

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Миладеан, 3 мг + 5 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: мелатонин + мемантин.

Каждая таблетка содержит 3,00 мг мелатонина и 5,00 мг мемантина (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий - 0,118 мг (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, диспергируемые в полости рта.

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с фаской, с характерным запахом мяты.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат показан к применению у взрослых.

Показания к применению

Лечение легких или умеренных когнитивных нарушений у взрослых от 18 лет.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

По 2 таблетки один раз в день (вечером) в течение 8 недель.

Пропуск дозы

При пропуске дозы запрещается принимать двойную дозу препарата. Пациенту следует дождаться очередного приема препарата и принять очередную дозу препарата.

Особые группы пациентовПациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Применение препарата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) противопоказано (см. раздел 4.3.). Применять препарат у пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности (КК более 30 мл/мин) следует с осторожностью (см. раздел 4.4.).

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. Применение препарата у пациентов с печеночной недостаточностью противопоказано (см. раздел 4.3.).

Дети

Безопасность и эффективность у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, вечером за 1–2 часа до сна. Таблетки принимают сразу же после их извлечения из упаковки. Таблетки не проглатывают до их полного растворения. Допускается прием жидкости (питьевой воды) до приема таблеток для их лучшего растворения в ротовой полости и прием жидкости после полного растворения таблеток.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к мелатонину, мемантину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина [КК] менее 30 мл/мин);
- Печеночная недостаточность;
- Аутоиммунные заболевания (отсутствуют клинические данные);
- Беременность;
- Период лактации.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Препарат Миладеан следует применять с осторожностью у пациентов с судорогами в анамнезе или у пациентов с предрасположенностью к эпилепсии, при назначении препарата пациентам с тиреотоксикозом, у пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности (влияние различной степени нарушений функции почек на фармакокинетику мелатонина не изучено), у пациентов пожилого возраста (с возрастом происходит снижение метаболизма мелатонина).

Особые указания

Особые указания, связанные с наличием в составе мелатонина

В период применения препарата Миладеан рекомендуется избегать пребывания на ярком свете.

Особые указания, связанные с наличием в составе мемантина

Следует избегать совместного применения мемантина и антагонистов рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA-рецепторов), таких как амантадин, кетамин или декстрометорфан. Эти соединения воздействуют на ту же систему рецепторов, что и мемантин, поэтому нежелательные реакции (в основном связанные с центральной нервной системой) могут возникать чаще и быть выраженными.

Присутствие ряда факторов, которые могут повысить водородный показатель (pH) мочи у пациентов, требует тщательного медицинского наблюдения. К ним относятся: резкие изменения в диете, например, переход от мясной диеты к вегетарианской, или большое потребление щелочных желудочных буферных растворов. Также к повышению pH мочи могут привести почечный тубулярный ацидоз или тяжелые инфекции мочевыводящих путей, вызванные *Proteus bacteria*.

Из большинства клинических исследований мемантина исключались пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе, декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью (III-функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA)) или неконтролируемой артериальной гипертензией. Поэтому данные о применении мемантина у таких пациентов ограничены и прием препарата Миладеан должен осуществляться под тщательным контролем врача.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата

Натрий в препарате Миладеан содержится во вспомогательном веществе натрия стеарилфумарат (см. раздел 6.1.). Препарат содержит менее 1 миллимоль (23 мг) натрия на одну таблетку (см. раздел 2.), то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Клинические исследования по лекарственному взаимодействию комбинации мелатонин + мемантин с другими лекарственными средствами не проводились.

Взаимодействия, связанные с наличием в составе мелатонина

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.

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 CYP2A2, 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.

Алкоголь

Алкоголь снижает эффективность мелатонина. При применении препарата Миладеан не следует употреблять алкоголь.

Табакокурение

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

Взаимодействия, связанные с наличием в составе мемантина

Леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов и м-холиноблокирующие средства

При одновременном применении с препаратами леводопы, антагонистами дофаминовых рецепторов, м-холиноблокаторами, действие последних может усиливаться.

Барбитураты и нейролептики

При одновременном применении мемантина с барбитуратами, нейролептиками, действие последних может уменьшаться.

Дантролен и баклофен

При совместном применении мемантин может изменить (усилить или уменьшить)

действие дантролена или баклофена, поэтому дозы препаратов следует подбирать индивидуально.

Амантадин, кетамин, фенитоин и декстрометорфан

Следует избегать одновременного применения с амантадином, кетамином, фенитоином и декстрометорфаном из-за повышенного риска развития психоза.

Циметидин, ранитидин, прокаинамид, хинидин, хинин и никотин

Возможно повышение в плазме концентрации циметидина, ранитидина, прокаинамида, хинидина, хинина и никотина при одновременном приеме с мемантином.

Гидрохлоротиазид

Возможно снижение концентрации гидрохлоротиазида при одновременном применении с мемантином. Мемантин может увеличивать экскрецию гидрохлоротиазида.

Непрямые антикоагулянты

Возможно повышение международного нормализованного отношения у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты (варфарин).

Антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы моноаминоксидазы

Одновременное применение с антидепрессантами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и ингибиторами МАО требует тщательного наблюдения за пациентами.

Глибенкламид, метформин и донепезил

Фармакологическое взаимодействие мемантина с глибенкламидом, метформином или донепезилом отсутствует.

Галантамин

В клинических исследованиях с участием молодых здоровых добровольцев не было выявлено никакого значимого влияния мемантина на фармакокинетику галантамина.

В условиях *in vitro* мемантин не ингибирует изоферменты CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавинсодержащую монооксидазу, эпоксидгидролазу или сульфатирование.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В связи с отсутствием клинических данных, применение препарата в период беременности и женщинам, планирующим беременность, противопоказано. При наступлении беременности прием препарата должен быть прекращен.

Планирование беременности

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

Лактация

В связи с тем, что эндогенный мелатонин определяется в грудном молоке, вероятно, экзогенный мелатонин также может проникать в грудное молоко. При необходимости применения препарата Миладеан в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Данные о влиянии препарата на фертильность отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не изучалось, однако, учитывая механизм действия и профиль возможных нежелательных реакций, можно предположить, что препарат оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентов следует предупредить о возможности возникновения нежелательных реакций, которые оказывают влияние на эти способности (см. раздел 4.8.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Определение частоты нежелательных реакций проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

В клинических исследованиях препарата были зарегистрированы следующие нежелательные реакции

Психические нарушения

Частота неизвестна: бессонница, расстройство сна, состояние сонливости, вялость, чувство тревоги, дезориентация.

Нарушения со стороны нервной системы

Частота неизвестна: головная боль, головокружение, сомнолентность.

Нарушения со стороны сердца

Частота неизвестна: блокада правой ножки пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада, гипертонический криз.

Желудочно-кишечные нарушения

Частота неизвестна: тошнота, боль в верхних отделах живота, сухость во рту.

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна: повышение артериального давления, повышение уровня амилазы, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови.

Для мелатонина известны также следующие нежелательные реакции

Инфекции и инвазии

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 лабиринта

Редко: вертиго, позиционное вертиго.

Нарушения со стороны сердца

Редко: стенокардия напряжения, ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: повышение артериального давления;

Редко: «приливы» крови к лицу.

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 мышечной, скелетной 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 репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто: менопаузальные симптомы;

Редко: приапизм, простатит;

Частота неизвестна: галакторея.

Общие нарушения и реакции 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.

Для мексантина известны также следующие нежелательные реакции

Инфекции и инвазии

Нечасто: грибковые инфекции.

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: гиперчувствительность к компонентам препарата;

Психические нарушения

Часто: сонливость;

Нечасто: спутанность сознания, галлюцинации;

Частота неизвестна: психотические реакции.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головокружение, нарушение равновесия;

Нечасто: нарушение походки;

Очень редко: судороги.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: повышение артериального давления;

Нечасто: венозный тромбоз/тромбоэмболия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: одышка.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: запор;

Нечасто: тошнота, рвота;

Частота неизвестна: панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение биохимических показателей функции печени;

Частота неизвестна: гепатит.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: головная боль;

Нечасто: утомляемость.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. Амангельды Иманова, д. 13 (БЦ «Нурсаулет 2»).

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.ndda.kz>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, проспект Комитаса, д. 49/5.

Телефон: (+374 10) 23-16-82, (+374 10) 23-08-96, (+374 60) 83-00-73

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств:
(+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://pharm.am>

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, Товарищеский переулок, д. 2а.

Телефон: (+375 17) 354-53-53

Телефон отдела фармаконадзора: (+375 17) 242-00-29

Электронная почта: rceth@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
Здравоохранения Кыргызской Республики

720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25.

Телефон: +996 (0312) 21-92-78

Телефон горячей линии: 0800-800-26-26

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://pharm.kg>

4.9. 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.

Известными симптомами передозировки мемантина являются усиление выраженности нежелательных реакций, таких как утомляемость, слабость, диарея, спутанность сознания, сонливость, головокружение, возбуждение, галлюцинации, нарушение походки, тошнота.

Лечение

В случае передозировки лечение должно быть симптоматическим. Специального антидота при интоксикации или передозировке не существует. При необходимости проводят стандартные лечебные мероприятия, направленные на выведение из организма мелатонина и мемантина, такие как промывание желудка, прием активированного угля. Для предотвращения потенциальной рециркуляции мемантина в кишечнике и печени – подкисление мочи, форсированный диурез. Клиренс мелатонина предполагается в пределах 12 часов после приема внутрь.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Психоаналептики; психостимуляторы, средства, применяемые при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью, и ноотропные средства; другие психостимуляторы и ноотропные средства.

Код АТХ: N06BX.

Механизм действия

Мелатонин является синтетическим аналогом гормона шишковидной железы (эпифиза). Физиологическое действие мелатонина реализуется с участием системы MT₁, MT₂ и MT₃ рецепторов, а также в результате мембраностабилизирующего эффекта. Мелатонин проявляет выраженные антиоксидантные свойства, противовоспалительную и анти-апоптотическую активность, регулирует систему трофических факторов в нейроваскулярных структурах зоны ишемии.

Мемантин является потенциалозависимым, умеренно аффинным, неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов. Нарушение глутаматергической нейротрансмиссии, в особенности функции NMDA-рецепторов (эксайтотоксичность), способствует как проявлению симптомов когнитивного дефицита, так и прогрессированию нейродегенеративных процессов в структурах центральной нервной системы.

Синергетический эффект совместного введения мелатонина и мемантина реализуется через снижение мемантином гиперактивности глутаматергической системы и защиты нервных клеток от токсического действия избытка глутамата, и защиту нейрональных сетей, за счет

снижения выраженности оксидативного стресса, как следствие антиоксидантного действия мелатонина.

Фармакодинамические эффекты

Мелатонин нормализует циркадные ритмы, регулирует цикл сон-бодрствование, суточные изменения локомоторной активности. Способствует нормализации ночного сна (ускоряет засыпание, улучшает качество сна, снижает число ночных пробуждений, улучшает самочувствие после утреннего пробуждения, не вызывает ощущения вялости, разбитости и усталости при пробуждении, сновидения становятся более яркими и эмоционально насыщенными), способствует коррекции поведенческих нарушений, снижает стрессовые реакции, проявляет анксиолитический эффект, стабилизирует настроение и двигательную активность, оказывает противовоспалительное и нейропротекторное действие. Не вызывает привыкания и зависимости.

Мемантин улучшает процессы памяти и других высших корковых функций, повышает повседневную активность.

В результате совместного приема мемантина и мелатонина возникает уникальный терапевтический эффект, который проявляет себя в улучшении способности усваивать новый материал и оперировать имеющимися знаниями и навыками, повышении уверенности в надежности памяти. Как следствие, снижается психоэмоциональное напряжение, связанное со стрессогенными ситуациями внезапного выпадения нужных сведений и умений.

Синергетический эффект совместного введения мелатонина и мемантина в отношении нейропротекции, уменьшения нейронального воспаления, улучшения когнитивных процессов и двигательной активности, а также снижения тревоги подтвержден в серии экспериментов с применением поведенческих тестов и нейроанатомических исследований.

In vitro - в модели эксайтотоксичности в первичной культуре нейронов головного мозга и в модели нейродегенерации, вызванной введением бета-амилоида в желудочки мозга. *In vivo* - в модели нейровоспаления у трансгенных мышей 5xFAD, модели скополамин-индуцированной амнезии и модели острой ишемии головного мозга.

Клиническая эффективность и безопасность

В клиническом исследовании при оценке изменения суммарного балла по шкале оценки болезни Альцгеймера - Когнитивная субшкала (Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-cog)) и Питтсбургскому опроснику качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)) между исходным уровнем и на момент завершения исследования, применение комбинации мелатонина и мемантина статистически значимо ($p < 0,05$) приводило к улучшению когнитивных функций и качества сна по сравнению с плацебо и активным контролем (мемантин):

Группа терапии (количество пациентов, n)	Изменение суммарного балла по шкале ADAS-Cog, баллы	Изменение суммарного балла по шкале PSQI, баллы
Миладеан (n=98)	6,13	3,23
Акатинол Мемантин (n=98)	4,69	2,17
Плацебо (n=97)	2,39	1,80

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Средняя максимальная концентрация для мелатонина при приеме одной таблетки препарата Миладеан (C_{max}) составляет ($M \pm SD$) - $6,789 \pm 3,895$ нг/мл, время ее достижения (T_{max}) (Me [Q25;Q75]) - 0,456 часа. Средняя площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC_{0-24}) для мелатонина составляет ($M \pm SD$) - $9,697 \pm 7,5$ ч*нг/мл. При приеме одной таблетки препарата Миладеан мемантин всасывается в кровь за T_{max} (Me [Q25;Q75]) - 7,875 часа. C_{max} для мемантина составляет ($M \pm SD$) - $7,185 \pm 1,462$ нг/мл. AUC_{0-168} для мемантина составляет ($M \pm SD$) - $546,577 \pm 118,997$ ч*нг/мл;

Распределение

Мемантин и мелатонин легко проходят гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический барьер.

Среднее время удержания (MRT) для мелатонина составляет ($M \pm SD$) – $1,219 \pm 0,265$ ч.

MRT для мемантина составляет ($M \pm SD$) – $57,356 \pm 4,935$ ч. Около 45 % мемантина связывается с белками плазмы.

Биотрансформация

Мелатонин метаболизируется преимущественно в печени, где происходит его гидроксилирование и конъюгация с сульфатом и глюкуронидом с образованием 6-сульфатоксимелатонина; уровень пресистемного метаболизма может достигать 85 %.

Около 80 % мемантина, принятого внутрь, циркулирует в неизменном виде. Главные метаболиты у человека - это М-3,5-диметилглудантан, смесь изомеров 4- и 6-гидроксимемантина и 1-нитрозо-3,5-диметиладамантана. Ни один из этих метаболитов не обладает NMDA-антагонистической активностью. Метаболизм, катализированный системой цитохрома P450, в условиях *in vitro* не обнаруживался.

Элиминация

Период полувыведения для мелатонина ($T_{1/2}$) составляет ($M \pm SD$) – $0,758 \pm 0,182$ ч.

$T_{1/2}$ для мемантина составляет ($M \pm SD$) – $55,543 \pm 11,753$ ч. Часть общего почечного клиренса мемантина достигается за счет канальцевой секреции. Также в почках происходит канальцевая реабсорбция мемантина, вероятно, опосредованная белками, участвующими в транспорте катионов. Скорость почечного клиренса мемантина может снижаться при защелачивании мочи до pH 7–9. защелачивание мочи может быть результатом резких изменений в диете, например, таких как переход на вегетарианство или обильный прием щелочных желудочных буферов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Кросповидон

Поливинилацетат

Повидон (К-30)

Кремния диоксид коллоидный

Сукралоза

Ароматизатор мятный

Натрия стеарилфумарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку или в контурную ячейковую упаковку с перфорацией из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1 или 3 контурные упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом
Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество «Валента Фармацевтика» (АО «Валента Фарм»)

141108, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.

Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс: +7 (495) 933-48-63.

Электронная почта: info@valentapharm.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Акционерное общество «Валента Фармацевтика» (АО «Валента Фарм»)

141108, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.

Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс +7 (495) 933-48-63.

Электронная почта: info@valentapharm.com

Республика Казахстан

Представительство Акционерного общества «Валента Фармацевтика» в Республике Казахстан

050009, г. Алматы, Алмалинский район, проспект Абая, д. 151, офис № 1106.

Телефон: +7 (727) 334-15-51

Моб. телефон: +7 (701) 946-73-00, +7 (771) 779-79-37

Электронная почта: asia@valentapharm.com

Республика Армения

ООО «Бета Фарм»

0014, г. Ереван, проспект Азатутян, д. 27.

Телефон: (+374 99) 19-04-00

Электронная почта: karen.mkrtchyan@betapharm.am

Республика Беларусь

ООО «ИЛПО»

220013, г. Минск, ул. 2-ая Шестая линия, д. 9.

Телефон: (+375 17) 270-55-84, факс (+375 17) 270-55-95

Электронная почта: ilpo@nsys.by

Кыргызская Республика

ООО «Медсервис.КГ» («Медсервис.КейДжи»)

720051, г. Бишкек, ул. Курманжан Датка, д. 133.

Телефон: +996 (312) 36-90-39

Электронная почта: z.abdullaeva@pharmtrade.kg

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002110)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 05.04.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Миладеан доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>