

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

Мелатонин Реневал, 3 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мелатонин.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 3 мг мелатонина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской. Допускается шероховатость поверхности. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Линия разлома (риска) предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.

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

Лекарственный препарат Мелатонин Реневал показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет и старше.

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

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

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

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

Пациенты с нарушением функции почек

Влияние различной степени нарушений функции почек на фармакокинетику мелатонина не изучено, поэтому препарат Мелатонин Реневал необходимо принимать с осторожностью у пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности. Применение препарата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин) противопоказано (см. раздел 4.3.).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Мелатонин Реневал у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Препарат Мелатонин Реневал противопоказан к применению у детей младше 18 лет (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Внутрь.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к мелатонину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- тяжелые нарушения функции почек (КК < 30 мл/мин);
- аутоиммунные заболевания (отсутствуют клинические данные);
- печеночная недостаточность;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Почечная недостаточность (КК > 30 мл/мин), пожилой возраст.

Особые указания

В период применения препарата Мелатонин Реневал 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 4.3.).

При применении препарата Мелатонин Реневал не следует употреблять алкоголь (см. раздел 4.5.).

С возрастом происходит снижение метаболизма мелатонина, что необходимо учитывать при выборе режима дозирования у пожилых пациентов (см. раздел 4.2.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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.

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

Флувоксамин

Следует соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих флувоксамин, который повышает концентрацию мелатонина (увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в 17 раз и максимальной концентрации (C_{max}) в 12 раз) в плазме крови за счет ингибирования его биотрансформации изоферментами цитохрома P450: CYP1A2 и CYP2C19. Следует избегать такой комбинации.

5- и 8-метоксипсорален

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

Циметидин

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

Табакокурение

Табакокурение способно снизить концентрацию мелатонина за счет ингибирования изофермента CYP1A2.

Эстрогены

Следует соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих эстрогены

(например, контрацептивы или заместительную гормональную терапию), которые увеличивают концентрацию мелатонина в плазме крови путем ингибирования его биотрансформации изоферментами CYP1A1 и CYP1A2.

Изоферменты 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.

Другие фармакокинетические взаимодействия

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 проводились.

Фармакодинамическое взаимодействие

Алкоголь

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

Снотворные средства

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.

Препараты, влияющие на центральную нервную систему

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении мелатонина у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Применение препарата Мелатонин Реневал противопоказано во время беременности и у женщин, планирующих беременность (см. раздел 4.3.).

Лактация

В связи с тем, что эндогенный мелатонин определяется в грудном молоке, вероятно, экзогенный мелатонин также может проникать в грудное молоко. В период лечения препаратом Мелатонин Реневал грудное вскармливание следует прекратить (см. раздел 4.3.).

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

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции систематизированы относительно каждой из систем органов в зависимости от частоты встречаемости с использованием классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $<1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Табличное резюме нежелательных реакций при применении мелатонина

Системно-органный класс	Частота и встречаемость	Нежелательная реакция
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
Системно-органный класс	Частота и встречаемость	Нежелательная реакция
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

Системно-органный класс	Частота и встречаемость	Нежелательная реакция
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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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.

Адрес: 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.

Адрес: Z00T6E5, г. Астана, ул. А. Иманова, 13.

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

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

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна».

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5.

Телефон: (+ 374 10) 23-16-82, 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

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

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении».

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а.

Телефон: + 375 (17) 231-85-14

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

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

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики.

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25.

Телефон: + 996 (312) 21-92-78

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

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

Лечение

Промывание желудка и прием активированного угля, симптоматическая терапия. Клиренс действующего вещества предполагается в пределах 12 часов после приема внутрь.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психолептики; снотворные и седативные средства; агонисты мелатониновых рецепторов.

Код АТХ: N05CH01

Механизм действия

Мелатонин является синтетическим аналогом гормона шишковидного тела (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. 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Мелатонин после приема внутрь быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. У пожилых пациентов скорость всасывания может быть снижена на 50 %. При приеме внутрь в дозе 3 мг $C_{\max}$ в плазме крови и слюне достигается, соответственно, через

20 и 60 минут. Время достижения максимальной концентрации ($T_{C_{max}}$) 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 задерживает абсорбцию мелатонина.

Биодоступность

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 липопротеинами высокой плотности. Объем распределения – около 35 литров. Быстро распределяется в слюне и проходит через гематоэнцефалический барьер, определяется в плаценте. Концентрация в спинномозговой жидкости в 2,5 раза ниже, чем в плазме.

Биотрансформация

Мелатонин биотрансформируется преимущественно в печени. После приема внутрь мелатонин подвергается существенной биотрансформации при первичном прохождении через печень, где происходит его гидроксилирование и конъюгация с сульфатом и глюкуронидом с образованием 6-сульфатоксимелатонина; уровень пресистемной биотрансформации может достигать 85 %. Экспериментальные исследования позволяют предположить, что в процессе биотрансформации мелатонина принимают участие изоферменты CYP1A1, CYP1A2 и, возможно, CYP2C19 системы цитохрома P450. Основным метаболит мелатонина – 6-сульфатоксимелатонин, неактивен.

Элиминация

Мелатонин выводится из организма почками. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) мелатонина составляет 45 минут. 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.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика мелатонина в диапазоне 2–8 мг линейна.

Лица пожилого возраста

Метаболизм мелатонина, как известно, замедляется с возрастом. При разных дозах мелатонина более высокие значения показателей площади под AUC и C_{max} получены у

пожилых пациентов, что отражает сниженный метаболизм мелатонина у этой группы пациентов.

Почечная недостаточность

При длительном лечении кумуляции мелатонина не отмечено. Эти данные согласуются с коротким $T_{1/2}$ мелатонина у людей.

Печеночная недостаточность

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- кальция гидрофосфат безводный (E341);
- целлюлоза микрокристаллическая;
- магния стеарат;
- кроскармеллоза натрия (E468).

Оболочка

- поливиниловый спирт (E1203);
- макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) (E1521);
- титана диоксид (E171);

или

[готовое пленочное покрытие идентичного состава, состоящее из:

- поливиниловый спирт (E1203);
- макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) (E1521);
- титана диоксид (E171)].

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В контурной ячейковой упаковке в пачке при температуре ниже 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 14, 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

2, 3, 6, 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, или 1, 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 14 таблеток, или 2, 4, 6 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество «Производственная фармацевтическая компания Обновление»

Юридический адрес: 633621, Новосибирская обл., Сузунский район, рп. Сузун, ул. Комиссара Зяткова, д. 18.

Тел./факс: 8 (800) 200-09-95.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации

Российская Федерация

Акционерное общество «Производственная фармацевтическая компания Обновление»

630096, г. Новосибирск, ул. Станционная, д. 80.

Тел./факс: 8 (800) 200-09-95.

e-mail: pretenzii@pfk-obnovlenie.ru

В Республике Казахстан, Республике Армения, Республике Беларусь, Кыргызской Республике

Республика Казахстан

ТОО «Фармагейт-Казахстан»

Республика Казахстан, город Алматы, Алмалинский район, Проспект Абая, дом 153, кв. 38, почтовый индекс 050000

Тел.: +7 777 788 3809

e-mail: saldibekova@pharmagate.co.uk

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Мелатонин Реневал доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>