

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

МЕЛАГИВ

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: МЕЛАГИВ

Международное непатентованное, группировочное или химическое наименование: мелатонин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка содержит:

действующее вещество: мелатонин – 3 мг

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 102 – 48,5 мг;
карбоксиметилкрахмал натрия – 6,5 мг; кальция гидрофосфата дигидрат – 41,0 мг; магния стеарат – 1,0 мг

состав оболочки: гипромеллоза – 1,53 мг; полисорбат-80 (твин-80) – 0,64 мг;
тальк – 0,51 мг; титана диоксид Е 171 – 0,32 мг.

Описание

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.

Фармакотерапевтическая группа:

адаптогенное средство

Код АТХ: N05CH01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Синтетический аналог 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, 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, регулирует нейроэндокринные функции. Адаптирует организм метеочувствительных людей к изменениям погодных условий.

Фармакокинетика

Абсорбция

Мелатонин после приема внутрь быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. У пожилых людей скорость всасывания может быть снижена на 50 %. Кинетика мелатонина в диапазоне 2 - 8 мг линейна. При приеме внутрь в дозе 3 мг $C_{\max}$ в плазме крови и слюне достигается соответственно через 20 минут и 60 минут. Время достижения максимальной концентрации $T_{\max}$ в сыворотке крови 60 минут (нормальный диапазон 20-90 минут). После приема 3-6 мг мелатонина максимальная концентрация $C_{\max}$ в сыворотке крови, как правило, в 10 раз больше эндогенного мелатонина в сыворотке крови ночью. Сопутствующий 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 V_d около 35 литров. Быстро распределяется в слюну и проходит через гематоэнцефалический барьер, определяется в плаценте. Концентрация в спинномозговой жидкости в 2,5 раза ниже, чем в плазме.

Биотрансформация

Мелатонин метаболизируется преимущественно в печени. После приема внутрь мелатонин подвергается существенному преобразованию 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.

Выделение

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

На фармакокинетические показатели влияют возраст, прием кофеина, курение, прием оральных контрацептивов. У критически больных 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, 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.

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 расстройстве 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, тяжелая почечная недостаточность, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Препарат МЕЛАГИВ нужно применять с осторожностью пациентам с различной степенью почечной недостаточности.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания

Способ применения и дозы

Внутрь. При нарушении сна – по 3 мг один раз в сутки за 30-40 минут до сна. При десинхронозе в качестве адаптогена при смене часовых поясов – за 1 день до перелета и в последующие 2-5 дней – по 3 мг за 30-40 минут до сна. Максимальная суточная доза – 6 мг.

Пожилые пациенты

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 почечной недостаточности на фармакокинетику мелатонина не изучено, поэтому мелатонин нужно принимать с осторожностью таким пациентам. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью применение препарата не рекомендуется.

Побочное действие

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения: 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 ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения; частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения 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 гиперчувствительности.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

редко: гипертриглицеридемия, гипокалиемия, гипонатриемия.

Нарушения 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, 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, парестезии.

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 сердечно-сосудистой системы:

нечасто: артериальная гипертензия;

редко: стенокардия напряжения, ощущение сердцебиения, приливы.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

нечасто: абдоминальная боль, абдоминальная боль в верхней части живота, диспепсия, язвенный стоматит, сухость во рту, тошнота;

редко: гастроэзофагеальная болезнь, желудочно-кишечное нарушение или расстройство, буллезный стоматит, язвенный глоссит, рвота, усиление перистальтики, вздутие живота, гиперсекреция слюны, неприятный запах изо рта, абдоминальный дискомфорт, дискинезия желудка, гастрит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

нечасто: гипербилирубинемия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто: дерматит, потливость по ночам, зуд и генерализованный зуд, сыпь, сухость кожи;

редко: экзема, эритема, дерматит рук, псориаз, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, поражение ногтей;

частота неизвестна: отек Квинке, отек слизистой оболочки полости рта, отек языка.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

нечасто: боль в конечностях;

редко: артрит, мышечный спазм, 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 грудной железы:

нечасто: менопаузальные симптомы;

редко: приапизм, простатит;

частота неизвестна: галакторея.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

нечасто: астения, боль в груди;

редко: утомляемость, боль, жажда.

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 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 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.
- 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) за счет ингибирования его метаболизма изоферментами цитохрома P450 (CYP): 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 изоферментов CYP2D), поскольку он повышает содержание мелатонина в плазме за счет ингибирования последнего.
- Курение способно снизить концентрацию мелатонина за счет индукции изофермента CYP1A2.
- Следует соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих эстрогены (например, контрацептивы или заместительную гормональную терапию), которые увеличивают концентрацию мелатонина путем ингибирования их метаболизма изоферментами CYP1A1 и CYP1A2.
- Ингибиторы изоферментов CYP2A2, например, хинолоны, способны повышать экспозицию мелатонина.
- Индукторы изофермента CYP1A2, такие как карбамазепин и рифампицин, способны снижать плазменную концентрацию мелатонина.
- 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 спустя час после их приема. Комбинированное применение может приводить к прогрессирующему расстройству внимания, памяти и координации в сравнении с монотерапией золпидемом.
- В ходе исследований мелатонин назначался совместно с тиоридазином и имипрамином, препаратами, которые влияют на центральную нервную систему. Ни в одном из случаев 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 МЕЛАГИВ рекомендуется избегать пребывания на ярком свете.

Необходимо проинформировать женщин, желающих забеременеть, о наличии у препарата слабого контрацептивного действия.

Отсутствуют клинические данные о применении мелатонина у больных с аутоиммунными заболеваниями, в связи с чем, применение у данной категории пациентов не рекомендуется.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат МЕЛАГИВ вызывает сонливость, в связи с этим в период лечения следует воздержаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг.

По 10 или 30 таблеток в упаковки ячейковые контурные из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 30 таблеток в банки полимерные типа БП из полиэтилена низкого давления с натягиваемыми крышками из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия или во флаконы полимерные из полиэтилена низкого давления с натягиваемыми крышками из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия или импортные флаконы. Свободное пространство в банках и флаконах заполняют ватой медицинской гигроскопической.

Каждую банку, флакон, 1, 2, 3 упаковки ячейковые контурные по 10 таблеток или 1, 2 упаковки ячейковые контурные по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную из картона для потребительской тары или импортного, разрешенного к применению МЗ РФ.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают без рецепта.

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «ЗВЕЗДА МЕДИА», Россия

Московская обл., г. Ивanteeвка, проезд Фабричный, д. 1, литера Г10, этаж 2, помещение 1, комната 9.

Производитель

НАО «Северная звезда», Россия

Ленинградская обл., Всеволожский муниципальный район, Кузьмоловское городское поселение, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4;

Ленинградская обл., Всеволожский муниципальный район, Кузьмоловское городское поселение, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4 корп. 1.

Организация, принимающая претензии потребителя

НАО «Северная звезда», Россия

Ленинградская обл., Всеволожский муниципальный район, Кузьмоловское городское поселение, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4 корп. 1

тел/факс: (812) 309-21-77.

Генеральный директор
НАО «Северная звезда»



Е.В. Чуглина