ЛП-№(007909)-(РГ-RU) от 02.12.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2024 № 26261
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Меларена, 0,3 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мелатонин.
Каждая таблетка содержит 0,3 мг мелатонина.
Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой от белого до почти белого цвета. Ядро от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Меларена показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.
Профилактика и курсовое лечение:
Десинхроноз (нарушение нормального циркадного ритма) вследствие быстрого перемещения между часовыми поясами Земли; при нарушении светового режима, в том числе, у людей, занятых сменным или вахтовым трудом.
Метеочувствительность.
Утомляемость, нарушения сна (в т. ч. у пациентов пожилого возраста).
Депрессивный синдром.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования
По 1 таблетке один раз в сутки за 30-40 минут до сна. Длительность курса лечения определяется индивидуально (от 6 до 8 недель). Возможны повторные курсы.

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 приём препарата за 60-90 минут до сна.
Пациенты с нарушением функции почек
Влияние различной степени почечной недостаточности на фармакокинетику мелатонина не изучено, поэтому препарат Меларена необходимо принимать с осторожностью у пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности. Применение препарата у пациентов с тяжёлой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин) противопоказано (см. раздел 4.3.).

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

Способ применения
Внутрь.

4.3. Противопоказания

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2024 № 26261
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- Гиперчувствительность к мелатонину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- тяжёлые нарушения функции почек (КК < 30 мл/мин);
- аутоиммунные заболевания (отсутствуют клинические данные);
- печёночная 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 Меларена рекомендуется избегать пребывания на ярком свету.

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 Меларена 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, опосредован изоферментами CYP1A. Следовательно, возможно взаимодействие мелатонина с другими лекарственными средствами вследствие их влияния 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 счёт 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 счёт ингибирования его метаболизма.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2024 № 26261
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Табакокурение
Табакокурение способно снизить концентрацию мелатонина за счёт индукции изофермента CYP1A2.
Эстрогены
Следует соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих эстрогены (например, контрацептивы или заместительную гормональную терапию), которые увеличивают концентрацию мелатонина путём ингибирования его биотрансформации изоферментами CYP1A1 и CYP1A2.
Изоферменты CYPA2
Ингибиторы изофермента CYPA2, 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 приёма 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 чёткие признаки транзиторного фармакодинамического взаимодействия между мелатонином и золпидемом через 1 час после их приёма. 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
Данные о применении мелатонина у беременных женщин отсутствуют или ограничены.
Применение препарата Меларена 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 Меларена 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2024 № 26261
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥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, сниженное настроение, 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, буллёзный стоматит, язвенный глоссит, рвота, усиление перистальтики, вздутие живота, гиперсекреция слюны, неприятный запах изо рта, дискомфорт в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2024 № 26261
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Системно-органный класс	Частота и встречаемость	Нежелательная реакция
		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 отёк (отёк Квинке), отёк слизистой оболочки полости рта, отёк 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 «печёночных» трансаминаз, отклонение от нормы содержания электролитов в крови, отклонение от нормы результатов лабораторных тестов

Сообщения 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
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт: https://roszdravnadzor.gov.ru/

Республика Армения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2024 № 26261
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ
Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5
Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05
Электронная почта: vigilance@pharm.am
Сайт: http://pharm.am/

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 потеря сознания.

При передозировке возможно развитие сонливости.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: N05CH01.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Синтетический аналог гормона шишковидного тела (эпифиза) мелатонина; 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. Делает сновидения более яркими и эмоционально насыщенными.

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.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция.

Мелатонин после приёма внутрь быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. У пожилых людей скорость всасывания может быть снижена на 50 %. Кинетика мелатонина в диапазоне 2-8 мг линейна. При приёме внутрь в дозе 3 мг C_{max} в плазме крови и слюне достигается соответственно через 20 минут и 60 минут. Время достижения максимальной концентрации Tmax в сыворотке крови 60 минут (нормальный диапазон 20-90 минут). После приёма 3-6 мг мелатонина максимальная концентрация C_{max} в сыворотке крови, как

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2024 № 26261
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

правило, в 10 раз больше эндогенного мелатонина в сыворотке крови ночью. Сопутствующий приём пищи задерживает абсорбцию мелатонина.

Биодоступность

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

Распределение.

В исследованиях *in vitro* связь мелатонина с белками плазмы составляет 60 %. В основном мелатонин связывается с альбумином, α1-кислым гликопротеином и липопротеинами высокой плотности. Объём распределения V_d около 35 литров. Быстро распределяется в слюну и проходит через гематоэнцефалический барьер, определяется в плаценте. Концентрация в спинномозговой жидкости в 2,5 раза ниже, чем в плазме.

Биотрансформация.

Мелатонин метаболизируется преимущественно в печени. После приёма внутрь мелатонин подвергается существенному преобразованию 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.

Элиминация.

Мелатонин выделяется из организма почками. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) мелатонина составляет 45 минут. Выведение осуществляется с мочой, около 90 % в виде сульфатного и глюкуронового конъюгатов 6-гидроксимелатонина, а около 2-10 % выводится в неизменённом виде.

На фармакокинетические показатели влияют возраст, приём кофеина, курение, приём оральных контрацептивов. У пациентов в критическом состоянии наблюдается ускоренная абсорбция и нарушенная элиминация.

Лица пожилого возраста

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, что отражает сниженный метаболизм мелатонина у этой группы пациентов.

Почечная недостаточность

При длительном лечении кумуляции мелатонина не отмечено. Эти данные согласуются с коротким периодом полувыведения мелатонина у человека.

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 существенного увеличивалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Кальция гидрофосфата дигидрат
Целлюлоза микрокристаллическая
Кроскармеллоза натрия
Повидон К 25
Кремния диоксид коллоидный
Тальк
Кальция стеарат

Оболочка

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2024 № 26261
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Гипромеллоза
Триэтилцитрат
Титана диоксид

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 из фольги алюминиевой печатной лакированной и фольги алюминиевой, ламинированной поливинилхлоридной и полиамидной плёнкой.
По 1 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листом-вкладышем 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
Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «Нижфарм», Россия
603105, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7
Тел.: (831) 278-80-88
E-mail: med@nizhpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения
Претензии потребителей направлять по адресу:
АО «Нижфарм», Россия
603105, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7
Тел.: (831) 278-80-88
E-mail: med@nizhpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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