**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Melatonin Vitabalans 3 mg tabletes

Melatonin Vitabalans 5 mg tabletes

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

3 mg: Katra tablete satur 3 mg melatonīna (*melatoninum*).

5 mg: Katra tablete satur 5 mg melatonīna (*melatoninum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Tablete

3 mg: balta, apaļa, abpusēji izliekta tablete ar logo 7, 7 mm diametrā.

5 mg: balta, kapsulas formas tablete ar dalījuma līniju vienā pusē, 10 mm x 5 mm. Tableti var sadalīt vienādās devās.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Melatonīns indicēts vairāku laika joslu šķērsošanas izraisītu miega traucējumu *(jet- lag)* īslaicīgai mazināšanai pieaugušajiem.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

Parastā deva ir viena 3 mg tablete vienu reizi dienā pirms gulētiešanas pēc vietējā laika, sākot no nokļūšanas ceļojuma gala mērķī ne ilgāk par 4 dienām. Ja standarta 3 mg deva nepietiekami samazina simptomus, 3 mg tabletes vietā pirms gulētiešanas pēc vietējā laika var lietot vienu 5 mg tableti .

*Pediatriskā populācija*

Melatonīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, līdz šim nav pierādīts.

Dati nav pieejami.

*Gados vecāki pacienti*

Eksogēna melatonīna (tūlītējas iedarbības) farmakokinētika gados jauniem pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem kopumā ir salīdzināma. Tomēr, gados vecākiem cilvēkiem var būt spēcīgāka melatonīna iedarbība. Tādēļ ir ieteicama mazāka sākuma deva - 2,5 mg (puse no 5 mg tabletes) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Nieru darbības traucējumi*

Ir ierobežota pieredze par melatonīna lietošanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Melatonīns pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir jālieto ļoti piesardzīgi. Melatonīna lietošana nav ieteicama pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

*Aknu darbības traucējumi*

Nav pieredzes par melatonīna lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Ierobežoti dati norāda, ka melatonīna klīrenss plazmā ir ievērojami samazināts pacientiem ar aknu cirozi. Melatonīna lietošana nav ieteicama pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij uzdzerot glāzi ūdens. Nav sagaidāms, ka barības uzņemšana melatonīna lietošana laikā ietekmēs melatonīna efektivitāti vai drošumu, tomēr, ir ieteicams neuzņemt pārtiku apmēram 2 st. pirms vai 2 st. pēc melatonīna lietošanas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

**4.3. Kontrindikācijas**

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

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Melatonīna lietošanas laiks ir svarīgs. Melatonīns jālieto kā norādīts.

Miegainība

Melatonīns var izraisīt miegainību. Tādēļ, ja miegainība var apdraudēt pacienta drošumu, zāles ir jālieto

piesardzīgi.

Autoimūnas slimības

Klīnisku datu par melatonīna iedarbību uz indivīdiem ar autoimūnām slimībām nav. Tādēļ melatonīna lietošana nav ieteicama pacientiem ar autoimūnām slimībām.

Aknu un nieru darbības traucējumi

Ir ierobežoti dati par meltonīna drošumu un efektivitāti lietojot pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem. Melatonīna lietošana nav ieteicama pacientiem ar aknu darbības traucējumiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

* Novērots, ka melatonīns supraterapeitiskās koncentrācijās mēdz *in vitro* inducēt CYP3A. Šī fakta klīniskā nozīme nav zināma. Ja šāda indukcija notiek, var palielināties vienlaicīgi ievadītu zāļu koncentrāciju plazmā.
* Melatonīna metabolismu nosaka galvenokārt CYP1A enzīmi. Tādēļ ir iespējama melatonīna mijiedarbība ar citām aktīvām vielām, kas spēj iedarboties uz CYP1A enzīmiem.
* Piesardzība ir nepieciešama, ja pacients lieto fluvoksamīnu, kas palielina melatonīna līmeni (AUC pieaug 17 reizes, bet seruma Cmax – 12 reizes), jo, iedarbojoties uz aknu citohroma P450 (CYP) izozīmiem CYP1A2 un CYP2C19, tiek inhibēts melatonīna metabolisms. Tādēļ no šādas kombinācijas ir jāizvairās.
* Piesardzība ir nepieciešama, ja pacients lieto 5- vai 8-metoksipsoralēnu (5 un 8-MOP), jo tas palielina melatonīna līmeni, inhibējot tā metabolismu.
* Cigarešu smēķēšana var inducēt CYP1A2, līdz ar to samazinot melatonīna līmeni.
* Piesardzība ir nepieciešama, ja pacients lieto estrogēnus (piemēram, pret-apaugļošanās līdzekļus vai hormonu aizstājterapiju), jo, iedarbojoties uz CYP1A1 un CYP1A2, tiek inhibēts melatonīna metabolisms.
* CYP1A2 inhibitori, piemēram, hinolonu grupas antibiotikas, var pastiprināt melatonīna iedarbību.
* CYP1A2 inducētāji, kā, piemēram, karbamazepīns un rifampicīns, var samazināt melatonīna koncentrāciju plazmā.
* Uzturs var ietekmēt melatonīna koncentrāciju plazmā (īpaši Cmax) (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

* Melatonīnaterapijas laikā nedrīkst lietot alkoholu, jo tas mazina melatonīnaspēju ierosināt miegu.
* Melatonīnsvar pastiprināt benzodiazepīnu un cita veida miega līdzekļu, tai skaitā zaleplona, zolpidēma un zopiklona sedatīvās īpašības. Klīniskajā pētījumā tika iegūti nepārprotami pierādījumi par pārejošu melatonīnafarmakodinamisko mijiedarbību ar zolpidēmu vienu stundu pēc abu zāļu vienlaicīgas lietošanas. Ja zāles tika lietotas vienlaicīgi, uzmanības, atmiņas un koordinācijas traucējumi bija lielāki nekā lietojot vienu pašu zolpidēmu.
* Pētījumos melatonīnstika lietots vienlaicīgi ar tioridazīnu un imipramīnu, aktīvajām vielām, kas ietekmē centrālo nervu sistēmu. Klīniski nozīmīga šo zāļu farmakokinētiskā mijiedarbība konstatēta netika. Tomēr melatonīns lietots kopā ar imipramīnu radīja lielāku miera sajūtu un vēl vairāk apgrūtināja uzdevumu izpildi, nekā tas bija raksturīgs atsevišķi lietotam imipramīnam, bet, lietots kopā ar tioridazīnu, radīja lielāku apdullumu, nekā atsevišķi lietots tioridazīns.
* Malatonīna un varfarīna vienlaicīga lietošana var izraisīt pastiprinātu antikoagulāciju – lietojot vienlaicīgi, jāpārbauda INR.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

Klīniskie dati par melatonīna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā klīnisko datu trūkst, to nav ieteicams lietot grūtniecēm un sievietēm, kuras plāno grūtniecību.

Barošana ar krūti

Cilvēka pienā tika konstatēts endogēnais melatonīns, tāpēc iespējams, ka pienā var nonākt arī eksogēnais melatonīns. Ir dati, kas liecina, ka dzīvniekiem, tai skaitā grauzējiem, aitām, liellopiem un primātiem melatonīns caur placentu nokļūst auglī vai izdalās pienā. Tādēļ sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, nebūtu ieteicams lietot melatonīnu.

Fertilitāte

Pētījumos kas veikti gan ar pieaugušiem, gan ar jauniem dzīvniekiem, melatonīns neietekmēja ne tēviņu, ne mātīšu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Melatonin Vitabalans mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Melatonīns var izraisīt miegainību un ietekmēt modrību vairākas stundas. Tādēļ, ja miegainības ietekme var būt saistīta ar risku drošumam, zāles jālieto piesardzīgi.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos, novērtējot melatonīna iedarbību vairāku laika joslu šķērsošanas izraisītu miega traucējumu gadījumā, ir ziņots par dažām blakusparādībām. Kopumā dati nav pietiekami, lai novērtētu blakusparādību sastopamību un biežumu melatonīnu lietojot īslaicīgi. Iespējamās blakusparādības, lietojot melatonīnu vairāku laika joslu šķērsošanas izraisītu miega traucējumu novēršanai, ir galvassāpes, slikta dūša, ēstgribas zudums, reibonis, miegainība dienas laikā un dezorientācija.

Lietojot melatonīnu citu traucējumu gadījumā, ziņots par plašu blakusparādību spektru. Visas blakusparādības ir retāk vai reti novērotas vai to novērošanas biežums nav zināms.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības

samazinājuma secībā.

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); ļoti reti (<1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Orgānu sistēmu klase** | **Retāk** | **Reti** | **Nav zināmi\*** |
| **Infekcijas un infestācijas** |  | *Herpes zoster* |  |
| **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi** |  | Leikopēnija,  trombocitopēnija |  |
| **Imūnās sistēmas traucējumi** |  |  | Paaugstinātas  jutības reakcija |
| **Vielmaiņas un uztures traucējumi** |  | Hipertrigliceridēmija,  hipokalcēmija,  hiponatriēmija |  |
| **Psihiskie traucējumi** | Aizkaitināmība,  nervozitāte,  nemiers, bezmiegs,  neparasti sapņi,  naktsmurgi,  trauksme | Garastāvokļa  izmaiņas, agresija,  uzbudinājums,  raudāšana, stresa  simptomi,  dezorientācija,  pamošanās agri no  rīta, palielināts libido,  depresīvs  garastāvoklis,  depresija |  |
| **Nervu sistēmas traucējumi** | Migrēna,  galvassāpes,  letarģija, palielināta  psihomotorā  aktivitāte, reibonis,  miegainība | Sinkope, atmiņas  traucējumi,  koncentrēšanās  grūtības,  sapņains stāvoklis,  „nemierīgo kāju  sindroms",  nekvalitatīvs miegs,  parestēzija |  |
| **Acu bojājumi** |  | Samazināts redzes  asums, neskaidra  redze, pastiprināta  asarošana |  |
| **Ausu un labirinta bojājumi** |  | Pozicionāls vertigo,  vertigo |  |
| **Sirds funkcijas traucējumi** |  | Stenokardija,  sirdsklauves |  |
| **Asinsvadu sistēmas traucējumi** | Hipertensija | Karstuma viļņi |  |
| **Kuņģa-zarnu trakta traucējumi** | Sāpes vēderā,  vēdera augšējās  daļas sāpes,  dispepsija,čūlas mutē,  sausa mute,  slikta dūša | Gastroezofageālā  refluksa slimība,  kuņģa - zarnu trakta  slimības,  pūslīšu veidošanās  mutes gļotādā,  mēles čūlas,  kuņģa-zarnu trakta  darbības traucējumi, vemšana,  patoloģiski trokšņi  zarnās, vēdera  uzpūšanās,  pastiprināta  siekalošanās, halitoze  ,  diskomforta sajūta  vēderā,  kuņģa darbības  traucējumi,  gastrīts |  |
| **Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi** | Hiperbilirubinēmija |  |  |
| **Ādas un zemādas audu bojājumi** | Dermatīts, svīšana  naktī, nieze,  izsitumi,  ģeneralizēta nieze,  ādas sausums | Ekzēma, eritēma, roku  dermatīts, psoriāze,  ģeneralizēti izsitumi,  niezoši izsitumi, nagu  bojājumi | Angioedēma mutes  dobumā, mēles  tūska |
| **Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi** | Sāpes ekstremitātēs | Artrīts,  muskuļu spazmas,  sāpes sprandā, krampji  naktī |  |
| **Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi** | Glikozūrija,  proteinūrija | Poliūrija,  hematūrija,  niktūrija |  |
| **Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības** | Menopauzes  simptomi | Priapisms,  prostatīts | Galaktoreja |
| **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā** | Astēnija,  sāpes krūtīs | Nespēks,  sāpes,  slāpes |  |
| **Izmeklējumi** | Izmainīti  aknu funkcionālo  testu rezultāti,  ķermeņa masas  pieaugums | Paaugstināts aknu  enzīmu līmenis, izmainīti asins  elektrolīti, izmainīti laboratorisko  testu rezultāti |  |

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 aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

**4.9. Pārdozēšana**

Saskaņā ar publikāciju datiem, klīniski nozīmīgas nevēlamas blakusparādības izpalika arī tad, kad

melatonīna deva sasniedza 300 mg dienā.

Pārdozēšanas gadījumā indivīdam ļoti iespējams attīstīsies miegainība. Pēc zāļu lietošanas aktīvās

vielas klīrenss ilgst 12 stundas. Īpaša terapija nav nepieciešama.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: miega un sedatīvie līdzekļi, melatonīna receptoru agonisti, ATĶ kods:

N05CH01

Melatonīns ir dabisks epifīzes izstrādāts hormons, kurš struktūrāli ir līdzīgs serotonīnam. Fizioloģiski melatonīna sekrēcija palielinās drīz pēc tumsas iestāšanās, savu maksimumu sasniedzot 2 - 4 no rīta, un samazinās nakts otrajā pusē. Melatonīna ietekme ir saistīta ar diennakts ritmu kontroli, un iesaisti gaismas-tumsas ciklā. Tam ir arī miega iedarbība, un tas palielina tieksmi pēc miega.

Darbības mehānisms

Melatonīna spēju veicināt miegu nosaka tā ietekme uz MT1 MT2 un MT3 receptoriem, jo šie receptori (galvenokārt MT1 un MT2) ir iesaistīti diennakts ritmu un miega regulācijā.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Pieaugušajiem iekšķīgi lietots melatonīns absorbējas pilnīgi.

Bioloģiskā pieejamība ir apmēram 15%. Pirmā loka metabolismam ir ļoti svarīga loma, jo paredzamais pirmā loka metabolisms ir apmēram 80-90%. Tmax parasti tiek sasniegts 50 minūtēs (parasti robežās no 15 līdz 90 minūtēm) pēc lietošanas.

Dati par uztura ietekmi, lietojot to melatonīna lietošanas laikā vai ap šo laiku, ir ierobežoti. Uzturs nedaudz ietekmē tūlītējas iedarbības melatonīna Tmax, bet būtiski palielina Cmax mainību. Nav sagaidāms, ka pēdējais ietekmēs melatonīna drošumu un efektivitāti, tomēr, ir ieteicams nelietot uzturu apmēram 2 st. pirms vai 2 st. pēc melatonīna lietošanas.

Izkliede

*In vitro* ar plazmas proteīniem saistās apmēram 60% melatonīna.

Biotransformācija

Galvenais eliminācijas ceļš ir metabolisms aknās. Eksperimentālie dati liecina, ka citohroma P450 izoenzīmu sistēmas CYP1A1, CYP1A2 un, iespējams, arī CYP2C19 ir galvenie melatonīna metabolisma katalizatori . Galvenais metabolīts ir neaktīvais 6-sulfatoksimelatonīns.

Eliminācija

Metabolīti tiek izvadīti caur nierēm, 80% 6-sulfatoksimelatonīna veidā.

Eliminācijas pusperiods (t½) ir apmēram 45 minūtes.

Melatonīna farmakokinētika dažādiem indivīdiem ievērojami atšķiras.

Linearitāte

Iekšķīgi lietota melatonīna kinētika ir lineāra diapazonā no 0,1 līdz 8 mg.

Dzimums

Ierobežoti dati liecina, ka sievietēm Cmax un AUC pēc iekšķīgas tūlītējas iedarbības melatonīna lietošanas var būt augstāki (iespējams, apmēram divas reizes) kā vīriešiem, bet liecina arī to, ka atšķirība starp dzimumiem ir mazāka par atšķirību starp dažādiem viena dzimuma pārstāvjiem, galvenokārt, sievietēm, kam Cmax var atšķirties daudzkārtīgi. Plazmas pusperiods būtiski neatšķiras vīriešiem un sievietēm.

Īpašas pacientu grupas

*Gados vecāki pacienti*

Ar gadiem melatonīna metabolisms samazinās. Endogēnā melatonīna koncentrācija plazmā nakts laikā ir zemāka gados vecākiem cilvēkiem salīdzinot ar jauniem pieaugušajiem. Kopumā, ierobežoti dati par Tmax, Cmax, eliminācijas pusperiodu (T½) un AUC plazmā/serumā, pēc tūlītējas iedarbības melatonīna lietošanas neuzrāda būtisku atšķirību starp gados jaunākiem pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem, tomēr vērtību lielumu diapazonam (starppersonu mainībai) katram parametram (īpaši Tmax un AUC) ir nosliece būt lielākam gados vecākiem cilvēkiem.

*Nieru darbības traucējumi*

Publicētie dati liecina, ka pacientiem, kam ir stabila hemodialīze, melatonīns pēc vairāku devu lietošanas neuzkrājas. Tā kā melatonīns primāri izdalās kā metabolīti urīnā, sagaidāms, ka melatonīna metabolītu koncentrācijas līmeņi serumā/plazmā palielinās pacientiem ar izteiktākiem nieru darbības traucējumiem.

*Aknu darbības traucējumi*

Ierobežoti dati norāda, ka diennakts gaišajā laikā endogēna melatonīna koncentrācijas serumā/plazmā, ir ievērojami paaugstināta pacientiem ar aknu cirozi, iespējams, samazināta melatonīna klīrensa dēļ; Seruma T½ cirozes pacientiem bija divas reizes lielāks, salīdzinot ar kontroles grupu. Tā kā aknas ir primārā melatonīna metabolisma vieta, sagaidāms, ka aknu darbības traucējumi var izraisīt palielinātu eksogēna melatonīna iedarbību.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti,

genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību

neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības

ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

Neliela ietekme uz postnatālo augšanu un dzīvotspēju tika konstatēta žurkām, kuru mātes bija saņēmušas ļoti augstas devas, ekvivalentas apmēram 2000 mg/dienā cilvēkiem.

Nevar izslēgt melatonīna ietekmi uz apkārtējo vidi, jo nav pieejami pietiekoši dati par ekotoksicitāti.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Kalcija hidrogēnfosfāta dihidrāts

Mikrokristāliskā celuloze

Magnija stearāts

Koloidāls bezūdens silīcijs

Preželatinizēta kukurūzas ciete

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 mg: 4 gadi

5 mg: 3 gadi

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Iepakojumos pa 10, 30 un 50 tabletēm blisteriepakojumos (PVH/Al).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Vitabalans Oy

Varastokatu 8

13500 Hämeenlinna

Somija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

3 mg (10 un 30 tabletes): 21-0079

3 mg (50 tabletes): 19-0129

5 mg: 19-0130

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 17.09.2019.

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

04/2022