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 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MELOGEN 1 mg/ml oral çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 ml'de 1 mg melatonin içerir.

Yardımcı maddeler:

Her 1 ml'de 250 mg propilen glikol içerir.

Yardımcı maddeler tüm listesi için bakınız Bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti

Kendine has kokulu sarımsı berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MELOGEN aşağıdaki durumlarda endikedir:

- Yetişkinlerde kısa süreli saat farkı değişikliklerine bağlı gelişen sirkadiyen ritim uyku bozukluğunun (jet lag) kısa süreli tedavisinde endikedir.
- Uyku hijyeni önlemlerinin yetersiz olduğu Otizm Spektrum Bozukluğu (ASD) ve/veya Smith-Magenis sendromu olan 2-18 yaş arası çocuk ve ergenlerde gecikmiş uyku başlangıçlı uykusuzluğun tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde kısa süreli saat farkı değişikliklerine bağlı gelişen sirkadiyen ritim uyku bozukluğunun (jet lag) kısa süreli tedavisinde;

Standart doz 5 gün boyunca günde 3 mg'dır. Standart dozda semptomlarda azalma olmaması durumunda, günlük doz 2 katına (6 mg) yükseltilebilir. Semptomlarda azalma sağlayan etkin doz, en kısa sürede alınmalıdır. Semptomlarda düzelme sağlayan doz, her zaman yatma saatinde alınmalıdır. MELOGEN, yanlış zamanlarda kullanıldığında, jet-lag sonrası uyku bozukluklarının giderilmesinde olumsuz etkiye yol açmaması için, saat 20.00'dan önce veya

saat 04.00'den sonra alınmamalıdır. Bazı yiyecekler plazma melatonin konsantrasyonunda artışa neden olabilir (bkz. Bölüm 5.2). MELOGEN karbonhidrat açısından zengin yiyecekler ile birlikte alındığında, kan şekeri düzeyinde birkaç saat boyunca bozulmaya neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4). Melatonin alımından 2 saat önce ve 2 saat sonra gıda tüketilmemesi önerilir. Potansiyel olarak uyku kalitesinde bozulma ve bazı jet-lag semptomlarında (baş ağrısı, sabah yorgunluğu ve konsantrasyon) kötüleşme riskinden dolayı melatoninin alkol ile birlikte tüketilmemesi önerilir.

Otizm Spektrum Bozukluğu (ASD) ve/veya Smith-Magenis sendromu olan 2-18 yaş arası çocuk ve ergenlerde gecikmiş uyku başlangıçlı uykusuzluğun tedavisinde;

Günlük doz yatmadan 30-60 dakika önce alınan 2 mg'dır (2 ml).

Melatoninin hala en uygun tedavi olup olmadığını kontrol etmek için hasta düzenli aralıklarla (en az 6 ayda bir), doktor tarafından gözden geçirilmeli ve yalnızca hasta fayda gördüğü takdirde tedaviye devam etmelidir.

Uygulama şekli:

MELOGEN sadece oral kullanım içindir.

Etkili bir Melatonin oral solüsyon dozuna titre edildikten sonra, hastalar tedavilerine devam edebilir ve farklı formülasyonlar arasında geçiş yaparken dikkatli olunmalıdır.

Yiyecekler, plazma melatonin konsantrasyonundaki artışı artırabilir (bkz. Bölüm 5.2).

Melatoninin karbonhidrattan zengin yemeklerle birlikte alınması kan şekeri kontrolünü birkaç saat bozabilir (bkz. Bölüm 4.4). MELOGEN alımından 2 saat önce ve 2 saat sonra yemek yenmemesi önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliğinin herhangi bir evresinin melatonin farmakokinetiği üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Bu hastalara melatonin uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda MELOGEN kullanımı konusunda deneyim yoktur. Yayınlanmış veriler, karaciğer yetmezliği olan hastalarda azalmış klirense bağlı olarak gündüz saatlerinde belirgin şekilde yükselen endojen melatonin seviyelerini göstermektedir. Bu nedenle, karaciğer yetmezliği olan hastalarda MELOGEN kullanımın önerilmez.

Pediyatrik popülasyon (2 yaş altı)

0 ila 2 yaş arası çocuklarda uykusuzluğun tedavisi için MELOGEN'in kullanımı yoktur.

Geriyatrik populasyon

Melatoninin farmakokinetiği (hızlı salım) genel olarak genç erişkinler ve yaşlı kişilerde karşılaştırılabilir olduğundan, yaşlı kişiler için herhangi bir spesifik doz tavsiyesi verilmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Otoimmün hastalıkları olan bireylerde melatonin kullanımı ile ilgili herhangi bir klinik veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, MELOGEN'in, otoimmün hastalıkları olan hastalarda kullanımı tavsiye edilmez.
MELOGEN, kişilerde uyuşukluk veya uyku haline neden olabilir. Bu nedenle uyuşukluk etkilerinin güvenlik açısından muhtemel risk oluşturabilecek hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
MELOGEN, nöbet geçirme potansiyeli olan (örneğin epilepsi) hastalarda, nöbet sıklığında artışa neden olabilir. Nöbet geçirme riski olan hastalar, bu olasılık hakkında bilgilendirilmelidir.
Vaka bazlı raporlarda, melatonin kullanımının otoimmün hastalığı olanlarda alevlenmeye neden olduğu bildirilmiştir. Melatonin ile yapılmış sınırlı klinik çalışmalarda, karbonhidrat açısından zengin öğünlerden sonra kullanımının, kan glukoz düzeylerinde birkaç saat boyunca bozulmaya yol açtığı gözlenmiştir. MELOGEN öğünlerden en az 2 saat önce ve 2 saat sonra alınmalıdır; ideal olarak önemli ölçüde bozulmuş glukoz intoleransı olan veya diyabetli kişilerde melatonin öğünlerden en az 3 saat sonra alınmalıdır.

Bu tıbbi ürün propilen glikol içermektedir. Bu durum, alkol benzeri semptomlara neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde yapılmıştır. Melatonin esas olarak CYP1A2 enzimi aracılığıyla metabolize edilir. Bu nedenle, CYP1A enzimleri üzerindeki etkilerinin bir sonucu olarak melatonin ve diğer aktif maddeler arasında etkileşimler mümkündür.

Farmakokinetik etkileşimler
• Melatonin 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 C_{maks} düzeyini 12 kat) yükseltir. Bu kombinasyondan kaçınılmalıdır.

• 5- veya 8-metoksipsoralen (5 veya 8-MOP) alan hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü bu ilaç 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. doğum kontrol hapı veya hormon replasman tedavisi) uygulanan hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü östrojenler, öncelikle 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.

Farmakodinamik etkileşimler
• Melatonin, benzodiazepinlerin (örn. midazolam, temazepam) ve benzodiazepin dışı hipnotiklerin (örn. zaleplon, zolpidem, zopiklon) yatıştırıcı etkisini artırabilir. Bir saat farkı değişikliklerine bağlı (sirkadiyen ritim) uyku bozuklukları tedavisi çalışmasında, melatonin ve zolpidem kombinasyonu, tek başına zolpidem ile karşılaştırıldığında, sabah uyku hali, mide bulantısı ve konfüzyon insidansında artış ve uyandıktan sonraki ilk saatte aktivitede azalma ile sonuçlanmıştır.

• Melatonin, varfarinin antikoagülasyon aktivitesini etkileyebilir.

• Melatoninin uyku üzerindeki etkisini azaltabileceği için melatonin ile birlikte alkol alınmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin ek bilgiler mevcut değildir. Pediatrik yaş grubu ile ilgili çalışmalar 5.1. Farmakodinamik özellikler bölümünde özetlenmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Melatoninin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi
İnsanlardaki potansiyel riski bilinmemektedir. MELOGEN gebelikte kullanılmamalıdır. Melatoninin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri yoktur veya sınırlıdır. Ekzojen melatonin insan plasentasını kolaylıkla geçer. Üreme toksisitesi açısından hayvan çalışmaları yetersizdir.

Laktasyon dönemi
İnsanlarda anne sütünde endojen melatonin ölçülmüştür, dolayısıyla eksojen melatonin muhtemelen anne sütüne geçmektedir. Deneysel hayvan modellerinde (kemirgenler, koyunlar, sığırlar ve maymunlar) melatoninin, anne sütüne ve plasenta yoluyla fetüse geçtiğini gösteren veriler bulunmaktadır. Bu nedenle MELOGEN, bebekte istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına yol açmamak için emziren annelerde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite
Yüksek dozlarda melatonin ve belirtilenden daha uzun süre kullanım, insanlarda doğurganlığı tehlikeye atabilir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar doğurganlık üzerindeki etkiler açısında yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3).
Bebek sahibi olmayı planlayan kadın ve erkeklerde MELOGEN önerilmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
MELOGEN, araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde ılımlı bir etkiye sahiptir. MELOGEN, uyku sersemliğine neden olabilir. MELOGEN kullanırken uyku hali ya da diğer merkezi sinir sistemi bozuklukları yaşayan hastalar, araç veya makine kullanmamalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler
Klinik çalışmalardan ve/veya spontan bildirimlerden ve literatürden elde edilen advers ilaç reaksiyonları MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Her bir sistem organ sınıfında advers ilaç reaksiyonları en sık olan önce gelecek şekilde sıklıklarına göre sıralanmıştır. Her bir sıklık grubunda, advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyet sırasına göre verilmiştir. Ayrıca, her advers ilaç reaksiyonu için uygun sıklık kategorisi aşağıdaki şekildedir (CIOMS III):
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000, <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Güvenlilik profili özeti
Sersemlik/uyku hali, baş ağrısı ve baş dönmesi/oryantasyon bozukluğu, melatonin saat farkı değişikliklerine bağlı (sirkadiyen ritim) uyku bozukluklarının tedavisi için kısa süreli olarak alındığında en sık bildirilen yan etkilerdir.
Sersemlik, baş ağrısı, baş dönmesi ve mide bulantısı da sağlıklı kişiler ve hastalar tarafından birkaç gün ile birkaç haftaya kadar süren tedavilerde tipik klinik melatonin dozları ile en sık bildirilen yan etkilerdir.

Aşağıdaki istenmeyen etkiler melatoninin farmasötik formlarının kısa ya da uzun süre kullanılması sırasında bildirilmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın olmayan: Herpes zoster

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Seyrek: Lökopeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık reaksiyonu

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Seyrek: Hipertrigliseridemi

Bilinmiyor: Hipergliseridemi

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın olmayan: İritabilite, sinirlilik, huzursuzluk, uykusuzluk, anormal rüyalar, kabuslar, anksiyete

Seyrek: Mizaç değişikliği, saldırganlık, oryantasyon bozukluğu, libido artışı, depresif duygudurum, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı, uyku hali

Yaygın olmayan: Migren, uyuşukluk, psikomotor hiperaktivite, uyku hali, letarji

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

Bilinmiyor: Uyuklama, sakinlik

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, mide bulantısı

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Yaygın olmayan: Dermatit, gece terlemeleri, kaşıntı, döküntü, yaygın kaşıntı, kuru cilt

Seyrek: Egzama, eritem, el dermatiti, psöriazis, yaygın döküntü, döküntülü kaşıntı, tırnak bozukluğu

Bilinmiyor: Anjioödem, ağızda ödem, dilde ödem

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: Ekstremite ağrısı

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

Böbrek ve idrar hastalıkları
Yaygın olmayan: Glukozüri, proteinüri

Seyrek: Poliüri, hematüri

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, susama

Araştırmalar
Yaygın olmayan: Anormal karaciğer fonksiyon testleri, kilo artışı

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Pediatrik popülasyon
Pediatrik popülasyonda, düşük sıklıkta ve genellikle hafif yan etkiler bildirilmiştir. Yan etkilerin sayısı, plasebo alan çocuklar ile melatonin alan çocuklar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. En sık görülen yan etkiler baş ağrısı, hiperaktivite, baş dönmesi ve karın ağrısıdır. Ciddi yan etki gözlemlenmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların 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

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

Günlük oral 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: Sinir sistemi, psikoleptikler, hipnotikler ve sedatifler, melatonin reseptör agonistleri.

ATC Kodu: N05CH01

Melatonin bir hormon ve antioksidandır. Epifiz bezi tarafından salgılanan melatonin, sirkadiyen ritimlerin günlük aydınlık-karanlık döngüsü senkronizasyonunda yer alır. Melatonin sekresyonu/plazma melatonin düzeyi, hava karardıktan kısa bir süre sonra artar, saat 02.00-04.00 civarında zirve yapar ve şafakla birlikte gündüz en düşük noktasına iner. Melatonin salgılanma düzeyi gün ışığı yoğunluğunun neredeyse tam tersidir ve gün ışığı, melatonin salgılanmasının sirkadiyen ritmini korumak için birincil uyarıcıdır.

Etki mekanizması
Melatoninin farmakolojik etki mekanizmasının, MT1-, MT2- ve MT3 reseptörleri ile etkileşimine dayandığına inanılmaktadır, çünkü bu reseptörler (özellikle MT1 ve MT2) genel olarak uyku ve sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesinde yer almaktadır.

Farmakodinamik etkiler
Melatoninin hipnotik/sedatif etkisi vardır ve uyku eğilimini artırır. Melatonin salgılanmasındaki gece zirvesinden önce veya sonra uygulanan melatonin, sırasıyla melatonin salgılanmasının sirkadiyen ritmini ilerletebilir veya geciktirebilir. Hızlı transmeridyen yolculuğun (uçak yolculuğu) ardından varış yerinde yatmadan önce (22.00 ile 24.00 saatleri arasında) melatonin verilmesi, sirkadiyen ritmin 'kalkış zamanından' 'varış zamanına' yeniden senkronizasyonunu hızlandırır ve senkrenizasyon bozukluğunun sonucu gelişen ve saat farkı değişikliklerine bağlı (sirkadiyen ritim) uyku bozuklukları olarak bilinen semptomları düzeltir.

Klinik etkililik ve güvenlilik
Yetişkinlerde saat farkı değişikliklerine bağlı (sirkadiyen ritim) uyku bozuklukları
Tipik saat farkı değişikliklerine bağlı (sirkadiyen ritim) uyku bozuklukları semptomları uyku bozuklukları, gündüz yorgunluğu ve bitkinliğidir, ancak hafif bilişsel bozukluk, sinirlilik ve gastrointestinal rahatsızlıklar da görülebilir. Saat farkı değişikliklerine bağlı (sirkadiyen ritim) uyku bozuklukları, zaman dilimleri ne kadar çok geçilirse o kadar kötüdür ve insanlar sirkadiyen ritimlerini (vücut saatlerini) ilerletmeyi geciktirmekten daha zor buldukları için doğuya doğru seyahatin ardından genellikle daha kötüdür. Klinik çalışmalar melatoninin hasta tarafından değerlendirilen saat farkı değişikliklerine bağlı (sirkadiyen ritim) uyku bozuklukları semptomlarını ~%44 oranında azalttığını ve saat farkı değişikliklerine bağlı (sirkadiyen ritim) uyku bozuklukları süresini kısalttığını bulmuştur. 12 zaman dilimindeki uçuşlarla ilgili 2 çalışmada melatonin, saat farkı değişikliklerine bağlı (sirkadiyen ritim) uyku bozuklukları süresini ~%33 oranında etkili bir şekilde azaltmıştır. Yanlış zamanlanmış melatonin alımının sirkadiyen ritmin (saat farkı değişikliklerine bağlı uyku bozuklukları) yeniden senkronizasyonu üzerinde olumsuz etkisi olma potansiyeli nedeniyle, melatonin varış yerinde saat 20.00'den önce veya saat 04.00'ten sonra alınmamalıdır.

0,5 ila 8 mg melatonin dozlarını içeren saat farkı değişikliklerine bağlı (sirkadiyen ritim) uyku bozuklukları çalışmalarında bildirilen yan etkiler tipik olarak hafiftir ve genellikle saat farkı değişikliklerine bağlı (sirkadiyen ritim) uyku bozuklukları semptomlarından ayırt edilmesi zordur.

Geçici uyku hali/sedasyon, baş ağrısı ve baş dönmesi/oryantasyon bozukluğu bildirilmiştir; Bu aynı yan etkiler ve mide bulantısı, insanlarda melatoninin güvenliliği ile ilgili çalışmalarda tipik olarak kısa süreli melatonin kullanımıyla ilişkili olanlardır.

Pediatrik popülasyon
Melatoninin otizm spektrum bozukluğu ve Smith-Magenis sendromu dahil nörolojik rahatsızlıkları olan çocuk ve ergenlerde uyku süresini iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiştir. 125 hasta üzerinde yapılan bir ana çalışmada, 13 hafta boyunca melatonin (2mg - 5mg) verilenler gece başına ortalama 51 dakika daha fazla uyurken, plasebo verilenler 19 dakika daha fazla uyumuştur. Ayrıca melatonin alan çocuklar normalden yaklaşık 38 dakika daha erken uykuya dalarken, plasebo alan çocuklar ise 13 dakika daha erken uykuya dalmışlardır.
Çalışmada yer alan tüm hastalar daha önce düzenli bir uyku rutini sürdürmek için başka tedavileri denemişler ancak fayda görmemişlerdi.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Melatonin ana formu aktif, küçük, amfifilik bir moleküldür (molekül ağırlığı 232 g/mol). Melatonin insan vücudunda serotonin aracılığıyla triptofandan sentezlenir. Diyet yoluyla az miktarda alınır. Aşağıda özetlenen veriler, esas olarak genç ve orta yaşlı sağlıklı erkek ve kadınları içeren çalışmalardan alınmıştır.

Emilim:
Ağızdan verilen melatonin neredeyse tamamen emilir. Oral biyoyararlanım, ~%85'lik ilk geçiş metabolizması nedeniyle ~%15'tir. Plazma Tmaks ~ 50 dakikadır. 3 mg'lık bir hızlı salımlı melatonin dozu ile plazma melatonin Cmaks'ı ~ 3400 pg/mL'ye yükseltir; bu, noktürnal (endojen) plazma melatonin Cmaks'ın ~ 60 katıdır, ancak hem endojen hem de eksojen Cmaks bireyler arasında önemli farklılık gösterir.

Melatonin alımı sırasında veya civarında gıda alımının farmakokinetiği üzerindeki etkisine ilişkin veriler sınırlıdır, ancak eşzamanlı gıda alımının biyoyararlanımı neredeyse 2 kat artırabileceğini düşündürmektedir. Hızlı salımlı melatoniniçin yiyeceklerin Tmax üzerinde sınırlı bir etkisi var gibi görünmektedir. Bunun MELOGEN'in etkililiğini veya güvenliliğini etkilemesi beklenmez, ancak melatonin alımından yaklaşık 2 saat önce ve 2 saat sonra gıda tüketilmemesi önerilir.

Dağılım:
Melatoninin proteine bağlanma oranı yaklaşık %50-60'tır. Melatonin öncelikle albümine bağlanır, ancak aynı zamanda alfa1-asit glikoproteine de bağlanır; diğer plazma proteinlerine bağlanması sınırlıdır. Melatonin, plazmadan çoğu doku ve organın içine ve dışına hızla dağılır ve beyin-kan bariyerini kolayca geçer. Melatonin plasentayı kolayca geçer. Zamanında doğmuş bebeklerin umbilikal kanındaki düzey 3 mg doz ardından anne kanındaki ile korelasyon gösterir ve anne kanındakinden yalnızca biraz daha düşüktür (~ %15-35).

Biyotransformasyon:
Deneysel veriler, sitokrom P450 enzimleri CYP1A1 ve CYP1A2'nin melatonin metabolizmasının primer sorumlusu olduğunu, CYP2C19'un önemsiz olduğunu göstermektedir. Melatonin primer olarak 6-hidroksimelatonine metabolize edilir (idrardaki melatonin metabolitlerinin ~%80-90'ını oluşturur). N-asetilserotonin primer minör metabolit gibi görünmektedir (idrardaki melatonin metabolitlerinin ~%10'unu oluşturur). Melatonin metabolizması çok hızlıdır, eksojen melatonin sistemik dolaşıma girdikten dakikalar sonra plazma 6-hidroksimelatonin düzeyi yükselir. 6- hidroksimemelatonin, atılmadan önce sülfat (~%70) ve glukuronid konjugasyonuna (~%30) uğrar.

Eliminasyon:
Genel olarak yarılanma ömrü ($T_{½}$) ~ 45 dakikadır (normal aralık ~ 30 – 60 dakika). Yarı ömür, ortalama olarak, çocuklarda yetişkinlerle karşılaştırılabilir veya biraz daha kısadır. Kısa yarı ömür nedeniyle günde tek doz düzenli tedavi minimum melatonin birikimi anlamına gelir. Melatonin metabolitleri esas olarak idrarla, ~%90'ı 6-hidroksimelatoninsülfat ve glukuronid konjugatları olarak atılır. Melatonin dozunun ~%1'den azı değişmeden idrarla atılır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:
Plazma melatonin C_{maks} ve EAA, 1 – 6 mg aralığındaki hızlı salımlı melatoninoral dozları için doğru orantılı artarken, T_{maks} ve plazma $T_{½}$ sabit kalır.

Cinsiyet
Sınırlı veriler, hızlı salımlı melatonin alımını takiben C_{maks} ve EAA'nın kadınlarda erkeklere göre daha yüksek (potansiyel olarak kabaca iki kat) olabileceğini düşündürmektedir, ancak farmakokinetikte büyük bir değişkenlik gözlenmektedir. Plazma melatonin yarı ömrü erkeklerde ve kadınlarda önemli ölçüde fark göstermez.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Yaşlılar
Gece endojen melatonin plazma konsantrasyonu yaşlılarda genç erişkinlere göre daha düşüktür. Hızlı salımlı melatonin alımını takiben plazma- T_{maks}, C_{maks}, eliminasyon yarı ömrü ($T_{½}$) ve EAA için sınırlı veriler, genel olarak genç yetişkinler ve yaşlı kişiler arasında önemli farklılıklar göstermez, ancak değer aralıkları (bireyler arası değişkenlik) her parametrede yaşlılarda daha yüksek olma eğilimindedir.

Karaciğer yetmezliği
Sınırlı veriler, karaciğer sirozu olan hastalarda gündüz endojen kan melatonin konsantrasyonunun, muhtemelen melatonin klirensinin (metabolizma) azalması nedeniyle belirgin şekilde yükseldiğini göstermektedir. Siroz hastalarında ekzojen melatonin için serum $T_{½}$, küçük bir çalışmada kontrollerinkinin iki katıydı. Karaciğer melatonin metabolizmasının primer bölgesi olduğundan, karaciğer yetmezliğinin ekzojen melatonine maruz kalmanın artmasına neden olması beklenebilir.

Böbrek yetmezliği
Literatür verileri, stabil hemodiyaliz hastalarında tekrarlayan doz (5 – 11 hafta boyunca 3 mg) ardından melatonin birikimi olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, melatonin esas olarak metabolitler halinde idrarla atıldığından, daha ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda melatonin metabolitlerinin plazma düzeylerinin artması beklenebilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Güvenlilik farmakolojisi, tek ve tekrarlayan doz toksisitesi, mutajenite, genotoksisite ve karsinojenik potansiyele ilişkin geleneksel çalışmalara dayanan klinik dışı veriler, insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Etkiler, yalnızca klinik kullanıma göre çok yüksek olan maksimum dozlarda gözlenmiştir.

Gebe farelere tek ve yüksek dozda melatonin intraperitoneal uygulamasından sonra, muhtemelen maternal toksisiteye bağlı olarak fetal vücut ağırlığı ve boy daha düşük olma eğilimi gözlenmiştir. Fare ve yer sincaplarının erkek ve dişi yavrularında gebelik sırasında ve doğum sonrasında melatonine maruz kalındığında cinsel olgunlaşmada gecikme saptanmıştır.

Bu veriler, ekzojen melatoninin plasentayı geçip sütte salgılandığını ve hipotalamik-hipofiz-gonadal eksenin ontogenezini ve aktivasyonunu etkileyebileceğini göstermektedir. Sıçan ve yer sincabı mevsimlik doğuran hayvanlar olduğundan, bu bulguların insanlar üzerindeki etkileri belirsizdir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi
Propilen glikol
Gliserin
Sitrik asit anhidrit
Potasyum sorbat (E202)
Sodyum benzoat (E211)
Çilek aroması
pH ayarlayıcısı olarak sitrik asit anhidrit / sodyum hidroksit
Deiyonize su

6.2 Geçimsizlikler
Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü
18 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanması koşulu ile açıldıktan sonra 60 gün içerisinde kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
60 ml'lik beyaz plastik kapak ile kapatılmış bal renkli Tip-III cam şişe ve 5 ml'lik dozaj pipet ile ambalajlanır.

Kesilmiş veya açılmış ambalajları satın almayınız.

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 Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Gensu Pharma İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Bahçelievler Mah. D100 Yanyol Sk. Metroport Apt. No:14 B / 1107
Bahçelievler-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2024/153

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:29.05.2024
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ