

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мелатонин Эвалар

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Мелатонин Эвалар

Международное непатентованное или группировочное наименование: мелатонин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку

Действующее вещество: мелатонин – 3,00 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 172,72 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 54,68 мг, кроскармеллоза натрия – 7,20 мг, кремния диоксид коллоидный – 1,20 мг, магния стеарат – 1,20 мг.

Вспомогательные вещества оболочки: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 4,00 мг, титана диоксид – 2,90 мг, полисорбат 80 – 1,32 мг, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 0,89 мг, тальк – 0,89 мг.

Описание

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета; на поперечном разрезе ядро от белого до белого с коричневатым оттенком цвета, допускается наличие единичных вкраплений коричневатого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: адаптогенное средство.

Код АТХ: N05CH01.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Мелатонин – синтетический аналог гормона шишковидного тела (эпифиза); синтезирован из аминокислот растительного происхождения. 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 ощущение 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. Не вызывает привыкания и зависимости.

Фармакокинетика

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 максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови и слюне достигается, соответственно, через 20 минут и 60 минут. Время достижения максимальной концентрации (T_{Cmax}) 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 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 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 крови.

Биотрансформация

Мелатонин метаболизируется преимущественно в печени. После приема внутрь подвергается существенной биотрансформации при первичном прохождении через печень, где происходит его гидроксирование и конъюгация с сульфатом и глюкуроном 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.

Выделение

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

На фармакокинетические показатели влияют возраст, прием кофеина, табакокурение, прием пероральных контрацептивов. У пациентов в критическом состоянии наблюдается ускоренная абсорбция и нарушенная элиминация.

Пожилые пациенты

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Показания для применения

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

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам препарата, аутоиммунные заболевания, печеночная недостаточность, тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мг/мин), детский возраст до 18 лет, беременность, период грудного вскармливания.

С осторожностью

Влияние различной степени почечной недостаточности на фармакокинетику мелатонина не изучено, поэтому таким пациентам мелатонин нужно применять с осторожностью.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Данные о применении мелатонина у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

Применение препарата Мелатонин Эвалар противопоказано во время беременности и у женщин, планирующих беременность.

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 Эвалар грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь.

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 – 6 мг (2 таблетки).

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.

Почечная недостаточность

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

Побочное действие

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).

Инфекционные и паразитарные заболевания:

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, 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, 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.

Нарушение 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.

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.

Передозировка

По имеющимся литературным данным, применение мелатонина в суточной дозировке до 300 мг не вызывало клинически значимых нежелательных реакций. При приеме мелатонина в дозах от 3000 мг до 6600 мг в течение нескольких недель наблюдались такие симптомы как гиперемия, спазмы в брюшной полости, диарея, головная боль, скотома. При применении очень высоких доз мелатонина (до 1 г) наблюдалась непроизвольная потеря сознания. При передозировке возможно развитие сонливости.

Лечение – промывание желудка и применение активированного угля, симптоматическая терапия. Клиренс активного вещества предполагается в пределах 12 часов после приема внутрь.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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.

Особые указания

С осторожностью

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

В период применения препарата Мелатонин Эвалар 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.

При применении препарата Мелатонин Эвалар не следует употреблять алкоголь.

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

Влияние на способность управления транспортными средствами, механизмами

В период лечения необходимо воздержаться от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг.

По 20 или 25 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ и гибкой упаковки в рулонах для лекарственных препаратов, изготовленной на основе фольги алюминиевой.

По 1, 2, 3, 4 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Без рецепта.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.11.2023 № 22488

(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

**Владелец регистрационного удостоверения / Производитель / Организация,
принимающая претензии от потребителей**

ЗАО «Эвалар», Россия, 659332, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д. 23/6,
тел. (3854) 39-00-50, 8-800-200-52-52, www.evalar.ru.