

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

МЕЛАДАПТ



Внимательно прочтите 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-006049

Торговое наименование: Меладапт

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, цеплюлоза 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.

Фармакотерапевтическая группа: адаптогенное средство.

Код ATХ: 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 пиридоксальными, участвующими в синтезе ГАМК, дофамина и серотонина. Регулирует цикл сон-бодрствование, суточные изменения локомоторной активности и температуры тела, положительно влияет на интеллектуально-мистические 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 (Сmax) в плазме крови и слюне достигается соответственно через 20 минут и 60 минут. Время достижения Сmax в сыворотке крови 60 минут (нормальный диапазон 20-90 минут). После приема 3-6 мг мелатонина Сmax 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, α₁-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 прецессименного 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 критических пациентов наблюдается ускоренная абсорбция и нарушение элиминации.

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 Сmax 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 Меладапт 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 Меладапт 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 Меладапт за 60-90 минут до сна.

Нарушения функции почек

Влияние различной степени нарушений функции почек на фармакокинетику мелатонина не изучено, поэтому препарат Меладапт 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 ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), 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, плаクсивность, симптомы стресса, дезориентация, раннее утреннее пробуждение, повышение либido, 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.

Нарушение 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, булавезнный стоматит, язвенный гноссит, рвота, усиление перистальтики, вздутие живота, гиперсекреция слюны, неприятный запах из 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 – анионевротический 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 – полирурия, гематурия, никтурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – менопаузальные симптомы; редко – приливы, 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 – повышенная активность «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 гиперпема, 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 флуоксамин, который при одновременном применении с мелатонином повышает его концентрацию (увеличение AUC в 17 раз и Сmax в 12 раз) в плазме крови за счет ингибиции его метаболизма изоферментами системы цитохрома P450: CYP1A2 и CYP2C19. Следует избегать их одновременного применения.

Необходимо соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих 5- и 8-метоксискорален, 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