

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik 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

MELONİSENK 5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Melatonin 5 mg/tablet

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz ila kirli beyaz çentiksiz tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MELONİSENK, yetişkinlerde saat farkı değişikliklerine bağlı gelişen sirkadyan ritim uyku bozukluğunun (jet-lag) kısa süreli tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Sirkadyen ritim uyku bozukluğu (jet-lag) tanısında tedaviyi düzenleyen hekimin 5 mg/gün dozunu uygun görmesi durumunda en fazla 5-7 gün süreyle, uçuş sonrası saat 20.00'den sonra kullanılır.

Semptomlarda düzelme sağlayan doz, her zaman yatma saatinde alınmalıdır.

Doğu yönüne yapılan uçuşlarda etkisi daha belirgin olmakla birlikte Batı yönüne yapılan uçuşlar için de etkilidir. 2 saatin üzerinde bir zaman dilimi aşımının olduğu uçuşlarda kullanılabilir.

İlk doz, varış noktasına varıldığında, alışılmış uyku saatinde alınmalıdır. Jet-lag sonrası uyku bozukluklarının giderilmesinde olumsuz etkiye yol açmaması için, saat 20.00'dan önce veya saat 04.00'dan sonra alınmamalıdır.

Yiyecekler, plazma melatonin konsantrasyonundaki artışı artırabilir (bkz. Bölüm 5.2). Karbonhidrattan zengin öğünlerle birlikte melatonin alınması kan şekeri kontrolünü birkaç saat



bozabilir (bkz. Bölüm 4.4). MELONİSENK alımından 2 saat önce ve 2 saat sonra yiyeceklerin 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.

MELONİSENK, yılda en fazla 16 tedavi periyodu boyunca alınabilir.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanılır.

Tabletler bütün olarak sıvı ile yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

MELONİSENK'in böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin yalnızca sınırlı deneyim vardır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda melatonin dikkatli kullanılmalıdır. MELONİSENK, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

MELONİSENK'in karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır. Sınırlı veriler, karaciğer sirozu olan hastalarda melatoninin plazma klirensinin önemli ölçüde azaldığını göstermektedir. MELONİSENK orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

MELONİSENK'in 0-18 yaş arası çocuklar ve ergenlerde güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. MELONİSENK, güvenlilik ve etkililik kaygıları nedeniyle çocuklarda ve ergenlerde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Geriatrik popülasyon:

Melatonin farmakokinetiği genel olarak genç yetişkinlerde ve yaşlılarda karşılaştırılabilir olduğundan, yaşlı hastalar için spesifik dozaj önerileri sunulmamıştır (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Melatonin uyuşukluğa ve uyku haline neden olabilir. Uyuşukluk etkilerinin hasta güvenliğine yönelik bir riskle ilişkili olması muhtemel ise, MELONİSENK dikkatli kullanılmalıdır.



Melatonin nöbet geçiren hastalarda (örn. epileptik hastalar) nöbet sıklığını artırabilir. Nöbet geçiren hastalar, MELONİSENK'i kullanmadan önce bu olasılık hakkında bilgilendirilmelidir. Melatonin, çoklu nörolojik kusurları olan çocuk ve ergenlerde nöbet insidansını destekleyebilir veya artırabilir.

Vaka bazlı raporlarda, melatonin kullanımının otoimmün hastalığı olanlarda alevlenmeye neden olduğu bildirilmiştir. Otoimmün hastalıkları olan hastalarda MELONİSENK kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Melatonin, otoimmün hastalıkları olan hastalarda önerilmemektedir.

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

Böbrek yetmezliği veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda melatonin kullanımına ilişkin sınırlı deneyim bulunmaktadır. MELONİSENK'in ciddi böbrek yetmezliği veya orta veya ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon

MELONİSENK'in 0-18 yaş arası çocuklarda/ergenlerde güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. MELONİSENK, yeterli veri bulunmamasından dolayı çocuklarda ve ergenlerde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları sadece erişkinlerde yapılmıştır.

Farmakokinetik etkileşimler

- Melatonin hepatik sitokrom P450 CYP1A enzimleri, özellikle CYP1A2 tarafından metabolize edilir. Bu nedenle melatonin ile CYP1A enzimleri ile metabolize olan diğer ilaçlar arasında etkileşimler olabilmektedir.
- Fluvoksamin ile tedavi edilen hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü bu ajan melatonin seviyelerini (17 kat daha yüksek EAA ve 12 kat daha yüksek serum C_{max}) metabolizmasını CYP1A2 ve CYP2C19 yoluyla inhibe ederek artırır. Bu kombinasyondan kaçınılmalıdır.
- 5- veya 8-metoksipsoralen (5 veya 8-MOP) alan hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü bu madde melatonin seviyelerini melatonin metabolizmasını inhibe ederek artırır.
- Simetidin alan hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü bu ajan CYP2D tarafından metabolizmasını inhibe ederek plazma melatonin düzeylerini yükseltir.
- Östrojen tedavisi alan hastalarda (örn. kontraseptifler veya hormon replasman tedavisi şeklinde) dikkatli olunmalıdır, çünkü östrojenler melatonin seviyesini öncelikle CYP1A2'nin inhibisyonu yoluyla metabolizmasını inhibe ederek artırır.
- CYP1A2 inhibitörleri (kinolonlar gibi) sistemik melatonin düzeylerini artırabilir.



- CYP1A2 indükleyicileri (karbamazepin ve rifampisin gibi) melatonin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.
- Sigara içimi, CYP1A2'nin indüklenmesi nedeniyle melatonin düzeylerini düşürebilir.

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 ile karşılaştırıldığında, sabah uykululuğu, mide bulantısı ve kafa karışıklığının daha yüksek insidansı ve kalktıktan sonraki ilk saat boyunca aktivitede azalma ile sonuçlanmıştır.
- Melatonin, varfarinin antikoagülasyon aktivitesini etkileyebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

MELONİSENK hamilelik sırasında veya doğum kontrolü kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmez.

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. MELONİSENK gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hamile kadınlarda melatonin kullanımına ilişkin veri yoktur veya sınırlı miktardadır.

Eksojen melatonin insan plasentasını kolayca geçer.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi açısından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). Yeterli veri olmamasından dolayı, MELONİSENK'in gebelerde kullanımı önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

İnsan sütünde melatonin / metabolitlerin atılımına ilişkin yeterli veri yoktur. Endojen melatonin insan sütünde salgılanır.

Hayvanlardaki mevcut farmakodinamik / toksikolojik veriler, melatonin / metabolitlerin sütte atıldığını göstermiştir (ayrıntılar için bkz. Bölüm 5.3).

Emzirilen yenidoğan, bebek ve çocuk için risk göz ardı edilemez. MELONİSENK emzirme döneminde kullanılmamalıdır.



Üreme yeteneği / Fertilité

Yüksek dozlarda melatonin ve belirtilenden daha uzun süre kullanım, insanlarda doğurganlığı tehlikeye atabilir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar doğurganlık üzerindeki etkiler açısından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3).

MELONİSENK, hamilelik planlayan kadın ve erkeklerde önerilmez.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Melatonin, araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde orta düzeyde bir etkiye sahiptir. Melatonin uyuşukluğa neden olabilir ve birkaç saat boyunca uyanıklığı azaltabilir, bu nedenle araç veya makine kullanmadan önce MELONİSENK kullanılması önerilmez.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti

Jet-lag tedavisi için kısa süreli olarak melatonin alındığında, uyuşukluk/uyku hali, baş ağrısı ve baş dönmesi/oryantasyon bozukluğu ve mide bulantısı en sık bildirilen advers reaksiyonlardır.

Klinik çalışmalarda veya spontan vaka raporlarında genel olarak melatonine karşı aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: 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).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: lökopeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: aşırı duyarlılık reaksiyonu

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: hipertrigliseridemi

Bilinmiyor: hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: asabiyet, sinirlilik, huzursuzluk, anormal rüyalar, kaygı

Seyrek: duygu durum değişikliği, saldırgan davranış, oryantasyon bozukluğu, libido artışı

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: baş ağrısı, uyku hali

Yaygın olmayan: baş dönmesi

Seyrek: senkop (bayılma), hafıza bozukluğu, huzursuz bacak sendromu, parestezi

Göz hastalıkları

Seyrek: görme keskinliğinde azalma, bulanık görme, gözyaşı miktarında artış



Kalp hastalıkları

Seyrek: çarpıntı

Vasküler hastalıkları

Yaygın olmayan: hipertansiyon

Seyrek: ateş basması

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın olmayan: karın ağrısı, üst karın ağrısı, hazımsızlık, oral ülserler, ağız kuruluğu, bulantı

Seyrek: kusma, gaz, aşırı tükürük salgısı, ağız kokusu, gastrit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: kaşıntı, kızarıklık, kuru cilt

Seyrek: tırnak bozukluğu

Bilinmiyor: dil ödemi, oral mukoza ödemi

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: artrit, kas spazmları

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: glikozüri, proteinüri

Seyrek: poliüri, hematüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: priapizm, prostatit

Bilinmiyor: galaktore

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: göğüs ağrısı, halsizlik

Seyrek: susuzluk

Laboratuvar ve diğer tetkikler

Yaygın olmayan: kilo artışı

Seyrek: kan elektrolitleri anormal

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; eposta: 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.

300 mg'a kadar günlük melatonin dozlarının yutulması, klinik olarak önemli advers reaksiyonlara neden olmamıştır.

Birkaç hafta boyunca aşırı yüksek melatonin dozlarının (3.000-6.600 mg) alınmasından sonra kızarma, karın krampları, ishal, baş ağrısı ve skotoma lucidum bildirilmiştir.

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

Melatonin alımdan sonraki 12 saat içinde, etkin madde klirensi beklenir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: 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 düzeyi, karanlığın başlamasından kısa bir süre sonra yükselir, 02.00-04.00 civarında zirve yapar ve şafakta gündüz en düşük seviyesine düşer. Doruk melatonin salgılanması, gün ışığının melatonin salgılanmasının sirkadiyen ritmini sürdürmek için birincil uyarıcı olmasıyla birlikte, tepe gün ışığı yoğunluğunun neredeyse taban tabana zıttır.

Etki mekanizması

Farmakolojik etki mekanizması, melatoninin MT1-, MT2- ve MT3 reseptörleri ile etkileşimine dayandığına inanılmaktadır, çünkü bu reseptörler (özellikle MT1 ve MT2) genel olarak uyku ve sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesinde rol oynar.

Farmakodinamik etkiler

Melatonin hipnotik / yatıştırıcı etkiye sahiptir ve uyku eğilimini artırır. Melatonin sekresyonundaki noktürnal zirveden önce veya sonra uygulanan melatonin, melatonin sekresyonunun sirkadiyen ritmini sırasıyla ilerletebilir veya geciktirebilir. Hızlı transmeridyen seyahati (uçak uçuşu) takiben varış noktasında yatmadan önce (22.00 ile 24.00 saatleri arasında) melatonin uygulaması, sirkadiyen ritmin "kalkış saatinden" "varış saatine" yeniden senkronizasyonunu hızlandırır ve jet-lag olarak bilinen semptomların düzelmesine yardımcı olur.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Jet-lagın tipik semptomları uyku bozuklukları ve gündüz yorgunluğu ve bitkinliğidir, ancak hafif bilişsel bozukluk, sinirlilik ve gastrointestinal rahatsızlıklar da görülebilir. Jet-lag, uçakta daha fazla zaman dilimi geçirdikçe ve doğruya doğru seyahatlerde genellikle daha kötü seyirli olmaktadır. Klinik deneylerde, melatoninin hasta tarafından değerlendirilen genel jet-lag



semptomlarını ~ %44 oranında azalttığını ve jet-lag süresini kısalttığı gösterilmiştir. 12 zaman dilimindeki uçuşlarla ilgili 2 çalışmada melatonin jet gecikme süresini ~ %33 oranında etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir.

Yanlış zamanlanmış melatonin alımının sirkadiyen ritmin veya jet-lag üzerinde olumsuz etki olması nedeniyle, melatonin varış noktasında 20.00'den önce veya 04.00'dan sonra alınmamalıdır.

0,5 ila 8 mg melatonin dozlarını içeren jet-lag çalışmalarında bildirilen advers reaksiyonlar tipik olarak hafiftir ve jet-lag semptomlarından ayırt edilmesi genellikle zordur. Geçici uyuşukluk/sedasyon, baş ağrısı ve baş dönmesi/oryantasyon bozukluğu bildirilmiştir; bu aynı advers reaksiyonlar artı mide bulantısı, insanlarda melatoninin güvenliğine ilişkin incelemelerde tipik olarak kısa süreli melatoninin kullanımıyla ilişkili olanlardır.

Pediyatrik popülasyon

0-18 yaş arası çocuklarda ve ergenlerde melatoninin güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. MELONİSENK, güvenlik endişeleri nedeniyle 0-18 yaş arası çocuklarda ve ergenlerde kullanılmamalıdır. Spesifik olarak bunun nedeni, hipotalamik hipofiz-gonadal eksenin gelişimi üzerindeki endojen melatoninin işlevine müdahalenin göz ardı edilemeyeceği gerçeğidir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Melatonin, ana formunda aktif olan küçük, amfifilik (hidrofilik ve hidrofobik özellikleri taşıyan) bir moleküldür (molekül ağırlığı 232 g/mol). Melatonin, insan vücudunda serotonin yoluyla triptofandan sentezlenir, az miktarda da diyet yoluyla elde edilir. Aşağıda özetlenen veriler, genellikle sağlıklı erkek ve kadınları, özellikle genç ve orta yaşlı yetişkinleri içeren çalışmalardan alınmıştır.

Emilim:

Oral olarak uygulanan melatonin neredeyse tamamen emilir. ~ %85'lik ilk geçiş metabolizması sayesinde, oral biyoyararlanımı ~ %15'tir. Plazma t_{max} ~50 dakikadır. 3 mg'lık bir hemen salınan melatonin dozu, plazma melatonin C_{max} 'ını ~3.400 pg/mL'ye yükseltir; bu, gece (endojen) plazma melatonin C_{max} 'ının ~60 katıdır, ancak klinik çalışmalarda, bireyler arasında endojen ve eksojen C_{max} , değerlerinde farklılıklar gözlenmiştir.

Melatonin alımı sırasında veya civarında gıda alımının farmakokinetiği üzerindeki etkisine ilişkin veriler sınırlıdır, ancak birlikte gıda alımının emilimi neredeyse 2 kat artırabileceğini düşündürmektedir. Yiyeceklerin, hızlı salınan melatonin için t_{max} üzerinde sınırlı bir etkisi olduğu görülmektedir. Bunun MELONİSENK'in etkinliğini veya güvenliğini etkilemesi beklenmemektedir, ancak yiyeceklerin melatonin alımından yaklaşık 2 saat önce ve 2 saat sonra tüketilmemesi önerilir.

Dağılım:

Melatoninin plazma proteine bağlanma oranı yaklaşık %50-60'tır. Melatonin öncelikle albümine bağlanır, ancak aynı zamanda alfa1-asit glkoproteini 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 esas olarak karaciğer tarafından 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 göstermektedir. Melatonin esas olarak 6 hidroksimelatonine metabolize edilir (idrarda geri kazanılan melatonin metabolitlerinin ~ %80-90'ını oluşturur). N-asetil serotonin, birincil minör metabolit olarak görünmektedir (idrarda geri kazanılan melatonin metabolitlerinin ~ %10'unu oluşturmaktadır). Melatonin metabolizması çok hızlıdır, plazma 6-hidroksimelatonin seviyesi, ekzojen 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 yarı ömrü ($t_{1/2}$) ~ 45 dakikadır (normal aralık ~ 30-60 dakika). Melatonin metabolitleri esas olarak idrarla, ~ %90'ı 6-hidroksimelatonin sülfat ve glukuronid konjugatları olarak elimine edilir. Bir melatonin dozunun ~ %1'inden azı değişmeden idrarla atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

3-6 mg doz aralığında alınan melatoninin, plazma C_{maks} ve EAA değerleri doğru orantılı ve doğrusal bir şekilde artarken, t_{maks} ve plazma $t_{1/2}$ değerleri 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:

Literatür verileri, stabil hemodiyaliz hastalarında tekrarlanan dozlama (5-11 hafta boyunca 3 mg) sonrasında melatonin birikimi olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, melatonin esas olarak idrarda metabolitler olarak atıldığından, daha ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda melatonin metabolitlerinin plazma düzeylerinin artması beklenebilir. Böbrek yetmezliği olan hastalara melatonin uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Sınırlı veriler, karaciğer sirozu olan hastalarda gündüz endojen kan melatonin konsantrasyonunun, muhtemelen melatoninin azalmış klirensi (metabolizma) nedeniyle belirgin şekilde yükseldiğini göstermektedir. 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 ($t_{1/2}$)'nün, kontrol grubuna kıyasla iki katı yüksek olduğu bulunmuştur. Karaciğer, melatoninin temel metabolizma yeri olduğundan, karaciğer yetmezliği durumunda eksojen melatonine maruziyetin artması beklenebilir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda gece endojen melatonin plazma konsantrasyonu genç erişkinlere göre daha düşüktür. Sınırlı veriler, yaşlılarda melatonin alımını takiben plazma t_{max} , C_{maks} , eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) ve EAA için daha yüksek olma eğiliminde olsa da, genel olarak genç erişkinler ve yaşlılar arasında önemli farklılıklar gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Melatoninin ile yapılan klinik çalışmalarda, 18 yaşından küçük çocuklarda etkililiği ve güvenilirliği 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. Etkiler, yalnızca maksimum insan maruziyetini yeterince aşan seviyelerde gözlemlenmiş ve bu da klinik kullanım açısından pek anlamlı olmadığını göstermektedir.

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 (Avicel PH 101)

Maltodekstrin

Kroskarmelloz sodyum

Mikrokristalin selüloz (Avicel PH 102)

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Film kaplama: Opadry 03K19229



6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda 14 ve 28 tabletlik şeffaf PVC-PE-PVDC ve Alu. folyo blister ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte kullanıma 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 Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ARGİS İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Batı Sitesi Mah. 2307. Cad.

Gersan Sanayi Sitesi No: 80-82-86

Yenimahalle/ANKARA

Tel: 0 312 255 54 74

Fax: 0 312 255 54 72

8. RUHSAT NUMARASI

2024/557

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.12.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

