

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 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İLKO MELATONİN 3 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet;

Melatonin.....3 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1 'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Mor renkli, yuvarlak, çentiksiz, bikonveks, film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İLKO MELATONİN, yetişkinlerde kısa süreli jet-lag tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde jet-lag tedavisi:

Standart doz günde bir kez 3 mg tablet olup, varış yerinin yerel saatine göre yatma zamanından itibaren en fazla 5-7 gün boyunca kullanılmalıdır.

Semptomları yeterince hafifleten doz en kısa süre için alınmalıdır. Yanlış zamanlanmış melatonin alımının jet-lag sonrası yeniden senkronizasyon üzerinde hiçbir etkisi olmaması veya olumsuz bir etkiye neden olması nedeniyle, varış noktasında saat 20:00'den önce veya saat 04:00'ten sonra melatonin alınmamalıdır.

Uygulama şekli:

Tabletler bir bardak su ile oral yolla yutulmalıdır. Melatonin alımı sırasında veya buna yakın bir zamanda gıda alımının melatoninin etkililiğini veya güvenliğini etkilemesi beklenmemektedir, ancak gıdanın melatonin alımından yaklaşık 2 saat önce veya 2 saat sonra tüketilmemesi önerilir (bkz. bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda melatonin kullanımına ilişkin yalnızca sınırlı deneyim vardır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda melatonin kullanılıyorsa dikkatli olunmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda melatonin önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda melatonin kullanımına ilişkin deneyim yoktur. Sınırlı veriler, sirozlu hastalarda melatonin plazma klerensinin önemli ölçüde azaldığını göstermektedir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda melatonin önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Melatoninin jet-lag olan 18 yaşından küçük çocuklarda ve ergenlerde güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Eksojen melatoninin (anında salınan) farmakokinetiği genel olarak genç erişkinler ve yaşlı kişilerde karşılaştırılabilir olduğundan, yaşlı kişiler için herhangi bir spesifik dozaj tavsiyesi yoktur (Bkz. Bölüm 5.2).

4.3.Kontrendikasyonlar

İLKO MELATONİN'e veya yardımcı maddelerden (bkz. Bölüm 6.1) herhangi birine aşırı duyarlı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nöbetler

Melatonin, nöbet geçiren hastalarda (örn. epileptik hastalar) nöbet sıklığını artırabilir. Nöbet geçiren hastalar İLKO MELATONİN 3 mg film kaplı tablet kullanmadan önce bu olasılık hakkında bilgilendirilmelidir.

Melatonin, çoklu nörolojik kusurları olan çocuklarda ve ergenlerde nöbet gelişimini tetikleyebilir veya nöbet insidansını arttırabilir.

Uyuşukluk

Melatonin uyuşukluğa neden olabilir. Bu nedenle, uyuşukluk etkilerinin bir güvenlik riski ile ilişkili olma olasılığı varsa, ürün dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.7).

Otoimmün hastalıklar

Otoimmün hastalıkları olan kişilerde melatonin kullanımına ilişkin klinik veri mevcut değildir. Bu nedenle otoimmün hastalığı olan hastalarda melatonin kullanılması önerilmez.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği

Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda melatonin kullanımına ilişkin yalnızca sınırlı güvenlik ve etkililik deneyimi vardır. Karaciğer yetmezliği 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).

Çocuklar ve adölesanlar

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

Farmakokinetik etkileşimler

- 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.
- Hepatik sitokrom P450 (CYP) izozimleri CYP1A2 ve CYP2C19 tarafından metabolizmasını inhibe ederek melatonin seviyelerini artıran (17 kat daha yüksek EAA ve 12 kat daha yüksek serum Cmaks) fluvoksamin kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Kombinasyondan kaçınılmalıdır.
- Metabolizmasını inhibe ederek melatonin düzeylerini artıran 5- veya 8-metoksipsoralen (5 ve 8-MOP) alan hastalarda dikkatli olunmalıdır.
- Sigara içmek, CYP1A2'nin indüklenmesi nedeniyle melatonin düzeylerini düşürebilir.
- Simetidin alan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilir, çünkü bu ajan CYP1A2 ile metabolizmasını inhibe ederek plazma melatonin düzeylerini yükseltir.
- Kafein, CYP1A2 katalizli melatonin metabolizmasını inhibe ederek hem endojen hem de oral olarak uygulanan melatonin konsantrasyonlarını artırır.
- Metabolizmasını CYP1A1 ve CYP1A2 ile inhibe ederek melatonin düzeylerini artıran östrojenler (örn. kontraseptif veya hormon replasman tedavisi) alan hastalarda dikkatli olunmalıdır.
- Kinolonlar gibi CYP1A2 inhibitörleri melatonin maruziyetinde artışa neden olabilir.
- Karbamazepin ve rifampisin gibi CYP1A2 indükleyicileri melatonin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.

- Literatürde adrenerjik agonist/antagonistlerin, opioidlerjik agonist/antagonistlerin, antidepresan medikal ürünlerin, prostaglandin inhibitörlerinin, benzodiazepinlerin, triptofan ve alkolün endojen melatonin sekresyonu üzerine etkisine ilişkin çok sayıda veri bulunmaktadır. Bu aktif maddelerin melatoninin dinamik veya kinetik etkilerine müdahale edip etmediği veya tersi araştırılmamıştır.

Farmakodinamik etkileşimler

- Melatoninin uyku üzerindeki etkisini azalttığı için alkol melatonin ile birlikte alınmamalıdır. Alkol uykuyu bozabilir ve potansiyel olarak bazı jet-lag semptomlarını kötüleştirebilir (örn. baş ağrısı, sabah yorgunluğu, konsantrasyon bozukluğu).
- Melatonin, benzodiazepinlerin ve zaleplon, zolpidem ve zopiklon gibi benzodiazepin olmayan hipnotiklerin yatıştırıcı özelliklerini artırabilir. Bir klinik çalışmada, birlikte dozlamadan bir saat sonra melatonin ve zolpidem arasında geçici bir farmakodinamik etkileşim olduğuna dair açık kanıtlar olmuştur. Eşzamanlı uygulama, tek başına zolpidem ile karşılaştırıldığında artan dikkat, hafıza ve koordinasyon bozukluğu ile sonuçlanmıştır.
- Melatonin, merkezi sinir sistemini etkileyen aktif 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 tiyridazin 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, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) etkisini artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Hamile kalmayı planlayan kadınlar tarafından kullanılması önerilmemektedir.

Gebelik dönemi

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.

İLKO MELATONİN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İnsan anne sütünde endojen melatonin ölçülmüş olması nedeniyle eksojen melatonin muhtemelen insan sütüne salgılanmaktadır. Kemirgenler, koyunlar, sığırlar ve primatlar dahil olmak üzere hayvan modellerinde melatoninin plasenta veya süt yoluyla anneden fetüse geçtiğini gösteren veriler vardır. Bu nedenle emzirme döneminde melatonin kullanılmamalıdır.

Fertilite

Kısa süreli melatonin kullanımının insan doğurganlığı üzerindeki olası olumsuz etkileri hakkında veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İLKO MELATONİN'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde orta düzeyde etkisi vardır. Melatonin, uyuşukluğa neden olabilir ve saatlerce uyanıklığı bozabilir; bu nedenle, uyuşukluk etkilerinin bir güvenlik riski ile ilişkili olma olasılığı varsa, ürün dikkatli kullanılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Tüm ilaçlar gibi, İLKO MELATONİN'in içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır.

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).

Güvenlik profilinin özeti

Jet-lag tedavisi için kısa süreli olarak melatonin alındığında yetişkinlerde en sık bildirilen yan etkiler; uyuşukluk / uyuklama, baş ağrısı ve baş dönmesi / oryantasyon bozukluğudur. Uyuşukluk, baş ağrısı, baş dönmesi ve mide bulantısı, sağlıklı kişiler, çocuklar ve adölesanlar dahil hastalar tarafından birkaç günden birkaç haftaya kadar tipik klinik melatonin dozları alındığında en sık bildirilen yan etkilerdir.

Advers reaksiyonların listesi

Genel olarak melatonine karşı aşağıdaki advers reaksiyonlar, klinik çalışmalarda veya spontan vaka raporlarında bildirilmiştir. Her bir sıklık grubu içinde, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Seyrek: Herpes zoster

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Lökopeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hipertrigliseridemi, hipokalsemi, hiponatremi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Sinirlilik, gerginlik, huzursuzluk, insomnia, anormal rüyalar, kabuslar, anksiyete

Seyrek: Ruh halinde değişiklik, agresyon, ajitasyon, ağlama, stres semptomları, disoryantasyon, sabahları erken uyanma, libidoda artış, depresif ruh hali, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Migren, baş ağrısı, letarji, psikomotor hiperaktivite, baş dönmesi, somnolans

Seyrek: Senkop, hafıza zayıflığı, dikkat bozukluğu, rüya hali, huzursuz bacak sendromu, kalitesiz uyku, parestezi

Göz hastalıkları

Seyrek: Görme keskinliğinde azalma, görmede bulanıklık, artan lakrimasyon

Kulak ve içkulak hastalıkları

Seyrek: Postural vertigo, vertigo

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Anjina pektoris, palpasyon

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipertansiyon

Seyrek: Ateş basması

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Abdominal ağrı, üst abdominal ağrı, dispepsi, ağız ülseri, ağız kuruluğu, bulantı

Seyrek: Gastroözofageal reflü, gastrointestinal bozukluk, oral mukozada kabarma, dilde ülserasyon, gastrointestinal rahatsızlık, kusma, anormal bağırsak sesleri, gaz, aşırı tükürük salgısı, ağız kokusu, abdominal rahatsızlık, gastrik rahatsızlık, gastrit

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Hiperbilirubinemi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

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

Bilinmiyor: Anjioödem, ağız ödemi, dil ödemi

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Ekstremitelerde ağrı

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Glikozüri, proteinüri

Seyrek: Poliüri, hematüri, noktüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Menopozal semptomlar

Seyrek: Priapizm, prostatit

Bilinmiyor: Galaktore

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Asteni, göğüs ağrısı

Seyrek: Yorgunluk, ağrı, susuzluk

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler, kilo artışı

Seyrek: Hepatik enzim artışı, anormal 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 ağrısıydı. 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; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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 grubu: Psikoleptikler, hipnotikler ve sedatifler, melatonin reseptörü agonistleri

ATC kodu: N05CH01

Melatonin, epifiz bezi tarafından üretilen doğal olarak oluşan bir hormondur ve yapısal olarak serotonin ile ilişkilidir. Fizyolojik olarak melatonin salgısı, hava karardıktan hemen sonra artar, sabah 2:00-4:00'te zirve yapar ve gecenin ikinci yarısında azalır. Melatonin, sirkadiyen ritmin kontrolü ve aydınlık-karanlık döngüsüne dahil olma ile ilişkilidir. Aynı zamanda hipnotik bir

etki ve artan uyku eğilimi ile ilişkilidir. Gece zirvesinden önce veya sonra uygulanan melatonin, sırasıyla melatonin salgılanmasının sirkadiyen ritmikliğini ilerletebilir veya geciktirebilir.

Etki mekanizması

MT1, MT2 ve MT3 reseptörlerindeki melatoninin aktivitesinin, bu reseptörlerin (esas olarak MT1 ve MT2) sirkadiyen ritmin ve uyku düzenlenmesinde yer almaları nedeniyle, uykuyu destekleyici özelliklerine katkıda bulunduğuna inanılmaktadır.

Klinik etkililik ve güvenlik

Jet-lag'ın tipik semptomları uyku bozuklukları ve gündüz yorgunluğu ve bitkinliğidir, ancak hafif bilişsel bozukluk, sinirlilik ve gastrointestinal rahatsızlıklar da görülebilir. Jet-lag, zaman dilimleri ne kadar çok geçilirse o kadar kötüdür ve genellikle doğuya doğru seyahatin ardından daha kötüdür, çünkü insanlar genellikle batıya doğru seyahatin ardından gerektiği gibi sirkadiyen ritimlerini (vücut saati) geciktirmektense ilerletmeyi daha zor bulurlar.

0,5 ila 8 mg melatonin dozlarını içeren jet-lag çalışmalarında bildirilen advers reaksiyonlar tipik olarak hafiftir ve genellikle jet-lag semptomlarından ayırt edilmesi zordur.

Pediyatrik popülasyon

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Melatonin küçük ve amfifilik bir moleküldür (molekül ağırlığı 232 g/mol), ana formunda aktiftir. Melatonin insan vücudunda tritofandan serotonin aracılığı ile sentezlenir. Diyet ile küçük miktarlar elde edilir. Aşağıda verilen bilgiler esas olarak genç ve orta yaşlı yetişkin, sağlıklı erkek ve kadınlar üzerinde yapılmış olan çalışmalardan alınmıştır.

Emilim:

Oral olarak alınan melatoninin yetişkinlerde tamamı emilir.

Biyoyararlanım %15 civarındadır. Tahmini ilk geçiş metabolizması %80-90 olan önemli bir ilk geçiş etkisi vardır. Tmaks genellikle uygulamadan yaklaşık 50 dakika sonra (normal aralık 15 ila 90 dakika) ortaya çıkar.

Melatonin alımı sırasında veya buna yakın zamanda gıda alımının etkisine ilişkin veriler sınırlıdır. Yiyeceklerin anında salınan melatonin için Tmaks üzerinde ihmal edilebilir bir etkiye sahip olduğu, ancak Cmaks'taki değişkenliği büyük ölçüde artırdığı görülmektedir. Bu durumun melatoninin etkinliğini veya güvenliğini etkilemesi beklenmemektedir, ancak melatonin alımından yaklaşık 2 saat önce veya 2 saat sonra gıda tüketilmemesi önerilir.

Melatonin plasentayı kolayca geçer. Zamanında doğmuş bebeklerin göbek kanındaki seviye, 3 mg'lık bir doz alımının ardından annelerinkine yakından ilişkilidir ve annelerinden sadece biraz daha düşüktür (~ %15 – 35).

Dağılım:

Melatoninin *in vitro* plazma proteinlerine bağlanması yaklaşık %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 kan-beyin bariyerini kolayca geçer.

Biyotransformasyon:

Melatonin esas olarak karaciğer tarafından metabolize edilir. Deneysel veriler, sitokrom P450 izoenzimlerinden CYP1A1'in ve CYP1A2'nin birincil olarak melatonin metabolizmasından sorumlu olduğunu, CYP2C19'un önemsiz olduğunu göstermektedir. Ana metabolit, aktif olmayan 6-sülfatoksi-melatonindir. Metabolizma çok hızlıdır, metabolit seviyesi dakikalar içinde yükselir.

Eliminasyon:

Metabolitlerin %80'i 6-sülfatoksi-melatonin olarak renal yolla atılır.

Eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 45 dakikadır.

Bireyler arasında melatoninin farmakokinetiğinde büyük farklılıklar vardır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Oral melatoninin kinetiği, 1-8 mg aralığında doğrusaldır.

Cinsiyet

Sınırlı veriler, anında salınan melatonin alımını takiben C_{maks} ve EAA'nin 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 yarı ömrü erkeklerde ve kadınlarda önemli ölçüde farklı görünmemektedir.

Özel popülasyonlar

Yaşlılar

Melatonin metabolizması yaşla birlikte azalır. Gece endojen melatonin plazma konsantrasyonu yaşlılarda genç erişkinlere göre daha düşüktür. Hemen salınan melatonin alımını takiben plazma/serum T_{maks} , C_{maks} , eliminasyon yarılanma ömrü ($T_{1/2}$) ve EAA için sınırlı veriler, her bir parametre (özellikle T_{maks} ve EAA) için değer aralığı (bireyler arası değişkenlik) yaşlılarda daha fazla olma eğiliminde olsa da, genel olarak genç yetişkinler ve yaşlı kişiler arasında önemli farklılıklar göstermez.

Böbrek yetmezliği

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

Karaciğer yetmezliği

Sınırlı veriler, sirozlu hastalarda gündüz endojen serum/plazma melatonin konsantrasyonunun, muhtemelen melatonin klerensinin azalması nedeniyle belirgin şekilde yükseldiğini göstermektedir; Çalışmalarda siroz hastalarında serum T^{1/2}, kontrol gruplarının iki katıydı. Karaciğer melatonin metabolizmasının birincil bölgesi olduğundan, karaciğer yetmezliğinin eksojen melatonine maruz kalmanın artmasına neden olması beklenebilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tek ve tekrarlanan doz toksisitesi, mutajenite, genotoksisite ve karsinojenik potansiyele ilişkin konvansiyonel çalışmalara dayanan klinik dışı veriler, insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Etkiler, yalnızca maksimum insan maruziyetini yeterince aşan maruziyetlerde gözlenmiştir, bu da klinik kullanımla çok az ilgili olduğunu göstermektedir.

Gebe farelere tek, yüksek dozda melatonin intraperitoneal olarak verildikten sonra, muhtemelen maternal toksisiteye bağlı olarak fetal vücut ağırlığı ve uzunluğu daha düşük olma eğilimindeydi. Sıçan ve yer sincabının erkek ve dişi yavrularında hamilelik sırasında ve doğum sonrası melatonine maruz kaldıktan sonra cinsel olgunlaşmada gecikme meydana gelmiştir. Bu veriler, eksojen melatoninin plasentayı geçtiğini ve sütte salgılandığını ve hipotalamik-hipofiz-gonadal eksenin ontogenezini ve aktivasyonunu etkileyebileceğini göstermektedir. Sıçan ve yer sincabı mevsimlik yavrulayan hayvanlar olduğundan, bu bulguların insanlar üzerindeki etkileri belirsizdir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz PH 102

Maltodekstrin

Kroskarmelloz Sodyum

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum Stearat

Film kaplama

Pirinç nişastası

İzomalt

Hipromelloz

Orta zincir trigliseridleri

Karmin

İndigo karmin

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içerisinde, 30 film kaplı tablet içeren PE contalı plastik kapaklı tip III amber renkli cam şişede, kullanma talimatı ile birlikte 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

İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Veysel Karani Mah. Çolakoğlu Sok.,

No:10, 34885, Sancaktepe/ İstanbul

Tel: 0216 564 80 00

Faks: 0216 564 80 99

8. RUHSAT NUMARASI

2024/506

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.12.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ