

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
МЕЛАРЕНА®

Регистрационный номер: ЛП-002831

Торговое наименование: Меларена®

Международное непатентованное или группировочное наименование: мелатонин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит:

действующее вещество: мелатонин – 0,30 мг или 3,00 мг;

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, повидон К 25, кремния диоксид коллоидный, тальк, кальция стеарат; *вспомогательные вещества (оболочка):* для дозировки 0,3 мг - гипромеллоза, триэтилцитрат, титана диоксид; для дозировки 3 мг - гипромеллоза, макрогол-400, титана диоксид, лак алюминиевый FD&C синий № 2 (E132), лак алюминиевый FD&C синий № 1 (E133), лак хинолиновый жёлтый (E104), краситель железа оксид чёрный (E172).

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой от белого до почти белого (для дозировки 0,3 мг) или голубого (для дозировки 3 мг) цвета. Ядро от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: адаптогенное средство.

Код АТХ: N05CH01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Синтетический аналог гормона шишковидного тела (эпифиза) мелатонина; оказывает адаптогенное, седативное, снотворное действие. Нормализует циркадные ритмы. Увеличивает концентрацию гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и серотонина в среднем мозге и гипоталамусе, изменяет активность пиридоксалькиназы, участвующей в синтезе ГАМК, дофамина и серотонина. Регулирует цикл сон-бодрствование, суточные изменения локомоторной активности и температуры тела, положительно влияет на интеллектуально-мнестические функции мозга, на эмоционально-личностную сферу. Способствует организации биологического ритма и нормализации ночного сна. Улучшает качество сна, ускоряет засыпание, снижает число ночных пробуждений, улучшает

самочувствие после утреннего пробуждения, не вызывает ощущения вялости, разбитости и усталости при пробуждении. Делает сновидения более яркими и эмоционально насыщенными.

Адаптирует организм к быстрой смене часовых поясов, снижает стрессовые реакции, регулирует нейроэндокринные функции. Адаптирует организм метеочувствительных людей к изменениям погодных условий. Проявляет иммуностимулирующие и антиоксидантные свойства. Тормозит секрецию гонадотропинов, в меньшей степени – других гормонов аденогипофиза (кортикотропина, тиреотропного гормона, соматотропного гормона). Не вызывает привыкания и зависимости.

Фармакокинетика

Абсорбция

Мелатонин после приёма внутрь быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. У пожилых людей скорость всасывания может быть снижена на 50 %. Кинетика мелатонина в диапазоне 2-8 мг линейна. При приёме внутрь в дозе 3 мг C_{max} в плазме крови и слюне достигается соответственно через 20 минут и 60 минут. Время достижения максимальной концентрации T_{max} в сыворотке крови 60 минут (нормальный диапазон 20-90 минут). После приёма 3-6 мг мелатонина максимальная концентрация C_{max} в сыворотке крови, как правило, в 10 раз больше эндогенного мелатонина в сыворотке крови ночью. Сопутствующий приём пищи задерживает абсорбцию мелатонина.

Биодоступность

Биодоступность мелатонина при пероральном приёме колеблется в диапазоне от 9 до 33 % (приблизительно составляет 15 %).

Распределение

В исследованиях *in vitro* связь мелатонина с белками плазмы составляет 60 %. В основном мелатонин связывается с альбумином, α 1-кислым гликопротеином и липопротеинами высокой плотности. Объём распределения V_d около 35 литров. Быстро распределяется в слюну и проходит через гематоэнцефалический барьер, определяется в плаценте. Концентрация в спинномозговой жидкости в 2,5 раза ниже, чем в плазме.

Биотрансформация

Мелатонин метаболизируется преимущественно в печени. После приёма внутрь мелатонин подвергается существенному преобразованию при первичном прохождении через печень, где происходит его гидроксилирование и конъюгация с сульфатом и глюкуроном с образованием 6-сульфатоксимелатонина; уровень пресистемного метаболизма может достигать 85 %. Экспериментальные исследования позволяют предположить, что в процессе метаболизма мелатонина принимают участие изоферменты

CYP1A1, CYP1A2 и, возможно, CYP2C19 системы цитохрома P450. Основной метаболит мелатонина - 6-сульфатоксимелатонин, неактивен.

Выделение

Мелатонин выделяется из организма почками. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) мелатонина составляет 45 минут. Выведение осуществляется с мочой, около 90 % в виде сульфатного и глюкуронового конъюгатов 6-гидроксимелатонина, а около 2-10 % выводится в неизменённом виде.

На фармакокинетические показатели влияют возраст, приём кофеина, курение, приём оральных контрацептивов. У пациентов в критическом состоянии наблюдается ускоренная абсорбция и нарушенная элиминация.

Пожилые пациенты

Метаболизм мелатонина, как известно, замедляется с возрастом. При разных дозах мелатонина более высокие значения показателей площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и C_{max} получены у пожилых, что отражает сниженный метаболизм мелатонина у этой группы пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек

При длительном лечении кумуляции мелатонина не отмечено. Эти данные согласуются с коротким периодом полувыведения мелатонина у человека.

Пациенты с нарушением функции печени

Печень является основным органом, участвующим в метаболизме мелатонина, поэтому заболевания печени приводят к повышению концентрации эндогенного мелатонина. У пациентов с циррозом печени плазменная концентрация мелатонина в дневное время суток существенно увеличивалась.

Показания к применению

Таблетки по 0,3 мг

Профилактика и курсовое лечение:

Десинхроноз (нарушение нормального циркадного ритма) вследствие быстрого перемещения между часовыми поясами Земли; при нарушении светового режима, в том числе, у людей, занятых сменным или вахтовым трудом.

Метеочувствительность.

Утомляемость, нарушения сна (в т. ч. у пациентов пожилого возраста).

Депрессивный синдром.

Таблетки по 3 мг

Десинхроноз (нарушение нормального циркадного ритма) вследствие быстрого

перемещения между часовыми поясами Земли; при нарушении светового режима, в том числе, у людей, занятых сменным или вахтовым трудом.

Нарушения сна.

Противопоказания

Гиперчувствительность к мелатонину и другим компонентам препарата; аутоиммунные заболевания, аллергические заболевания; лимфогранулематоз, лейкоз, лимфома, миелома, эпилепсия, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность; тяжёлые нарушения функции почек (для дозировки 3 мг); печёночная недостаточность; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Таблетки по 0,3 мг

По 1 таблетке один раз в сутки за 30-40 минут до сна. Длительность курса лечения определяется индивидуально (от 6 до 8 недель). Возможны повторные курсы.

Таблетки по 3 мг

При нарушении сна, десинхронозе - по 1 таблетке один раз в сутки за 30-40 минут до сна.

При применении в качестве адаптогена при смене часовых поясов – за 1 день до перелёта и в последующие 2-5 дней – по 1 таблетке за 30-40 мин до сна.

Максимальная суточная доза – 6 мг.

Пожилые пациенты

С возрастом происходит снижение метаболизма мелатонина, что необходимо учитывать при выборе режима дозирования для пожилых пациентов. С учетом этого, у пациентов пожилого возраста возможен приём препарата за 60-90 минут до сна.

Почечная недостаточность

Влияние различной степени почечной недостаточности на фармакокинетику мелатонина не изучено, поэтому мелатонин нужно применять с осторожностью таким пациентам. Пациентам с тяжёлой почечной недостаточностью применение препарата не рекомендуется.

Печёночная недостаточность

Опыт применения мелатонина у пациентов с нарушениями функции печени отсутствует. У пациентов с нарушениями функции печени наблюдались существенно повышенные

плазменные концентрации эндогенного мелатонина в дневное время. Пациентам с печёночной недостаточностью применение препарата не рекомендуется.

Побочное действие

Классификация побочных реакций по органам и системам представлена с указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), в т. ч. отдельные сообщения, частота неизвестна (частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Редко: опоясывающий герпес.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко: лейкопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: реакции гиперчувствительности.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Редко: гипертриглицеридемия, гипокалиемия, гипонатриемия.

Нарушения психики

Нечасто: раздражительность, нервозность, беспокойство, бессонница, необычные сновидения, ночные кошмары, тревога.

Редко: перемены настроения, агрессия, ажитация, плаксивость, симптомы стресса, дезориентация, раннее утреннее пробуждение, повышение либидо, сниженное настроение, депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: мигрень, головная боль, вялость, психомоторная гиперактивность, головокружение, сонливость.

Редко: обморок, нарушение памяти, нарушение концентрации внимания, делирий, синдром «беспокойных ног», плохое качество сна, парестезии.

Нарушения со стороны органа зрения

Редко: снижение остроты зрения, нечеткость зрения, повышенное слезотечение.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Редко: вертиго, позиционное вертиго.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Нечасто: артериальная гипертензия.

Редко: стенокардия напряжения, ощущение сердцебиения, приливы.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Нечасто: абдоминальная боль, абдоминальная боль в верхней части живота, диспепсия,

язвенный стоматит, сухость во рту, тошнота.

Редко: гастроэзофагеальная болезнь, желудочно-кишечное нарушение или расстройство, буллёзный стоматит, язвенный глоссит, рвота, усиление перистальтики, вздутие живота, гиперсекреция слюны, неприятный запах изо рта, абдоминальный дискомфорт, дискинезия желудка, гастрит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: гипербилирубинемия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: дерматит, потливость по ночам, зуд и генерализованный зуд, сыпь, сухость кожи.

Редко: экзема, эритема, дерматит рук, псориаз, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, поражение ногтей.

Частота неизвестна: ангионевротический отёк, отёк слизистой оболочки полости рта, отёк языка.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Нечасто: боль в конечностях.

Редко: артрит, мышечный спазм, боль в шее, ночные судороги.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: глюкозурия, протеинурия.

Редко: полиурия, гематурия, никтурия.

Нарушения со стороны половых органов и грудной железы

Нечасто: менопаузальные симптомы.

Редко: приапизм, простатит.

Частота неизвестна: галакторея.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Нечасто: астения, боль в груди.

Редко: утомляемость, боль, жажда.

Лабораторные и инструментальные данные

Нечасто: отклонение от нормы лабораторных показателей функции печени, увеличение массы тела.

Редко: повышение активности «печёночных» трансаминаз, отклонение от нормы содержания электролитов в крови, отклонение от нормы результатов лабораторных тестов.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, следует

прекратить приём препарата и сообщить об этом лечащему врачу.

Передозировка

По имеющимся литературным данным, применение мелатонина в суточной дозе до 300 мг не вызывало клинически значимых нежелательных реакций. Наблюдались гиперемия, спазмы в брюшной полости, диарея, головная боль и скотома при применении мелатонина в дозах 3000 - 6600 мг в течение нескольких недель. При применении очень высоких доз мелатонина (до 1 г) наблюдалась потеря сознания. При передозировке возможно развитие сонливости.

Лечение - промывание желудка и применение активированного угля, симптоматическая терапия. Клиренс активного вещества предполагается в пределах 12 часов после приёма внутрь.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакокинетическое взаимодействие

Известно, что в концентрациях, значительно превышающих терапевтические, мелатонин индуцирует изофермент CYP3A *in vitro*. Клиническое значение этого явления до конца не выяснено. В случае развития признаков индукции следует рассмотреть вопрос о снижении дозы одновременно применяемых лекарственных средств.

В концентрациях, значительно превышающих терапевтические, мелатонин не индуцирует изоферменты группы CYP1A *in vitro*. Следовательно, взаимодействие мелатонина с другими лекарственными средствами вследствие влияния мелатонина на изоферменты группы CYP1A, по-видимому, незначимо.

Метаболизм мелатонина, главным образом, опосредован изоферментами CYP1A. Следовательно, возможно взаимодействие мелатонина с другими лекарственными средствами вследствие влияния мелатонина на изоферменты группы CYP1A.

Следует соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих флувоксамин, который повышает концентрацию мелатонина (увеличение AUC в 17 раз и C_{max} в 12 раз) за счёт ингибирования его метаболизма изоферментами цитохрома P450 (CYP): CYP1A2 и CYP2C19. Следует избегать такой комбинации.

Следует соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих 5- и 8-метоксипсорален, который повышает концентрацию мелатонина вследствие ингибирования его метаболизма.

Следует соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих циметидин (ингибитор изоферментов CYP2D), поскольку он повышает содержание мелатонина в плазме за счёт ингибирования последнего.

Курение способно снизить концентрацию мелатонина за счёт индукции изофермента

CYP1A2.

Следует соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих эстрогены (например, контрацептивы или заместительную гормональную терапию), которые увеличивают концентрацию мелатонина путём ингибирования его метаболизма изоферментами CYP1A1 и CYP1A2. Ингибиторы изоферментов CYP2A2, например, хинолоны, способны повышать экспозицию мелатонина.

Индукторы изофермента CYP1A2, такие как карбамазепин и рифампицин, способны снижать плазменную концентрацию мелатонина.

В современной литературе имеется множество данных, касающихся влияния агонистов/антагонистов адренергических и опиоидных рецепторов, антидепрессантов, ингибиторов простагландинов, бензодиазепинов, триптофана и алкоголя на секрецию эндогенного мелатонина. Исследования взаимного влияния этих препаратов на динамику или кинетику мелатонина не проводилось.

Фармакодинамическое взаимодействие

Во время приёма мелатонина не следует употреблять алкоголь, так как он снижает эффективность препарата.

Мелатонин потенцирует седативное действие бензодиазепиновых и небензодиазепиновых снотворных средств, таких как залеплон, золпидем и зопиклон. В ходе клинического исследования наблюдались чёткие признаки транзиторного фармакодинамического взаимодействия между мелатонином и золпидемом спустя час после их приёма. Комбинированное применение может приводить к прогрессирующему расстройству внимания, памяти и координации в сравнении с монотерапией золпидемом.

В ходе исследований мелатонин назначался совместно с тиоридазином и имипрамином, препаратами, которые влияют на центральную нервную систему. Ни в одном из случаев не было выявлено клинически значимого фармакокинетического взаимодействия. Тем не менее, одновременное применение с мелатонином приводило к повышению ощущения спокойствия и к затруднениям в выполнении определенных заданий в сравнении с монотерапией имипрамином, а также к усилению чувства «помутнения в голове», в сравнении с монотерапией тиоридазином.

Особые указания

В период применения препарата Меларена® рекомендуется избегать пребывания на ярком свету.

Необходимо проинформировать женщин, желающих забеременеть, о наличии у препарата слабого контрацептивного действия.

Отсутствуют клинические данные о применении мелатонина у пациентов с

аутоиммунными заболеваниями, в связи с чем применение у данной категории пациентов не рекомендуется.

При применении мелатонина не следует употреблять алкоголь, который снижает его эффективность.

С возрастом происходит снижение метаболизма мелатонина, что необходимо учитывать при выборе режима дозирования у пожилых пациентов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

При применении препарата следует воздержаться от вождения транспортных средств и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (риск развития сонливости).

Форма выпуска

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 0,3 мг, 3 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой печатной лакированной и фольги алюминиевой, ламинированной поливинилхлоридной и полиамидной плёнкой.

По 1 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают без рецепта.

Производитель

ООО «Хемофарм», Россия

249032, Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, д. 62

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителя

АО «Нижфарм», Россия

603105, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7

Тел.: (831) 278-80-88; факс: (831) 430-72-28

E-mail: med@stada.ru