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 reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COZYMEL 3 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde:

Melatonin ……3 mg

Yardımcı maddeler:

Kroskarmeloz sodyum……..65 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz-hemen hemen beyaz renkte, yuvarlak tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

COZYMEL aşağıdaki durumlarda endikedir:

- Yetişkinlerde saat farkı değişikliklerine bağlı gelişen sirkadyan ritim uyku bozukluğunun (jet-lag) kısa süreli tedavisinde endikedir.
- Uyku hijyeni önlemlerinin yetersiz olduğu dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan 6-17 yaş arası çocuk ve ergenlerde gecikmiş uyku başlangıçlı uykusuzluğun tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde jet-lag tedavisi:

Standart doz 5 gün boyunca günde 1 tablet (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.

COZYMEL, zaman dilimi aşımı 2 saatten fazla olan uçuşlarda kullanılmalıdır. Doğu yönüne yapılan uçuşlarda etkisi daha belirgin olmakla birlikte, batı yönüne yapılan uçuşlarda da etkili bulunmuştur.

İlk doz varış noktasına varıldığında yatma saatinde alınmalı ve maksimum 5-7 gün boyunca kullanılmalıdır. Jet-lag sonrası uyku bozukluklarının giderilmesinde olumsuz etkiye yol açmaması için, saat 20:00'dan önce veya saat 04:00'dan sonra alınmamalıdır.

Bazı yiyecekler melatoninin plazma konsantrasyonunda artışa neden olabilir (Bkz. Bölüm 5.2). COZYMEL 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 tüketilmesi önerilmemektedir.

Melatonin, yılda en fazla 16 tedavi periyodu boyunca alınabilir.

Uyku hijyeni önlemlerinin yetersiz olduğu DEHB'li 6-17 yaş arası çocuk ve ergenlerde gecikmiş uyku başlangıçlı uykusuzluğun tedavisi:
COZYMEL yatmadan 30-60 dakika önce alınmalıdır. COZYMEL etkili en düşük dozun 3 mg olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

Melatonin tedavisinin 3 ay kullanımı ile ilgili sınırlı veri mevcuttur. Tedavi etkililiği düzenli aralıklarla değerlendirmeli ve klinik olarak etki görülmezse tedavi sonlandırılmalıdır.

Uyku bozukluğu, DEHB tedavisi sonrasında başladıysa, doz ayarlaması veya başka bir ürüne geçiş düşünülmelidir.

Uygulama şekli:
COZYMEL ağızdan alınır. Tabletler sıvı ile bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Geriyatrik popülasyon:
Melatonin farmakokinetiği genel olarak genç erişkinlerde ve yaşlılarda benzer olduğundan, yaşlı hastalar için doz ayarlanmasına gerek olmadığı gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.2).

Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda melatonin kullanımına ilişkin sınırlı deneyim bulunmaktadır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda melatonin dikkatli kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda melatonin kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda melatonin kullanımına ilişkin sınırlı deneyim bulunmaktadır. Karaciğer sirozu olan hastalarda, melatonin plazma klirensinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Orta veya ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda melatonin kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
COZYMEL'in 6 yaşından küçük DEHB'li çocuklarda kullanımı önerilmemektedir. Melatoninin, 6 yaşından küçük çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar
Melatonin ya da COZYMEL'in içeriğindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Melatonin nöbet geçiren hastalarda (örn. epileptik hastalar) nöbet sıklığını artırabilir. Nöbet geçiren hastalar öncelikle bu olasılık hakkında bilgilendirilmelidir. Melatonin, çoklu nörolojik kusurları olan çocuk ve ergenlerde nöbet insidansını destekleyebilir veya artırabilir.

COZYMEL, kişilerde uyuşukluk veya uyku haline neden olabilir. COZYMEL, uyuşukluk etkilerinin güvenlik açısından muhtemel risk oluşturabilecek hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.7).

Otoimmün hastalıkları olan kişilerde melatonin kullanımına ilişkin klinik veri mevcut değildir. Bu nedenle, COZYMEL'in otoimmün hastalığı olanlarda kullanımı önerilmemektedir.

Melatonin ile yapılmış sınırlı klinik çalışmalarda, karbonhidrat açısından zengin öğünlerden sonra kullanımının, kan glukoz düzeylerinde birkaç saat boyunca bozulmaya yol açtığı gözlenmiştir. COZYMEL 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.

Melatoninin glikoz metabolizması üzerindeki etkileri ve tip 2 diyabet riskini artırması nedeniyle gereksiz uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır.

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda, melatonin kullanımına ilişkin sınırlı deneyim bulunmaktadır. Ciddi böbrek yetmezliği veya orta/ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda melatonin kullanılması önerilmemektedir.

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 önerilmemektedir.

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

Pediyatrik popülasyon
Melatoninin çocuklarda ve ergenlerde güvenlilik profili, özellikle uzun süreli kullanımda henüz tam olarak belirlenmemiştir. Uzun süreli melatonin kullanımı kan şekeri kontrolünü, ergenlik gelişimini ve cinsel olgunlaşmayı olumsuz etkileyebilir.

COZYMEL her tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Etkileşim çalışmaları sadece erişkinlerde yapılmıştır.

<u>Farmakokinetik etkileşimler</u>

- Melatoninin metabolizmasına esas olarak CYP1A enzimleri aracılık eder. Bu nedenle, CYP1A enzimleri üzerindeki etkilerinin bir sonucu olarak melatonin ve diğer aktif maddeler arasında etkileşimler mümkündür. Fluvoksamin tedavisi alan hastalarda, hepatik sitokrom (CYP) P450 izozimleri CYP1A2 ve CYP2C19 metabolizmasındaki etkileşimden dolayı, melatonin seviyesinde (EAA 17 kat ve C_{maks} düzeyinde 12 kat) artış olduğundan

dikkatli olunmalıdır. Fluvoksamin alan hastalarda COZYMEL kullanımında kaçınılmalıdır.

- 5- veya 8-metoksipsoralen (5 veya 8-MOP) melatonin metabolizmasını inhibe ederek, melatoninin kan serum düzeylerini artırdığından; bu maddeyi kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır.
- Simetidin, melatoninin CYP1A2 tarafından metabolizmasını inhibe ederek, plazma seviyelerini yükselttiğinden; simetidin alan hastalarda dikkatli olunmalıdır.
- Östrojen, melatoninin CYP1A2'nin inhibisyonu yoluyla metabolizmasını inhibe ederek, plazma seviyelerini artırdığından; östrojen (kontraseptifler veya hormon replasman) tedavisi alan hastalarda dikkatli olunmalıdır.
- Kinolonlar gibi CYP1A2 inhibitörleri, melatonin plazma seviyelerini artırabilir.
- Karbamazepin ve rifampisin gibi CYP1A2 indükleyicileri, melatonin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.
- Sigara kullanımı, CYP1A2'nin indüklenmesi nedeniyle melatonin seviyelerini düşürebilir.
- Kafein, CYP1A2 katalizli melatonin metabolizmasını inhibe ederek hem endojen hem de oral olarak uygulanan melatonin konsantrasyonlarını arttırır.
- Literatürde adrenerjik agonist/antagonistlerin, opioiderjik agonist/antagonistlerin, antidepresan medikal ürünlerin, prostaglandin inhibitörlerinin, benzodiazepinlerin, triptofan ve alkolün endojen melatonin sekresyonu üzerine etkisine ilişkin çok sayıda veri bulunmaktadır. Bu etkin maddelerin melatoninin dinamik veya kinetik etkilerine müdahale edip etmediği veya tersi araştırılmamıştır.

Farmakodinamik etkileşimler

- Melatonin, benzodiazepinlerin (örn. midazolam, temazepam) ve benzodiazepin olmayan hipnotiklerin (örn. zaleplon, zolpidem, zopiklon) yatıştırıcı etkisini artırabilir. Jet-lag tedavisi üzerine yapılan bir çalışmada, melatonin ve zolpidem kombinasyonu, tek başına zolpidem alan hastalarda, sabah uykululuğu, mide bulantısı ve kafa karışıklığının insidansı daha yüksek olmuş ve kalktıktan sonraki ilk saat boyunca aktivitede azalma gözlenmiştir.
- Melatoninin uyku üzerindeki etkisini azalttığından alkol ile melatonin birlikte alınmamalıdır. Alkol uykuyu bozabilir ve potansiyel olarak bazı jet-lag semptomlarını (örn. baş ağrısı, sabah yorgunluğu, konsantrasyon bozukluğu) kötüleştirebilir.

- Beta blokerler endojen melatonin üretimini baskılayabilir ve bu nedenle sabahları verilmelidir.
- Akşamları alınan asetilsalisilik asit ve ibuprofen gibi prostaglandin sentez inhibitörleri (NSAİİ'ler), endojen melatonin seviyelerini baskılayabilir. Mümkünse, akşamları NSAİİ kullanımından kaçınılmalıdır.
- Melatonin, merkezi sinir sistemini etkileyen etkin maddeler olan tioridazin ve imipramin ile çalışmalarda birlikte uygulanmıştır. Her durumda klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşim bulunmamıştır. Bununla birlikte, melatonin ile birlikte uygulama, tek başına imipramine kıyasla artan sakinlik hissi ve görevleri yerine getirmede güçlük ve tek başına tiyoridazin ile karşılaştırıldığında "sersemlik" hissinin artmasıyla sonuçlanmıştır.
- Melatonin ve nifedipinin birlikte kullanımı kan basıncını artırabileceğinden, nifedipin alan hastalarda dikkatli olunması önerilir.
- Melatonin ve varfarinin birlikte kullanımı antikoagülasyonda artışa neden olabilir. Birlikte kullanıldığında INR kontrol edilmelidir. Melatonin ayrıca doğrudan etkili antikoagülanların (örn. dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) etkisini artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
COZYMEL, gebelik esnasında veya doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmemektedir.

Gebelik dönemi

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. COZYMEL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebe kadınlarda melatonin kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır.

Dışarıdan alınan melatonin insan plasentasından kolayca geçmektedir.

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi açısından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3).

Yeterli veri olmamasından dolayı, COZYMEL'in gebelerde kullanımı önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

İnsan sütünde endojen melatonin salgılanmasından dolayı, anne sütünde melatonin veya metabolitlerin atılımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Hayvanlardaki mevcut farmakodinamik ve toksikolojik veriler, melatonin veya metabolitlerinin süt ile atıldığı gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Bu riskler değerlendirildiğinde emzirilen çocuklardaki risk göz ardı edilemeyeceğinden, COZYMEL emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, doğurganlık üzerindeki etkiler açısından yetersizdir. Yüksek dozlarda ve uzun süre melatoninin kullanımının, insanlarda doğurganlığı olumsuz etkileyeceği düşünülmektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

COZYMEL, gebelik planlayan kadın ve erkeklerde önerilmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Melatonin, araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde orta düzeyde bir etkiye sahiptir. COZYMEL, uyanıklığı azaltabilir ve uyuşukluğa neden olabilir. Bu nedenle araç ve makine kullanmadan önce melatonin kullanılması önerilmez.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Jet-lag tedavisi için kısa süreli melatonin kullanımı sonrasında en sık bildirilen yan etkiler; uyuşukluk/uyku hali, baş ağrısı, baş dönmesi ve oryantasyon bozukluğu olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Klinik çalışmalarda veya spontan vaka raporlarında genel olarak melatonine karşı aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler şiddetine göre azalan sırada sunulmaktadır.

Sıklık ifadeleri 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**	**Bilinmiyor**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar				Herpes zoster	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları				Lökopeni, trombositopeni	
Bağışıklık sistemi hastalıkları					Hipersensitivite reaksiyonu
Metabolizma ve beslenme hastalıkları				Hipertrigliseridemi, hipokalsemi, hiponatremi	Hiperglisemi
Psikiyatrik hastalıklar			Asabiyet, sinirlilik, huzursuzluk, uykusuzluk, anormal	Duygudurum değişikliği, agresif davranış, ağlama, stres semptomları, oryantasyon	

			rüyalar, kabuslar, kaygı	bozukluğu, libido artışı, depresif duygudurum, depresyon	
Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı, uyuşukluk	Migren, baş dönmesi, uyku hali, psikomotor hiperaktivite	Senkop (bayılma), hafıza bozukluğu, huzursuz bacak sendromu, dikkat dağınıklığı, uyku kalitesinde azalma, parestezi	
Göz hastalıkları				Görme keskinliğinde azalma, bulanık görme, gözyaşı miktarında artış	
Kulak ve iç kulak hastalıkları				Vertigo, pozisyonel vertigo	
Kalp hastalıkları				Anjina pektoris, çarpıntı	
Vasküler hastalıklar			Hipertansiyon	Sıcak basması	
Gastrointestinal hastalıklar			Karın ağrısı, üst karın ağrısı, hazımsızlık, oral ülserler, ağız kuruluğu, bulantı	Gastro-özofageal reflü, gastrointestinal bozukluk, ağız mukozasında kabarıklıklar, dilde ülserasyon,	

				gastrointestinal rahatsızlık, kusma, anormal bağırsak sesleri, gaz, aşırı tükürük salgısı, ağız kokusu, mide rahatsızlığı, gastrit	
Hepatobiliyer hastalıklar			Hiperbilirubinemi		
Deri ve deri altı doku hastalıkları			Dermatit, gece terlemeleri, kaşıntı, döküntü, yaygın kaşıntı, kuru cilt	Egzama, eritem, el dermatiti, psöriazis, yaygın döküntü, döküntülü kaşıntı, tırnak bozukluğu	Anjioödem, ağızda ödem, dil ödemi
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları			Ekstremite ağrısı	Artrit, kas spazmları, boyun ağrısı, gece krampları	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			Glikozüri, proteinüri	Poliüri, hematüri, noktüri	
Üreme sistemi ve meme hastalıkları			Menopozal semptomlar	Priapizm, prostatit	Galaktore
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			Göğüs ağrısı, asteni	Yorgunluk, ağrı, susuzluk	
Araştırmalar			Anormal karaciğer fonksiyon testleri,	Artmış karaciğer enzimleri, anormal	

			kilo artışı	kan elektrolitleri, laboratuvar testlerinde anormallik	

Pediyatrik popülasyon

Literatürde ve pediyatrik popülasyonda kısa süreli kullanımda (4 haftaya kadar) genel olarak düşük sıklıkta hafif yan etkiler bildirilmiştir. Melatonin ile karşılaştırıldığında plasebo alan çocuklar arasında advers reaksiyonların sayısı önemli ölçüde farklılık göstermemiştir. En yaygın yan etkiler baş ağrısı, hiperaktivite, baş dönmesi ve karın ağrısı olmuştur. Hiçbir ciddi advers reaksiyon gözlenmemiştir. Uzun vadeli etkiler yeterince çalışılmamıştır (Bkz. Bölüm 5.1).

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; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Ağızdan alınan melatonin doz aşımının en sık bildirilen belirti ve semptomları arasında uyuşukluk, baş ağrısı, baş dönmesi ve mide bulantısı yer almaktadır.

Literatürde klinik olarak anlamlı bir advers reaksiyon görülmeden günlük 300 mg melatonin dozlarının uygulanması bildirilmiştir. Doz aşımı meydana gelirse, uyuşukluk beklenebilir. Aktif maddenin klerensinin, yuttuktan sonra 12 saat içinde olması beklenir. Özel bir tedavi gerekli değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Santral sinir sistemi, psikoleptikler, hipnotikler ve sedatifler, melatonin reseptörü agonistleri
ATC kodu: N05CH01

Melatonin bir hormon ve antioksidandır. Epifiz bezi tarafından salgılanan melatonin, sirkadiyen ritimlerin günlük aydınlık-karanlık döngüsüne senkronizasyonunda yer alır. Melatonin salgısı/plazma melatonin seviyesi, karanlığın başlamasından kısa bir süre sonra yükselir. Sabah 02:00–04:00 saatleri arasında zirve yapar ve şafak vaktinde en düşük seviyesine düşer.

Etki mekanizması

Melatoninin farmakolojik etki mekanizmasının, (özellikle MT1 ve MT2) özellikle uyku ve sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde rol oynayan MT1, MT2 ve MT3 reseptörleri ile etkileşime dayandığına inanılmaktadır.

Farmakodinamik etkiler

Melatonin, hipnotik ve yatıştırıcı etkiye sahiptir, bu etkisiyle uykuya eğilimi artırmaktadır. Sirkadiyen salınımındaki zirveden önce veya sonra uygulanan melatonin hormonu, normal salınımını azaltabilir veya geciktirebilir.

Hızlı transmeridyen uçak uçuşunu takiben, varış noktasındaki yatma saatinden (22:00-24:00 arasında) önce melatonin uygulaması, sirkadiyen ritmi yeniden düzenlenmesini hızlandırır ve jet-lag olarak bilinen semptomların düzelmesine yardımcı olur.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Tipik jet-lag semptomları, uyku bozukluğu, gündüz yorgunluk ve bitkinlik olarak gözlenmektedir. Ancak bazı kişilerde hafif bilişsel bozukluk, sinirlilik ve gastrointestinal rahatsızlıklar da görülebilir. Jet-lag, uçakta daha fazla zaman dilimi geçirdikçe ve doğuya doğru seyahatlerde genellikle daha kötü seyirli olmaktadır. Klinik çalışmalarda, melatoninin hasta

tarafından değerlendirilen genel jet-lag semptomlarını ~%44 oranında azalttığını ve jet-lag süresini kısalttığı gösterilmiştir. On iki zaman diliminde uçuşlarla ilgili yapılan 2 çalışmada, melatonin jet-lag süresini ~%33 oranında etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Yanlış zamanlanmış melatonin alımının, sirkadiyen ritm veya jet-lag üzerinde olumsuz etkisi olması nedeniyle, COZYMEL uçuş varış noktasında 20:00'dan önce veya 04:00'dan sonra alınmamalıdır.

0,5 ila 8 mg melatonin dozlarını içeren jet-lag çalışmalarında bildirilen yan etkiler tipik olarak hafiftir ve jet-lag semptomlarından ayırt edilmesi genellikle zordur. Yan etki olarak geçici uyuşukluk, sedasyon, baş ağrısı, baş dönmesi, mide bulantısı ve oryantasyon bozukluğu bildirilmiştir. Aynı yan etkiler kısa süreli melatonin kullanımıyla aynı olmuştur.

Pediyatrik popülasyon

Melatoninin 0-18 yaş arası çocuk ve adölesanlarda kısa süreli jet-lag tedavisindeki güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Melatonin tedavisi, 6–12 yaş arasında, DEHB ve kronik uyku başlangıcı insomni şikayeti olan 105 çocukta yürütülen 4 haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada incelenmiştir. Katılımcılar melatonin (vücut ağırlığı<40 kg olanlara 3 mg (n=44); veya vücut ağırlığı > 40 kg olanlara 6 mg (n=9)) tablet veya plasebo şeklinde randomize edilmişlerdir.

Melatonin alan grupta uyku başlangıcının ortalama aktigrafik süresi 26,9±47,8 dakika ilerlerken, plasebo alan grupta 10,5±37,4 dakikalık bir gecikme olmuştur (p<0,0001). Melatonin alan çocukların %48,8'inde, plasebo alan %12,8'inde uyku başlangıcında >30 dakika ilerleme gözlenmiştir. (p=0,001). Melatonin alan grupta toplam uyku süresinde ortalama 19,8±61,9 dakika artış ve plasebo alan grupta ise 13,6±50,6 dakika azalma gözlenmiştir. (p=0,01). Plasebo ile karşılaştırıldığında, melatonin grubu uyku gecikmesinde azalma (p=0,001) ve uyku verimliliğinde artış (p=0,01) gözlenmiştir. Uyku günlüğü maddesi zorluğundaki ortalama puan melatonin alan grupta 1,2±1,3 puan (başlangıç değerinin %35,3'ü) ve plasebo alan grupta 0,1±0,8 puan (başlangıç değerinin %4,3'ü) azalma gözlenmiştir (p<0,0001).

Davranışsal ve bilişsel değişiklik olmamış; yaşam kalitesi üzerinde olumsuz bir etki

görülmemiştir. Yan etki nedeniyle herhangi bir hastada tedavi sonlandırılmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Melatonin, ana formunda aktif olan küçük (molekül ağırlığı 232 g/mol), amfifilik (hem hidrofilik ve hidrofobik özellikler taşıyan) bir moleküldür. Melatonin, insan vücudunda triptofan yoluyla serotoninden sentezlenir, az miktarda da diyet yoluyla elde edilir. Aşağıdaki veriler, genellikle sağlıklı erkek ve kadınları, özellikle genç ve orta yaşlı erişkinleri içeren çalışmalardan alınmıştır.

Emilim:

Oral olarak uygulanan melatonin neredeyse tamamen emilir. Oral biyoyararlanımı, ~%85'lik ilk geçiş metabolizması sayesinde ~%15'tir. Plazma t_{maks} ~50 dakikadır. 3 mg'lık hızlı salınımlı melatonin dozu, plazma melatonin C_{maks}'ını ~3400 pg/mL'ye yükseltir; bu değer, gece (endojen) plazma melatonin C_{maks}'ının yaklaşık 60 katıdır. Ancak klinik çalışmalarda, bireyler arasında endojen ve eksojen C_{maks} değerlerinde farklılıklar gözlenmiştir.

Melatonin alımı sırasında veya yakın bir zamanda gıda alımının, farmakokinetik üzerindeki etkisine ilişkin veriler sınırlıdır. Ancak gıdalarla birlikte alımının emilimi neredeyse 2 kat artırabileceği bildirilmiştir. Yiyeceklerin, hızlı salımlı melatonin için t_{maks} üzerinde sınırlı bir etkisi olduğu görülür. Bu durum melatonin etkililiğini veya güvenliliğini etkilemesi beklenmez, ancak melatonin alımından yaklaşık 2 saat önce ve 2 saat sonra yiyecek tüketilmemesi önerilir.

Dağılım:

Melatonin, plazma proteine yaklaşık %50-60 oranında bağlanmaktadır. Melatonin öncelikle albümine, aynı zamanda alfa1-asit glikoproteini de bağlanmaktadır. Melatonin, plazmadan çoğu doku ve organın içine ve dışına hızla dağılır ve beyin-kan bariyerini kolayca geçer. Melatonin plasentayı kolayca geçer. Annenin 3 mg'lık doz alımını takiben, termde doğan bebeklerin göbek kanındaki seviye (%15), annenin kanındaki seviyeden (%35) biraz daha düşük bulunmuştur.

Biyotransformasyon:

Melatonin temelde karaciğerde metabolize edilir. Deneysel veriler, sitokrom P450 enzimleri CYP1A1 ve CYP1A2'nin melatonin metabolizmasından birincil olarak sorumlu olduğunu ve CYP2C19'un küçük bir öneme sahip olduğunu gösterir. Melatonin temelde 6-hidroksimelatonine metabolize edilir (idrarda geri kazanılan melatonin metabolitlerinin ~%80-90'ını oluşturur). N-asetilserotonin birincil minör metabolit gibi görünmektedir (idrarda geri kazanılan melatonin metabolitlerinin ~%10'unu oluşturur). Melatonin metabolizması çok hızlıdır, plazma 6-hidroksimelatonin seviyesi, eksojen melatonin sistemik dolaşıma girdikten sonra dakikalar içinde yükselir. 6-hidroksimelatonin, atılımdan önce sülfat konjugasyonuna (~%70) ve glukuronid konjugasyonuna (~%30) uğrar.

Eliminasyon:

Sağlıklı erişkinlerde plazma eliminasyon yarılanma ömrü (t½) ~45 dakikadır (normal aralık ~30–60 dakika). Melatonin metabolitleri temelde idrarla, ~%90'ı 6-hidroksimelatonin sülfat ve glukuronid konjugatları olarak elimine edilir. Melatonin dozunun ~%1'inden azı değişmeden idrarla atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

3–6 mg doz aralığında alınan melatoninin, plazma C_{maks} ve EAA doğrusal bir şekilde artarken, t_{maks} ve plazma t½ sabit kalmaktadır.

Cinsiyet:

Sınırlı veriler, melatonin alımını takiben kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek (potansiyel olarak yaklaşık iki katı) C_{maks} ve EAA'nın olabileceğini düşündürür; bununla birlikte farmakokinetikte büyük değişkenlik gözlemlenebilmektedir. Melatonin plazma yarılanma ömrü açısından erkek ve kadınlarda önemli bir fark gözlenmemiştir.

Özel popülasyonlar:

Böbrek yetmezliği

Stabil hemodiyaliz hastalarında tekrarlayan doz (5–11 hafta boyunca 3 mg/gün) sonrasında, melatonin birikimi olmadığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Melatonin temel metabolitleri

idrarla atıldığından, ileri derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda melatonin metabolitlerinin plazma seviyelerinin artması beklenebilir.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer sirozu olan hastalarda, (muhtemelen azalmış klirens nedeniyle) gündüz endojen kan melatonin konsantrasyonunun belirgin şekilde yükseldiği gösterilmiştir. Primer olarak melatonin metabolizması karaciğerde gerçekleştiğinden, karaciğer yetmezliği olanlarda eksojen melatonin alımının plazma düzeylerinde artmaya yol açması beklenmektedir. Siroz hastalarında yapılan küçük ölçekli bir klinik çalışmada, eksojen melatonin serum yarılanma ömrü (t½)'nün, kontrol grubuna kıyasla iki katı yüksek olduğu bulunmuştur.

Geriyatrik popülasyon

Yaşlılarda gece endojen melatonin plazma konsantrasyonu genç erişkinlere göre daha düşüktür. Sınırlı veriler, yaşlılarda melatonin alımını takiben plazma $t_{maks,}$ $C_{maks,}$ eliminasyon yarılanma ömrü (t½) ve EAA için daha yüksek olma eğiliminde olsa da, genel olarak genç erişkinler ve yaşlılar arasında önemli farklılıklar gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Melatoninin, 6 yaşından küçük çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Bu yaş grubundaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Konvansiyonel çalışmalara dayanan klinik dışı verilerde, tek veya tekrarlanan dozlarda melatoninin kullanımının, insanlarda toksisite, mutajenite, genotoksisite ve karsinojenik etkilere yol açmadığı gösterilmiştir.

Gebe farelere intraperitoneal yüksek doz melatonin uygulamasından sonra, muhtemel maternal toksisite nedeniyle, fetal vücut ağırlığı ve uzunluğunun daha düşük olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Gebelik sırasında ve doğum sonrası melatonine maruz kalan erkek ve dişi sıçan, yer sincabı yavrularında, cinsel olgunlaşmada gecikme gözlenmiştir. Bu veriler, eksojen melatoninin plasentayı geçerek süte salgılandığını ve hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin

aktivasyonunu etkileyebileceğini göstermektedir. Sıçan ve yer sincabı mevsimsel üreyen hayvanlar olduğundan, bu bulguların insanlar üzerindeki etkileri belirsizdir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin Selüloz
Kolloidal Silikon Dioksit
Kroskarmelloz Sodyum
Magnezyum Stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız. Işıktan korunmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 60 tablet içeren opak PVC/PE/PVDC Blister - Al Folyo ambalajda

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Biofarma İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No: 156
34885 Sancaktepe/İstanbul
Telefon: (0216) 398 10 63

Faks: (0216) 398 10 20

8. RUHSAT NUMARASI

2024/272

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.08.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ