

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

### ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

#### **ВЕЛСОН®**

**Регистрационный номер:** ЛП-005391

**Торговое наименование:** ВЕЛСОН®

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** мелатонин

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

#### **Состав**

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

*Действующее вещество:* мелатонин — 3 мг.

*Вспомогательные вещества:* кальция гидрофосфат дигидрат — 64,67 мг, целлюлоза микрокристаллическая — 25,00 мг, повидон К 25 — 3,33 мг, кроскармеллоза натрия — 2,00 мг, тальк — 1,00 мг, кремния диоксид коллоидный — 0,50 мг, кальция стеарат — 0,50 мг.

*Состав оболочки:* опадрай белый (03A280002) — 3,00 мг [гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) — 40 %, целлюлоза микрокристаллическая — 32 %, титана диоксид — 20 %, макрогол (полиэтиленгликоль) — 8 %].

#### **Описание**

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета; на поперечном разрезе ядро от белого до почти белого цвета с коричневатым оттенком.

**Фармакотерапевтическая группа:** адаптогенное средство.

**Код АТХ:** N05CH01

#### **Фармакологические свойства**

##### ***Фармакодинамика***

Является синтетическим аналогом гормона шишковидного тела (эпифиза).

В норме синтез мелатонина в эпифизе имеет определенный суточный ритм. Выработка мелатонина синхронизирована с циклом день/ночь, при этом пик концентрации в плазме приходится на ночное время, а минимум – на дневное. Информация об отсутствии света воспринимается сетчаткой глаза, откуда сигнал по ретиногипоталамическому тракту направляется в супрахиазматическое ядро, и далее - в верхний шейный ганглий. Из окончаний симпатических нервов, отходящих от нейронов верхнего шейного ганглия, в паренхиму эпифиза выделяется норадреналин, который запускает синтез мелатонина. Свет тормозит выработку мелатонина.

Воздействие на любое звено процесса синтеза мелатонина может привести к снижению выработки данного гормона и нарушению циркадных ритмов. Снижение выработки мелатонина может наблюдаться на фоне следующих состояний:

- избыточное воздействие искусственных источников света в темное время суток (особенно голубого спектра - экран телевизора, смартфона, компьютера);
- расстройства цикла сон-бодрствование (десинхроноз), которые могут возникать под влиянием эндогенных (например, при синдроме задержки фазы сна, синдроме опережения фазы сна) и экзогенных факторов (например, нарушения режима сна при сменном графике работы, смене часовых поясов);
- пожилой и старческий возраст;
- перименопауза и постменопауза у женщин;
- наличие вредных привычек (активное курение и употребление алкоголя);
- прием некоторых лекарственных средств (нестероидных противовоспалительных средств, бета-блокаторов, бензодиазепинов).

Мелатонин нормализует циркадные ритмы. Оказывает адаптогенное, седативное, снотворное действие. 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, снижает число ночных пробуждений, улучшает самочувствие после утреннего пробуждения, не вызывает ощущения вялости, разбитости и усталости при пробуждении, регулирует нейроэндокринные функции, снижает стрессовые реакции. Адаптирует организм метеочувствительных людей к изменениям погодных условий.

Не вызывает привыкания и зависимости.

### ***Фармакокинетика***

#### *Абсорбция*

Мелатонин после приема внутрь быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. У пациентов пожилого возраста скорость всасывания может быть снижена на 50 %. Кинетика мелатонина в диапазоне 2–8 мг линейна. При приеме внутрь в дозе 3 мг максимальная концентрация ( $C_{\max}$ ) в плазме крови и слюне достигается соответственно через 20 мин и

60 мин. Время достижения максимальной концентрации ( $T_{C_{max}}$ ) в сыворотке крови — 60 мин (нормальный диапазон 20–90 мин). После приема 3–6 мг мелатонина  $C_{max}$  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,  $\alpha_1$ -кислым гликопротеином и липопротеинами высокой плотности. Объем распределения около 35 л. 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 %. Предположительно, в процессе метаболизма мелатонина задействованы изоферменты CYP1A1, CYP1A2 и CYP2C19 системы цитохрома P450. Основной метаболит мелатонина — 6-сульфатоксимелатонин, неактивен.

#### *Выделение*

Мелатонин выделяется из организма почками. Средний период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) мелатонина составляет 45 мин. Выведение осуществляется с мочой, около 90 % в виде сульфатного и глюкуронового конъюгатов 6-гидроксимелатонина, а около 2–10 % выводился в неизменном виде.

На фармакокинетические показатели влияют возраст, прием кофеина, курение, прием оральных контрацептивов. У критически больных наблюдается ускоренная абсорбция и нарушенная элиминация.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Метаболизм мелатонина замедляется с возрастом. При разных дозах мелатонина более высокие значения показателей площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и  $C_{max}$  получены у пациентов пожилого возраста, 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  $T_{1/2}$  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 расстройствах сна, в т.ч. обусловленных нарушением ритма «сон-бодрствование», таких как десинхроноз.

#### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к компонентам препарата;
- аутоиммунные заболевания;
- печеночная недостаточность;
- тяжелая почечная недостаточность;
- беременность и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не установлена).

#### **С осторожностью**

Влияние различной степени почечной недостаточности на фармакокинетику мелатонина не изучено, поэтому применять препарат ВЕЛСОН® у пациентов с данной патологией нужно с осторожностью. Препарат ВЕЛСОН® противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

#### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Препарат ВЕЛСОН® противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

#### **Способ применения и дозы**

Внутрь, запивая достаточным количеством жидкости.

*При нарушении сна, десинхронозе:* 3 мг 1 раз в день за 30–40 мин до сна.

*При применении в качестве адаптогена при смене часовых поясов:* за 1 день до перелета и в последующие 2–5 дней по 3 мг за 30–40 мин до сна.

Максимальная суточная доза — 6 мг.

*У пациентов пожилого возраста:*

С возрастом происходит снижение метаболизма мелатонина, что необходимо учитывать при выборе режима дозирования для пациентов пожилого возраста. С учетом этого у пациентов пожилого возраста, возможен прием препарата за 60–90 мин до сна.

### **Побочное действие**

Классификация побочных реакций по органам и системам с указанием частоты их возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), в т.ч. отдельные сообщения, частота неизвестна (частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).

*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, агитация, 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 сердца:* редко — стенокардия напряжения, ощущение сердцебиения.

*Нарушения со стороны сосудов:* нечасто — артериальная гипертензия; редко — «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 молочных желез:* 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.

*Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:* 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 любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, *сообщите об этом врачу.*

### **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.

*Симптомы:* при передозировке возможно развитие сонливости.

*Лечение:* промывание желудка, активированный уголь, симптоматическая терапия. Клиренс активного вещества предполагается в пределах 12 ч после приема внутрь.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

*Фармакокинетическое взаимодействие*

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.

Следует избегать комбинации с флувоксамином, который повышает концентрацию мелатонина (увеличение AUC в 17 раз и  $C_{max}$  в 12 раз) за счет ингибирования его метаболизма изоферментами цитохрома P450 (CYP): CYP1A2 и CYP2C19.

Следует соблюдать осторожность при одновременном приеме следующих лекарственных средств:

- 5- и 8-метокси-псоралена, который повышает концентрацию мелатонина вследствие ингибирования его метаболизма;
- циметидина (ингибитор изоферментов CYP2D), который повышает содержание мелатонина в плазме за счет ингибирования последнего;
- эстрогенов, которые увеличивают концентрацию мелатонина путем ингибирования его метаболизма изоферментами CYP1A1 и CYP1A2;
- ингибиторов изоферментов CYP2A2 (например, хинолонов), которые способны повышать экспозицию мелатонина;
- индукторов изофермента CYP1A2 (например, карбамазепина и рифампицина), которые способны снижать плазменную концентрацию мелатонина.

Курение способно снизить концентрацию мелатонина за счет индукции изофермента CYP1A2.

Опубликовано множество данных о влиянии агонистов/ антагонистов адренергических и опиоидных рецепторов, антидепрессантов, ингибиторов простагландинов, бензодиазепинов, триптофана и алкоголя на секрецию эндогенного мелатонина. Изучение взаимного влияния этих препаратов на динамику или кинетику мелатонина не проводили.

#### *Фармакодинамическое взаимодействие*

Во время приема мелатонина следует воздержаться от употребления алкоголя, так как он снижает эффективность препарата.

Мелатонин усиливает седативное действие бензодиазепиновых и небензодиазепиновых снотворных средств, таких как залеплон, золпидем и зопиклон. Комбинированное применение может приводить к прогрессирующему расстройству внимания, памяти и координации в сравнении с монотерапией золпидемом.

Применение мелатонина совместно с тиоридазином и имипрамином, может привести к повышению ощущения спокойствия и 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**

Пребывание на ярком свету может привести к снижению эффективности препарата ВЕЛСОН®. В связи с этим, после приема препарата ВЕЛСОН® рекомендуется избегать яркого освещения.

Необходимо проинформировать женщин, желающих забеременеть, о наличии у препарата слабого контрацептивного действия.

Отсутствуют клинические данные о применении мелатонина у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, в связи с чем, применение у данной категории пациентов не рекомендуется.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Препарат ВЕЛСОН® 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 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

4 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска**

Отпускают без рецепта.

### **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/ организация, принимающая претензии потребителей:**

ООО «НПО Петровакс Фарм»,

Российская Федерация, 142143, Московская обл., г. Подольск,



с. Покров, ул. Сосновая, д.1

Телефон: 8 800 234 44 80 ; факс: +7 (495) 730 75 60

e-mail: [adr@petrovaх.ru](mailto:adr@petrovaх.ru)

**Производитель:**

АО «Фармпроект», Россия,

192236, г. Санкт-Петербург, ул. Софийская, д. 14, лит. А.

Тел./факс: +7 (812) 331 93 10