

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

Левросо® Лонг, 25 мг + 3 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

Левросо® Лонг, 50 мг + 3 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: дифенгидрамина гидрохлорид + мелатонин

Левросо Лонг, 25 мг + 3 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

Каждая капсула с модифицированным высвобождением содержит: дифенгидрамина гидрохлорид – 25,00 мг; мелатонин – 3,00 мг

Левросо Лонг, 50 мг + 3 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

Каждая капсула с модифицированным высвобождением содержит: дифенгидрамина гидрохлорид – 50,00 мг; мелатонин – 3,00 мг

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы с модифицированным высвобождением

Левросо Лонг, 25 мг + 3 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

Твердые желатиновые капсулы № 2 с прозрачными корпусом и крышечкой. Содержимое капсулы – микрогранулированный порошок белого или почти белого цвета с наличием бесцветных кристаллов и таблетка, покрытая пленочной оболочкой, от светло-коричневого до темно-коричневого цвета.

Левросо Лонг, 50 мг + 3 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

Твердые желатиновые капсулы № 0 с прозрачными корпусом и крышечкой. Содержимое капсулы – микрогранулированный порошок белого или почти белого цвета с наличием бесцветных кристаллов и таблетка, покрытая пленочной оболочкой, от светло-коричневого до темно-коричневого цвета.

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

Показан к применению у взрослых пациентов старше 18 лет для лечения бессонницы.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Взрослым по 1 капсуле препарата Левросо Лонг 25 мг + 3 мг 30–40 минут до сна один раз в сутки. Дозировку препарата Левросо Лонг устанавливает врач, имеющий достаточный

опыт лечения нарушений сна. Врачом может быть назначено применение препарата Левросо Лонг, капсулы 50 мг + 3 мг, по 1 капсуле за 30–40 минут до сна один раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 50 мг дифенгидрамина и 3 мг мелатонина.

Длительность терапии

Курс лечения препаратом не должен превышать 10 дней.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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 Левросо Лонг за 60–90 минут до сна.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата Левросо Лонг у пациентов с нарушением функции печени не изучалось.

Применение препарата Левросо Лонг у пациентов с нарушением функции печени противопоказано.

Дети

Безопасность и эффективность препарата у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Препарат Левросо Лонг противопоказан детям до 18 лет.

Способ применения

Для приема внутрь.

Капсулы 25 мг + 3 мг или капсулы 50 мг +3 мг следует принимать один раз в сутки за 30-40 минут до сна, капсулы проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой.

4.3. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к дифенгидрамину и/или мелатонину или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Выраженное нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) (см. разделы 4.2 и 4.4);
- Нарушение функции печени (см. разделы 4.2 и 4.4);
- Эпилепсия;

- Аутоиммунные заболевания (отсутствуют клинические данные) (см. раздел 4.4);
- Закротоугольная глаукома;
- Гиперплазия предстательной железы;
- Стенозирующая язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- Стеноз шейки мочевого пузыря;
- Бронхиальная астма.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью:

у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина более 30 мл/мин), у пациентов пожилого возраста (возрастом происходит снижение метаболизма мелатонина, что необходимо учитывать при выборе режима дозирования)

Планирование беременности

Необходимо информировать женщин, желающих забеременеть, о наличии у препарата Левросо Лонг за счет входящего в его состав мелатонина слабого контрацептивного действия.

Аутоиммунные заболевания

Отсутствуют клинические данные о применении мелатонина у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, в связи с чем не следует применять препарат у данной категории пациентов.

При приеме препарата Левросо Лонг следует избегать яркого освещения, ультрафиолетового излучения и употребления этанола.

Противорвотное действие

Противорвотное действие дифенгидрамина может затруднять диагностику аппендицита и распознавание симптомов передозировки другими лекарственными средствами.

Лактоза

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследований по лекарственным взаимодействиям препарата Левросо Лонг не проводилось. Однако описаны известные лекарственные взаимодействия компонентов препарата Левросо Лонг: дифенгидрамина гидрохлорида и мелатонина.

Дифенгидрамина гидрохлорид

Усиливает действие этанола и лекарственных средств, угнетающих центральную нервную систему.

Ингибиторы моноаминоксидазы усиливают антихолинергическую активность дифенгидрамина.

Антагонистическое взаимодействие отмечается при совместном назначении с психостимуляторами.

Снижает эффективность апоморфина как рвотного лекарственного средства при лечении отравления.

Усиливает антихолинергические эффекты лекарственных средств с м-холиноблокирующей активностью.

Мелатонин

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, обусловленное влиянием мелатонина на изоферменты группы CYP1A, незначительное.

Метаболизм мелатонина, главным образом, опосредован изоферментами CYP1A. Следовательно, возможно взаимодействие мелатонина с другими лекарственными препаратами, опосредованное влиянием 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 вследствие 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 воздействия этих лекарственных препаратов на фармакокинетику и фармакодинамику 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 клинических исследований мелатонина наблюдались четкие признаки транзитного 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

- Дифенгидрамин

Исследования на животных не выявили тератогенного эффекта дифенгидрамина. Потенциальный риск дифенгидрамина для человека неизвестен. Не следует применять дифенгидрамин во время беременности.

- Мелатонин

Клинические данные о приеме мелатонина во время беременности ограничены. Не следует применять мелатонин во время беременности.

Данные о применении лекарственного препарата Левросо Лонг у беременных отсутствуют, сведения о применении компонентов препарата ограничены. Применение препарата Левросо Лонг в период беременности противопоказано.

Грудное вскармливание

- Дифенгидрамин

Дифенгидрамин проникает в грудное молоко и может вызывать седативный эффект или парадоксальную чрезмерную возбудимость (см. раздел 5.2).

- Мелатонин

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

При необходимости назначения препарата Левросо Лонг в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

- Дифенгидрамин

Данные о влиянии дифенгидрамина на фертильность отсутствуют.

- Мелатонин

Необходимо информировать женщин, желающих забеременеть, о наличии у мелатонина слабого контрацептивного действия.

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

Исследований по влиянию препарата Левросо Лонг на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Однако, в связи со снотворным действием препарата, во время лечения необходимо отказаться от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

При применении препарата Левросо Лонг

В клиническом исследовании у 312 пациентов с бессонницей 156 пациентов принимали препарат Левросо Лонг. Нежелательные реакции при приеме препарата Левросо Лонг

возникали у 29 пациентов (18,6 %). Всего выявлено 100 нежелательных реакций при приеме препарата Левросо Лонг, наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями были гиперсомния (40 %) и сонливость (34 %).

Психические нарушения: вялость (1 %), тревожность (3 %).

Нарушения со стороны нервной системы: гиперсомния (40 %), сонливость (34 %), головная боль (2 %).

Нарушения со стороны сердца: ощущение сердцебиения (3 %).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка (10 %).

Желудочно-кишечные нарушения: гипестезия полости рта (6 %), тошнота и рвота (1 %).

В клинических исследованиях с применением препарата Левросо Лонг каких-либо дополнительных нежелательных реакций по сравнению с нежелательными реакциями, отмечавшимися при использовании отдельных компонентов, не наблюдалось.

При применении дифенгидрамина

Побочные действия дифенгидрамина систематизированы относительно каждой из систем органов. Частота встречаемости нежелательных реакций для дифенгидрамина не установлена.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: гемолитическая анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы: крапивница, кожная сыпь, зуд, анафилактический шок, реакция фоточувствительности.

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, седативный эффект, сонливость, головокружение, нарушение координации, слабость, спутанность сознания, беспокойство, возбуждение, нервозность, тремор, раздражительность, бессонница, эйфория, парестезии, невррит, судороги.

Нарушения со стороны органа зрения: нарушение зрительного восприятия, диплопия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: шум в ушах, острый лабиринтит, вертиго.

Нарушения со стороны сердца: ощущение сердцебиения, тахикардия, экстрасистолия.

Нарушения со стороны сосудов: снижение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: сухость слизистой оболочки полости носа и горла, повышение вязкости мокроты, чувство сдавления в груди, чихание, заложенность носа.

Желудочно-кишечные нарушения: сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, боль в эпигастральной области, анорексия, диарея, запор.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: учащенное или затрудненное мочеиспускание, задержка мочи.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: ранние менструации.

Общие нарушения и реакции в месте введения: повышенное потоотделение, озноб.

При применении мелатонина

Побочные действия мелатонина 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).

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 со стороны 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 кишечника, 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, гипергидроз, 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, отклонения от нормы содержания электролитов в крови, отклонение от нормы результатов лабораторных анализов.

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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

тел.: +7 (499) 578-02-20; +7 (499) 578-06-70

info@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

- Дифенгидрамин

При передозировке дифенгидрамином наблюдалось расширение зрачков, сухость во рту, расстройство функций желудочно-кишечного тракта, угнетение центральной нервной системы, сонливость, развитие возбуждения или депрессии.

- Мелатонин

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

При передозировке возможно развитие сонливости.

Лечение

- Дифенгидрамин

Специального антидота не существует. Необходима индукция рвоты, промывание желудка, прием активированного угля, симптоматическая терапия. Дальнейшие меры включают контроль артериального давления, препараты, повышающие артериальное давление, кислород, введение плазмозамещающих жидкостей внутривенно. Нельзя использовать эпинефрин и аналептики при передозировке дифенгидрамином.

- Мелатонин

Промывание желудка, прием активированного угля, симптоматическая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психолептики; снотворные и седативные средства; снотворные и седативные средства, комбинации без барбитуратов.

Код АТХ: N05CX

Механизм действия

Дифенгидрамин

Блокатор H_1 -гистаминовых рецепторов первого поколения, устраняет эффекты гистамина, опосредуемые через этот тип рецепторов. Действие на центральную нервную систему обусловлено блокадой H_3 -гистаминовых рецепторов мозга и угнетением центральных холинергических структур. Обладает выраженной антигистаминной активностью, уменьшает или предупреждает вызываемые гистамином спазмы гладкой мускулатуры, повышение проницаемости капилляров, отек тканей, зуд и гиперемия. Оказывает седативный и снотворный эффекты, которые более выражены при повторных приемах дифенгидрамина.

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, 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. Влияние мелатонина на рецепторы MT1, MT2 и MT3 усиливает снотворное действие, поскольку эти рецепторы вовлечены в регуляцию циркадных ритмов. Улучшает качество сна, ускоряет засыпание, снижает число ночных пробуждений, улучшает самочувствие после утреннего пробуждения, не вызывает ощущения вялости, разбитости и усталости при пробуждении.

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.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность препарата Левросо Лонг оценивалась по изменению индекса выраженности бессонницы в клиническом исследовании III фазы с участием 312 пациентов с бессонницей в сравнении с применением монопрепаратов дифенгидрамина и мелатонина. Было показано что уже на 7 день терапии применение всех исследуемых препаратов приводило к статистически значимому уменьшению общего суммарного балла индекса выраженности бессонницы (см. Таблицу 1).

Таблица 1. Результаты исследования CIR-III-11-2020.

Индекс выраженности бессонницы (ISI), разность	День 7 – День 1				День 10 – День 1			
	T1	T2	R1	R2	T1	T2	R1	R2
n	78	77	78	78	78	77	78	78
Среднее	-9,01	-8,99	-6,49	-7,22	-12,40	-12,36	-8,94	-9,00
Стандартное отклонение	4,77	5,16	4,16	4,90	5,57	5,29	4,81	5,26
p внутри группы (критерий Вилкоксона)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: T1 - Левросо Лонг, 25 мг + 3 мг; T2 - Левросо Лонг, 50 мг + 3 мг; R1 - дифенгидрамин, 50 мг; R2 - мелатонин, 3 мг; n – количество пациентов в группах лечения; p – уровень статистической значимости различий.

После 10 дней терапии было продемонстрировано статистически значимое превосходство комбинированного препарата Левросо Лонг над применением монопрепаратов дифенгидрамина и мелатонина (см. Таблицу 2). По параметрам безопасности исследуемые препараты не отличались от препаратов сравнения.

Таблица 2. Различия препарата Левросо Лонг над применением монопрепаратов дифенгидрамина и мелатонина.

	День 10			
	T1- R1	T2-R1	T1-R1	T2-R2
Индекс выраженности бессонницы (ISI), разность между днем 1 и 10	3,46	3,42	3,40	3,36
p между группами (критерий Манна-Уитни)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: T1 - Левросо Лонг, 25 мг + 3 мг; T2 - Левросо Лонг, 50 мг + 3 мг; R1 - дифенгидрамин, 50 мг; R2 - мелатонин, 3 мг; n – количество пациентов в группах лечения; p – уровень статистической значимости различий.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Дифенгидрамин

Дифенгидрамин быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Прием пищи не оказывает статистически значимого влияния на биодоступность дифенгидрамина. Биодоступность составляет 50%. При приеме препарата Левросо Лонг (50 мг+3 мг)

однократно натошак максимальная концентрация ($C_{\max}$) дифенгидрамина составила 68,01 нг/мл. Время, необходимое для достижения максимальной концентрации ($T_{\max}$), составляет 2- 3 ч.

Мелатонин

Мелатонин, при приеме лекарственных форм немедленного высвобождения, быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, биодоступность мелатонина при приеме внутрь колеблется в диапазоне от 9% до 33% (приблизительно составляет 15%). С учетом пролонгированного высвобождения мелатонина при приеме препарата Левросо Лонг (50мг+3 мг) для фармакокинетического профиля мелатонина в сравнении с лекарственной формой немедленного высвобождения при однократном приеме натошак, выявлено плавное нарастание и постепенное достижение максимальной концентрации (среднее $T_{\max} = 1,76$ ч в сравнении с $T_{\max} = 0,38$ ч; среднее $C_{\max} = 992,1$ пг/мл в сравнении с $C_{\max} = 9012,7$ пг/мл), показано достаточно длительное время, в течение которого препарат циркулирует в концентрации более половины от $C_{\max}$ (среднее MDT = 3,03 ч в сравнении с MDT = 0,56 ч), при этом экспозиция препарата достаточно высока (среднее $AUC_{0-t} = 5564,8$ пг*ч/мл в сравнении с $AUC_{0-t} = 8435,2$ пг*ч/мл). Прием пищи снижал средние значения $C_{\max}$ мелатонина до 698,1 пг/мл и увеличивал $T_{\max}$ до 2,5 ч.

Распределение

Дифенгидрамин

В наибольшей концентрации определяется в легких, селезенке, почках, печени, головном мозге и мышцах. Связь с белками плазмы 98 – 99%. Проникает через гематоэнцефалический барьер.

Мелатонин

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. Мелатонин проходит через гематоэнцефалический барьер, определяется в плаценте. Концентрация в спинномозговой жидкости в 2,5 раза ниже, чем в плазме крови.

Биотрансформация

Дифенгидрамин

Дифенгидрамин подвергается выраженному пресистемному метаболизму, двум последовательным процессам N-деметилирования, а получившийся амин в последующем окисляется до карбоновой кислоты. Метаболизируется главным образом в печени, частично – в легких и почках.

Мелатонин

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, не активен.

Элиминация

Дифенгидрамин

Выводится из тканей через 6 часов, лишь небольшое количество неизмененного вещества экскретируется с мочой. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 9 - 11 часов. В течение суток полностью выводится почками в виде метаболитов, конъюгированных с глюкуроновой кислотой. Существенные количества выводятся с грудным молоком и могут вызвать седативный эффект у детей грудного возраста (может наблюдаться парадоксальная реакция, характеризующаяся чрезмерной возбудимостью).

Мелатонин

Выведение мелатонина осуществляется почками, около 90 % в виде сульфатного и глюкуронового конъюгатов 6-сульфатоксимелатонина, а около 2 % – 10 % выводится в неизмененном виде. При приеме лекарственных форм немедленного высвобождения $t_{1/2}$ составляет до 3,5 ч. При приеме препарата Левросо Лонг 50 мг + 3 мг - $T_{1/2}$ значительно длиннее (средний $T_{1/2}$ = 6,26 ч), что обусловлено пролонгированным высвобождением мелатонина. На фармакокинетические параметры мелатонина могут влиять возраст, прием кофеина, табакокурение, прием пероральных контрацептивов (см. раздел 4.5).

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

При длительном применении мелатонина кумуляции не отмечено.

Печеночная недостаточность

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.

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов скорость всасывания мелатонина может быть снижена на 50 %. Метаболизм мелатонина 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.

Пол

У женщин наблюдается 3-4 кратное, по сравнению с мужчинами увеличение $C_{\max}$ мелатонина, тем не менее, фармакодинамических различий не наблюдалось.

5.3. Данные доклинической безопасности

На основании доклинических исследований по фармакологической безопасности, хронической токсичности, генотоксичности, мутагенности, канцерогенного потенциала установлено, что компоненты комбинации в терапевтических дозах, применяемых у человека, не оказывает токсического действия. В доклинических исследованиях не обнаружено тератогенного действия на мышей, крыс или кроликов. Компоненты комбинации не оказывают влияния на фертильность крыс, а также не наблюдалось воздействие на пренатальное, перинатальное и постнатальное развитие потомства.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Левросо Лонг, 25 мг + 3 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

Содержимое капсулы:

целлюлоза микрокристаллическая,

лактозы моногидрат,

повидон К-30,

крахмал прежелатинизированный,

коллидон SR (поливинилацетат 80 %, повидон 19 %, натрия лаурилсульфат 0,8 %, кремния диоксид 0,2 %),

кремния диоксид коллоидный,

магния стеарат.

Пленочная оболочка:

Опадрай желтый II 32K220001 (лактозы моногидрат 40,000 %, гипромеллоза 28,000 %, титана диоксид 18,210 %, триацетин 8,000 %, оксид железа желтый 4,798 %, тальк 1,000 %)

Левросо Лонг, 50 мг + 3 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

Содержимое капсулы:

целлюлоза микрокристаллическая,

лактозы моногидрат,

повидон К-30,

крахмал прежелатинизированный,

коллидон SR (поливинилацетат 80 %, повидон 19 %, натрия лаурилсульфат 0,8 %, кремния диоксид 0,2 %),

кремния диоксид коллоидный,

магния стеарат.

Пленочная оболочка:

Опадрай желтый II 32K220001 (лактозы моногидрат 40,000 %, гипромеллоза 28,000 %, титана диоксид 18,210 %, триацетин 8,000 %, оксид железа желтый 4,798 %, тальк 1,000 %)

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной и вторичной упаковки

Левросо Лонг, 25 мг + 3 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

По 7 или 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 1 или 2 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению (листок-вкладыш) помещают в картонную пачку.

Левросо Лонг, 50 мг + 3 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

По 7 или 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 1, 2 или 4 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению (листок-вкладыш) помещают в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «НоваМедика», 125124, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Беговой, ул 3-я Ямского Поля, д. 18

Тел: +7 (495) 230-02-90

Email: novamedica@novamedica.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «НоваМедика», 125124, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Беговой,
ул 3-я Ямского Поля, д. 18

Тел: +7 (495) 230-02-90

Email: novamedica@novamedica.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Левросо Лонг доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства – члена Евразийского союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>