

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

COZYMEL 3 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde:

Melatonin3 mg

Yardımcı maddeler:

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

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:

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.

Uygulama şekli:

COZYMEL ağızdan alınır. Tabletler sıvı ile bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriatrik 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 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 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Melatoninin 0-18 yaş arası çocuk/ergenlerde, etkililik ve güvenliliği belirlenmemiştir. COZYMEL, yeterli veri bulunmamasından dolayı çocuk ve ergenlerde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

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

COZYMEL, kişilerde uyuşukluk veya uyku haline neden olabilir. COZYMEL, uyuşukluk etkilerinin güvenlik açısından muhtemel risk oluşturabilecek hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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.

Vaka bazlı raporlarda, melatonin kullanımının otoimmün hastalığı olanlarda alevlenmeye neden olduğu bildirilmiştir. Otoimmün hastalığı olanlarda melatonin kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. 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.

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.

Pediyatrik popülasyon

Melatoninin 0-18 yaş arası çocuklar/ergenlerde etkililik ve güvenliliği belirlenmemiştir. COZYMEL, yeterli veri bulunmamasından dolayı çocuk 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 edilmektedir. Melatonin ile CYP1A enzimleri ile metabolize olan diğer ilaçlar arasında etkileşimler olabilmektedir.
- Fluvoksamin tedavisi alan hastalarda, 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 CYP2D 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.

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.
- Melatonin, varfarinin antikoagülasyon aktivitesini etkileyebilir.

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 oryantasyon bozukluğu ve mide bulantısı 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 ($\geq 1/10$); 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).

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları				Lökopeni, trombositopeni	
Bağışıklık sistemi hastalıkları					Hipersensitivite reaksiyonu
Metabolizma ve beslenme hastalıkları				Hipertrigliseridemi	Hiperglisemi
Psikiyatrik hastalıklar			Asabiyet, sinirlilik, huzursuzluk, anormal rüyalar, kaygı	Duygudurum değişikliği, agresif davranış, oryantasyon bozukluğu, libido artışı	
Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı, uyku hali	Baş dönmesi	Senkop (bayılma), hafıza bozukluğu, huzursuz bacak sendromu, parestezi	
Göz hastalıkları				Görme keskinliğinde azalma, bulanık görme, gözyaşı miktarında artış	

Kalp hastalıkları				Çarpıntı	
Vasküler hastalıklar			Hipertansiyon	Sıcak basması	
Gastrointestinal hastalıklar			Karın ağrısı, üst karın ağrısı, hazımsızlık, oral ülserler, ağız kuruluğu, bulantı	Kusma, gaz, aşırı tükürük salgısı, ağız kokusu, gastrit	
Deri ve deri altı doku hastalıkları			Kaşıntı, kızarıklık, kuru cilt	Tırnak bozukluğu	Dil ödemi, oral mukoza ödemi
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları				Artrit, kas spazmları	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			Glikozüri, proteinüri	Poliüri, hematüri	
Üreme sistemi ve meme hastalıkları				Priapizm, prostatit	Galaktore
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			Göğüs ağrısı, halsizlik	Susuzluk	
Laboratuvar ve diğer tetkikler			Kilo artışı	Anormal kan elektrolitleri	

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

Melatonin doz aşımında en sık, uyuşukluk, baş ağrısı, baş dönmesi ve mide bulantısı bildirilmiştir.

Melatoninin 300 mg/gün dozunda alınması, klinikte önemli advers reaksiyona 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 kullanılmalıdır. 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 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 salınımindaki 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

18 yaşından küçük çocuk/ergenlerde, etkililik ve güvenliliği kanıtlanmamıştır. Endojen melatoninin, hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini gelişimi üzerindeki işlevlere etki edeceği

düşünüldüğünden; melatonin 0-18 yaş arası çocuk ve ergenlerde kullanılmamalıdır.

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 serotonininden 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 salımlı 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 ($t_{1/2}$) ~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 $t_{1/2}$ 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 ($t_{1/2}$)'nün, kontrol grubuna kıyasla iki katı yüksek olduğu bulunmuştur.

Geriatrik 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 ($t_{1/2}$) ve EAA için daha yüksek olma eğiliminde olsa da, genel olarak genç erişkinler ve yaşlılar arasında önemli farklılıklar gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Melatonin ile yapılan klinik çalışmalarda, 18 yaşından küçük çocuklarda etkililiği ve güvenilirliği belirlenmemiştir. Bu yaş grubundaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Konvansiyonel çalışmalara dayanan klinik dışı verilerde, tek veya tekrarlanan dozlarda melatonin 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

01.10.2024