvassāpes, rīta nogurumu, koncentrēšanās spējas), tā lietošana Melatonin Pharma Nord lietošanas laikā nav ieteicama.

Melatonin Pharma Nord drīkst lietot ne vairāk kā 16 ārstēšanas periodus gadā.

Gados vecāki cilvēki
Tā kā melatonīna farmakokinētika (tūlītēja izdalīšanās) gados jauniem pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem principā ir līdzīga, nekādi īpaši ieteikumi par gados vecākiem cilvēkiem lietojamajām devām nav noteikti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Ir tikai ierobežota pieredze par Melatonin Pharma Nord lietošanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Lietojot melatonīnu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība. Melatonin Pharma Nord nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Nav pieredzes par Melatonin Pharma Nord lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Ierobežotā daudzumā pieejami dati liecina, ka ar aknu cirozi slimojošiem pacientiem ir būtiski pazeminās melatonīna plazmas klīrenss. Melatonīnu nav ieteicams lietot pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pasliktināta glikozes panesība
Ņemot vērā, ka melatonīna lietošana kopā ar ogļhidrātiem bagātu uzturu uz vairākām stundām var pasliktināt glikozes kontroli asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu), personām ar būtiski pasliktinātu glikozes panesību vai cukura diabētu Melatonin Pharma Nord ieteicams lietot vismaz 3 h pēc maltītes.

Pediatriskā populācija
Melatonin Pharma Nord drošums un efektivitāte, to lietojot īslaicīgai laika joslu maiņas sindroma ārstēšanai bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pārbaudīta. Drošuma un efektivitātes apsvērumu dēļ Melatonin Pharma Nord laika joslu maiņas sindroma ārstēšanai nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids
Iekšķīgai lietošanai.
Tabletes jānorij veselas, uzdzerot šķidrumu.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Melatonīns var izraisīt miegainību. Melatonīns jālieto piesardzīgi, ja miegainības ietekme var apdraudēt pacienta drošību.

Melatonīns var palielināt lēkmju biežumu pacientiem, kuriem ir lēkmes (piemēram, ar epilepsiju slimojošiem pacientiem). Pacienti, kuriem ir lēkmes, pirms melatonīna lietošanas jāinformē par šo iespējamību. Melatonīns var veicināt vai palielināt lēkmju biežumu bērniem un pusaudžiem ar multipliem neiroloģiskiem traucējumiem.

Gadījumu ziņojumos ir aprakstīts autoimūnas slimības paasinājums melatonīnu lietojošiem pacientiem. Melatonīnu nav ieteicams lietot pacientiem ar autoimūnām slimībām.

Ierobežotā daudzumā pieejami dati liecina, ka, lietojot melatonīnu tuvu laikam, kad tiek uzņemts augsta ogļhidrātu satura uzturs, uz vairākām stundām var pasliktināties glikozes koncentrācijas regulācija asinīs. Melatonin Pharma Nord jālieto vismaz 2 stundas pirms un vismaz 2 stundas pēc maltītes, bet personām, kurām ir būtiski glikozes tolerances traucējumi vai cukura diabēts — ideālā gadījumā vismaz 3 stundas pēc maltītes.

Ir pieejami tikai ierobežoti dati par melatonīna lietošanas drošumu un efektivitāti pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai aknu darbības traucējumiem. Melatonīnu nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem.

Sirds un asinsvadu slimības
Ir ierobežoti dati par to, ka melatonīnam ir iespējama nevēlama ietekme uz asinsspiedienu un sirdsdarbības ātrumu ar sirds un asinsvadu slimībām slimojošiem pacientiem un gadījumos, kad

vienlaicīgi tiek lietotas prethipertensijas zāles. Nav skaidrs, vai šī nevēlamā ietekme saistāma ar pašu melatonīnu vai melatonīna un zāļu mijiedarbību. Melatonīnu nav ieteicams lietot ar sirds un asinsvadu slimībām slimojošiem pacientiem un gadījumos, kad vienlaicīgi tiek lietotas prethipertensijas zāles (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Melatonīna drošums un efektivitāte, to lietojot īslaicīgai laika joslu maiņas sindroma ārstēšanai bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pārbaudīta. Tādēļ melatonīnu nav ieteicams lietot laika joslu maiņas sindroma ārstēšanai bērniem un pusaudžiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nātrijs
Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, — būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskā mijiedarbība
- Melatonīnu metabolizē galvenokārt aknu citohroma P450 CYP1A enzīmi (galvenokārt CYP1A2) (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ iedarbības uz CYP1A enzīmiem rezultātā ir iespējama mijiedarbība starp melatonīnu un citām aktīvajām vielām.
- Piesardzība jāievēro ar fluvoksamīnu ārstētiem pacientiem, jo šī viela palielina melatonīna koncentrāciju (17 reižu lielāks AUC un 12 reižu lielāka C_{max} serumā), inhibējot tā metabolismu, ko nodrošina CYP1A2 un CYP2C19. No šīs kombinācijas ir jāizvairās.
- Piesardzība jāievēro pacientiem, kas lieto 5- vai 8-metoksipsoralēnu (5 vai 8-MOP), jo šī viela palielina melatonīna koncentrāciju, inhibējot tā metabolismu.
- Piesardzība jāievēro pacientiem, kas lieto cimetidīnu, jo šī viela palielina melatonīna koncentrāciju plazmā, inhibējot tā metabolismu, ko nodrošina CYP2D.
- Piesardzība jāievēro estrogēnu terapiju (piemēram, kontracepcijas līdzekļu vai hormonu aizstājterapijas veidā) saņemošajiem pacientiem, jo estrogēni palielina melatonīna koncentrāciju, inhibējot tā metabolismu (galvenokārt inhibējot CYP1A2).
- CYP1A2 inhibitori (piemēram, hinoloni) var palielināt melatonīna sistēmisko koncentrāciju.
- CYP1A2 induktori (piemēram, karbamazepīns un rifampicīns) var samazināt melatonīna koncentrāciju plazmā.
- Cigarešu smēķēšana var samazināt melatonīna koncentrāciju dēļ CYP1A2 inducēšanas.

Farmakodinamiskā mijiedarbība
- Melatonīns var pastiprināt benzodiazepīnu (piemēram., midazolāma, temazepāma) un ne-benzodiazepīnu miega līdzekļu (piemēram, zaleplona, zolpidēma, zopiklona) sedatīvo iedarbību. Kādā laika joslu maiņas sindroma (*jet-lag*) terapijas pētījumā melatonīna un zolpidēma kombinācija salīdzinājumā ar zolpidēmu vienu pašu biežāk izraisīja miegainību no rīta, sliktu dūšu un apjukumu, kā arī samazinātu aktivitāti pirmās stundas laikā pēc piecelšanās.
- Melatonīns var pretdarboties prethipertensijas zāļu labvēlīgajai iedarbībai un paaugstināt asinsspiedienu, kā arī paātrināt sirdsdarbību pacientiem ar hipertensiju, kas ar šādām zālēm tiek ārstēti, un īpašas bažas rada kalcija kanālu blokatori (piemēram, nifedipīns).
- Melatonīns var ietekmēt varfarīna antikoagulējošo iedarbību.
- Alkohols ir sedatīvs līdzeklis, kas var izmainīt fiziskās un mentālās funkcijas. Vienlaicīgi ar melatonīnu lietojot alkoholu, pacientiem iespējama pastiprināta miegainība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība
Dati par melatonīna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.

Eksogēnais melatonīns viegli šķērso placentāro barjeru cilvēkiem.

Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda reproduktīvo toksicitāti, nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Melatonin Pharma Nord grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti
Informācija par melatonīna/metabolītu izdalīšanos cilvēka pienā nav pietiekama. Endogēnais melatonīns izdalās cilvēka pienā.

Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par melatonīna/metabolītu izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Melatonin Pharma Nord nav ieteicams zīdīšanas laikā.

Fertilitāte
Lielas melatonīna devas un tā lietošana ilgāk nekā indicēts var ietekmēt cilvēku fertilitāti.

Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierādītu ietekmi uz fertilitāti, nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Melatonin Pharma Nord nav ieteicams lietot sievietēm un vīriešiem, ja tiek plānota grūtniecība.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Melatonīns mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Melatonīns var izraisīt miegainību un uz vairākām stundām samazināt modrību, un šī iemesla dēļ Melatonin Pharma Nord nav ieteicams lietot pirms transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums
Īslaicīgi lietojot melatonīnu laika joslu maiņas sindroma (*jet-lag*) ārstēšanai, visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir miegainība/miegainums, galvassāpes un reibonis / dezorientācijas sajūta. Miegainība, galvassāpes, reibonis un slikta dūša ir arī visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, kad veselas personas un pacienti tipiskas klīniskās melatonīna devas ir lietojuši laikposmā no vairākām dienām līdz vairākām nedēļām.

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā
Klīniskajos pētījumos vai spontānajos ziņojumos ir ziņots par zemāk minētajām melatonīna lietošanas izraisītajām nevēlamajām blakusparādībām. Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas nopietnības samazināšanās secībā.

Orgānu sistēma	**Ļoti bieži** (≥ 1/10)	**Bieži** (≥ 1/100 līdz < 1/10)	**Retāk** (≥ 1/1 000 līdz < 1/100)	**Reti** (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000)	**Nav zināmi** (nevar noteik pēc pieejamiem datiem)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				leikopēnija, trombocitopēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi					paaugstinātas jutības reakcija

Orgānu sistēma	**Ļoti bieži** (≥ 1/10)	**Bieži** (≥ 1/100 līdz < 1/10)	**Retāk** (≥ 1/1 000 līdz < 1/100)	**Reti** (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000)	**Nav zināmi** (nevar noteik pēc pieejamiem datiem)
Vielmaiņas un uztures traucējumi				hipertrigliceridēmija	hiperglikēmij
Psihiskie traucējumi			uzbudināmība, nervozitāte, nemierīgums, patoloģiski sapņi, nemiers	garastāvokļa pārmaiņas, agresīva uzvedība, dezorientācija, paaugstināts libido	
Nervu sistēmas traucējumi		galvassāpes, miegainība	reibonis,	sinkope, atmiņas traucējumi, nemierīgo kāju sindroms, parestēzija	
Acu bojājumi				samazināts redzes asums, redzes miglošanās, pastiprināta asarošana	
Sirds funkcijas traucējumi				sirdsklauves	
Asinsvadu sistēmas traucējumi			hipertensija	karstuma viļņi	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, dispepsija, čūlu veidošanā mutes dobumā, sausums mutē, slikta dūša	vemšana, meteorisms, pastiprināta siekalu izdalīšanās, halitoze, gastrīts	
Ādas un zemādas audu bojājumi			nieze, izsitumi, sausa āda	nagu bojājumi	mēles tūska, mutes gļotādas pietūkums
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				artrīts, muskuļu krampji	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			glikozūrija, proteīnūrija	poliūrija, hematūrija	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības				priapisms, prostatīts	galaktoreja
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			sāpes krūškurvī, savārgums	slāpes	
Izmeklējumi			ķermeņa masas palielināšanās	patoloģisks elektrolītu daudzums asinīs	

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas.
Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta.
Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Zāļu valsts aģentūra
Jersikas iela 15
Rīga, LV 1003
Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Lietojot melatonīnu iekšķīgi, pārdozēšanas gadījumos visbiežāk ziņotās pazīmes un simptomi ir miegainība, galvassāpes, reibonis un slikta dūša.
Lietojot melatonīnu devā līdz 300 mg dienā, klīniski nozīmīgas nevēlamās blakusparādības nav konstatētas.
Pēc vairāku nedēļu ilgas ārkārtīgi lielu melatonīna devu (3 000 līdz 6 600 mg) lietošanas ziņots par krampjiem vēderā, caureju, galvassāpēm un *scotoma lucidum*.
Ir jāveic vispārēji atbalstoši ārstēšanas pasākumi.
Aktīvās vielas klīrenss sagaidāms 12 stundu laikā pēc lietošanas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Psiholeptiskie līdzekļi, melatonīna receptoru agonisti, ATĶ kods: N05CH01

Melatonīns ir hormons un antioksidants. Epifīzes izdalītais melatonīns ir iesaistīts diennakts ritmu sinhronizācijā ar diennakts gaismas un tumsas maiņas ciklu. Melatonīna sekrēcija / melatonīna koncentrācija plazmā palielinās īsi pēc tumsas iestāšanās, sasniedz maksimumu apmēram laikā no 02.00 līdz 04.00 un dienas laikā līdz saulrietam samazinās līdz minimumam. Melatonīna sekrēcijas maksimums ir gandrīz diametrāli pretējs maksimālajai dienas gaismas intensitātei, un dienas gaisma ir primārais stimuls melatonīna sekrēcijas diennakts ritma uzturēšanā.

Darbības mehānisms
Tiek uzskatīts, ka melatonīna iedarbības farmakoloģiskā mehānisma pamatā ir tā mijiedarbība ar MT1, MT2 un MT3 receptoriem, jo šie receptori (it īpaši MT1 un MT2) ir iesaistīti miega un diennakts ritmu vispārīgajā regulācijā.

Farmakodinamiskā iedarbība
Melatonīnam ir miegu izraisoša / sedatīva iedarbība, un tas pastiprina nepieciešamību pēc miega. Lietojot melatonīnu pirms vai pēc melatonīna sekrēcijas maksimuma sasniegšanas naktī, attiecīgi var tikt veicināts vai kavēts melatonīna sekrēcijas diennakts ritms. Pēc ātras (ar lidmašīnu) vairāku meridiānu šķērsošanas, melatonīna lietošana gulētiešanas laikā (starp 22.00 un 24.00) pēc nokļūšanas galamērķī paātrina diennakts ritma resinhronizāciju no "izlidošanas laiks" uz "ielidošanas laiks" un mazina simptomu kopumu, kas pazīstams kā laika joslu maiņas sindroms (*jet-lag*), un ir šādas desinhronizācijas sekas.

Klīniskā efektivitāte un drošums
Tipiski laika joslu maiņas sindroma (*jet-lag*) simptomi ir miega traucējumi, nogurums dienas laikā un nespēks, taču ir iespējami arī viegli apziņas traucējumi, uzbudināmība un kuņģa - zarnu trakta darbības traucējumi. Jo vairāk laika joslu tiek šķērsots, jo izteiktāks ir laika joslu maiņas sindroms, un problēmas parasti ir nopietnākas, ceļojot uz austrumiem, jo cilvēkiem parasti ir grūtāk, ja diennakts ritms (iekšējais pulkstenis) tiek nevis kavēts (kā tad, ja tiek ceļots virzienā uz rietumiem), bet gan steidzināts. Klīniskajos pētījumos konstatēts, ka melatonīns pacientu vērtējumā samazina vispārīgos

laika joslu maiņas sindroma (*jet-lag*) simptomus par apmēram 44 %, kā arī saīsina laika joslu maiņas sindroma (*jet-lag*) ilgumu. 2 pētījumos par lidojumiem, šķērsojot 12 laika joslas, melatonīns efektīvi samazināja laika joslu maiņas sindroma (*jet-lag*) ilgumu par apmēram 33 % (Petrie *et al.* 1989, *BMJ.* 298: 705-707.; un Petrie *et al.* 1993, *Biol. Psychiatry* 33: 526-530.). Ņemot vērā iespējamību, ka, lietojot melatonīnu nepareizā laikā, tam var nebūt iedarbības vai tas var izraisīt nevēlamu reakciju uz diennakts ritma resinhronizāciju / laika joslu maiņas sindromu (*jet-lag*), melatonīnu galamērķī nedrīkst lietot pirms plkst. 20.00 vai pēc plkst. 04.00.
Nevēlamās blakusparādības, par kurām tika ziņots laika joslu maiņas sindroma pētījumos, kuros lietotās melatonīna devas bija no 0,5 līdz 8 mg, parasti bija vieglas un bieži vien grūti atšķiramas no laika joslu maiņas sindroma (*jet-lag*) simptomiem. Ir ziņots par pārejošu miegainību / sedāciju, galvassāpēm un reiboni / dezorientācijas sajūtu; šīs pašas nevēlamās blakusparādības un slikta dūša parasti ir saistīts ar īslaicīgu melatonīna lietošanu, par ko minēts pārskatos par melatonīna drošumu cilvēkiem.

Pediatriskā populācija
Melatonīna drošums un efektivitāte, to lietojot laika joslu maiņas sindroma ārstēšanai bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pārbaudīta. Tādēļ melatonīnu nav ieteicams lietot laika joslu maiņas sindroma ārstēšanai bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem. Tas īpaši jāievēro tādēļ, ka nevar izslēgt endogēnā melatonīna funkcijas nevēlamu ietekmi uz hipotalāma-hipofīzes-gonadālās ass attīstību.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Melatonīns ir maza, amfifīliska molekula (molekulmasa 232 g/mol), kas ir aktīva tās pamatformā. Melatonīns cilvēka ķermenī tiek sintezēts no triptofāna caur serotonīnu. Neliels daudzums tiek saņemts ar uzturu. Teksta turpinājumā apkopotie dati ir no pētījumiem, kuros parasti piedalījās veseli vīrieši un sievietes — galvenokārt gados jauni un vidēja vecuma pieaugušie.

Uzsūkšanās
Lietojot iekšķīgi, melatonīns uzsūcas gandrīz pilnībā. Ņemot vērā pirmā loka metabolismu ~ 85 % apmērā, biopieejamība pēc iekšķīgas lietošanas ir ~ 15 %. t_{max} plazmā ir ~ 50 minūtes. 3 mg tūlītējas atbrīvošanās melatonīna deva palielina melatonīna C_{max} plazmā līdz ~ 3 400 pg/ml, kas ir ~ 60-kārtīga nakts (endogēnā) melatonīna C_{max} plazmā, tomēr gan endogēnā, gan eksogēnā melatonīna C_{max} dažādiem indivīdiem būtiski atšķiras.
Dati par uztura uzņemšanas melatonīna lietošanas laikā vai tuvu tā lietošanas laikam ietekmi uz melatonīna farmakokinētiku ir ierobežoti, taču tie liecina, ka uztura vienlaicīga uzņemšana var pastiprināt uzsūkšanos gandrīz 2 reizes. Uzturam, šķiet, ir ierobežota ietekme uz tūlītējas atbrīvošanās melatonīna t_{max}. Nav sagaidāms, ka tas ietekmē Melatonin Pharma Nord efektivitāti un drošumu, taču ieteicams neuzņemt uzturu apmēram 2 stundas pirms un 2 stundas pēc melatonīna lietošanas.

Izkliede
Apmēram 50 % līdz 60 % melatonīna saistās ar olbaltumvielām. Melatonīns galvenokārt saistās ar albumīnu, taču tas saistās arī ar alfa1-skābo glikoproteīnu; saistīšanās ar citām plazmas olbaltumvielām ir ierobežota. Melatonīns no plazmas strauji izkliedējas vairumā audu un orgānu un ārā no tiem, un tas viegli šķērso hematoencefālo barjeru. Melatonīns viegli šķērso placentāro barjeru. Pēc 3 mg devas lietošanas koncentrācija nabassaites asinīs pilnībā iznēsātiem mazuļiem cieši korelē ar un ir tikai nedaudz mazāka (~ 15 % līdz 35 %) nekā mātei.

Biotransformācija
Melatonīns metabolizējas galvenokārt aknās. Eksperimentos iegūtie dati liecina, ka melatonīna metabolismu nodrošina galvenokārt citohroma P450 enzīmi CYP1A1 un CYP1A2, savukārt CYP2C19 ir mazāka nozīme. Galvenais melatonīna metabolisma produkts ir 6-hidroksimelatonīns (~ 80 % līdz 90 % melatonīna metabolītu, kas izdalās urīnā). Galvenais sekundārais metabolīts, šķiet, ir N-acetilserotonīns (~ 10 % melatonīna metabolītu, kas izdalās urīnā). Melatonīna metabolisms ir ļoti straujš, un 6-hidroksimelatonīna koncentrācija plazmā palielinās dažu minūšu laikā pēc eksogēna melatonīna nonākšanas sistēmiskajā asinsritē. 6-hidroksimelatonīnu pirms izvadīšanas konjugē sulfāti (~ 70 %) un glikuronīdi (~ 30 %).

Eliminācija
Eliminācijas pusperiods plazmā ($t_{½}$) veseliem pieaugušajiem ir ~ 45 minūtes (normas diapazons ir ~ 30-60 minūtes). Melatonīna metabolīti tiek izvadīti galvenokārt ar urīnu — ~ 90 % ir 6-hidroksimelatonīna sulfātu un glikuronīdu konjugāti. Mazāk nekā ~ 1 % no melatonīna devas ar urīnu tiek izvadīts neizmainītā veidā.

Linearitāte/nelinearitāte
Lietojot perorālas tūlītējas atbrīvošanās melatonīna devas robežās no 3 mg līdz 6 mg, melatonīna C_{max} un AUC plazmā palielinās tieši proporcionālā, lineārā veidā, savukārt t_{max} un $t_{½}$ plazmā paliek nemainīgs.

Dzimums
Ierobežoti dati liecina, ka C_{max} un AUC vērtības pēc tūlītējas atbrīvošanās melatonīna lietošanas sievietēm var būt lielākas (iespējams, gandrīz divkāršas), salīdzinot ar vīriešiem, taču farmakokinētikā ir vērojamas liela mainība. Šķiet, ka melatonīna pusperiods plazmā vīriešiem un sievietēm būtiski neatšķiras.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki
Endogēnā melatonīna koncentrācija plazmā nakts laikā gados vecākiem cilvēkiem salīdzinājumā ar jaunākiem pieaugušajiem ir mazāka. Ierobežoti dati par plazmas t_{max}, C_{max}, eliminācijas pusperiodu ($t_{½}$) un AUC pēc tūlītējas atbrīvošanās melatonīna lietošanas principā neliecina par būtiskām atšķirībām starp jaunākiem pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem, taču ir vērojama tendence, ka katra parametra vērtību diapazons (atšķirības starp indivīdiem) gados vecākiem cilvēkiem ir lielāks.

Aknu darbības traucējumi
Ierobežoti dati liecina, ka pacientiem ar aknu cirozi ir ievērojami lielāka endogēnā melatonīna koncentrācija asinīs, kas, iespējams, ir dēļ samazinātā melatonīna klīrensa (metabolisma). Pacientiem, kam ir ciroze, eksogēnā melatonīna $t_{½}$ serumā kādā nelielā pētījumā divas reizes pārsniedza rādītājus kontroles grupā. Tā kā melatonīna metabolisms notiek galvenokārt aknās, paredzams, ka aknu darbības traucējumi var izraisīt pastiprinātu eksogēnā melatonīna iedarbību.

Nieru darbības traucējumi
Literatūrā pieejamie dati liecina, ka pēc vairākkārtējas lietošanas (3 mg laikā no 5 līdz 11 nedēļām) nenotiek melatonīna akumulācija pacientiem, kam stabili tiek veikta hemodialīze. Tomēr, ņemot vērā, ka melatonīns tiek izvadīts ar urīnu galvenokārt metabolītu veidā, ir iespējama melatonīna metabolītu koncentrācijas palielināšanās plazmā pacientiem ar nopietnākiem nieru darbības traucējumiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Iedarbību neklīniskajos pētījumos novēroja tikai tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.
Pēc vienas lielas melatonīna devas intraperitoneālas ievadīšanas grūsnām pelēm bija vērojama tendence, ka ir mazāka augļu ķermeņa masa un garums, kam iemesls varētu būt toksiska iedarbība uz mātīti.

Pēc melatonīna iedarbības grūsnības laikā un pēc piedzimšanas žurku un palmu vāveru vīriešu un sieviešu dzimuma pēcnācējiem bija vērojama aizture dzimumbrieduma sasniegšanā. Šie dati liecina, ka eksogēnais melatonīns šķērso placentāro barjeru un izdalās pienā, kā arī ka tas var ietekmēt hipotalāma-hipofīzes-gonadālās ass ontoģenēzi un aktivāciju. Tā kā žurkas un palmu vāveres ir dzīvnieki ar ierobežotu pārošanās periodu, šo konstatējumu nozīmīgums attiecībā uz cilvēkiem nav skaidri zināms.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols
Magnija stearāts
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Maltodekstrīns
Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls

Apvalks
Hipromeloze

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 vai 30 apvalkotās tabletes caurspīdīgos PVH/PVDH/Al blisteros un kartona kastītē.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pharma Nord Aps
Tinglykke 4-6
6500 Vojens
Dānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

19-0159

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 01.10.2019

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

10.2022