МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

**МЕЛАТОНИН-СЗ**

**Регистрационный номер**: ЛП-004758

**Торговое наименование препарата**: Мелатонин-СЗ

**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 Cmax в плазме крови и слюне достигается соответственно через 20 минут и 60 минут. Время достижения максимальной концентрации Тmax в сыворотке крови 60 минут (нормальный диапазон 20-90 минут). После приема 3-6 мг мелатонина максимальная концентрация Сmax 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, α1-кислым гликопротеином и липопротеинами высокой плотности. Объем распределения Vd 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, CYP1А2 и, возможно, CYP2C19 системы цитохрома Р450. Основной метаболит мелатонина – 6-сульфатоксимелатонин, неактивен.

Выделение

Мелатонин выделяется из организма почками. Средний период полувыведения (Т1/2) 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 Сmax 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 Мелатонин-СЗ 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 (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥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 ЛЕКАРТСВЕННЫМИ 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 CYP1А, 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 Сmax в 12 раз) за счет ингибирования его метаболизма изоферментами цитохрома Р450 (CYP): CYP1А2 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 CYP1А2.

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 CYPA2, 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 потенциирует 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 Мелатонин-СЗ рекомендуется избегать пребывания на ярком свету.

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 Мелатонин-СЗ 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 из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления или во флаконы полимерные из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления.

Каждую банку, флакон, 1, 2, 3 упаковки ячейковые контурные по 10 таблеток или 1, 2, 3, 4 упаковки ячейковые контурные по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

### УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**СРОК ГОДНОСТИ**

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

Отпускают без рецепта.

**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

тел/факс: (812) 309-21-77.

Ленинградская обл., МО Ломоносовский муниципальный район, МО Низинское сельское поселение, производственно-административная зона «Кузнецы», ул. Аптекарская, здание 2, литер Б;

Ленинградская обл., МО Ломоносовский муниципальный район, МО Низинское сельское поселение, производственно-административная зона «Кузнецы», ул. Аптекарская, здание 2, литер Е

тел/факс: (812) 409-11-12.

**ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ/ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЯ**

НАО «Северная звезда», Россия

*Юридический адрес предприятия-производителя:*

111524, г. Москва, ул. Электродная, д. 2, стр. 34, этаж 2, помещ. 47

*Адрес производителя и принятия претензий:*

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

тел/факс: (812) 309-21-77.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_



**Производится в соответствии со стандартами GMP (Good Manufacturing Practice).**

**Заключения о соответствии производителя лекарственных средств для медицинского применения требованиям Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств выданы Министерством промышленности и торговли Российской Федерации.**

**Сертификат GMP выдан Европейским агентством.**

Цветовая спецификация:

Pantone Black

Pantone 186 C