

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мелатонин-СЗ, 3 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мелатонин.

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

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.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской с одной стороны. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат Мелатонин-СЗ 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

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

Лица пожилого возраста (старше 65 лет)

С возрастом происходит снижение метаболизма мелатонина, что необходимо учитывать при выборе режима дозирования у пациентов пожилого возраста. С учетом этого, у пациентов пожилого возраста возможен прием препарата за 60–90 минут до сна.

Пациенты с почечной недостаточностью

Влияние различной степени нарушений функции почек на фармакокинетику мелатонина не изучено, поэтому препарат Мелатонин-СЗ 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-СЗ у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Препарат Мелатонин-СЗ 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 мелатонина 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 мелатонина не следует употреблять алкоголь (см. раздел 4.5.).

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

Вспомогательные вещества

Препарат Мелатонин-СЗ содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 таблетку, то есть по сути «не содержит натрия».

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 изофермента 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.

Ингибиторы CYP2A2

Ингибиторы изофермента CYP2A2, например, хинолоны, способны повышать экспозицию мелатонина при одновременном применении.

Индукторы изофермента CYP1A2, такие как карбамазепин и рифампицин, способны снижать плазменную концентрацию мелатонина при одновременном применении.

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 мелатонина 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 мелатонином 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 транспортными средствами 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 ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Табличное резюме нежелательных реакций при применении мелатонина

Системно-органный класс	Частота	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
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
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	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, костной и соединительной ткани	нечасто	боль в конечностях
	редко	артрит, спазм мышц, боль в шее, ночные судороги

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	нечасто	глюкозурия, протеинурия
	редко	полиурия, гематурия, никтурия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	нечасто	менопаузальные симптомы
	редко	приапизм, простатит
	частота неизвестна	галакторея
Общие нарушения и реакции в месте введения	нечасто	астения, боль в груди
	редко	повышенная утомляемость, боль, чувство жажды
Лабораторные и инструментальные данные	нечасто	отклонение от нормы лабораторных показателей функции печени, увеличение массы тела
	редко	повышение активности «печеночных» трансаминаз, отклонение от нормы содержания электролитов в крови, отклонение от нормы результатов лабораторных тестов

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

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

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 шишковидной железы (эпифиза); оказывает адаптогенное, антиоксидантное, 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 пациентов пожилого возраста 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 минут и 60 минут. Время достижения $C_{\max}$ 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 снижает абсорбцию мелатонина.

Биодоступность

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

Распределение

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. Объем распределения около 35 л. Быстро распределяется в слюне и проходит через гематоэнцефалический барьер, определяется в плаценте. Концентрация в спинномозговой жидкости в 2,5 раза ниже, чем в плазме крови.

Биотрансформация

Мелатонин биотрансформируется преимущественно в печени. После приема внутрь 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. Основной метаболит мелатонина – 6-сульфатоксимелатонин неактивен.

Элиминация

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

Выведение осуществляется почками: около 90 % в виде сульфатного и глюкуронового конъюгатов 6-сульфатоксимелатонина, 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 доз от 2–8 мг линейна.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

При длительном применении мелатонина кумуляции 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.

Лица пожилого возраста

Метаболизм мелатонина, как известно, замедляется с возрастом. При разных дозах мелатонина более высокие значения показателей AUC и C_{max} получены у пациентов пожилого возраста, что отражает сниженный метаболизм мелатонина у этой группы пациентов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

целлюлоза микрокристаллическая 102
карбоксиметилкрахмал натрия
кальция гидрофосфата дигидрат
магния стеарат

Оболочка таблетки

гипромеллоза
полисорбат-80 (твин-80)
тальк
титана диоксид Е 171

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 или 30 таблеток в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной или фольги алюминиевой с термосвариваемым покрытием.

1, 2, 3, 4 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток или 1, 2, 3, 4 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Юридический адрес: 111524, г. Москва, вн.тер.г муниципальный округ Перово, ул. Электродная, д. 2, стр. 34, помещ. 47/2

Телефон: +7 (495) 137-80-22

Адрес электронной почты: electro@ns03.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Ленинградская обл., муниципальный район Ломоносовский, с.п. Низинское, тер. Производственно-административная зона Кузнецы, ул. Аптекарская, зд. 2, лит. Е

Телефон: +7 (812) 409-11-11

Адрес электронной почты: safety@ns03.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска без рецепта.

Общая характеристика лекарственного препарата Мелатонин-СЗ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации):

https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC/