

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МЕЛАКСЕН®
(MELAXEN®)

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: МЕЛАКСЕН®

Международное непатентованное или группировочное наименование: мелатонин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Состав: одна таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит:

Действующее вещество: мелатонин – 3,00 мг.

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат – 193,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая, тип 102 – 48,00 мг, магния стеарат – 4,00 мг.

Оболочка: Опадрай белый 04F280007 (гипромеллоза 0,96 мг, макрогол 0,24 мг, титана диоксид 0,80 мг) – 2,00 мг.

Описание: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, белого или почти белого цвета с разделительной риской с одной стороны. На поперечном разрезе таблетки видны два слоя: ядро белого или почти белого цвета, или белого с желтоватым оттенком цвета и плёночная оболочка 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, антиоксидантное, 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, 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 от 2-8 мг линейная. При приеме внутрь в дозе 3 мг максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови и слюне достигается соответственно через 20 минут и 60 минут. Время достижения C_{max} в сыворотке крови 60 минут (нормальный диапазон 20-90 минут). 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 снижает абсорбцию мелатонина.

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

Распределение

В исследованиях *in vitro* связь мелатонина с белками плазмы крови 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 почками. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 45 минут. Выведение осуществляется почками, около 90 % в виде сульфатного и глюкуронового конъюгатов 6-сульфатоксимелатонина, 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 применении мелатонина кумуляции не отмечено. Эти данные согласуются с коротким $T_{1/2}$ 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

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

Противопоказания

Повышенная чувствительность к мелатонину или любому из вспомогательных веществ препарата, тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина [КК] 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 (КК более 30 мл/мин), пожилой возраст.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные о применении мелатонина у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

Применение препарата МЕЛАКСЕН® 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 МЕЛАКСЕН® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь. Взрослым по ½-1 таблетке за 30-40 минут перед сном один раз в день.

Как адаптоген при смене часовых поясов: за 1 день до перелета и в последующие 2-5 дней по 1 таблетке за 30-40 минут до сна. Максимальная суточная доза - до 2 таблеток 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 МЕЛАКСЕН® за 60-90 минут до сна.

Нарушения функции почек

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

Побочное действие

Побочные действия систематизированы относительно каждой из систем органов в зависимости от частоты встречаемости с использованием классификации Всемирной организации здравоохранения: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$), *нечасто* ($\geq 1/1000$),

<1/100), редко ($\geq 1/10000$, <1/1000), очень редко (<1/10000, включая единичные случаи), частота неизвестна (недостаточно данных для оценки частоты развития).

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 метаболизма и питания: редко – гипертриглицеридемия, гипокалиемия, гипонатриемия.

Психические нарушения: 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.

Желудочно-кишечные нарушения: 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 появляются 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

Симптомы: 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 препаратами

Фармакокинетическое взаимодействие

Известно, что в концентрациях, значительно превышающих терапевтические, мелатонин индуцирует изофермент CYP3A в условиях *in vitro*. Клиническое значение этого факта до

конца неизвестно. В случае развития признаков индукции следует рассмотреть вопрос о снижении дозы одновременно применяемых лекарственных препаратов.

В концентрациях, значительно превышающих терапевтические, мелатонин не индуцирует изоферменты группы CYP1A в условиях *in vitro*. Следовательно, взаимодействие мелатонина с лекарственными препаратами, вследствие влияния мелатонина на изоферменты группы CYP1A, по-видимому, незначительно.

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

Следует соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих *флувоксамин*, который при одновременном применении с мелатонином повышает его концентрацию (увеличение AUC в 17 раз и C_{max} в 12 раз) в плазме крови за счет ингибирования его метаболизма изоферментами системы цитохрома P450: CYP1A2 и CYP2C19. Следует избегать их одновременного применения.

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

Следует соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих *циметидин* (ингибитор изофермента CYP2D), поскольку он повышает концентрацию мелатонина в плазме крови за счет ингибирования последнего.

Табакокурение снижает концентрацию мелатонина в плазме крови за счет ингибирования изофермента CYP1A2.

Требуется соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих *эстрогены* (например, контрацептивы или заместительную гормональную терапию), которые увеличивают концентрацию мелатонина в плазме крови за счет ингибирования их 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 опубликовано множество данных, касающихся влияния агонистов/антагонистов адренергических и опиоидных рецепторов, антидепрессантов, ингибиторов простагландина, бензодиазепинов, триптофана и этанола на секрецию эндогенного мелатонина. Исследования возможного взаимодействия этих лекарственных препаратов на фармакодинамику и фармакокинетику мелатонина не проводились.

Фармакодинамическое взаимодействие

Этанол при одновременном применении с мелатонином снижает его эффективность.

Мелатонин потенцирует седативное действие бензодиазепиновых и небензодиазепиновых снотворных препаратов, 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 применения. Одновременное 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 увеличению ощущения спокойствия и к затруднениям в выполнении определенных занятий в сравнении с монотерапией имипрамином, а также к усилению чувства «помутнения в голове» в сравнении с монотерапией тиоридазином.

Особые указания

В период применения препарата МЕЛАКСЕН® рекомендуется избегать пребывания на ярком свете.

Необходимо проинформировать 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 МЕЛАКСЕН® 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 к управлению транспортными средствами, механизмами

В период лечения необходимо воздержаться от вождения транспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 3 мг.

По 12 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой и плёнки поливинилхлоридной. По 1, 2, 4 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Без рецепта.

Держатель регистрационного удостоверения

Юнифарм, Инк., США

Пятая Авеню 350, офис 6701, г. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 10118, США

Производитель

ООО «НоваМедика Иннотех», Россия

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5

ООО «В-Мин», Россия

141304, Московская область, г. Сергиев Посад, Московское шоссе, 68 км

Организация, уполномоченная принимать претензии потребителей

ООО «Юнифарм», Россия

115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. Б

Тел./факс: +7(495) 995-77-67

info@unipharm.ru

www.unipharm.ru

Директор отдела регистрации,
развития и качества



Е.В. Ненелева