ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
МЕЛАТОНИН

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать применение этого препарата, так как она содержит важную для Вас информацию.
- *Сохраняйте инструкцию, она может понадобиться вновь.*
- *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*
- *Лекарственное средство, которым Вы лечитесь, предназначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.*

Регистрационный номер: ЛП-006269
Торговое наименование: Мелатонин
Международное непатентованное или группировочное наименование: мелатонин
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на 1 таблетку:
Действующее вещество: мелатонин – 3,00 мг.
Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат - 143,25 мг, целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102) - 100,00 мг, магния стеарат - 2,50 мг, кроскармеллоза натрия - 1,25 мг.
Состав оболочки: поливиниловый спирт – 2,70 мг, макрогол-4000 – 1,30 мг, титана диоксид – 1,00 мг.

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской с одной стороны. На поперечном разрезе таблетки видны два слоя: ядро белого или белого с желтоватым оттенком цвета и пленочная оболочка 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, 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 пациентов скорость всасывания может быть снижена на 50%. Фармакокинетика мелатонина в диапазоне доз от 2-8 мг линейная. При приеме внутрь в дозе 3 мг максимальная концентрация (Cmax) в плазме крови и слюне достигается соответственно через 20 минут и 60 минут. Время достижения Cmax в сыворотке крови 60 минут (нормальный диапазон 20-90 минут). После приема 3-6 мг мелатонина Cmax в сыворотке крови, как правило, в 10 раз больше эндогенного мелатонина в сыворотке крови ночью. Одновременный прием пищи снижает абсорбцию мелатонина.
Биодоступность мелатонина при приеме внутрь колеблется в диапазоне от 9 до 33% (приблизительно составляет 15%).
Распределение
В исследованиях *in vitro* связь 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.
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 почками. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 45 минут. Выведение осуществляется почками, около 90% в виде сульфатного и глюкуронового конъюгатов 6-сульфатоксимелатонина, а около 2% - 10% выводится в неизмененном 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 Cmax получены у пожилых пациентов, что отражает сниженный метаболизм мелатонина у этой группы пациентов.
Пациенты с нарушением функции почек
При длительном применении мелатонина кумуляции 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 (КК более 30 мл/мин), пожилой возраст.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Беременность
Отсутствуют данные о воздействии мелатонина на течение беременности.
Применение препарата Мелатонин во время беременности и у женщин, планирующих беременность, не рекомендуется.
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 Мелатонин в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы
Принимать внутрь.
При *нарушении сна* по 1 таблетке (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 1 таблетке за 30-40 минут до сна.
Максимальная суточная доза – 2 таблетки (6 мг).
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 Мелатонин за 60-90 минут до сна.
Нарушения функции почек
Влияние различной степени нарушений функции почек на фармакокинетику мелатонина не изучено, поэтому препарат Мелатонин 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
Побочные действия систематизированы относительно каждой из систем органов в зависимости от частоты встречаемости с использованием классификации Всемирной организации здравоохранения: *очень часто* (≥1/10), *часто* (≥1/100), *нечасто* (≥1/1000, <1/100), *редко* (≥1/10000, <1/1000), *очень редко* (<1/10000, включая единичные случаи), *частота неизвестна* (недостаточно данных для оценки частоты развития).
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 появляются 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 препаратами
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 в условиях in vitro. Следовательно, взаимодействие мелатонина с лекарственными препаратами, вследствие влияния мелатонина на изоферменты группы CYP1A, по-видимому, незначительно.
Метаболизм мелатонина, главным образом, опосредован изоферментами CYP1A. Следовательно, возможно взаимодействие мелатонина с другими лекарственными препаратами, вследствие влияния мелатонина на изоферменты группы CYP1A.
Следует соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих *флувоксамин*, который при одновременном применении с мелатонином повышает его концентрацию (увеличение AUC в 17 раз и Cmax в 12 раз) в плазме крови за счет ингибирования его метаболизма изоферментами системы цитохрома P450: CYP1A2 и CYP2C19. Следует избегать их одновременного применения.
Необходимо соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих *5- и 8-метоксипсорален*, который повышает концентрацию мелатонина в плазме крови вследствие ингибирования его метаболизма.
Следует соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих *циметидин* (ингибитор изофермента CYP2D), поскольку он повышает концентрацию мелатонина в плазме крови за счет ингибирования последнего.
Табакокурение снижает концентрацию мелатонина в плазме крови за счет ингибирования изофермента CYP1A2.
Требуется соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих *эстрогены* (например, контрацептивы или заместительную гормональную терапию), которые увеличивают концентрацию мелатонина в плазме крови за счет ингибирования их метаболизма изоферментами CYP1A1 и CYP1A2.
Ингибиторы изофермента CYPA2, 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 опубликовано множество данных, касающихся влияния агонистов/антагонистов адренергических и опиоидных рецепторов, антидепрессантов, ингибиторов простагландина, бензодиазепинов, триптофана и этанола на секрецию эндогенного мелатонина. Исследования возможного взаимодействия этих лекарственных препаратов на фармакодинамику и фармакокинетику мелатонина не проводились.
Фармакодинамическое взаимодействие
Этанол при одновременном применении с мелатонином снижает его эффективность.
Мелатонин потенцирует седативное действие бензодиазепиновых и небензодиазепиновых снотворных препаратов, 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 применения. Одновременное 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 увеличению ощущения спокойствия и к затруднениям в выполнении определенных занятий в сравнении с монотерапией имипрамином, а также к усилению чувства «помутнения в голове», в сравнении с монотерапией тиоридазином.

Особые указания
В период применения препарата Мелатонин рекомендуется избегать пребывания на ярком свету.
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 «Противопоказания»).
При применении препарата Мелатонин 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, механизмами
При применении препарата Мелатонин следует воздержаться от вождения транспортных средств и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (риск развития сонливости).

Форма выпуска
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 3 мг.
По 6, 7, 10 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.
По 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 таблеток в банки из полиэтилентерефталата для лекарственных средств или полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия, или крышками полипропиленовыми с системой «нажать-повернуть», или крышками из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия.
Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).

Условия хранения
При температуре не выше 25 ºС.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
3 года.
Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска
Отпускают без рецепта.

Держатель регистрационного удостоверения: ООО «РИФ»
Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6А.

Производитель: ООО «Озон»
Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Организация, принимающая претензии: ООО «Озон»
Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.
Тел.: +79874599991, +79874599992
E-mail:ozon@ozon-pharm.ru