

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Миладеан, 3 мг + 5 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: мелатонин + мемантин.

Каждая таблетка содержит 3,00 мг мелатонина и 5,00 мг мемантина (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий - 0,118 мг (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, диспергируемые в полости рта.

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с фаской, с характерным запахом мяты.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лечение легких или умеренных когнитивных нарушений у взрослых от 18 лет.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

По 2 таблетки один раз в день (вечером) в течение 8 недель.

Пропуск дозы

При пропуске дозы запрещается принимать двойную дозу препарата. Пациенту следует дождаться очередного приема препарата и принять очередную дозу препарата.

Особые группы пациентовПациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат противопоказан при выраженном нарушении функций почек и хронической почечной недостаточности (см. раздел 4.3.).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, вечером за 1–2 часа до сна. Таблетки принимают сразу же после их извлечения из упаковки. Таблетки не проглатывают до их полного растворения. Допускается прием жидкости (питьевой воды) до приема таблеток для их лучшего растворения в ротовой полости и прием жидкости после полного растворения таблеток.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к мелатонину, мемантину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Выраженное нарушение функций почек;
- Хроническая почечная недостаточность;
- Аутоиммунные заболевания;
- Лейкоз;
- Миелома;

- Эпилепсия;
- Сахарный диабет;
- Беременность;
- Период лактации.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

У пациентов с судорогами в анамнезе или у пациентов с предрасположенностью к эпилепсии следует с осторожностью применять препарат Миладеан.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с тиреотоксикозом.

Особые указания

Следует избегать совместного применения мемантина и антагонистов рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA-рецепторов), таких как амантадин, кетамин или декстрометорфан. Эти соединения воздействуют на ту же систему рецепторов, что и мемантин, поэтому нежелательные реакции (в основном связанные с центральной нервной системой) могут возникать чаще и быть выраженными.

Присутствие ряда факторов, которые могут повысить водородный показатель (рН) мочи у пациентов, требует тщательного медицинского наблюдения. К ним относятся: резкие изменения в диете, например, переход от мясной диеты к вегетарианской, или большое потребление щелочных желудочных буферных растворов. Также к повышению рН мочи могут привести почечный тубулярный ацидоз или тяжелые инфекции мочевыводящих путей, вызванные *Proteus bacteria*.

Из большинства клинических исследований мемантина исключались пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе, декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью (III-функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA)) или неконтролируемой артериальной гипертензией. Поэтому данные о применении мемантина у таких пациентов ограничены и прием препарата Миладеан должен осуществляться под тщательным контролем врача.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата

Натрий в препарате Миладеан содержится во вспомогательном веществе натрия стеарил-фумарат (см. раздел 6.1.). Препарат содержит менее 1 миллимоль (23 мг) натрия на одну таблетку (см. раздел 2.), то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Клинические исследования по лекарственному взаимодействию комбинации мелатонин + мемантин с другими лекарственными средствами не проводились.

Взаимодействия, связанные с наличием в составе мелатонина

Мелатонин усиливает эффект препаратов, угнетающих центральную нервную систему, и бета-блокаторов.

Мелатонин не рекомендуется принимать совместно с гормональными лекарственными средствами.

Мелатонин несовместим с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), глюкокортикостероидами и циклоспорином.

Взаимодействия, связанные с наличием в составе мемантина

Леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов и м-холиноблокирующие средства

При одновременном применении с препаратами леводопы, антагонистами дофаминовых рецепторов, м-холиноблокаторами, действие последних может усиливаться.

Барбитураты и нейролептики

При одновременном применении мемантина с барбитуратами, нейролептиками, действие последних может уменьшаться.

Дантролен и баклофен

При совместном применении мемантин может изменить (усилить или уменьшить) действие дантролена или баклофена, поэтому дозы препаратов следует подбирать индивидуально.

Амантадин, кетамин, фенитоин и декстрометорфан

Следует избегать одновременного применения с амантадином, кетамином, фенитоином и декстрометорфаном из-за повышенного риска развития психоза.

Циметидин, ранитидин, прокаионамид, хинидин, хинин и никотин

Возможно повышение в плазме концентрации циметидина, ранитидина, прокаионамида, хинидина, хинина и никотина при одновременном приеме с мемантином.

Гидрохлоротиазид

Возможно снижение концентрации гидрохлоротиазида при одновременном применении с мемантином. Мемантин может увеличивать экскрецию гидрохлоротиазида.

Непрямые антикоагулянты

Возможно повышение международного нормализованного отношения у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты (варфарин).

Антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы моноаминоксидазы

Одновременное применение с антидепрессантами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и ингибиторами МАО требует тщательного наблюдения за пациентами.

Глибенкламид, метформин и донепезил

Фармакологическое взаимодействие мемантина с глибенкламидом, метформином или донепезилом отсутствует.

Галантамин

В клинических исследованиях с участием молодых здоровых добровольцев не было выявлено никакого значимого влияния мемантина на фармакокинетику галантамина.

В условиях *in vitro* мемантин не ингибирует изоферменты CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавинсодержащую монооксидазу, эпоксидгидролазу или сульфатирование.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В связи с отсутствием клинических данных, применение препарата в период беременности и женщинам, планирующим беременность, противопоказано. При наступлении беременности прием препарата должен быть прекращен.

Планирование беременности

Необходимо информировать женщин, планирующих беременность, о наличии у мелатонина слабого контрацептивного действия.

Лактация

Препарат противопоказан в период грудного вскармливания. Женщинам, принимающим Миладеан, следует прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Данные о влиянии препарата на фертильность отсутствуют.

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

Не изучалось, однако, учитывая механизм действия и профиль возможных нежелательных реакций, можно предположить, что препарат оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентов следует предупредить о возможности возникновения нежелательных реакций, которые оказывают влияние на эти способности (см. раздел 4.8.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Определение частоты нежелательных реакций проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

В клинических исследованиях препарата были зарегистрированы следующие нежелательные реакции:

Психические нарушения

Частота неизвестна: бессонница, расстройство сна, состояние сонливости, вялость, чувство тревоги, дезориентация.

Нарушения со стороны нервной системы

Частота неизвестна: головная боль, головокружение, сомнолентность.

Нарушения со стороны сердца

Частота неизвестна: блокада правой ножки пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада, гипертонический криз.

Желудочно-кишечные нарушения

Частота неизвестна: тошнота, боль в верхних отделах живота, сухость во рту.

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна: повышение артериального давления, повышение уровня амилазы, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови.

Для мелатонина известны также следующие нежелательные реакции:

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: аллергические реакции.

Нарушения метаболизма и питания

Частота неизвестна: отеки в первую неделю приема.

Психические нарушения

Частота неизвестна: утренняя сонливость.

Нарушения со стороны нервной системы

Частота неизвестна: головная боль.

Желудочно-кишечные нарушения

Частота неизвестна: тошнота, рвота, диарея.

Для мепамтина известны также следующие нежелательные реакции:

Инфекции и инвазии

Нечасто: грибковые инфекции.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна: агранулоцитоз, лейкопения (включая нейтропению), панцитопения, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура.

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: повышенная чувствительность к препарату;

Частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона.

Психические нарушения

Нечасто: спутанность сознания, галлюцинации (в основном наблюдались у пациентов с тяжелой степенью болезни Альцгеймера);

Частота неизвестна: депрессия, суицидальные мысли и попытки суицида (наблюдались в клинической практике у пациентов с болезнью Альцгеймера), психотические реакции.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, головокружение, сонливость, нарушение равновесия;

Нечасто: нарушение походки;

Очень редко: судороги.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: повышение артериального давления;

Нечасто: венозный тромбоз/тромбоэмболия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: одышка.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: запор;

Нечасто: тошнота, рвота;

Частота неизвестна: панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышенные показатели печеночных проб;

Частота неизвестна: гепатит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: острая почечная недостаточность.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Нечасто: утомляемость.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (499) 578-06-70; +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы передозировки мелатонина не описаны.

Предполагается, что симптомы передозировки препарата должны соответствовать возможным симптомам передозировки мепамтина. Известными симптомами передозировки мепамтина являются усиление выраженности нежелательных реакций, таких как утомляемость, слабость, диарея, спутанность сознания, сонливость, головокружение, возбуждение, галлюцинации, нарушение походки, тошнота.

Лечение

В случае передозировки лечение должно быть симптоматическим. Специального антидота при интоксикации или передозировке не существует. При необходимости проводят стандартные лечебные мероприятия, направленные на выведение из организма мепамтина, такие как промывание желудка, прием активированного угля (для предотвращения потенциальной рециркуляции в кишечнике и печени), подкисление мочи, форсированный диурез.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Психостимуляторы; психостимуляторы, средства, применяемые при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью, и ноотропные средства; другие психостимуляторы и ноотропные средства.

Код АТХ: N06BX.

Механизм действия

Мелатонин является синтетическим аналогом гормона шишковидной железы (эпифиза). Физиологическое действие мелатонина реализуется с участием системы MT₁, MT₂ и MT₃ рецепторов, а также в результате мембраностабилизирующего эффекта. Мелатонин проявляет выраженные антиоксидантные свойства, противовоспалительную и анти-апоптотическую активность, регулирует систему трофических факторов в нейроваскулярных структурах зоны ишемии.

Мемантин является потенциалозависимым, умеренно аффинным, неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов. Нарушение глутаматергической нейротрансмиссии, в особенности функции NMDA-рецепторов (эксайтотоксичность), способствует как проявлению симптомов когнитивного дефицита, так и прогрессированию нейродегенеративных процессов в структурах центральной нервной системы.

Синергетический эффект совместного введения мелатонина и мемантина реализуется через снижение мемантином гиперактивности глутаматергической системы и защиты нервных клеток от токсического действия избытка глутамата, и защиту нейрональных сетей, за счет снижения выраженности оксидативного стресса, как следствие антиоксидантного действия мелатонина.

Фармакодинамические эффекты

Мелатонин нормализует циркадные ритмы, регулирует цикл сон-бодрствование, суточные изменения локомоторной активности. Способствует нормализации ночного сна (ускоряет засыпание, улучшает качество сна, снижает число ночных пробуждений, улучшает самочувствие после утреннего пробуждения, не вызывает ощущения вялости, разбитости и усталости при пробуждении, сновидения становятся более яркими и эмоционально насыщенными), способствует коррекции поведенческих нарушений, снижает стрессовые реакции, проявляет анксиолитический эффект, стабилизирует настроение и двигательную активность, оказывает противовоспалительное и нейропротекторное действие. Не вызывает привыкания и зависимости.

Мемантин улучшает процессы памяти и других высших корковых функций, повышает повседневную активность.

В результате совместного приема мемантина и мелатонина возникает уникальный терапевтический эффект, который проявляет себя в улучшении способности усваивать новый материал и оперировать имеющимися знаниями и навыками, повышении уверенности в надежности памяти. Как следствие, снижается психоэмоциональное напряжение, связанное со стрессогенными ситуациями внезапного выпадения нужных сведений и умений.

Синергетический эффект совместного введения мелатонина и мемантина в отношении нейропротекции, уменьшения нейронального воспаления, улучшения когнитивных процессов и двигательной активности, а также снижения тревоги подтвержден в серии экспериментов с применением поведенческих тестов и нейроанатомических исследований. *In vitro* - в модели эксайтотоксичности в первичной культуре нейронов головного мозга и в модели нейродегенерации, вызванной введением бета-амилоида в желудочки мозга. *In vivo* - в модели нейровоспаления у трансгенных мышей 5xFAD, модели скополамин-индуцированной амнезии и модели острой ишемии головного мозга.

Клиническая эффективность и безопасность

В клиническом исследовании при оценке изменения суммарного балла по шкале оценки болезни Альцгеймера - Когнитивная субшкала (Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-cog)) и Питтсбургскому опроснику качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)) между исходным уровнем и на момент завершения исследования, применение комбинации мелатонина и мемантина статистически значимо ($p < 0,05$) приводило к улучшению

когнитивных функций и качества сна по сравнению с плацебо и активным контролем (мемантин):

Группа терапии (количество пациентов, n)	Изменение суммарного балла по шкале ADAS-Cog, баллы	Изменение суммарного балла по шкале PSQI, баллы
Миладеан (n=98)	6,13	3,23
Акатинол Мемантин (n=98)	4,69	2,17
Плацебо (n=97)	2,39	1,80

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Средняя максимальная концентрация для мелатонина при приеме одной таблетки препарата Миладеан (C_{max}) составляет ($M \pm SD$) - $6,789 \pm 3,895$ нг/мл, время ее достижения (T_{max}) ($Me [Q25;Q75]$) - 0,456 часа. Средняя площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC_{0-24}) для мелатонина составляет ($M \pm SD$) - $9,697 \pm 7,5$ ч*нг/мл.

При приеме одной таблетки препарата Миладеан мемантин всасывается в кровь за T_{max} ($Me [Q25;Q75]$) - 7,875 часа. C_{max} для мемантина составляет ($M \pm SD$) - $7,185 \pm 1,462$ нг/мл. AUC_{0-168} для мемантина составляет ($M \pm SD$) - $546,577 \pm 118,997$ ч*нг/мл;

Распределение

Мемантин и мелатонин легко проходят гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический барьер.

Среднее время удержания (MRT) для мелатонина составляет ($M \pm SD$) - 1.219 ± 0.265 ч.

MRT для мемантина составляет ($M \pm SD$) - 57.356 ± 4.935 ч. Около 45 % мемантина связывается с белками плазмы.

Биотрансформация

Мелатонин метаболизируется преимущественно в печени, где происходит его гидроксилирование и конъюгация с сульфатом и глюкуронидом с образованием 6-сульфатоксимелатонина; уровень пресистемного метаболизма может достигать 85 %.

Около 80 % мемантина, принятого внутрь, циркулирует в неизменном виде. Главные метаболиты у человека - это М-3,5-диметилглюдантан, смесь изомеров 4- и 6- гидроксимемантина и 1-нитрозо-3,5-диметиладамантана. Ни один из этих метаболитов не обладает NMDA-антагонистической активностью. Метаболизм, катализированный системой цитохрома P450, в условиях *in vitro* не обнаруживался.

Элиминация

Период полувыведения для мелатонина ($T_{1/2}$) составляет ($M \pm SD$) - 0.758 ± 0.182 ч.

$T_{1/2}$ для мемантина составляет ($M \pm SD$) - 55.543 ± 11.753 ч. Часть общего почечного клиренса мемантина достигается за счет канальцевой секреции. Также в почках происходит канальцевая реабсорбция мемантина, вероятно, опосредованная белками, участвующими в транспорте катионов. Скорость почечного клиренса мемантина может снижаться при защелачивании мочи до pH 7–9. защелачивание мочи может быть результатом резких изменений в диете, например, таких как переход на вегетарианство или обильный прием щелочных желудочных буферов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Кросповидон

Поливинилацетат

Повидон (К-30)

Кремния диоксид коллоидный

Сукралоза

Ароматизатор мятный

Натрия стеарилфумарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку или в контурную ячейковую упаковку с перфорацией из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1 или 3 контурные упаковки вместе с листком-вкладышем 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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество «Валента Фармацевтика» (АО «Валента Фарм»)

141108, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.

Телефон +7 (495) 933 48 62, факс: +7 (495) 933 48 63.

Электронный адрес: info@valentapharm.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Акционерное общество «Валента Фармацевтика» (АО «Валента Фарм»)

141108, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.

Телефон +7 (495) 933 48 62, факс +7 (495) 933 48 63.

Электронный адрес: info@valentapharm.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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