

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО  
ПРЕПАРАТА

**Меларитм®**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Меларитм®

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** мелатонин

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав на одну таблетку**

*действующее вещество:* мелатонин 3 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмала гликолят), кальция гидрофосфата дигидрат, маннитол, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000), магния стеарат;

*вспомогательные вещества для оболочки:* опадрай II [спирт поливиниловый, титана диоксид, макрогол, тальк].

**Описание**

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** адаптогенное средство

**Код АТХ:** N05CH01

**Фармакологические свойства**

*Фармакодинамика*

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, 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.

#### *Фармакокинетика*

##### *Абсорбция*

Мелатонин после приема внутрь быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. У пожилых пациентов скорость всасывания может быть снижена на 50 %. Фармакокинетика мелатонина в диапазоне доз 2–8 мг – линейная. 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 ( $T_{Cmax}$ ) 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. Одновременный прием пищи задерживает абсорбцию мелатонина.

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

##### *Распределение*

В исследованиях *in vitro* связывание мелатонина с белками плазмы составляет 60 %. В основном мелатонин связывается с альбумином,  $\alpha_1$ -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.

##### *Метаболизм*

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 принимают участие изоферменты CYP1A1, CYP1A2 и, возможно, CYP2C19 системы цитохрома P450. Основной метаболит мелатонина – 6-сульфатоксимелатонин – неактивен.

##### *Выведение*

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

#### *Особые группы пациентов*

##### *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  $T_{1/2}$  мелатонина у людей.

##### *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.

#### **Показания к применению**

При расстройствах сна, в том числе обусловленных нарушением ритма «сон – бодрствование», таких как десинхроноз (резкая смена часовых поясов).

#### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к мелатонину и другим компонентам препарата, тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), аутоиммунные заболевания (отсутствуют клинические данные), печеночная недостаточность, беременность и период грудного вскармливания, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

#### **С осторожностью**

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

#### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

##### *Беременность*

Отсутствуют данные о воздействии мелатонина на течение беременности.

Применение мелатонина противопоказано во время беременности и у женщин, планирующих беременность.

##### *Период грудного вскармливания*

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

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

### **Способ применения и дозы**

Принимать внутрь.

*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.

### **Применение у особых групп пациентов**

*Пожилые пациенты (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.

*Нарушение 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 менее 30 мл/мин) противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

### **Побочное действие**

Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих категорий: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ), в т. ч. отдельные сообщения; частота неизвестна (по имеющимся данным частоту определить не представляется возможным).

**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 повышенной чувствительности.

**Нарушения со стороны обмена веществ и питания:** редко – гипертриглицеридемия, гипокалиемия, гипонатриемия.

**Нарушения со стороны психики:** *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 лабиринтные нарушения:** *редко* – вертиго, позиционное вертиго.

**Нарушения со стороны сосудов:** *нечасто* – повышение артериального давления; *редко* – приливы крови к лицу.

**Нарушения со стороны сердца:** *редко* – стенокардия напряжения, ощущение сердцебиения.

**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 скелетно-мышечной 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 половых органов и молочной железы:** *нечасто* – менопаузальные симптомы; *редко* – приапизм, простатит; *частота неизвестна* – галакторея.

**Общие расстройства и нарушения 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.

*Если при применении препарата проявляются любые из указанных в инструкции побочных эффектов, или они усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.*

### **Передозировка**

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.

### **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.

Метаболизм мелатонина главным образом опосредован изоферментами CYP1A. Следовательно, возможно взаимодействие мелатонина с другими лекарственными средствами вследствие влияния мелатонина на изоферменты группы CYP1A.

Следует соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих флувоксамин, который повышает концентрацию мелатонина (увеличение AUC в 17 раз и  $C_{max}$  в 12 раз) в плазме крови за счет ингибирования его метаболизма изоферментами цитохрома P450: CYP1A2 и CYP2C19. Следует избегать такой комбинации.

Следует соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих 5- и 8-метоксипсорален, который повышает концентрацию мелатонина вследствие ингибирования его метаболизма.

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

Табакокурение способно снизить концентрацию мелатонина за счет ингибирования изофермента CYP1A2.

Следует соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих эстрогены (например, контрацептивы или заместительную гормональную терапию), которые увеличивают концентрацию мелатонина в плазме крови путем ингибирования его метаболизма изоферментами CYP1A1 и 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.

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 проводилось.

#### *Фармакодинамическое взаимодействие*

Во время приема мелатонина не следует употреблять алкоголь, так как он снижает эффективность препарата.

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.

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**

В период применения препарата 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 «Противопоказания»).

При применении препарата не следует употреблять алкоголь, который снижает его эффективность.

С возрастом происходит снижение метаболизма мелатонина, что необходимо учитывать при выборе режима дозирования у пожилых пациентов (см. раздел «Способ применения и дозы»).

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

При применении препарата необходимо воздержаться от вождения транспортных средств и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (риск развития сонливости).

### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг.

По 6, 10, 12, 20, 24 таблетки в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 4 контурные ячейковые упаковки по 6 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 1, 2, 3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 1, 2 контурные ячейковые упаковки по 12 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 1 контурной ячейковой упаковке по 20 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.



По 1 контурной ячейковой упаковке по 24 таблетки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

Отпускают без рецепта.

**Производитель/ Организация, принимающая претензии потребителей**

АО «АЛИУМ», Россия.

Московская обл., г.о. Серпухов, рп. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2.

Тел.: (4967) 36-01-07.

[aliumpharm.ru](http://aliumpharm.ru)