Инструкция по применению
Циркадин Таблетки пролонгированного действия 2 мг 21 шт

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Швейцария
Производитель: СвиссКо Сервисез
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Мелатонин
Количество в упаковке: 21
Дозировка действующего вещества: 2 мг



Действующее вещество

Мелатонин

Состав

1 таблетка пролонгированного действия содержит: действующее вещество: мелатонин 2 мг, вспомогательные вещества: метилметакрилата, триметиламмониоэтилметакрилата хлорида и этилакрилата сополимер [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

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Абсорбция. Мелатонин после приема внутрь у взрослых быстро всасывается в ЖКТ, у пожилых скорость всасывания может быть снижена на 50 %. Кинетика мелатонина в диапазоне 2–8 мг линейна. Биодоступность составляет 15%. Отмечается значительный эффект первичного прохождения через печень со значением первичного метаболизма — 85%. Tmax — 3 ч в сытом состоянии. Прием пищи влияет на абсорбцию мелатонина и его Cmax при приеме Циркадина в дозе 2 мг. Сопутствующий прием пищи замедлял абсорбцию

мелатонина, что приводило к более позднему Tmax (Tmax = 3 ч в сравнении с Tmax = 0,75 ч) и более низкой Cmax (Cmax = 1020 пг /мл в сравнении с Cmax = 1176 пг/мл). Распределение. В исследованиях in vitro связь мелатонина с белками плазмы составляет 60%. В основном мелатонин связывается с альбумином, α1-кислым гликопротеином и ЛПВП. Биотрансформация. 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. T1/2 составляет 3,5 ч. Выведение осуществляется на 89% почками в виде сульфатированного и глюкуронированного конъюгатов 6-гидроксимелатонина, а 2% выводится в неизмененном виде. Пол. У женщин наблюдается 3–4-кратное по сравнению с мужчинами увеличение Cmax. Также отмечена пятикратная межиндивидуальная вариабельность Cmax в пределах одного пола. Тем не менее, несмотря на различия в плазменных концентрациях, никаких фармакодинамических различий между мужчинами и женщинами не выявлено. Пожилые пациенты. Метаболизм мелатонина, как известно, замедляется с возрастом. При разных дозах мелатонина более высокие значения показателей AUC и Cmax получены у пожилых, что отражает сниженный метаболизм мелатонина у этой группы пациентов. В то время как Cmax у взрослых (18–45 лет) составляет 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. При длительном лечении кумуляция мелатонина не отмечена. Эти данные согласуются с коротким периодом полувыведения мелатонина у человека. Через 1 и 3 нед 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. У пациентов с циррозом печени плазменная концентрация мелатонина в дневное время суток существенно увеличивалась. По сравнению с контрольной группой отмечено значительное снижение общей экскреции 6-сульфатоксимелатонина.

Показания

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

Способ применения и дозы

Циркадин принимают внутрь, после приема пищи, вечером, за 1–2 часа перед сном. Таблетки следует проглатывать целиком для поддержки замедленного высвобождения. Не следует разламывать или жевать таблетку для облегчения процесса проглатывания. По 2 мг 1 раз в сутки. Курс лечения может составлять до 13 недель. Почечная недостаточность. Влияние почечной недостаточности (любой степени тяжести) на фармакокинетику мелатонина не изучалось. При назначении мелатонина таким пациентам следует соблюдать осторожность.

Противопоказания

повышенная чувствительность к компонентам препарата Циркадин (активному и вспомогательным веществам); врожденная непереносимость галактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, врожденный дефицит лактазы; аутоиммунные заболевания; печеночная недостаточность; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

Применение при беременности и кормлении грудью

Отсутствуют клинические данные о воздействии мелатонина на течение беременности. Данные доклинических исследований не указывают на неблагоприятное влияние на течение беременности, развитие плода, процесс родоразрешения или постнатальное развитие новорожденных. В связи с отсутствием клинических данных, применение Циркадина в период беременности у женщин, планирующих беременность, не рекомендуется. В связи с тем, что эндогенный мелатонин определяется в грудном молоке, вероятно, экзогенный мелатонин также может проникать в грудное молоко. Данные, полученные для животных, включая грызунов, овец, крупного рогатого скота и приматов, указывают на передачу мелатонина через плаценту или молоко от матери к плоду. Следовательно, не рекомендуется принимать мелатонин в период грудного вскармливания.

Побочные действия

В клинических испытаниях 48,8% пациентов, получавших Циркадин, сообщили о неблагоприятных реакциях по сравнению с 37,8% в группе плацебо. Сравнивая соотношение пациентов с побочными реакциями на 100 недель-пациентов, скорость в группе плацебо была выше, чем в группе, принимавшей Циркадин (5,743

— плацебо против 3,013 — Циркадин). Наиболее частыми побочными реакциями были головная боль, назофарингит, боли в спине и боль в суставах, которые были частыми в обеих группах. В перечень, размещенный ниже, включены только те побочные реакции из клинических испытаний, которые наблюдались у пациентов с одинаковой или большей частотой, чем в группе плацебо. Частота нежелательных реакций классифицируется следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до Инфекционные и паразитарные заболевания: редко — опоясывающий герпес. Со стороны крови и лимфатической системы: редко — лейкопения, тромбоцитопения. Со стороны иммунной системы: частота неизвестна — реакции гиперчувствительности. 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, увеличение либидо, сниженное настроение, депрессия. Со стороны нервной системы: нечасто — мигрень, головная боль, вялость, психомоторная гиперактивность, головокружение, сонливость; редко — обморок, нарушение памяти, нарушение концентрации внимания, сновидное состояние, синдром беспокойных ног, плохое качество сна, парестезии. Со стороны органа зрения: редко — снижение остроты зрения, нечеткость зрения, повышенное слезотечение. Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редко — вертиго, позиционное вертиго. Со стороны сердца: редко — стенокардия напряжения, ощущение сердцебиения. Со стороны сосудов: нечасто — артериальная гипертензия, редко — « приливы». Со стороны ЖКТ: нечасто — абдоминальная боль, абдоминальная боль в верхней части живота, диспепсия, язвенный стоматит, сухость во рту, тошнота; редко — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, желудочно-кишечное нарушение или расстройство, образование пузырей на слизистой оболочке полости рта, язвенный глоссит, рвота, абнормальный кишечный шум, вздутие живота, гиперсекреция слюны, неприятный запах изо рта, абдоминальный дискомфорт, расстройство желудка, гастрит. Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто — гипербилирубинемия. 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 рта, отек языка. Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто — боль в конечности; редко — артрит; мышечный спазм, боль в шее, ночные

судороги. Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — глюкозурия, протеинурия; редко — полиурия, гематурия, никтурия. Со стороны половых органов и грудной железы: нечасто — менопаузные 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, 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 месяцев, при этом не наблюдалось изменений характера сообщенных побочных эффектов. Имеются литературные данные о применении Циркадина в суточной дозе до 300 мг без возникновения клинически значимых побочных эффектов. При передозировке предполагается развитие сонливости. Клиренс активного вещества предполагается в пределах 12 часов после приема внутрь. Специальное лечение не требуется.

Взаимодействие с другими препаратами

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 ЛС. В концентрациях, значительно превышающих терапевтические, мелатонин не индуцирует изоферменты группы CYP1A in vitro. Следовательно, взаимодействие мелатонина с другими ЛС вследствие влияния мелатонина на изоферменты группы CYP1A, по-видимому, незначимо. Метаболизм мелатонина главным образом опосредован изоферментами CYP1A. Следовательно, возможно взаимодействие мелатонина с другими ЛС 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 Cmax в 12 раз) за счет ингибирования его метаболизма изоферментами цитохрома P450 (CYP): CYP1A2 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 CYP1A2. Следует соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих эстрогены (например контрацептивы или заместительная гормональная терапия), которые увеличивают концентрацию мелатонина путем ингибирования их метаболизма изоферментами CYP1A1 и CYP1A2. Ингибиторы изоферментов CYP1A2, 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 ПГ, бензодиазепинов, триптофана и алкоголя 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 спустя 1 ч после их приема. Комбинированное применение может приводить к прогрессирующему расстройству внимания, памяти и координации в сравнении 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 значимое фармакокинетическое взаимодействие. Тем не менее, одновременное применение с Циркадином приводило к повышению ощущения спокойствия и затруднениям в выполнении определенных заданий в сравнении с монотерапией имипрамином, а также усилению чувства помутнения в голове в сравнении с монотерапией тиоридазином.

Особые указания

Циркадин может вызывать сонливость. Поэтому препарат следует назначать с осторожностью, если вызываемая сонливость угрожает безопасности больного. Клинические данные по применению Циркадина у больных с аутоиммунными заболеваниями отсутствуют, в связи с этим Циркадин не рекомендуется назначать больным с аутоиммунными заболеваниями. Этот препарат не следует назначать пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы Лаппа или мальабсорбции глюкозы-галактозы. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Циркадин оказывает умеренное влияние на управление транспортными средствами и работу с механизмами. Циркадин может вызывать сонливость, в связи с этим препарат следует применять с осторожностью, если последствия сонливости могут стать угрозой безопасности.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °C