

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МЕЛАТОНИН АВЕКСИМА, 3 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мелатонин.

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

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

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, на поперечном разрезе белого или почти белого цвета с коричневатым оттенком.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

МЕЛАТОНИН АВЕКСИМА показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет при расстройствах сна, в том числе обусловленных нарушением ритма «сон-бодрствование», таких как десинхроноз (резкая смена часовых поясов).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

При нарушении сна

По 3 мг (1 таблетка) за 30-40 минут до сна один 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) в день.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

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

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

Пациенты с нарушением функции почек

Влияние различной степени нарушений функции почек на фармакокинетику мелатонина не изучено, поэтому препарат 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

Препарат МЕЛАТОНИН АВЕКСИМА противопоказан к применению у детей в возрасте до 18 лет.

Способ применения

Принимать внутрь.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к мелатонину или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- аутоиммунные заболевания;
- печеночная недостаточность;
- тяжелые нарушения функции почек (КК <30 мл/мин);
- беременность и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата 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 АВЕКСИМА 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 у данной категории пациентов не рекомендуется (см. раздел 4.3.).

При применении препарата МЕЛАТОНИН АВЕКСИМА 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.).

Вспомогательные вещества

Натрий

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, препарата МЕЛАТОНИН АВЕКСИМА содержит не более 0,25 мг натрия (меньше 1 ммоль натрия (23 мг)), то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакокинетическое взаимодействие

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.

Следует избегать комбинации с флувоксамином, который повышает концентрацию мелатонина (увеличение AUC в 17 раз и C_{max} в 12 раз) за счет ингибирования его метаболизма изоферментами цитохрома P450 (CYP): CYP1A2 и CYP2C19.

Следует соблюдать осторожность при одновременном приеме следующих лекарственных средств:

- 5- и 8-метоксипсоралена, который повышает концентрацию мелатонина вследствие ингибирования его метаболизма;
- циметидина (ингибитор изоферментов CYP2D), который повышает содержание

мелатонина в плазме за счет ингибирования последнего;

- эстрогенов, которые увеличивают концентрацию мелатонина путем ингибирования его метаболизма изоферментами CYP1A1 и CYP1A2;
- ингибиторов изоферментов CYP2A2 (например, хинолонов), которые способны повышать экспозицию мелатонина;
- индукторов изофермента CYP1A2 (например, карбамазепина и рифампицина), которые способны снижать плазменную концентрацию мелатонина.

Курение способно снизить концентрацию мелатонина за счет индукции изофермента CYP1A2.

Опубликовано множество данных о влиянии агонистов/антагонистов адренергических и опиоидных рецепторов, антидепрессантов, ингибиторов простагландинов, бензодиазепинов, триптофана и алкоголя на секрецию эндогенного мелатонина. Изучение взаимного влияния этих препаратов на динамику или кинетику мелатонина не проводилось.

Фармакодинамическое взаимодействие

Во время приема мелатонина следует воздержаться от употребления алкоголя, так как он снижает эффективность препарата.

Мелатонин усиливает седативное действие бензодиазепиновых и небензодиазепиновых снотворных средств, таких как залеплон, золпидем и зопиклон. Комбинированное применение может приводить к прогрессирующему расстройству внимания, памяти и координации в сравнении с монотерапией золпидемом.

Применение мелатонина совместно с тиоридазином и имипрамином может привести к повышению ощущения спокойствия и 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 АВЕКСИМА 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 АВЕКСИМА грудное вскармливание следует прекратить (см. раздел 4.3.).

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

Препарат МЕЛАТОНИН АВЕКСИМА может вызывать дневную сонливость, в связи с этим в период лечения следует воздержаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Классификация побочных реакций по органам и системам с указанием частоты их возникновения: 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).

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, парестезии.

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 - артериальная гипертензия; редко - «приливы».

Желудочно-кишечные нарушения: нечасто - абдоминальная боль, абдоминальная боль в верхней части живота, диспепсия, язвенный стоматит, сухость во рту, тошнота; редко - гастроэзофагеальная болезнь, желудочно-кишечное нарушение или расстройство, буллезный стоматит, язвенный глоссит, рвота, усиление перистальтики, вздутие живота, гиперсекреция слюны, неприятный запах изо рта, абдоминальный дискомфорт, дискинезия желудка, гастрит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - гипербилирубинемия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - дерматит, потливость по ночам, зуд и генерализованный зуд, сыпь, сухость кожи; редко - экзема, эритема, дерматит рук, псориаз, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, поражение ногтей; частота неизвестна - отек Квинке, отек слизистой оболочки полости рта, отек языка.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: нечасто - боль в конечностях; редко - артрит, мышечный спазм, 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 - утомляемость, боль, жажда.

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

По имеющимся литературным 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, активированный уголь, симптоматическая терапия. Клиренс активного вещества предполагается в пределах 12 ч 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 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.

Фармакодинамические эффекты

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 пациентов пожилого возраста скорость всасывания может быть снижена на 50 %. При приеме внутрь в дозе 3 мг максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме крови и слюне достигается соответственно через 20 мин и 60 мин. Время достижения максимальной концентрации ($T_{C_{\max}}$) в сыворотке крови - 60 мин (нормальный диапазон 20-90 мин). После приема 3-6 мг мелатонина $C_{\max}$ в сыворотке крови, как правило, в 10 раз больше эндогенного мелатонина в сыворотке крови ночью. Сопутствующий прием пищи задерживает абсорбцию мелатонина.

Биодоступность мелатонина при пероральном приеме 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, α_1 -кислым гликопротеином и липопротеинами высокой плотности. Объем распределения около 35 л. 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 приема 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 не активен.

Элиминация

Мелатонин выделяется из организма почками. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) мелатонина составляет 45 мин. Выведение осуществляется с мочой, 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, курение, прием оральных контрацептивов. У критических больных 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 кривой «концентрация-время» (AUC) и $C_{\max}$ получены у пациентов пожилого возраста, что отражает сниженный метаболизм мелатонина у этой группы пациентов.

Почечная недостаточность

При длительном применении мелатонина кумуляции не отмечено. Эти данные согласуются с коротким $T_{1/2}$ 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 существенно увеличивалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кальция гидрофосфат дигидрат

Целлюлоза микрокристаллическая 102

Повидон К 25

Кроскармеллоза натрия

Тальк

Кремния диоксид коллоидный

Кальция стеарат

Оболочка

Опадрай белый (03A280002):

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)

Целлюлоза микрокристаллическая 105

Титана диоксид

Макрогол (полиэтиленгликоль)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 12 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или 1, 2 или 5 контурных ячейковых упаковок по 12 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению 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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ОАО «Авексима»

125284, Россия, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 258-45-28

Электронная почта: info@avexima.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ОАО «Авексима»

125284, Россия, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 258-45-28

Электронная почта: info@avexima.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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