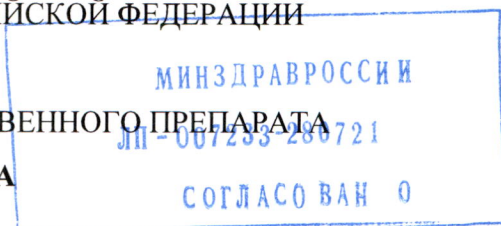


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
МЕЛАТОНИН АВЕКСИМА



Регистрационный номер:

Торговое наименование: МЕЛАТОНИН АВЕКСИМА

Международное непатентованное наименование: мелатонин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Одна таблетка содержит:

Действующее вещество: мелатонин — 3,00 мг.

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат дигидрат, целлюлоза микрокристаллическая 102, повидон К 25, кроскармеллоза натрия, тальк, кремния диоксид коллоидный, кальция стеарат.

Состав оболочки: опадрай белый (03A280002) [гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) — 40 %, целлюлоза микрокристаллическая 105 — 32 %, титана диоксид — 20 %, макрогол (полиэтиленгликоль) — 8 %].

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, на поперечном разрезе: белого или почти белого цвета с коричневатым оттенком.

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

Фармакокинетика

Абсорбция

Мелатонин после приема внутрь быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. У пациентов пожилого возраста скорость всасывания может быть снижена на 50 %. Кинетика мелатонина в диапазоне 2-8 мг линейна. 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 ($T_{C_{\max}}$) 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. 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 около 35 л. 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 мин. Выведение осуществляется с мочой, около 90 % в виде сульфатного и глюкуронового конъюгатов 6-гидроксимелатонина, а около 2-10 % выводится в неизмененном виде.

На фармакокинетические показатели влияют возраст, прием кофеина, курение, прием оральных контрацептивов. У критических больных наблюдается ускоренная абсорбция и

нарушенная элиминация.

Пациенты пожилого возраста

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 пациентов пожилого возраста, 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 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 расстройствах сна, в том числе 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 и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не установлены).

С осторожностью

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат МЕЛАТОНИН АВЕКСИМА противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Принимать внутрь.

При нарушении сна по 3 мг 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 за 30 – 40 минут до сна.

Максимальная суточная доза до 6 мг 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.

Максимальная суточная доза до 6 мг в день.

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

Побочное действие

Классификация побочных реакций по органам и системам с указанием частоты их возникновения: 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 (частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).

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 сердца: редко — стенокардия напряжения, ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто — артериальная гипертензия; редко — «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 молочных желез: 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.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: 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 любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили

любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

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 потеря сознания.

Симптомы: при передозировке возможно развитие сонливости.

Лечение: промывание желудка, активированный уголь, симптоматическая терапия. Клиренс активного вещества предполагается в пределах 12 ч после приема внутрь.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакокинетическое взаимодействие

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.

Следует избегать комбинации с флувоксамином, 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 соблюдать осторожность при одновременном приеме следующих лекарственных средств:

- 5- и 8-метокси-псоралена, который повышает концентрацию мелатонина вследствие ингибирования его метаболизма;
- циметидина (ингибитор изоферментов CYP2D), который повышает содержание мелатонина в плазме за счет ингибирования последнего;
- эстрогенов, которые увеличивают концентрацию мелатонина путем ингибирования его метаболизма изоферментами CYP1A1 и CYP1A2;
- ингибиторов изоферментов CYP3A2 (например, хинолонов), которые способны повышать экспозицию мелатонина;
- индукторов изофермента CYP1A2 (например, карбамазепина и рифампицина), которые способны снижать плазменную концентрацию мелатонина.

Курение способно снизить концентрацию мелатонина за счет индукции изофермента CYP1A2.

Опубликовано множество данных о влиянии агонистов/ антагонистов адренергических и

опиоидных рецепторов, антидепрессантов, ингибиторов простагландинов, бензодиазепинов, триптофана и алкоголя на секрецию эндогенного мелатонина. Изучение взаимного влияния этих препаратов на динамику или кинетику мелатонина не проводилось.

Фармакодинамическое взаимодействие

Во время приема мелатонина следует воздержаться от употребления алкоголя, так как он снижает эффективность препарата.

Мелатонин усиливает седативное действие бензодиазепиновых и небензодиазепиновых снотворных средств, таких как залеплон, золпидем и зопиклон. Комбинированное применение может приводить к прогрессирующему расстройству внимания, памяти и координации в сравнении с монотерапией золпидемом.

Применение мелатонина совместно с тиоридазином и имипрамином может привести к повышению ощущения спокойствия и 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

Пребывание на ярком свете может привести к снижению эффективности препарата МЕЛАТОНИН АВЕКСИМА. В связи с этим, после приема мелатонина рекомендуется избегать яркого освещения.

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

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат МЕЛАТОНИН АВЕКСИМА 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 12 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и

фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 таблеток в банке из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой с уплотняющим элементом и компенсатором полимерным.

По 1, 2 или 3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток или 1, 2 контурные ячейковые упаковки по 12 таблеток или 1 банку вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают без рецепта.

Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения/ Организация, принимающая претензии

ОАО «Авексима»

125284, Россия, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 258-45-28.

Производитель *

ОАО «Ирбитский химфармзавод»

623856, Россия, Свердловская обл., г. Ирбит, ул. Кирова, д. 172.

Тел./факс: (34355) 3-60-90

Адрес производства:

Свердловская обл., г. Ирбит, ул. Карла Маркса, д. 124-а.

Производитель **

ООО «Авексима Сибирь».

652473, Россия, Кемеровская обл. - Кузбасс, г. Анжеро-Судженск, ул. Герцена, д. 7.

Примечание:

* - данные разделы указываются в Инструкции по медицинскому применению для препаратов, произведенных на ОАО «Ирбитский химфармзавод».

** - данные разделы указываются в Инструкции по медицинскому применению для препаратов, произведенных на ООО «Авексима Сибирь».

**Начальник регуляторного департамента
ОАО «Авексима»**



В. А. Балабаш