

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Şüpheli Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TAB MELATONİN 5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her bir tablet 5 mg melatonin içerir.

Yardımcı madde(ler):

Kroskarmelloz Sodyum 6 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Tablet

Beyaz renkli, yuvarlak, düz, çentikli tablet

Çentik çizgisi yalnızca yutmanın kolaylaştırılmasına yardımcı olmaya yöneliktir, eşit dozlara bölmek için değildir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TAB MELATONİN, yetişkinlerde sirkadiyen ritim uyku bozukluğunun (jet-lag) kısa süreli tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedaviyi düzenleyen hekim 5 mg/gün dozuna karar verdiğinde bu ürün kullanılmalıdır. Bu ürün varış yerinin yerel saatine göre yatma zamanında, en fazla 5-7 gün boyunca kullanılmalıdır.

İlk doz varış yerine varıldığında, alışılmış yatma saatinde alınmalıdır.

Özellikle doğu yönünde seyahat ederken, 5 zaman dilimi veya daha uzun yolculuklarda doz, varış yeri yatma zamanından önce alınmalıdır.

Melatonin alımının yanlış zamanlaması jet lag tedavisinde ilacın etkisiz olması veya advers etkiye neden olabileceğinden melatonin varış noktasına göre saat 20:00'den önce veya 04:00'ten sonra alınmamalıdır.

Yiyecekler, plazma melatonin konsantrasyonundaki artışı artırabilir (bkz. bölüm 5.2), Melatonin'in karbonhidrattan zengin yemeklerle birlikte alınması kan şekeri kontrolünü bir kaç saat bozabilir (bkz. bölüm 4.4). TAB MELATONİN tablet alımından 2 saat önce ve 2 saat sonra yemek yenmemesi önerilir.

Alkol uykuyu bozabildiğinden ve jet-lag'ın bazı semptomlarını (örn. baş ağrısı, sabah yorgunluğu, konsantrasyon) potansiyel olarak kötüleştirebildiğinden, TAB MELATONİN tablet alırken alkol

tüketilmemesi önerilir.

Yılda maksimum 16 tedavi döngüsü gerçekleştirilebilir.

Bir tablet unutulursa o gece hasta yatmadan önce alabilir, ancak bu süreden sonra bir sonraki dozdan önce başka bir tablet verilmemelidir.

Uygulama şekli:

TAB MELATONİN oral yoldan kullanılır. Tabletler bol miktarda su ile bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Sınırlı veriler, karaciğer sirozu olan hastalarda melatonin plazma klerensinin önemli ölçüde azaldığını göstermektedir. TAB MELATONİN orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

Böbrek yetmezliği:

TAB MELATONİN tabletlerin böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin sınırlı deneyim bilgi bulunmaktadır. Melatonin böbrek yetmezliği olan hastalar tarafından kullanılıyorsa dikkatli olunmalıdır. TAB MELATONİN tabletin ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

TAB MELATONİN tablet 'in 0-18 yaş arası çocuklarda ve ergenlerde güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. TAB MELATONİN tabletler güvenlik ve etkililik endişeleri nedeniyle çocuklarda ve ergenlerde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Geriatrik popülasyon:

TAB MELATONİN 'in farmakokinetiği (hızlı salınım) genel olarak genç erişkinlerde ve yaşlılarda benzer olduğundan, yaşlı hastalar için doz ayarlamasına gerek olmadığı gösterilmiştir. Ancak bu yaş grubunun tedavisinde dikkatli olunmalıdır ve bireysel doz önerilmektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

TAB MELATONİN aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Alkol uykuyu bozabileceğinden ve jet lag 'in belirli semptomlarını (örn. baş ağrısı, sabah yorgunluğu, konsantrasyon) kötüleştirme potansiyeline sahip olduğundan, TAB MELATONİN tabletleri alırken alkol tüketilmemesi önerilir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyuşukluk

TAB MELATONİN uyuşukluğa neden olabilir. Uyuşukluk etkilerinin hasta güvenliği riski ile ilişkili olması muhtemel ise melatonin tabletleri dikkatli kullanılmalıdır.

Geriatrik popülasyon

TAB MELATONİN 'in farmakokinetiği (hızlı salınım) genel olarak genç erişkinlerde ve yaşlılarda benzer olduğundan, yaşlı hastalar için doz ayarlamasına gerek olmadığı gösterilmiştir. Ancak bu yaş grubunun tedavisinde dikkatli olunmalıdır ve bireysel doz önerilmektedir.

Pediyatrik popülasyon

TAB MELATONİN tablet 'in 0-18 yaş arası çocuklarda ve ergenlerde güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. TAB MELATONİN tablet, güvenlilik ve etkililik endişeleri nedeniyle çocuklarda ve ergenlerde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Kardiyovasküler hastalıklar

TAB MELATONİN 'in, kardiyovasküler rahatsızlıkları ve eş zamanlı antihipertansif ilaçları olan popülasyonlarda kan basıncı ve kalp hızı üzerinde olumsuz etkilere neden olabileceğine dair sınırlı veri bulunmaktadır. Bu advers etkilerin melatoninin kendisinden mi yoksa melatonin-ilâç etkileşimlerinden mi kaynaklandığı belirsizdir. TAB MELATONİN 'in kardiyovasküler rahatsızlıkları olan ve eş zamanlı antihipertansif ilâç kullanan hastalarda kullanılması önerilmez.

Antikoagülanların birlikte kullanımı

TAB MELATONİN 'in, varfarin ve yeni doğrudan etkili antikoagülanlar dahil olmak üzere antikoagülan ilâçlarla birlikte kullanıldığında, TAB MELATONİN bu ilâçların etkisini artırarak kanama riskini artırabileceğinden dikkatli olunması önerilir (bkz. bölüm 4.5).

Karaciğer ve böbrek yetmezliği

Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda melatoninin kullanımına ilişkin yalnızca sınırlı güvenlilik ve etkililik deneyimi vardır. TAB MELATONİN 'in, karaciğer yetmezliği veya ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Otoimmün hastalıklar

Nadir vaka raporları, melatoninin alan hastalarda bir otoimmün hastalığın alevlenmesini tanımlamıştır. Otoimmün hastalığı olan hastalarda TAB MELATONİN tablet kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Otoimmün hastalıkları olan hastalarda melatoninin tabletleri önerilmemektedir.

Epilepsi

TAB MELATONİN 'in nöbet sıklığını arttırdığı, azalttığı ve herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir. TAB MELATONİN 'in epileptik nöbetler üzerindeki etkisinin belirsizliği nedeniyle, epilepsili kişilerdekullanım için dikkatli olunmalıdır.

Diyabet

Sınırlı veriler, karbonhidrat açısından zengin öğünlere yakın zamanda alınan melatoninin kan şekeri kontrolünü birkaç saat bozabileceğini düşündürmektedir. TAB MELATONİN tabletleri yemeklerden en az 2 saat önce ve en az 2 saat sonra alınmalıdır; önemli ölçüde bozulmuş glikoz, toleransı veya diyabeti olan kişiler tarafından ideal olarak yemekten en az 3 saat sonra alınması uygundur. Glikoz metabolizması üzerindeki etkileri ve tip 2 diyabet riskini artırması nedeniyle gereksiz uzun süreli TAB MELATONİN kullanımından kaçınılmalıdır.

Bu ilâç tablet başına 1 mmol'den (23 miligram) daha az sodyum içerir, yani esasen "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**Farmakokinetik etkileşimler**

- Melatoninin başlıca hepatik sitokrom P450 CYP1A enzimleri, en başta da CYP1A2 tarafından metabolize edilir. Bu nedenle, CYP1A enzimleri üzerindeki etkilerinin bir sonucu olarak melatonin ve diğer aktif maddeler arasında etkileşimler mümkündür.
- Fluvoksamin ile tedavi edilen hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü bu ajan, CYP1A2 ve

CYP2C19 aracılığıyla melatonin düzeylerini (EAA düzeyini 17 ve Cmaks düzeyini 12 kat) yükseltir. Bu kombinasyondan kaçınılmalıdır. (örn. melatonin siprofloksasin kombinasyonu)

- 5- veya 8-metoksipsoralen (5 veya 8-MOP) alan hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü bu ilaç CYP1A2 inhibisyonu yoluyla melatonin düzeyini metabolizmasını inhibe ederek yükseltir.
- Simetidin alan hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü bu ilaç CYP2D ile metabolizmasını inhibe ederek plazma melatonin düzeylerini yükseltir.
- Östrojen tedavisi (örn. kombine oral kontraseptif ilaçlar veya hormon replasman tedavisi) uygulanan hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü östrojenler, öncelikle CYP1A1 ve CYP1A2'nin inhibisyonu yoluyla melatonin metabolizmasını inhibe ederek düzeyini yükseltir.
- CYP1A2 inhibitörleri (kinolonlar gibi) sistemik melatonin düzeyini yükseltebilir.
- CYP1A2 indükleyicileri (karbamazepin ve rifampisin gibi) melatonin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.
- Sigara içmek, CYP1A2 'nin indüklenmesi nedeniyle melatonin düzeyini düşürebilir.
- Aşağıdaki CYP1A2 indükleyicileri ile birlikte verildiğinde melatoninin doz ayarlaması gerekebilir: karbamazepin, fenitoin, rifampisin, omeprazol ve sigara içimi (7 günlük sigara bırakma sonrasına kıyasla yarı yarıya maruziyet).

Farmakodinamik etkileşimler

Adrenerjik agonistler/antagonistler, opiat agonistleri/antagonistleri, antidepresanlar, prostaglandin inhibitörleri, triptofan ve alkol epifizdeki endojen melatonin salgısını etkiler ancak melatonin metabolizmasını etkilemez. Bu etkileşimlerin klinik önemi olup olmadığı bilinmemektedir.

Alkol

Alkol, melatoninin uyku üzerindeki etkisini azaltabileceğinden melatonin ile birlikte kullanılmamalıdır. Alkol uykuyu bozabilir ve jet lag'in bazı semptomlarını potansiyel olarak kötüleştirebilir (örn. baş ağrısı, sabah yorgunluğu, konsantrasyon bozukluğu).

Nifedipin

Melatonin, nifedipinin hipotansif etkisini azaltabilir. Melatonin ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalı ve nifedipin dozunun ayarlanması gerekebilir. Bunun bir sınıf etkisi olup olmadığı bilinmediğinden, melatonin ve diğer kalsiyum antagonistleri birleştirildiğinde dikkatli olunmalıdır.

Antikoagülanlar

Vaka raporlarında, melatonin ve varfarin gibi K vitamini antagonistlerinin eş zamanlı kullanımının antikoagülasyonun artmasına yol açabileceği bildirilmiştir. Varfarin ve doğrudan etkili antikoagülanların (örn.dabigatran, rivaroksaban, apixaban, edoksaban) melatonin ile kombinasyonu, antikoagülan ilaçların doz ayarlamasını gerektirebilir ve kaçınılmalıdır.

Benzodiazepin ile ilişkili hipnotikler

Melatonin, zolpidem gibi benzodiazepinle ilişkili hipnotiklerin sedatif özelliklerini artırabilir. Melatonin ile eşzamanlı tedaviden kaçınılmalıdır.

NSAİİ / prostaglandin sentez inhibitörleri

Akşam alınan asetilsalisilik asit ve ibuprofen gibi prostaglandin sentez inhibitörleri (NSAİİ'ler) endojen melatonin seviyelerini baskılayabilir. Mümkünse akşamları NSAİİ'lerin uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Beta-blokerler

Beta-blokerler endojen melatonini baskılayabilir ve bu nedenle sabah uygulanmalıdır.

Tiyoridazin ve imipramin

Melatonin, merkezi sinir sistemini etkileyen aktif maddeler olan tiyoridazin ve imipramin ile birlikte çalışmalarda birlikte uygulanmıştır. Her iki durumda da klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşimler bulunmamıştır. Ancak, melatonin birlikte uygulanması, imipramin tek başına kullanıldığında görülene kıyasla daha fazla sakinlik hissi ve görevleri yerine getirmede zorluk ve tiyoridazin tek başına kullanıldığında görülene kıyasla daha fazla "kafa karışıklığı" hissine neden olmuştur. Tiyoridazin ve imipramin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

TAB MELATONİN, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmez.

Östrojen veya diğer kontraseptif ilaçlar ile etkileşime girdiğinden, bu tedavileri kullanan hastalarda uygun bir kontraseptif yöntem kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

TAB MELATONİN gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Eksojen melatonin insan plasentasını kolayca geçer.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Üreme toksisitesi açısından hayvan çalışmaları yetersizdir. (Bkz. Bölüm 5.3).

TAB MELATONİN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler, anneden melatonin plasenta veya sut yoluyla fetüse geçtiğini göstermektedir. Emziren kadınların anne sütünde endojen melatonin de ölçülmüştür ve bu nedenle eksojen melatonin de büyük olasılıkla insan sütüne geçer. Bu nedenle emziren kadınlara melatonin kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Melatonin insan doğurganlığı üzerindeki etkisine ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Doğurganlık üzerindeki etkileri açısından hayvan çalışmaları eksiktir. Yüksek dozlarda melatonin ve belirtilenden daha uzun süre kullanımı insanlarda fertiliteyi tehlikeye atabilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İlacı aldıktan sonra uyuşukluk hissi oluşabileceğinden ve konsantrasyonun azalmasına neden olabileceğinden araç veya makine kullanılmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler sistem-organ sınıfına göre şu esaslar kullanılarak sıralandırılmaktadır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Seyrek: Herpes zoster

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Lökopeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlık reaksiyonu

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hipertrigliseridemi, hipokalsemi, hiponatraemi

Bilinmiyor: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: İrritabilite, sinirlilik, huzursuzluk, anormal rüyalar, kabuslar, anksiyete

Seyrek: Değişken ruh hali, saldırganlık, agresyon, ajitasyon, ağlama, stres, sabah erken kalkma, oryantasyon bozukluğu, libido artışı, depresif ruh hali, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, uyku hali

Yaygın olmayan: Migren, uyuşukluk, psikomotor hiperaktivite, letarji, baş dönmesi

Seyrek: Senkop, hafıza bozukluğu, dikkat bozukluğu, rüya hali, huzursuz bacak sendromu, düşük kaliteli uyku, parestezi, halsizlik

Göz hastalıkları

Seyrek: Görme keskinliğinde azalma, bulanık görme, lakrimasyon artışı

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Vertigo, pozisyonel vertigo

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Anjina pektoris, çarpıntı

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipertansiyon

Seyrek: Sıcak basması

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Karın ağrısı, üst karın ağrısı, dispepsi, ağız ülserasyonu, ağız kuruluğu, bulantı

Seyrek: Gastro-özofageal reflü, gastrointestinal bozukluk, ağız mukozasında kabarıklıklar, dilde ülserasyon, gastro-intestinal rahatsızlık, kusma, anormal bağırsak sesleri, gaz, aşırı tükürük

salgılaması, ağız kokusu, mide rahatsızlığı, gastrit

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Hiperbilirubinemi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Dermatit, gece terlemesi, kaşıntı, döküntü, genel kaşıntı, kuru cilt

Seyrek: Egzama, eritem, el dermatiti, psöriasis, genel döküntü, kaşıntılı döküntü, tırnak bozukluğu

Bilinmiyor: Anjiyo ödem, ağız ödemi, dil ödemi

Kas-iskelet ve bağ doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Ekstremitte ağrısı

Seyrek: Artrit, kas spazmı, boyun ağrısı, gece krampları

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Glukozüri, proteinüri

Seyrek: Poliüri, hematüri, noktüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Yaygın olmayan: Menopozal semptomlar

Seyrek: Priapizm, prostatit

Bilinmiyor: Galaktore

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın olmayan: Asteni, göğüs ağrısı

Seyrek: Yorgunluk, ağrı, susuzluk

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Anormal karaciğer fonksiyon testleri, kilo artışı

Seyrek: Artmış karaciğer enzimleri, anormal kan elektrolitleri, anormal laboratuvar testleri

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Uyku hali, baş ağrısı, baş dönmesi ve mide bulantısı, oral melatonin doz aşımının en sık bildirilen belirti ve semptomlarıdır.

Günlük 300 mg'a kadar melatonin, klinik olarak anlamlı advers reaksiyonlara neden olmamıştır.

Birkaç hafta boyunca aşırı yüksek melatonin dozları (3000 – 6600 mg) ardından sıcak basması, abdominal kramp, ishal, baş ağrısı ve skotoma lucidum bildirilmiştir.

Genel destekleyici önlemler alınmalıdır. Gastrik lavaj ve aktif kömür uygulaması düşünülebilir.

Aktif maddenin yutulduktan sonra 12 saat içinde temizlenmesi beklenir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Hipnotikler ve sedatifler, melatonin reseptör agonistleri

ATC kodu: N05CH01

Melatonin bir hormon ve antioksidandır. Pineal bez tarafından salgılanan Melatonin, sirkadiyen ritimlerin diurnal gece-gündüz döngüsüyle senkronize edilmesinde rol oynar. Melatonin salgılanması/plazma melatonin seviyesi, karanlığın başlangıcından kısa bir süre sonra artar, saat 02:00- 04:00 arasında doruğa çıkar ve gündüz, şafak vakti azalır. Melatonin salgılanmasının doruk noktası, gün ışığının yoğunluğunun tam tersidir; gün ışığı, melatonin salgılanmasının sirkadiyen ritmini korumak için birincil uyarıcıdır.

Etki Mekanizması:

Melatonin farmakolojik etki mekanizmasının, bu reseptörlerin (özellikle MT1 ve MT2) genel olarak uyku ve sirkadiyen ritimlerinin düzenlenmesinde yer almasından dolayı, MT1-, MT2- ve MT3 reseptörleri ile etkileşime dayandığına inanılmaktadır.

Farmakodinamik Etkiler:

Melatonin hipnotik/yatıştırıcı etkiye sahiptir ve uyku eğilimini artırır. Gece melatonin salgılanmasındaki doruk noktasından daha önce veya sonra alınan melatonin, melatonin salgılanmasının sirkadiyen ritmikliğini, sırasıyla ilerletebilir veya geciktirebilir. Melatoninin yatmadan önce (22:00-24:00 arasında), hızlı transmeridyen seyahatini takiben (uçak yolculuğu) varış noktasında verilmesi, sirkadiyen ritmikliğinin "kalkış zamanından", "varış zamanına" yeniden senkronize edilmesini hızlandırır ve böyle bir senkronizasyon işleminin bir sonucu olan, jet-lag olarak bilinen semptomları iyileştirir.

Klinik Etkililik ve Güvenlilik:

Tipik jet-lag semptomları; uyku bozuklukları, gündüz yorgunluğu ve halsizliktir, ancak hafif bilişsel bozulma, sinirlilik ve gastrointestinal bozukluklar da ortaya çıkabilir. Jet-lag, daha fazla zaman bölgesi geçildiğinde daha kötüdür ve genellikle insanların batıya doğru hareket etmelerinin ardından sirkadiyenlerini (vücut saati) ilerletmek, gerektiği şekilde geciktirmekten daha zor bir işlem olduğundan doğuya doğru seyahat sonrası daha da kötüdür. Klinik çalışmalar melatoninin, hasta tarafından belirtilen genel jet-lag belirtilerini ~%44 oranında azalttığını ve jet-lag süresinin kısaldığını göstermiştir. 12 zaman dilimi üzerindeki uçuşlar üzerine yapılan 2 çalışmada, melatonin jet-lag süresini ~%33 oranında azaltır. Yanlış zamanlanmış melatonin alımının etkisiz olma ihtimali veya olumsuz bir etkisi olması nedeniyle, sirkadiyen ritmiklik/jet- lag yeniden senkronizasyonunda, melatonin saat 20:00'den önce veya 04:00'den sonra varış noktasında alınmamalıdır.

0,5 ila 8 mg melatonin dozlarını içeren jet-lag çalışmalarında, yan etkiler genel olarak hafifti ve bu yan etkileri jet-lag semptomlarından ayırt etmek genellikle güçtür. Geçici uyuşukluk/sedasyon, baş ağrısı ve baş dönmesi/oryantasyon bozukluğu rapor edilmiş olup; aynı olumsuz etkiler, ayrıca bulantı, insanlarda melatonin güvenliliğinin gözden geçirilmesinde kısa süreli melatonin kullanımı ile tipik olarak ilişkili olanlardır.

Pediyatrik popülasyon

Melatoninin, 0-18 yaş arası çocuk ve ergenlerde güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Melatonin, güvenlilik konuları nedeniyle 0-18 yaş arası çocuk ve ergenlerde kullanılmamalıdır. Spesifik olarak bunun nedeni, endojen melatoninin, hipotalamik-hipofiz-gonadal eksenin gelişimindeki işleviyle etkileşiminin göz ardı edilememesidir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Tablet ve çözelti yoluyla yapılan iki çalışmada melatoninin mutlak biyoyararlanımının çözelti yoluyla verilen dozun ortalama %13'ü ve tablet yoluyla verilen dozun ortalama %14-16'sı olduğu hesaplanmıştır. Oral olarak uygulanan melatonin maksimum konsantrasyonuna 15-90 dakika sonra ulaşır. (medyan T_{maks} = 52 dakika).

Tabletlerin oral dozlanmasından sonra melatoninin maksimum konsantrasyonu ve maruziyeti, dozla orantılı olarak 0,25'ten 10 mg'a kadar artar.

Melatonin alımı sırasında veya buna yakın bir zamanda gıda alımının melatoninin farmakokinetiği üzerindeki etkisine ilişkin veriler sınırlıdır, ancak eş zamanlı gıda alımının emilimi neredeyse 2 kat artırabileceğini düşündürmektedir. Yiyeceklerin anında salınan melatonin için t_{max} üzerinde sınırlı bir etkisi olduğu görülmektedir. Bunun TAB MELATONİN 'in etkinliğini veya güvenliğini etkilemesi beklenmemektedir, ancak melatonin alımından yaklaşık 2 saat önce ve 2 saat sonra gıda tüketilmemesi önerilir.

Dağılım:

Melatoninin in vitro plazma proteinlerine bağlanması yaklaşık %60'tır. Terminal eliminasyon fazı sırasındaki dağılım hacmi vücut ağırlığıyla orantılıdır ve ortalama 1 L/kg'ın biraz üzerindedir.

Biyotransformasyon:

Melatonin, karaciğerde esas olarak CYP1A2'nin (daha az oranda CYP1A1'in) aracılık ettiği hidroksilasyon yoluyla 6-hidroksimelatonin'e elimine edilir. CYP2C19 aracılığı ile kantitatif olarak daha az önemli olan O-demetilasyondan N-asetil-5-hidroksitriptamin'e dönüşür. Melatonin metabolitleri esas olarak idrarla, yaklaşık %90'ı 6-hidroksimelatonin sülfat ve glukuronid konjugatları halinde elimine edilir. Bir melatonin dozunun ~%1'den azı idrarla değişmeden atılır.

Eliminasyon ve birikim:

Sağlıklı yetişkinlerde plazma eliminasyon yarı ömrü ($T_{1/2}$) ~ 45 dakikadır (normal aralık ~ 30-60 dakika). Yetişkinlerle karşılaştırıldığında çocuklarda ortalama yarı ömür benzer veya biraz daha kısadır. Kısa yarılanma ömrüyle birlikte Melatonin'in günde bir kez alımı, düzenli tedavi sırasında minimum melatonin birikimi anlamına gelir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Plazma melatonin C_{max} ve EAA (Eğri Altında kalan Alan), 3 – 6 mg aralığındaki oral hemen salınan (immediate-release melatonin) melatonin dozları için doğru orantılı, doğrusal bir şekilde artarken, T_{max} ve plazma $T_{1/2}$ sabit kalır.

Cinsiyet:

Sınırlı veriler, hemen salınan (immediate-release melatonin) melatonin alımının ardından C_{maks} ve EAA'nın, kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek (potansiyel olarak kabaca iki katı) olabileceğini, ancak farmakokinetikte büyük bir değişkenlik gözlemlendiğini göstermektedir. Plazma melatonin yarı ömrünün kadınlarda ve erkeklerde anlamlı derecede farklı olduğu görünmemektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalar:

Melatonin metabolizması yaşla birlikte azalır. Gece endojen melatonin plazma konsantrasyonu yaşlılarda genç yetişkinlere kıyasla daha düşüktür. Hemen salınımlı melatonin alımını takiben plazma/serum Tmax, Cmax, eliminasyon yarılanma ömrü (T1) ve EAA için sınırlı veriler, genel olarak genç yetişkinler ve yaşlı kişiler arasında önemli farklılıklar olduğunu göstermemektedir, ancak her bir parametre (özellikle Tmax ve EAA) için değer aralığı (bireyler arası değişkenlik) yaşlılarda daha yüksek olma eğilimindedir.

Karaciğer yetmezliği:

Sınırlı veriler, karaciğer sirozu olan hastalarda muhtemelen melatoninin klirensinin (metabolizmasının) azalması nedeniyle gündüz endojen kan melatonin konsantrasyonunun belirgin şekilde yükseldiğini göstermektedir.

Küçük bir çalışmada siroz hastalarında eksojen melatonin için serum t_{1/2}, kontrollerin iki katıydı. Melatonin primer olarak karaciğerde metabolize edildiğinden, karaciğer yetmezliğinin eksojen melatonine maruziyette artış ile sonuçlanması beklenebilir.

Böbrek yetmezliği:

Yayınlanmış veriler, stabil hemodiyaliz hastalarında tekrarlanan dozlamadan sonra melatonin birikimi olmadığını göstermektedir. Melatonin esas olarak idrarda metabolitler halinde atıldığından, daha ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda melatonin metabolitlerinin serum/plazma düzeylerinin artması beklenebilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik olmayan veriler, geleneksel güvenlik farmakolojisi, tek ve tekrarlanan doz toksisitesi, mutajenite, genotoksikite ve potansiyel kanserojen çalışmalarına dayanılarak, insanlar için özel bir tehlike bulunmadığı görülmektedir. Etkiler, sadece maruziyetin fazla olması durumunda gözlenmiş olup, klinik kullanımla çok az ilgisi olduğu görülmektedir.

Gebe farelere tek, yüksek doz intra-peritoneal melatonin uygulamasından sonra, fetal vücut ağırlığı ve uzunluk, muhtemelen maternal toksisite nedeniyle daha düşük olma eğilimindedir.

Sıçan ve yer sincabının erkek ve dişi yavrularında gebelik sırasında ve doğum sonrasında melatonine maruz kalmalarıyla cinsel olgunlaşmada gecikme meydana geldi. Bu veriler eksojen melatoninin plasentayı geçtiğini ve süte salgılandığını ve hipotalamik-hipofiz-gonadal ekseninin ontogenitesini ve aktivasyonunu etkileyebileceğini göstermektedir. Sıçan ve yer sincabı mevsimsel üreyen hayvanlar olduğundan, bu bulguların insanlar için etkileri belirsizdir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz Tip 102

Kroskarmelloz sodyum

Magnezyum stearat

Kollodial silikon dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her karton; kutu kullanma talimatı ile beraber, Opak Al/PVC-PVDC blisterler içinde 30 tablet olarak sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

TAB İlaç San. A.Ş.

Akçaburgaz Mah. Akçaburgaz Cad. No: 42

Esenyurt/ İstanbul

Tel: +90 212 438 70 83

Faks: +90 212 438 70 84

8. RUHSAT NUMARASI

2025/256

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.07.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ