

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МЕЛАНОКС, 3 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мелатонин.

Каждая таблетка содержит 3 мг мелатонина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 98,25 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки от белого до слегка желтоватого цвета, круглые, двояковыпуклой формы, гладкие с обеих сторон. Допускается наличие темных вкраплений.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Меланокс показан к применению у взрослых в возрасте с 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 1 таблетке 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 1 таблетке за 30–40 минут до сна.

Максимальная суточная доза – до 2 таблеток в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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 мелатонина за 60–90 минут до сна.

Пациенты с нарушениями функции почек

Влияние различной степени нарушений функции почек на фармакокинетику мелатонина не изучено, поэтому препарат Меланокс необходимо принимать с осторожностью у пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности.

Применение препарата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) противопоказано (см. раздел 4.3).

Дети

Безопасность и эффективность мелатонина у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Препарат Меланокс противопоказан к применению у детей младше 18 лет (см. раздел 4.3).

Способ применения

Внутрь. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством воды.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин).
- Аутоиммунные заболевания (отсутствуют клинические данные).
- Печеночная недостаточность.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

Особые указания

В период применения мелатонина рекомендуется избегать пребывания на ярком свете.

Необходимо проинформировать 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, который снижает его эффективность (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

Препарат содержит лактозы моногидрат, поэтому пациентам с редкой встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакокинетическое взаимодействие

Известно, что в концентрациях, значительно превышающих терапевтические, мелатонин индуцирует изофермент CYP3A в условиях *in vitro*. Клиническое значение этого факта до конца неизвестно. В случае развития признаков индукции следует рассмотреть вопрос о снижении дозы одновременно применяемых лекарственных препаратов.

В концентрациях, значительно превышающих терапевтические, мелатонин не индуцирует изоферменты группы CYP1A *in vitro*. Следовательно, взаимодействие мелатонина с лекарственными препаратами, вследствие влияния мелатонина на изоферменты группы CYP1A, по-видимому, незначимо.

Метаболизм мелатонина в основном опосредован изоферментами CYP1A. Следовательно, возможно взаимодействие мелатонина с другими лекарственными препаратами, 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 уровень мелатонина вследствие ингибирования его биотрансформации.

Циметидин

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

Табакокурение

Табакокурение снижает концентрацию мелатонина в плазме крови за счет ингибирования изофермента CYP1A2.

Эстрогены

Следует соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих эстрогены (например, контрацептивы или заместительную гормональную терапию), поскольку эстрогены повышают уровень мелатонина в плазме крови путем ингибирования его метаболизма 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 концентрацию мелатонина в плазме при одновременном применении.

Другие фармакокинетические взаимодействия

В современной литературе опубликовано множество данных, касающихся влияния агонистов/антагонистов адренергических и опиоидных рецепторов, антидепрессантов, ингибиторов простагландина, бензодиазепинов, триптофана и этанола на секрецию эндогенного мелатонина. Исследования взаимодействия этих лекарственных препаратов на динамику и кинетику мелатонина не проводились.

Фармакодинамическое взаимодействие

Алкоголь

Этанол при одновременном приеме с мелатонином снижает его эффективность.

Снотворные средства

Мелатонин усиливает седативное действие бензодиазепиновых (например, мидазолама, темазепама) 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 взаимодействие 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 увеличению 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 Меланокс противопоказано во время беременности и у женщин, планирующих беременность.

Лактация

В связи с тем, что эндогенный мелатонин определяется в грудном молоке, вероятно, экзогенный мелатонин также может проникать в грудное молоко.

При необходимости применения препарата Меланокс в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

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

При применении препарата следует 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

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости.

Частота определена как: 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).

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.

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.

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.

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон/факс: +375 17 242–00–29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

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 приеме 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: Психотропные средства. 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, допамина 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 максимальная концентрация ($C_{\max}$) 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 задерживает абсорбцию мелатонина.

Биодоступность

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

Распределение

В исследованиях *in vitro* связывание 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 метаболизируется преимущественно в печени. После приема внутрь подвергается существенному метаболизму 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 преимущественно принимают участие изоферменты CYP1A1, CYP1A2 и, возможно, CYP2C19 системы цитохрома P450. Основной метаболит мелатонина – 6-сульфатоксиксимелатонин, неактивен.

Элиминация

Мелатонин выводится из организма почками. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 45 минут. Выведение осуществляется почками, 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 таких пациентов наблюдается ускоренная абсорбция и нарушенная элиминация.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика мелатонина в диапазоне доз от 2–8 мг – линейная.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

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.

Пациенты 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат

Кукурузный крахмал

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (блистере) для защиты от влаги при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем в пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

УП «Минскинтеркапс»

220075, г. Минск, ул. Инженерная, д. 26

Телефон/факс: +375 17 276-01-59

Электронная почта: info@mic.by

Производитель, ответственный за выпускающий контроль качества

Республика Беларусь

УП «Минскинтеркапс»

220075, г. Минск, ул. Инженерная, д. 26/3

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

УП «Минскинтеркапс»

220075, г. Минск, ул. Инженерная, д. 26

Телефон/факс: +375 17 276-01-59

Электронная почта: info@mic.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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