

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

Меларитм®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Меларитм®

Международное непатентованное или группировочное наименование: мелатонин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку

Действующее вещество: мелатонин 3 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмала гликолят), кальция гидрофосфата дигидрат, маннитол, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000), магния стеарат;

вспомогательные вещества для оболочки: готовая смесь для пленочной оболочки белая [спирт поливиниловый, титана диоксид, макрогол, тальк].

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: адаптогенное средство.

Код АТХ: N05CH01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Мелатонин является синтетическим аналогом гормона шишковидной железы (эпифиза); 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, допамина 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, регулирует нейроэндокринные функции. Адаптирует

организм метеочувствительных людей к изменениям погодных условий. Не вызывает привыкания и зависимости.

Фармакокинетика

Абсорбция

Мелатонин после приема внутрь быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. У пожилых пациентов скорость всасывания может быть снижена на 50 %. Фармакокинетика мелатонина в диапазоне доз 2–8 мг – линейная. При приеме внутрь в дозе 3 мг максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме крови и слюне достигается, соответственно, через 20 мин и 60 мин. Время достижения максимальной концентрации ($T_{\max}$) в сыворотке крови – 60 мин (нормальный диапазон 20–90 мин). После приема 3–6 мг мелатонина $C_{\max}$ в сыворотке крови, как правило, в 10 раз больше эндогенного мелатонина в сыворотке крови ночью. Одновременный прием пищи задерживает абсорбцию мелатонина.

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

Распределение

В исследованиях *in vitro* связывание мелатонина с белками плазмы составляет 60 %. В основном мелатонин связывается с альбумином, α_1 -кислым гликопротеином и липопротеидами высокой плотности. Объем распределения – около 35 л. Быстро распределяется в слюне и проходит через гематоэнцефалический барьер, определяется в плаценте. Концентрация в спинномозговой жидкости в 2,5 раза ниже, чем в плазме крови.

Метаболизм

Мелатонин метаболизируется преимущественно в печени. После приема внутрь подвергается существенному метаболизму при первичном прохождении через печень, где происходит его гидроксилирование и конъюгация с сульфатом и глюкуронидом 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.

Выведение

Мелатонин выводится из организма почками. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 45 мин. Выведение осуществляется почками: около 90 % в виде сульфатного и глюкуронового конъюгатов 6-гидроксимелатонина, а около 2–10 % выводится в неизмененном виде.

На фармакокинетические показатели влияют возраст, прием кофеина, табакокурение, прием пероральных контрацептивов. У таких пациентов наблюдается ускоренная абсорбция и нарушенная элиминация.

Особые группы пациентов

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 пациентов, 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 $T_{1/2}$ мелатонина у людей.

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

При расстройствах сна, в том числе обусловленных нарушением ритма «сон – бодрствование», таких как десинхроноз (резкая смена часовых поясов).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к мелатонину и другим компонентам препарата, тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), аутоиммунные заболевания (отсутствуют клинические данные), печеночная недостаточность, беременность и период грудного вскармливания, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

Почечная недостаточность (клиренс креатинина более 30 мл/мин), пожилой возраст.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Отсутствуют данные о воздействии мелатонина на течение беременности.

Применение мелатонина противопоказано во время беременности и у женщин, планирующих беременность.

Период грудного вскармливания

В связи с тем, что эндогенный мелатонин определяется в грудном молоке, вероятно, экзогенный мелатонин также может проникать в грудное молоко.

При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Принимать внутрь.

При нарушении сна – по 3 мг (1 таблетка) за 30–40 минут до сна один раз в сутки.

При десинхронозе в качестве адаптогена при смене часовых поясов – за 1 день до перелета и в последующие 2–5 дней по 3 мг (1 таблетка) за 30–40 минут до сна.

Максимальная суточная доза – до 6 мг (2 таблетки) в день.

Применение у особых групп пациентов

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

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

С учетом этого у пациентов пожилого возраста возможен прием препарата за 60–90 минут до сна.

Нарушение функции почек

Влияние различной степени нарушений функции почек на фармакокинетику мелатонина не изучено, поэтому препарат необходимо принимать с осторожностью у пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности. Применение препарата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Побочное действие

Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих категорий: 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 (по имеющимся данным частоту определить не представляется возможным).

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 повышенной чувствительности.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: *редко* – гипертриглицеридемия, гипокалиемия, гипонатриемия.

Нарушения со стороны 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, снижение настроения, 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, парестезия.

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 сосудов: *нечасто* – повышение артериального давления; *редко* – приливы крови к лицу.

Нарушения со стороны сердца: *редко* – стенокардия напряжения, ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: *нечасто* – боль в животе, боль в верхней части живота, диспепсия, язвенный стоматит, сухость во рту, тошнота; *редко* – гастроэзофагеальная болезнь, желудочно-кишечные нарушения или расстройства, буллезный стоматит, язвенный глоссит, рвота, усиление перистальтики, вздутие живота, гиперсекреция слюны, неприятный запах изо рта, дискомфорт в животе, дискинезия желудка, гастрит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: *нечасто* – гипербилирубинемия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: *нечасто* – дерматит, повышенное потоотделение по ночам, кожный зуд и генерализованный зуд, кожная сыпь, сухость кожи; *редко* – экзема, эритема, дерматит рук, псориаз, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, поражение ногтей; *частота неизвестна* – ангионевротический отек (отек Квинке), отек слизистой оболочки полости рта, отек языка.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: *нечасто* – боль в конечностях; *редко* – артрит, спазм мышц, 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 молочной железы: нечасто – менопаузальные симптомы; редко – приапизм, простатит; частота неизвестна – галакторея.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто – астения, боль в груди; редко – повышенная утомляемость, боль, чувство жажды.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – отклонение от нормы лабораторных показателей функции печени, увеличение массы тела; редко – повышение активности печеночных трансаминаз, отклонение от нормы содержания электролитов в крови, отклонение от нормы результатов лабораторных тестов.

Если при применении препарата проявляются любые из указанных в инструкции побочных эффектов, или они усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

По опубликованным 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 непроизвольная потеря сознания.

При передозировке возможно развитие сонливости.

Лечение: промывание желудка и прием активированного угля, симптоматическая терапия. Клиренс действующего вещества предполагается в пределах 12 часов после приема 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) в плазме крови за счет ингибирования его метаболизма изоферментами цитохрома P450: 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 изофермента CYP2D), поскольку он повышает концентрацию мелатонина в плазме за счет ингибирования последнего.

Табакокурение способно снизить концентрацию мелатонина за счет ингибирования изофермента CYP1A2.

Следует соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих эстрогены (например, контрацептивы или заместительную гормональную терапию), которые увеличивают концентрацию мелатонина в плазме крови путем ингибирования его метаболизма изоферментами CYP1A1 и CYP1A2.

Ингибиторы изофермента CYP1A2, например хинолоны, способны повышать экспозицию мелатонина при одновременном применении.

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

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 приема 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 четкие признаки транзиторного фармакодинамического взаимодействия между мелатонином и золпидемом через 1 час после их приема. Комбинированное применение может приводить к прогрессирующему расстройству внимания, памяти и координации, в сравнении с монотерапией золпидемом.

В ходе клинических исследований мелатонин применялся одновременно с тиоридазином и имипрамином, лекарственными препаратами, которые влияют на центральную нервную систему. Ни в одном случае 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 рекомендуется избегать пребывания на ярком свете.

Необходимо информировать женщин, планирующих беременность, о наличии у препарата слабого контрацептивного действия.

Отсутствуют клинические данные о применении мелатонина у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, в связи с чем применение препарата у данной категории пациентов не рекомендуется (см. раздел «Противопоказания»).

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

С возрастом происходит снижение метаболизма мелатонина, что необходимо учитывать при выборе режима дозирования у пожилых пациентов (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

При применении препарата необходимо 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 пленочной оболочкой, 3 мг.

По 6, 10, 12, 20, 24 таблетки в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 4 контурные ячейковые упаковки по 6 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 1, 2, 3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 1, 2 контурные ячейковые упаковки по 12 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 1 контурной ячейковой упаковке по 20 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 1 контурной ячейковой упаковке по 24 таблетки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают без рецепта.

Производитель/ Организация, принимающая претензии потребителей

АО «АЛИУМ», Россия.

Московская обл., г.о. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2.

Выпускающий контроль качества

Московская обл., г.о. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2, стр. 1.

Телефон: +7 (495) 646-28-68.

E-mail: info@binnopharmgroup.ru