Циркадин



Код АТХ:

- N05CH01

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Мелатонин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки пролонгированного действия белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
мелатонин	2 мг

Вспомогательные вещества: сополимер метилметакрилата, триметиламмониоэтилметакрилата хлорида и этилакрилата [1:2:0.1] - 40 мг, кальция гидрофосфата дигидрат - 40 мг, лактозы моногидрат - 80 мг, кремния диоксид коллоидный - 2 мг, тальк - 4 мг, магния стеарат - 2 мг.

21 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Нейротропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Снотворный препарат. Мелатонин является синтетическим аналогом гормона, вырабатываемого эпифизом, и по

химической структуре близок к серотонину. В физиологических условиях секреция мелатонина повышается вскоре после наступления темного времени суток, достигает максимальных значений в 2-4 ч ночи и снижается в течение второй половины ночи. Считается, что мелатонин контролирует циркадные ритмы и восприятие цикла день-ночь. Обладает снотворным эффектом и улучшает засыпание.

Предполагается, что влияние мелатонина на рецепторы MT1, MT2 и MT3 усиливает снотворное действие, поскольку эти рецепторы (преимущественно MT1 и MT2) вовлечены в регуляцию циркадных ритмов и сна.

Содержание эндогенного мелатонина снижается с возрастом, поэтому препарат может существенно улучшить качество сна при первичной бессоннице, особенно у пациентов старше 55 лет.

Циркадин в дозе 2 мг/сут в вечерние часы увеличивает продолжительность и улучшает качества сна, а также улучшает активность в период бодрствования, без ухудшения психомоторных реакций в течение дня.

Фармакокинетика

Всасывание

Мелатонин после приема внутрь у взрослых быстро всасывается из ЖКТ, у пожилых скорость всасывания может быть снижена на 50%. При приеме мелатонина в диапазоне доз 2-8 мг кинетические параметры имеют линейный характер динамики. Биодоступность составляет 15%. Отмечается значительный эффект "первого прохождения" через печень с оценкой первичного метаболизма 85%. T_{max} - 3 ч при приеме препарата после еды. Прием пищи влияет на абсорбцию мелатонина и его C_{max} в плазме крови при приеме Циркадина в дозе 2 мг внутрь. Сопутствующий прием пищи замедлял абсорбцию мелатонина, что приводило к более длительному T_{max} (T_{max} = 3 ч по сравнению с T_{max} = 0.75 ч) и более низкой C_{max} (1020 пг/мл в сравнении с 1176 пг/мл).

Распределение

В исследованиях in vitro связывание мелатонина с белками плазмы крови составляет 60%. В основном мелатонин связывается с альбумином, альфа$_1$-кислым гликопротеином и ЛПВП.

При длительном лечении не отмечено кумуляции препарата. Эти данные сочетаются с коротким $T_{1/2}$ мелатонина у человека.

Метаболизм

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. Процесс пресистемного метаболизма происходит в печени. Экскреция метаболита завершается в течение 12 ч после приема внутрь.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет 3.5-4 ч. Выведение осуществляется на 89% почками, в виде сульфата и конъюгатов глюкуронида 6-гидроксимелатонина, а 2% препарата выводится в неизмененном виде.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У женщин наблюдается 3-4-кратное по сравнению с мужчинами значение C_{max}. Также отмечена пятикратная межиндивидуальная вариабельность C_{max} в пределах одного пола. Тем не менее, других отличий в показателях фармакодинамики у мужчин и женщин, кроме различий в концентрации препарата в плазме крови, не отмечено.

Процесс метаболизма, как известно, замедляется с возрастом. При разных дозах мелатонина более высокие значения AUC и C_{max} получены у пожилых, что отражает сниженный метаболизм у пациентов этой группы. В то время как C_{max} у взрослых (18-45 лет) составляла 500 пг/мл, у пожилых (55-69 лет) - 1200 пг/мл; AUC у взрослых - 3000 пг × ч/мл и 5000 пг × ч/мл - у пожилых.

Пациенты с нарушением функции почек: через 1 и 3 недели курсового лечения Циркадином в дозе 2 мг проводили забор крови в 23:00 через 2 ч после приема препарата внутрь, концентрация составила 411.4±56.5 и 432±83.2 пг, соответственно, и сходна с таковой при однократном приеме 2 мг Циркадина здоровыми добровольцами.

Пациенты с нарушением функции печени: печень является основным органом, участвующим в метаболизме мелатонина, поэтому заболевания печени приводят к повышению концентрации эндогенного мелатонина. Концентрация мелатонина в плазме крови существенно увеличивалась в дневное время суток у пациентов с циррозом печени. Отмечено значительное снижение общей экскреции 6-сульфатоксимелатонина по сравнению с контрольной группой.

Показания к применению:

— кратковременное лечение первичной бессонницы, характеризующейся плохим качеством сна у пациентов старше 55 лет (в качестве монотерапии).

Относится к болезням:

- Бессонница

Противопоказания:

— врожденная непереносимость галактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, врожденный дефицит лактазы;

— аутоиммунные заболевания;

— печеночная недостаточность;

— детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены);

— повышенная чувствительность к компонентам препарата (активному веществу и вспомогательным веществам).

Способ применения и дозы:

Внутрь, по 2 мг 1 раз/сут, после приема пищи, вечером, за 1-2 ч перед сном.

Таблетки следует проглатывать целиком для поддержки замедленного высвобождения. Не следует разламывать или жевать таблетку для облегчения процесса проглатывания.

Курс лечения может составлять до 13 недель.

Влияние **почечной недостаточности (любой степени тяжести)** на фармакокинетику мелатонина не изучалось. С осторожностью следует назначать препарат данной категории пациентов.

Побочное действие:

В клинических исследованиях о побочных реакциях сообщалось у 48.8% пациентов, получавших Циркадин, по сравнению с 37.8% в группе, получавшей плацебо. Сравнивая соотношение пациентов с побочными реакциями на 100 недель-пациентов, скорость в группе плацебо была выше, чем в группе, получавшей Циркадин (5.743 - плацебо против 3.013 - Циркадин). Наиболее частыми побочными реакциями в обеих группах были головная боль, назофарингит, боли в спине, боль в суставах.

В таблицу включены только те побочные реакции из клинических исследований, которые наблюдались у пациентов с одинаковой или большей частотой, чем в группе плацебо.

Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), частота неизвестна (не может быть установлена по доступным данным).

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Инфекционные заболевания				
			Опоясывающий герпес	
Со стороны системы кроветворения				
			Лейкопения Тромбоцитопения	
Со стороны иммунной системы				
				Реакции повышенной чувствительности, в т.ч. отек Квинке, отек слизистой оболочки полости рта, отек языка
Со стороны обмена веществ				
			Гипертриглицеридемия Гипокалиемия Гипонатриемия	
Со стороны психики				

		Раздражительность Нервозность Беспокойство Бессонница Необычные сновидения Кошмарные сновидения Тревога	Перемены настроения Агрессия Ажитация Плаксивость Симптомы стресса Дезориентация Раннее утреннее пробуждение Усиление либидо Сниженное настроение Депрессия	
Со стороны нервной системы				
		Мигрень Головная боль Вялость Психомоторная гиперреактивность Головокружение Сонливость	Обморок Нарушение памяти Нарушение концентрации внимания Сновидное состояние Синдром беспокойных ног Плохое качество сна Парестезии	
Со стороны органа зрения				
			Снижение остроты зрения Нечеткость зрения Повышенное слезотечение	
Со стороны органа слуха и лабиринта				
			Вертиго Позиционное вертиго	
Со стороны сердечно-сосудистой системы				
		Артериальная гипертензия	Стенокардия напряжения Ощущение сердцебиения Приливы	
Со стороны пищеварительной системы				
		Абдоминальная боль Абдоминальная боль в верхней части живота Диспепсия Язвенный стоматит Сухость во рту Тошнота Гипербилирубинемия	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Желудочно-кишечный дискомфорт Образование пузырей на слизистой оболочке полости рта Язвенный глоссит Рвота Урчание в области кишечника Вздутие животе Гиперсекреция слюны Неприятный запах изо рта Расстройство желудка Гастрит	
Со стороны кожи и подкожных тканей				
		Дерматит Повышенное потоотделение по ночам Зуд и генерализованный зуд Сыпь Сухость кожи	Экзема Эритема Дерматит рук Псориаз Генерализованная сыпь Зудящая сыпь Поражение ногтей	
Со стороны костно-мышечной системы				
		Боль в конечности	Артрит Мышечный спазм Боль в шее Ночные судороги	
Со стороны мочевыделительной системы				
		Глюкозурия Протеинурия	Полиурия Гематурия Никтурия	
Со стороны половой системы				

		Симптомы менопаузы	Приапизм Простатит	Галакторея
Общие реакции				
		Астения Боль в груди	Утомляемость Боль Жажда	
Лабораторные и инструментальные данные				
		Отклонение от нормы лабораторных показателей функции печени Увеличение массы тела	Повышение активности печеночных трансаминаз Отклонение от нормы содержания электролитов в крови Отклонения от нормы результатов лабораторных тестов	

Передозировка:

Не отмечено случаев передозировки препарата Циркадин. Препарат применялся в дозе 5 мг/сут в клинических исследованиях продолжительностью более 12 мес, при этом не наблюдалось изменения характера сообщенных побочных эффектов. Имеются литературные данные о применении Циркадина в суточной дозе до 300 мг без клинически значимых побочных эффектов.

При передозировке предполагается развитие сонливости. Предполагается, что активное вещество выводится из организма в течение 12 ч после приема внутрь. Специального лечения не требуется.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Отсутствуют клинические данные о воздействии мелатонина на течение беременности. В связи с отсутствием клинических данных, применение Циркадина при беременности и женщинам, планирующим беременность, не рекомендуется.

В связи с тем, что эндогенный мелатонин определяется в грудном молоке, вероятно, экзогенный мелатонин также может проникать в грудное молоко. Не рекомендуется применять Циркадин в период грудного вскармливания.

Данные доклинических исследований не указывают на неблагоприятное влияние на течение беременности, развитие плода, процесс родоразрешения или постнатальное развитие новорожденных. Данные, полученные для животных, включая грызунов, овец, крупный рогатый скот и приматов, указывают на то, что мелатонин проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Фармакокинетическое взаимодействие

Известно, что в концентрациях, значительно превышающих терапевтические, мелатонин индуцирует CYP3A in vitro. Клиническое значение этого факта 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 ферменты группы CYP1A in vitro. Следовательно, взаимодействие мелатонина с другими активными веществами вследствие влияния мелатонина на изоферменты группы CYP1A, по-видимому, незначимо.

Метаболизм мелатонина, главным образом, опосредован ферментами 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 крови в 12 раз) за счет ингибирования его метаболизма изоферментами цитохрома P450 - CYP1A2 и CYP2C19. Следует избегать такой комбинации.

Следует соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих 5- или 8-метоксипсорален, который повышает концентрацию мелатонина вследствие ингибирования его метаболизма.

Следует соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих циметидин (ингибитор CYP2D), который повышает уровень мелатонина в плазме крови за счет ингибирования его метаболизма.

Курение способно снизить концентрацию мелатонина за счет стимуляции CYP1A2.

Следует соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих эстрогены (например, контрацептивы или заместительную гормональную терапию), которые способны повышать концентрацию мелатонина за счет ингибирования его метаболизма изоферментами CYP1A1 и CYP1A2.

Ингибиторы CYP1A2, такие как хинолоны, способны повышать экспозицию мелатонина.

Индукторы CYP1A2, такие как карбамазепин и рифампицин, способны снижать концентрацию мелатонина в плазме крови.

В современной литературе имеется множество данных, касающихся влияния агонистов/антагонистов адренергических и опиоидных рецепторов, антидепрессантов, ингибиторов простагландинов, бензодиазепинов, триптофана и этанола на секрецию эндогенного мелатонина. Исследования взаимного влияния этих препаратов на динамику или кинетику Циркадина не проводились.

Фармакодинамическое взаимодействие

Во время приема Циркадина не следует употреблять алкоголь, т.к. он снижает эффективность препарата.

Циркадин 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 Циркадином и золпидемом в течение одного часа после их приема. Комбинированное применение может приводить к прогрессирующему расстройству внимания, памяти и координации по сравнению с монотерапией золпидемом.

В ходе исследований Циркадин назначался совместно с тиоридазином и имипрамином, препаратами, которые влияют на ЦНС. Ни в одном из случаев не было выявлено клинически значимого фармакокинетического взаимодействия. Тем не менее, одновременное применение с Циркадином приводило к повышению ощущения спокойствия и к затруднениям в выполнении определенных заданий по сравнению с монотерапией имипрамином, а также к усилению чувства "помутнения в голове", в сравнении с монотерапией тиоридазином.

Особые указания и меры предосторожности:

Циркадин может вызывать сонливость. Поэтому препарат следует назначать с осторожностью, если вызываемая сонливость угрожает безопасности больного.

Клинические данные по применению Цикардина у больных с аутоиммунными заболеваниями отсутствуют, в связи с этим Циркадин не рекомендуется назначать больным с аутоиммунными заболеваниями.

Это препарат не следует назначать пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы lapp или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Циркадин 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.

При нарушениях функции печени

Противопоказан при печеночной недостаточности.

Применение в детском возрасте

Противопоказан для детей и подростков в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C.

Срок годности:

5 лет.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Cirkadin