KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ABDİ İBRAHİM MELATONİN 5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler: Her tablet 5 mg melatonin içerir.

Yardımcı maddeler: Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.
Beyazdan hafif sarıya, yuvarlak bikonveks, her iki yüzü çentiksiz tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ABDİ İBRAHİM MELATONİN, yetişkinlerde saat farkı değişikliklerine bağlı gelişen uyku bozukluklarının (jet-lag) kısa süreli tedavisi için endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedaviyi başlayan hekim 5 mg/gün dozuna karar verdiğinde ABDİ İBRAHİM MELATONİN kullanılmalıdır. Sirkadyen ritim uyku bozukluğu (jet-lag) tanısında tavsiye edilen tedavinin en fazla 5-7 gün süreyle, uçuş sonrası saat 20:00'den sonra alınmasıdır. ABDİ İBRAHİM MELATONİN, özellikle doğu yönünde 2 saat dilimi veya daha uzun yolculuklar için varış sonrasında yatma saatinden önce alınmalıdır. Geçilen zaman dilimi arttıkça ABDİ İBRAHİM MELATONİN'in sağlayacağı etki de artacaktır.

Yanlış zamanlanmış melatonin alımı jet-lag sonrasında biyolojik ritmin varılan yerle senkronizasyonu üzerinde ilacın etkisiz olmasına veya advers etkiye neden olabileceğinden, ABDİ İBRAHİM MELATONİN tabletleri varış noktasında saat 20:00'den önce veya saat 04:00'ten sonra alınmamalıdır.

ABDİ İBRAHİM MELATONİN, yılda maksimum 16 tedavi periyodu boyunca alınabilir.

Uygulama şekli:
Oral yoldan kullanılır. Tabletler bol miktarda su ile yutulmalıdır.
Tablet ezilebilir ve uygulamadan hemen önce su ile karıştırılabilir.

Yiyecekler plazma melatonin konsantrasyonunu artırabilir (bkz. Bölüm 5.2). ABDİ İBRAHİM MELATONİN'in karbonhidrat bakımından zengin öğünlerle birlikte alınması birkaç saat boyunca kan şekeri kontrolünü bozabilir (bkz. Bölüm 4.4). ABDİ İBRAHİM MELATONİN alımından 2 saat önce ve 2 saat sonra yiyecek tüketilmemesi önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
ABDİ İBRAHİM MELATONİN tabletlerin böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin sınırlı deneyim ve bilgi bulunmaktadır. Melatonin böbrek yetmezliği olan hastalar tarafından kullanılıyorsa dikkatli olunmalıdır. ABDİ İBRAHİM MELATONİN tabletin ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılması önerilmez.

Karaciğer yetmezliği:
Sınırlı veriler, karaciğer sirozu olan hastalarda melatoninin plazma klirensinin önemli ölçüde azaldığını göstermektedir. ABDİ İBRAHİM MELATONİN tabletler orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilmez (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
ABDİ İBRAHİM MELATONİN, yeterli veri bulunmamasından dolayı çocuk ve ergenlerde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Geriyatrik popülasyon:
ABDİ İBRAHİM MELATONİN'in farmakokinetiği (hızlı salınım) genel olarak genç erişkinlerde ve yaşlılarda benzer olduğundan, yaşlı hastalar için doz ayarlanmasına gerek olmadığı gösterilmiştir. Ancak bu yaş grubunun tedavisinde dikkatli olunmalıdır ve bireysel doz önerilmektedir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar
Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Uyuşukluk
Melatonin uyuşukluğa neden olabilir. Bu nedenle, uyuşukluk etkilerinin bir güvenlik riski ile ilişkili olma olasılığı varsa, ürün dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.7).

Geriyatrik Popülasyon
Genç ve orta derecede yaşlı yetişkinlerde oral uygulamadan sonra melatonine maruz kalma seviyeleri karşılaştırılabilir. İleri yaştaki kişilerin eksojen melatonine karşı özellikle hassas olup olmadıkları belirsizdir. Bu nedenle bu yaş grubunun tedavisinde dikkatli olunmalı ve bireysel dozaj önerilmektedir.

Otoimmun hastalıklar
Melatonin kullanan hastalarda otoimmün bir hastalığın alevlendiği zaman zaman vaka raporlarında tanımlanmıştır. Otoimmün hastalıkları olan hastalarda melatonin tabletlerinin kullanımına ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır. Melatonin tabletleri otoimmün hastalıkları olan hastalarda önerilmez.

Epilepsi
Melatoninin epileptik nöbetler üzerindeki etkisinin belirsizliği nedeniyle, epilepsisi olan kişilerde kullanım için dikkatli olunmalıdır.

Diyabet
Sınırlı veriler, karbonhidrat açısından zengin öğünlerin alımına yakın bir zamanda alınan melatoninin birkaç saat boyunca kan şekeri kontrolünü bozabileceğini göstermektedir. Melatonin tabletleri yemekten en az 2 saat önce ve en az 2 saat sonra alınmalıdır; önemli ölçüde bozulmuş glukoz toleransı veya diyabeti olan kişiler tarafından ideal olarak yemekten en az 3 saat sonra alınmalıdır.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği
Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda melatonin kullanımına ilişkin yalnızca sınırlı güvenlik ve etkililik deneyimi vardır. Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda melatonin önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Kardiyovasküler durumlar
Melatoninin kardiyovasküler rahatsızlıkları olan ve eşzamanlı antihipertansif ilaçlar kullanan popülasyonlarda kan basıncı ve kalp hızı üzerinde olumsuz etkilere neden olabileceğine dair sınırlı veri vardır. Bu yan etkilerin melatoninin kendisine mi yoksa melatonin-ilaç etkileşimlerine mi atfedilebileceği açık değildir. Kardiyovasküler rahatsızlığı olan hastalarda ve aynı anda antihipertansif ilaç kullanan hastalarda melatonin kullanılması önerilmez.

Eşzamanlı antikoagülan kullanımı
Varfarin ve doğrudan etkili yeni antikoagülanlar dahil olmak üzere antikoagülan ilaçlarla melatonin birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır çünkü melatonin bu ilaçların etkisini artırarak kanama riskini artırabilir (bkz. bölüm 4.5).

Alkol ile kullanımı
Alkol, uykunun yapısını bozabileceği için ve bazı jet-lag semptomlarını (örn. baş ağrısı, sabah yorgunluğu, konsantrasyon) potansiyel olarak daha da kötüleştirebileceği için, ABDİ İBRAHİM MELATONİN alırken alkol tüketilmemesi önerilir.

Pediyatrik popülasyon
ABDİ İBRAHİM MELATONİN, yeterli veri bulunmamasından dolayı çocuk ve ergenlerde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Farmakokinetik etkileşimler
Melatonin esas olarak CYP1A enzimleri tarafından metabolize edilir. Bu nedenle melatonin ve CYP1A enzimlerini etkileyen diğer etkin maddeler arasında etkileşimler mümkündür.

CYP1A2 inhibitörleri
Fluvoksamin ile tedavi edilen hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü bu ajan melatonin seviyelerini (17 kat daha yüksek EAA ve 12 kat daha yüksek serum Cmax) metabolizmasını CYP1A2 ve CYP2C19 yoluyla inhibe ederek artırır. Bu kombinasyondan kaçınılmalıdır (örn. melatonin siprofloksasin kombinasyonu).

Kombine hormonal kontrasepsiyon: Etinilestradiol ve gestagen içeren kontraseptifler CYP1A2'yi inhibe edebilir ve melatonin konsantrasyonunun 4-5 kat artmasına neden olabilir. Melatonin dozunun azaltılması gerekebilir.
Hormonal replasman tedavisi: Menopoz sonrası kadınlarda, hormonal replasman tedavisinin melatonin konsantrasyonu veya melatonin ritmi üzerinde başka etkileri olmaksızın melatonin Tmax değerini geciktirdiği bildirilmiştir.

Orta derecede belirgin CYP1A2 inhibitörleri ile etkileşim yoluyla, melatoninin plazma konsantrasyonunun artması beklenir. Bu nedenle 5- veya 8-metoksipsoralen (5 veya 8-MOP) simetidin veya kafein alan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Simetidin alan hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü bu ajan CYP1A tarafından metabolizmasını inhibe ederek plazma melatonin seviyelerini arttırır.

CYP1A2 indükleyicileri
CYP1A2 indükleyicileri melatoninin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.
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, uykuyu bozabilir, jetlag semptomlarını kötüleştirebilir (örn. baş ağrısı, sabah yorgunluğu, konsantrasyon bozukluğu). Alkol, melatoninin uyku üzerindeki etkisini azaltabileceğinden melatonin ile birlikte kullanılmamalıdır.

Nifedipin
Melatonin, nifedipinin hipotansif etkisini azaltabilir. Eşzamanlı melatonin kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır ve nifedipin dozunun ayarlanması gerekebilir. Bunun bir sınıf etkisi olup olmadığı bilinmediğinden, melatonin ve diğer kalsiyum antagonistleri kombine edilirken dikkatli olunmalıdır.

Antikoagülanlar
Melatonin ve varfarin gibi K vitamini antagonistlerinin birlikte kullanımının protrombin seviyelerinde artışa veya azalmaya yol açabileceği vaka raporlarında bildirilmiştir ve bir çalışmada faktör VIII:C ve fibrinojen seviyelerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Varfarin ve diğer K vitamini antagonistlerinin melatonin ile kombinasyonu, antikoagülan ilaçların doz ayarlamasını gerektirebilir ve bundan kaçınılmalıdır.

Benzodiazepin ile ilişkili hipnotikler
Melatonin, zolpidem gibi benzodiazepinle ilişkili hipnotiklerin yatıştırıcı özelliklerini artırabilir. Melatonin ile eşzamanlı tedaviden kaçınılmalıdır.

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.

NSAİİ/prostaglandin sentez inhibitörleri
Akşamları alınan asetilsalisilik asit ve ibuprofen gibi prostaglandin sentez inhibitörleri (NSAlD'ler) endojen melatonin seviyelerini baskılayabilir. Mümkünse, NSAİİ'lerin akşam saatlerinde uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Beta bloker
Beta-blokerler endojen melatonini baskılayabilir ve bu nedenle sabahları uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Pediyatrik popülasyon:
Veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)
Doğum kontrolü ile ilgili veri yoktur.

Gebelik dönemi
Melatoninin hamile kadınlarda kullanımına ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Ekzojen melatonin insan plasentasını kolayca geçer. Klinik veri eksikliği göz önüne alındığında, ABDİ İBRAHİM MELATONİN ile tedavi hamilelik sırasında veya doğum kontrol hapı kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmez.
ABDİ İBRAHİM MELATONİN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler, melatoninin plasenta veya süt yoluyla fetüse maternal transferini göstermektedir. Endojen melatonin emziren kadınların anne sütünde de ölçülmüştür ve bu nedenle eksojen melatonin büyük olasılıkla insan sütüyle de atılmaktadır. Bu nedenle melatonin emziren kadınlara tavsiye edilmez.

Üreme yeteneği / Fertilite
Melatoninin insan doğurganlığı üzerindeki etkisine ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvan çalışmaları doğurganlık üzerindeki etkiler açısından eksiktir. Yüksek dozda melatonin ve belirtilenden daha uzun süre kullanımı insanlarda fertiliteyi tehlikeye atabilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Melatoninin araç ve makine kullanma becerisi üzerinde orta düzeyde etkisi vardır. Melatonin uyuşukluğa neden olabilir ve bu nedenle uyuşukluk etkilerinin bir güvenlik riski ile ilişkili olması muhtemel olduğundan dikkatli kullanılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Melatonin, üç aya kadar olan kısa vadede çok az yan etkiye neden olur ve ciddi yan etkilere neden olmaz. Uzun vadeli etkileri yeterince araştırılmamıştır. Melatonine karşı bildirilen advers reaksiyonlar hem yetişkinlerde hem de çocuklarda baş ağrısı, mide bulantısı ve yorgunluktur. Ancak bu advers reaksiyonlar, sunulan klinik çalışmalarda plasebo ile tedavi edilen hastalarda da yaygındır ve bu çalışmalarda aktif tedaviler ile plasebo alan hastalar arasında anlamlı bir fark yoktur.

Çok yaygın advers reaksiyon bildirilmemiştir.

Yetişkinlerdeki advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına göre aşağıda listelenen istenmeyen olayların sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmıştır:

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

Sistem organ sınıfı	**Çok yaygın**	**Yaygın**	**Yaygın olmayan**	**Seyrek**	**Mevcut verilerden tahmin edilememektedir)**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar				Herpes zoster	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları				Lökopeni, trombositopeni	
Bağışıklık sistemi hastalıkları					Hipersensitivite reaksiyonu
Metabolizma ve beslenme hastalıkları				Hipertrigliseridemi, Hipokalsemi, hiponatemi	Hiperglisemi
Psikiyatrik hastalıklar			İrritabilite, gerginlik, huzursuzluk, uyku hali, anormal rüyalar, kabuslar, anksiyete	Duygudurum değişikliği, saldırganlık, ajitasyon, ağlama, stres belirtileri, yönelim bozukluğu, sabah erken uyanma, libido artışı, depresif duygudurum, depresyon	
Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı, somnolans	Migren, letarji, psikomotor hiperaktivite, baş dönmesi	Senkop, hafıza bozukluğu, dikkat bozukluğu, rüya hali, huzursuz bacak sendromu,	

				kalitesiz uyku, parestezi, halsizlik	
Göz hastalıkları				Görme keskinliği azalmış, bulanık görme, lakrimasyonda artış	
Kulak ve iç kulak hastalıkları				Vertigo pozisyonel, vertigo	
Kardiyak hastalıkları				Anjina pektoris, çarpıntı	
Vasküler hastalıklar			Hipertansiyon	Sıcak basması	
Gastrointestinal hastalıklar			Karın ağrısı, üst karın ağrısı, dispepsi, ağız ülseri, ağız kuruluğu, bulantı	Gastro-özofageal reflü hastalığı, gastrointestinal bozukluk, oral mukozal kabarma, dil ülseri, gastrointestinal rahatsızlık, kusma, bağırsak sesleri anormal şişkinlik, tükürük salgısı, ağız kokusu, karın rahatsızlığı, gastrik bozukluk, gastrit	
Hepato-bilier hastalıklar*			Hiperbilubinemi		
Deri ve deri altı doku hastalıkları			Dermatit, gece terlemesi, kaşıntı, döküntü, yaygın kaşıntı, kuru cilt	Egzama, eritem, el dermatiti, psöriasis, yaygın döküntü, kaşıntılı döküntü, tırnak bozukluğu	Anjiyoödem, ağız ödemi, dil ödemi
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları			Ekstremitede ağrı	Artrit, kas spazmları, boyun ağrısı, gece krampları	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			Glikozüri, proteinüri	Poliüri, hematüri, noktüri	

Üreme sistemi ve meme hastalıkları			Menopoz semptomları	Priapizm, prostatit	Galaktore
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			Asteni, göğüs ağrısı	Yorgunluk, ağrı, susuzluk	
Araştırmalar			Anormal karaciğer fonksiyon testleri, kilo artışı	Hepatik enzim artışı, Anormal laboratuvar testleri, anormal kan elektrolitleri	

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda düşük sıklıkta genel olarak hafif advers reaksiyonlar bildirilmiştir Advers reaksiyonların sayısı melatonin ile karşılaştırıldığında plasebo alan çocuklar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. En sık görülen advers reaksiyonlar baş ağrısı, hiperaktivite, baş dönmesi ve karın ağrısı olmuştur. Ciddi advers reaksiyon gözlenmemiştir.

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: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

Literatürde, klinik olarak anlamlı herhangi bir advers reaksiyon olmaksızın, günlük 20-50 mg ve 2 yıla kadar 300 mg'lık dozlar bildirilmiştir.

25-30 gün boyunca günde 4 kez alınan 250 mg'lık bir dozun sadece uyuşukluk/uyku haline neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, bildirilen birkaç aşırı doz vakasında, hafif ila orta şiddette somnolans en sık bildirilen advers reaksiyon olmuştur.

15-36 gün boyunca 3-6,6 gramlık dozlardan sonra, 11 hastadan 6'sı gündüz somnolans ve 11 hastadan 4'ü mide krampları, diyare veya migren baş ağrısı bildirmiştir.
Genel destekleyici önlemler alınmalıdır. Gastrik lavaj ve aktif kömür uygulaması düşünülebilir. Etkin 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 epifiz bezi tarafından üretilen bir hormondur. Yapısal olarak serotonin ile ilişkilidir. Melatonin salgısı hava kardıktan kısa bir süre sonra artar, 02:00-04:00 en yüksek seviyeye ulaşır ve gecenin ikinci yarısında azalır. Melatonin, sirkadiyen ritmin kontrolünde ve aydınlık-karanlık döngüsüne adaptasyonda rol oynar. Melatonin ayrıca yatıştırıcı bir etki ve artan uyku eğilimi ile ilişkilidir.

Etki mekanizması

MT1 ve MT2 reseptörleri üzerindeki melatonin aktivitesinin uyku üzerindeki etkisine katkıda bulunduğu düşünülmektedir, çünkü bu reseptörler sirkadiyen ritim ve uykunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır.

Farmakodinamik

Melatonin hipnotik / yatıştırıcı bir etkiye sahiptir ve uyku eğilimini artırır. Melatonin salgılanmasındaki gece zirvesinden daha erken veya daha geç uygulanan melatonin, melatonin salgılanmasının sirkadiyen ritmikliğini sırasıyla ilerletebilir veya geciktirebilir Hızlı transmeridyen seyahati (uçak uçuşu) takiben varış noktasında yatma saatinde (saat 22:00 ile 24:00 arasında) melatonin uygulanması, sirkadiyen ritmikliğin 'kalkış zamanından' 'varış zamanına' yeniden senkronizasyonunu hızlandırır ve bu tür bir senkronizasyon bozukluğunun bir sonucu olan jet-lag olarak bilinen semptomlar topluluğunu iyileştirir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Jet-lag'ın tipik semptomları uyku bozuklukları ve gündüz yorgunluğu ve bitkinliktir, ancak hafif bilişsel bozukluk, sinirlilik ve gastrointestinal rahatsızlıklar da ortaya çıkabilir.
Jet-lag, daha fazla zaman dilimi geçildikçe daha kötüdür ve tipik olarak doğuya doğru seyahatin ardından daha kötüdür. On klinik çalışmadan sekizi, varış noktasındaki hedef yatma saatine yakın bir zamanda (akşam 10'dan gece yarısına kadar) alınan melatoninin, beş veya daha fazla saat dilimini geçen uçuşlardan kaynaklanan jet-lag'ı azalttığını bulmuştur. Zaman dilimleri geçildikçe fayda daha fazla, batıya doğru uçuşlarda ise daha az olacaktır. Günlük 0,5 ila 5 mg melatonin dozları benzer şekilde etkilidir, ancak insanlar 5 mg'dan sonra 0,5 mg'a göre daha hızlı uykuya dalar ve daha iyi uyurlar.
Klinik çalışmalar melatoninin hastaların değerlendirdiği genel jet-lag semptomlarını ~%44 oranında azalttığını ve jet-lag süresini kısalttığını ortaya koymuştur. 12 zaman dilimi üzerindeki uçuşlarda yapılan 2 çalışmada melatonin, jet-lag süresini etkili bir şekilde ~%33 oranında azaltmıştır. Yanlış zamanda melatonin alımının sirkadiyen ritmikliğin/jet-lag'ın yeniden senkronizasyonu üzerinde hiçbir etkisinin olmaması veya olumsuz bir etkiye neden olma potansiyeli nedeniyle, melatonin varış noktasında saat 20:00'den önce veya saat 04:00'ten sonra alınmamalıdır.
Melatoninin 0,5 ila 8 mg dozlarını içeren jet-lag çalışmalarında bildirilen advers reaksiyonlar tipik olarak hafiftir ve genellikle jet-lag semptomlarından ayırt edilmesi zordur. Geçici uyku hali/sedasyon, baş ağrısı ve baş dönmesi/disoryantasyon bildirilmiştir; bu aynı advers

reaksiyonlar ve bulantı, insanlarda melatoninin güvenliğine ilişkin incelemelerde tipik olarak melatoninin kısa süreli kullanımıyla ilişkili olanlardır.

Pediyatrik popülasyon
Endojen melatoninin, hipotalamus-hipofiz-gonad ekseni gelişimi üzerindeki işlevlere etki edeceği düşünüldüğünden; melatonin çocuk ve ergenlerde kullanılmamalıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler
Genel özellikler
Emilim:
Melatoninin mutlak biyoyararlanımı iki çalışmada çözelti yoluyla verilen dozun ortalama %13'ü ve tablet yoluyla verilen dozun %14-16'sı olarak tahmin edilmiştir. Oral yoldan uygulanan melatoninin maksimum konsantrasyonu 15-90 dakika sonra ortaya çıkar (medyan Tmaks = 52 dakika).
Tabletlerin oral dozajından sonra melatoninin maksimum konsantrasyonu ve maruziyeti, 0,25 ila 10 mg arasındaki dozla orantılı olarak artar.
Melatonin alımı sırasında veya civarında gıda alımının farmakokinetiği üzerindeki etkisine ilişkin veriler orta düzeydedir, ancak eşzamanlı gıda alımının emilimi neredeyse 2 kat artırabileceğini düşündürmektedir. Yiyeceklerin, hemen salınan melatonin için Tmax üzerinde sınırlı bir etkisi olduğu görülmektedir. Bu durumun ABDİ İBRAHİM MELATONİN'in etkinliğini veya güvenliliğini etkilemesi beklenmez, ancak melatonin alımından yaklaşık 2 saat önce ve 2 saat sonra yiyecek tüketilmemesi önerilir.
Dağılım:
Melatoninin *in vitro* plazma proteinine bağlanma oranı yaklaşık %60'tır. Terminal eliminasyon fazı sırasında dağılım hacmi vücut ağırlığı ile orantılıdır ve ortalama 1 L/kg'ın biraz üzerindedir.
Biyotransformasyon
Melatonin, esas olarak CYP1A2 (daha az oranda CYP1A1) aracılığı ile karaciğerde 6-hidroksimelatonine hidroksilasyon yoluyla elimine edilir. CYP2C19'un aracılık ettiği N-asetil-5-hidroksitriptamine kantitatif olarak daha az önemli O-demetilasyon meydana gelir. Melatonin metabolitleri, 6-hidroksimelatoninin sülfat ve glukuronid konjugatları olarak ~%90 oranında idrarla atılır. Melatonin dozunun ~%1'inden daha azı değişmeden idrarla atılır.
Eliminasyon
Plazma eliminasyon yarı ömrü ($T_{½}$) sağlıklı yetişkinlerde ~ 45 dakikadır (normal aralık ~ 30-60 dakika). Yarılanma ömrü, ortalama olarak, yetişkinlerle karşılaştırıldığında çocuklarda benzer veya biraz daha kısadır. Kısa yarılanma ömrü ile birlikte günde bir kez dozaj, düzenli tedavi sırasında minimum melatonin birikimi anlamına gelir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Plazma melatonin Cmaks ve EAA değerleri, 3-6 mg aralığında hemen salınan melatoninin oral dozları için doğrusal bir şekilde artarken, Tmaks ve plazma T½ sabit kalmaktadır.

Cinsiyet

Sınırlı veriler, hemen salınan melatonin alımının ardından Cmaks ve EAA'nın, kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek (potansiyel olarak kabaca iki katı) olabileceğini, ancak aynı zamanda cinsiyetler arasındaki farkın, aynı cinsiyetten bireyler arasındaki, özellikle de C_{maks}'ın birden fazla değişkenlik gösterdiği kadınlar arasındaki varyasyondan daha az olduğunu göstermektedir. Plazma melatonin yarı ömrünün kadınlarda ve erkeklerde anlamlı derecede farklı olmadığı görülmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik popülasyon

Gece, endojen melatonin plazma konsantrasyonu, yaşlılarda genç erişkinlere göre daha düşüktür. Sınırlı verilere dayanılarak, hemen salınan melatonin alımını takiben plazma Tmaks, Cmaks, eliminasyon yarı ömrü (T½) ve EAA için; genel olarak genç yetişkinler ve yaşlılar arasında önemli farklılıklar gözlenmez, ancak her parametre için değer aralığı (bireyler arası değişkenlik) yaşlılarda daha fazla olma eğilimindedir.

Karaciğer yetmezliği

Sınırlı veriler, karaciğer sirozu olan hastalarda gündüz endojen kan melatonin konsantrasyonunun, muhtemelen melatonin klirensinin (metabolizmasının) azalmasına bağlı olarak belirgin şekilde yükseldiğini göstermektedir.

Küçük bir çalışmada siroz hastalarında eksojen melatonin için serum T½ değeri kontrol grubunun iki katı olarak bulunmuştur. Karaciğer melatonin metabolizmasının primer bölgesi olduğundan, karaciğer yetmezliğinin eksojen melatonine maruz kalmanın artmasıyla sonuçlanması beklenebilir.

Böbrek yetmezliği

Literatür verilerine dayanılarak, stabil hemodiyaliz hastalarında tekrarlanan dozlardan sonra (5-11 hafta 3 mg) melatonin birikmediği gözlenmiştir. Bununla birlikte, melatonin özellikle idrarda metabolitler olarak atıldığından, daha ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda melatonin metabolitlerinin plazma seviyelerinin artması beklenebilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik olmayan veriler, geleneksel güvenlik farmakolojisi, tek ve tekrarlanan doz toksisitesi, mutajenite, genotoksisite 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
Prejelatinize nişasta
Kolloidal silikon dioksit (susuz)
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ABDİ İBRAHİM MELATONİN 5 mg Tablet, 30 tablet içeren HDPE şişe, silika jel ve çocuk emniyetli PP kapak içerisinde piyasaya sunulmaktadır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No:4
34467 Maslak / Sarıyer / İstanbul
Tel: 0212 366 84 00
Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

2025/333

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.07.2025
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

09.03.2026