

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 reaksiyonların raporlanması.

BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BAYMELA 3 mg Tablet

KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Melatonin 3 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 65,3 mg

Sodyum nişasta glikolat 4,0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz renkli, yuvarlak tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4. 1. Terapötik Endikasyonlar

Baymela, yetişkinlerde saat farkı değişikliklerine bağlı uyku bozukluklarının (jet-lag) kısa süreli tedavisi için endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Sirkadyen ritim uyku bozukluğu (jet-lag) tanısında tedaviyi düzenleyen hekimin 3-6 mg/gün dozunu uygun görmesi durumunda en fazla 5-7 gün süreyle, uçuş sonrası saat 20:00'den sonra kullanılır.

Doz, batı ve özellikle doğu yönünde 2 saat dilimi veya daha uzun yolculuklar için varış sonrasında yatma vaktinde alınmalıdır. Geçilen zaman dilimi arttıkça BAYMELA'nın sağlayacağı etki de artacaktır.

Eğer yanlış zamanda kullanılırsa jet-lag sonrasında biyolojik ritmin varılan yerle senkronizasyonu üzerinde herhangi bir etki görülmeyebilir ya da bilakis senkronizasyon daha da bozulabilir. Bu nedenle BAYMELA varış yerinde saat 20:00'den önce veya saat 04:00'ten sonra alınmamalıdır.

Yiyecekler, plazma melatonin konsantrasyonunu artırabilir (Bkz. Bölüm 5.2). BAYMELA karbonhidrat bakımından zengin öğünlerle aynı anda alınırse birkaç saat boyunca glukoz kontrolünü bozabilir.

Alkol, uykuyu olumsuz etkileyebileceği ve bazı jet-lag semptomlarını (örneğin baş ağrısı, sabah yorgunluğu, konsantrasyon) potansiyel olarak daha da kötüleştirebileceği için, BAYMELA alınırken alkol tüketilmemesi önerilir.

BAYMELA, yılda maksimum 16 tedavi periyodu boyunca alınabilir.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir. Tablet yeterli miktarda sıvı ile yutularak alınmalıdır.

BAYMELA'nın emilimi gıdalardan etkilenebileceği için ürünün alımından 2 saat önce ve 2 saat sonra gıda tüketilmemesi önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda BAYMELA kullanımı ile ilgili sınırlı bilgi vardır. BAYMELA böbrek yetmezliği olan hastalar tarafından kullanılıyorsa dikkatli olunmalıdır. BAYMELA, ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar için önerilmez (Bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda BAYMELA kullanımı ile ilgili deneyim bulunmamaktadır. Sınırlı veriler, karaciğer sirozu olan hastalarda melatoninin plazma klirensinin önemli ölçüde azaldığını göstermektedir. BAYMELA, orta ya da şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda tavsiye edilmez (Bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

BAYMELA'nın 0-18 yaş arası çocuk ve ergenlerde güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. BAYMELA, güvenlilik ve etkililik kaygıları nedeniyle çocuklarda ve ergenlerde kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Melatoninin farmakokinetiği (hızlı salım) genel olarak genç yetişkinler ve yaşlılar arasında karşılaştırılabilir olduğundan, yaşlılar için spesifik bir dozaj önerisi bulunmamaktadır (Bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya ilacın içindeki herhangi bir bileşene karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

BAYMELA uyuşukluğa neden olabilir. BAYMELA, uyuşukluğun etkilerinin hastanın güvenliğini riske atması durumunda dikkatle kullanılmalıdır.

BAYMELA, nöbet geçiren hastalarda (örneğin epileptik hastalar) nöbet sıklığını artırabilir. Nöbet geçiren hastalar, BAYMELA kullanmadan önce bu olasılık hakkında bilgilendirilmelidir. BAYMELA, çoklu nörolojik defekti olan çocuk ve ergenlerde nöbetleri tetikleyebilir ve görülme sıklığını artırabilir.

Nadir vaka raporlarında, melatonin 3 mg tablet alan hastalarda otoimmün bir hastalığın alevlendiği belirtilmiştir. Otoimmün hastalıkları bulunan hastalarda BAYMELA kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Otoimmün hastalıkları olan hastalarda BAYMELA önerilmez. Sınırlı veriler, karbonhidrat yönünden zengin öğünlerin alımına yakın olarak alınan BAYMELA'nın birkaç saat kan glukozu kontrolünü bozabileceğini göstermektedir. BAYMELA yemekten en az 2 saat önce ve en az 2 saat sonra alınmalıdır; ideal olarak, önemli derecede bozulmuş glikoz toleransı veya diyabeti olan kişilerce yemekten en az 3 saat sonra alınmalıdır.

Böbrek yetmezliği veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda BAYMELA'nın güvenliliği ve etkililiği ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. BAYMELA, şiddetli böbrek yetmezliği veya orta ya da şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması tavsiye edilmez.

BAYMELA, 0-18 yaş arası çocuk ve ergenlerde güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. BAYMELA, güvenlilik ve etkililik kaygıları nedeniyle çocuklarda ve ergenlerde kullanılmamalıdır.

Bu ilaç laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik Etkileşimler

Melatonin, temel olarak hepatik sitokrom P450 CYP1A enzimleri, özellikle de CYP1A2 tarafından metabolize edilir. Bu nedenle, CYP1A enzimleri üzerindeki etkilerinin bir sonucu olarak melatonin ve diğer aktif maddeler arasındaki etkileşimler mümkündür.

Fluvoksamin ile tedavi edilen hastalarda dikkat edilmelidir, çünkü bu ajan, CYP1A2 ve CYP2C19 yoluyla metabolizmasını inhibe ederek melatonin düzeylerini artırır (17 kat daha yüksek EAA ve 12 kat daha yüksek serum C_{maks}). Bu kombinasyondan kaçınılmalıdır.

5- veya 8-metoksipsofen (5 veya 8-MOP) alan hastalarda dikkat edilmelidir, çünkü bu ajan, metabolizmasını inhibe ederek melatonin seviyesini artırır.

Simetidin alan hastalarda dikkat edilmelidir, çünkü bu ajan metabolizmasını CYP2D ile inhibe ederek plazma melatonin seviyesini artırır.

Östrojen tedavisi olan hastalarda (örneğin kontraseptifler veya hormon replasman tedavisi şeklinde) dikkatli olunmalıdır, çünkü östrojenler, öncelikle CYP1A2'nin inhibisyonu yoluyla metabolizmasını inhibe ederek melatonin seviyesini artırır.

CYP1A2 inhibitörleri (kinolonlar gibi) sistemik melatonin seviyelerini artırabilir.

CYP1A2 indükleyicileri (karbamazepin ve rifampisin gibi) melatoninin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.

Sigara içmek CYP1A2 indüksiyonundan dolayı melatonin seviyesini düşürebilir.

Farmakodinamik Etkileşimler

Melatonin, benzodiazepinlerin (örneğin midazolam, temazepam) ve benzodiazepin olmayan hipnotiklerin (örneğin, zaleplon, zolpidem, zopiklon) sedatif etkisini artırabilir. Jet-lag tedavisi çalışmasında, melatonin ve zolpidem kombinasyonu, tek başına zolpidem ile karşılaştırıldığında sabahın ilk saatlerinde uykululuk, bulantı ve konfüzyon insidansı ve azalmış aktivite ile sonuçlanmıştır.

Melatonin, Varfarin'in antikoagülasyon aktivitesini etkileyebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

BAYMELA, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmez.

Östrojen veya diğer kontraseptif ilaçlar ile etkileşime girdiğinden, bu tedavileri kullanan hastalarda uygun bir kontraseptif yöntem kullanılmalıdır..

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda BAYMELA kullanımı ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır.

Eksojen melatonin insan plasentasını kolayca geçer.

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

BAYMELA gebelik döneminde yalnızca doktor tavsiyesi ile ve ilacın risk/fayda oranı göz önüne alınarak kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

İnsan sütündeki melatonin/metabolitlerin atılımı ile ilgili veriler yetersizdir. Endojen melatonin anne sütünde salgılanır.

Hayvanlarda mevcut farmakodinamik/toksikolojik veriler melatonin/metabolitlerinin süt ile atılımını göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Emzirilen çocuk için risk göz ardı edilemez. BAYMELA, emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Yüksek dozlarda ve belirtilenden daha uzun süre BAYMELA kullanılması, insanlarda doğurganlığı tehlikeye sokabilir.

Hayvan çalışmaları doğurganlık üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir.

BAYMELA, hamileliği planlayan kadın ve erkeklerde önerilmez.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BAYMELA, araç ve makine kullanımı üzerinde orta derecede bir etkiye sahiptir. BAYMELA uyuşukluğa neden olabilir ve birkaç saat boyunca dikkati azaltabilir, bu nedenle, makine kullanmadan önce BAYMELA kullanılması önerilmez.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Jet lag tedavisi için BAYMELA alındığında kısa süreli olarak, uyuşukluk/uyku hali, baş ağrısı ve baş dönmesi/oryantasyon bozukluğu en sık bildirilen yan etkilerdir. Uyuşukluk, baş ağrısı, baş dönmesi ve mide bulantısı, aynı zamanda, sağlıklı kişiler ve hastalar tarafından birkaç günden birkaç haftaya kadar, standart BAYMELA klinik dozları alındığında en sık bildirilen yan etkilerdir.

Advers reaksiyonların özeti

Genel olarak BAYMELA'ya karşı aşağıdaki yan etkiler, klinik deneylerde veya olağan hasta raporlarında bildirilmiştir. Her bir sıklık gruplamasında, istenmeyen etkiler azalan şiddete göre gösterilmiştir.

Bu reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve sıklığa göre bildirilmiştir. Sıklıklar şöyle tanımlanır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ilâ $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ilâ $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ilâ $< 1/1.000$); bilinmiyor (eldeki pazarlama sonrası verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	İstenmeyen Etki	Sıklık
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Lökopeni, trombositopeni	Seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Alerjik reaksiyon	Bilinmiyor
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipertrigliseridemi	Seyrek
	Hiperglisemi	Bilinmiyor
Psikiyatrik hastalıkları	Asabiyet	Yaygın Olmayan
	Sinirlilik	Yaygın Olmayan
	Huzursuzluk	Yaygın Olmayan
	Anormal rüyalar	Yaygın Olmayan
	Kaygı	Yaygın Olmayan
	Değişken ruh hali	Seyrek
	Agresif davranış	Seyrek
	Oryantasyon bozukluğu	Seyrek
	Libido artışı	Seyrek
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Yaygın
	Uyku hali	Yaygın
	Baş dönmesi	Yaygın Olmayan
	Senkop (bayılma)	Seyrek
	Hafıza bozukluğu	Seyrek
	Huzursuz bacak sendromu	Seyrek
	Parestezi	Seyrek
Göz hastalıkları	Görme keskinliğinde azalma	Seyrek
	Bulanık görme	Seyrek
	Gözyaşı salgısında artış	Seyrek
Kardiyak hastalıklar	Çarpıntı	Seyrek
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon	Yaygın Olmayan
	Ateş basması	Seyrek
Gastrointestinal hastalıkları	Karın ağrısı	Yaygın Olmayan
	Üst karın ağrısı	Yaygın Olmayan
	Dispepsi	Yaygın Olmayan
	Oral ülserler	Yaygın Olmayan
	Ağız kuruluğu	Yaygın Olmayan
	Mide bulantısı	Yaygın Olmayan
	Kusma	Seyrek
	Şişkinlik	Seyrek
	Tükrük hipersekresyonu	Seyrek
	Ağız kokusu	Seyrek
	Gastrit	Seyrek
	Kaşıntı	Yaygın Olmayan
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü	Yaygın Olmayan
	Kuru cilt	Yaygın Olmayan

	Tırnak bozukluğu	Seyrek
	Dil ödemi	Bilinmiyor
	Oral mukozada ödem	Bilinmiyor
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artrit	Seyrek
	Kas spazmları	Seyrek
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Glikozüri	Yaygın Olmayan
	Proteinüri	Yaygın Olmayan
	Poliüri	Seyrek
	Hematüri	Seyrek
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Priapizm	Seyrek
	Prostatit	Seyrek
	Galaktore	Bilinmiyor
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Göğüs ağrısı	Yaygın Olmayan
	Halsizlik	Yaygın Olmayan
	Susuzluk	Seyrek
Laboratuvar ve diğer araştırmalar	Ağırlık artışı	Yaygın Olmayan
	Anormal kan elektrolitleri	Seyrek

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

Uyuşukluk, baş ağrısı, baş dönmesi ve mide bulantısı, oral melatonin doz aşımı durumunda en sık rapor edilen belirti ve semptomlardır.

Günlük olarak 300 mg melatonin dozu alımı, klinik olarak anlamlı advers reaksiyonlara neden olmamıştır.

Birkaç hafta boyunca aşırı yüksek melatonin dozlarının (3000 - 6600 mg) alınmasından sonra sık tuvalete çıkma, karın krampları, ishal, baş ağrısı ve scotoma lucidum bildirilmiştir.

Genel, destekleyici önlemler alınmalıdır. Gastrik lavaj ve aktif kömür uygulaması düşünülebilir.

Aktif maddenin vücuttan atılımı, alımdan sonraki 12 saat içinde beklenir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup : Melatonin reseptör agonistleri

ATC kodu : N05CH01

Melatonin bir hormon ve antioksidandır. Pineal bez tarafından salgılanan Melatonin, sirkadiyen ritimlerin diurnal gece-gündüz döngüsüyle senkronize edilmesinde rol oynar. Melatonin salgılanması/plazma melatonin seviyesi, karanlığın başlangıcından kısa bir süre sonra artar, saat 02:00 - 04:00 arasında doruğa çıkar ve gündüz, şafak vakti azalır. Melatonin salgılanmasının doruk noktası, gün ışığının yoğunluğunun tam tersidir; gün ışığı, melatonin salgılanmasının sirkadiyen ritmikliğini korumak için birincil uyarıcıdır.

Etki Mekanizması:

Melatonin farmakolojik etki mekanizmasının, bu reseptörlerin (özellikle MT1 ve MT2) genel olarak uyku ve sirkadiyen ritimlerinin düzenlenmesinde yer almasından dolayı, MT1-, MT2- ve MT3 reseptörleri ile etkileşime dayandığına inanılmaktadır.

Farmakodinamik Etkiler:

Melatonin hipnotik/yatıştırıcı etkiye sahiptir ve uyku eğilimini artırır. Gece melatonin salgılanmasındaki doruk noktasından daha önce veya sonra alınan melatonin, melatonin salgılanmasının sirkadiyen ritmikliğini, sırasıyla ilerletebilir veya geciktirebilir. Melatoninin yatmadan önce (22:00 - 24:00 arasında), hızlı transmeridyen seyahatini takiben (uçak yolculuğu) varış noktasında verilmesi, sirkadiyen ritmikliğinin "kalkış zamanından", "varış zamanına" yeniden senkronize edilmesini hızlandırır ve böyle bir senkronizasyon işleminin bir sonucu olan, jet-lag olarak bilinen semptomları iyileştirir.

Klinik Etkililik ve Güvenlilik:

Tipik jet-lag semptomları; uyku bozuklukları, gündüz yorgunluğu ve halsizliktir, ancak hafif bilişsel bozulma, sinirlilik ve gastrointestinal bozukluklar da ortaya çıkabilir. Jet-lag, daha fazla zaman bölgesi geçildiğinde daha kötüdür ve genellikle insanların batıya doğru hareket etmelerinin ardından sirkadiyenlerini (vücut saati) ilerletmek, gerektiği şekilde geciktirmekten daha zor bir işlem olduğundan doğuya doğru seyahat sonrası daha da kötüdür. Klinik çalışmalar melatoninin, hasta tarafından belirtilen genel jet-lag belirtilerini ~%44 oranında azalttığını ve jet-lag süresinin kısaldığını göstermiştir. 12 zaman dilimi üzerindeki uçuşlar üzerine yapılan 2 çalışmada, melatonin jet-lag süresini ~%33 oranında azaltır. Yanlış zamanlanmış melatonin alımının etkisiz olma ihtimali veya olumsuz bir etkisi olması nedeniyle, sirkadiyen ritmiklik/jet-lag yeniden senkronizasyonunda, melatonin saat 20:00'den önce veya 04:00'den sonra varış noktasında alınmamalıdır.

0,5 ila 8 mg melatonin dozlarını içeren jet-lag çalışmalarında, yan etkiler genel olarak hafifti ve bu yan etkileri jet-lag semptomlarından ayırt etmek genellikle güçtür. Geçici uyuşukluk/sedasyon, baş ağrısı ve baş dönmesi/oryantasyon bozukluğu rapor edilmiş olup; aynı

olumsuz etkiler, ayrıca bulantı, insanlarda melatonin güvenliliğinin gözden geçirilmesinde kısa süreli melatonin kullanımı ile tipik olarak ilişkili olanlardır.

Pediyatrik popülasyon

BAYMELA'nın, 0-18 yaş arası çocuk ve ergenlerde güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. BAYMELA, güvenlilik konuları nedeniyle 0-18 yaş arası çocuk ve ergenlerde kullanılmamalıdır. Spesifik olarak bunun nedeni, endojen melatoninin, hipotalamik-hipofiz-gonadal eksenin gelişimindeki işleviyle etkileşiminin göz ardı edilememesidir.

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 yoldan alınan melatoninin neredeyse tamamı emilir. İlk geçiş metabolizması ~%85 olması dolayısıyla oral biyoyararlanım ~%15'tir. Plazma T_{maks} ~50 dakikadır. 3 mg hemen salınan melatonin dozu, plazma melatonin C_{maks} 'ı ~3400 pg/mL'ye yükseltir; bu, hem endojen hem de eksojen C_{maks} 'ın önemli ölçüde bireysel varyasyon göstermesine rağmen, gece (endojen) plazma melatonin C_{maks} 'ın ~60 katıdır.

Melatonin alımı sırasında veya almaya yakın zamanda gıda alımının farmakokinetiği üzerindeki etkisi hakkındaki veriler sınırlıdır, ancak, gıda alımının emilimi neredeyse 2 kat artırabileceği düşünülmektedir. Yiyeceklerin, hemen salınan melatonin için T_{maks} üzerinde sınırlı bir etkiye sahip olduğu görülmektedir. Bunun Melatonin etkililiğini veya güvenliliğini etkilemesi beklenmez, ancak, melatonin alımından yaklaşık 2 saat önce ve 2 saat sonra gıda tüketilmemesi önerilir.

Dağılım

Melatoninin proteine bağlanma oranı yaklaşık %50 – 60'tır. Melatonin öncelikle albumin'e bağlanır, ancak aynı zamanda alfa 1-asit glikoproteini de bağlar; diğer plazma proteinlerine bağlanması sınırlıdır. Melatonin, plazmadan hızlı bir şekilde birçok doku ve organın içine ve dışına dağılır ve beyin-kan bariyerini kolayca geçer. Melatonin kolayca plasentayı geçer. Zamanında doğan bebeklerin göbek kanındaki düzeyi, 3 mg'lık bir doz alımını takiben, annelerinkinden yalnızca biraz (~%15-35) daha düşüktür.

Biyotransformasyon

Melatonin esas olarak karaciğer tarafından metabolize edilir. Deneysel veriler, sitokrom P450 enzimlerinin CYP1A1 ve CYP1A2 enzimleri ile çok az öneme sahip olan CYP2C19 enzimlerinin, melatonin metabolizmasından sorumlu olduğunu göstermektedir. Melatonin temel olarak 6-hidroksimelatonin'e metabolize edilir (idrarda geri kazanılan melatonin metabolitlerinin ~%80-90'ı oluşturur). N-asetilserotonin, birincil minör metabolit gibi

görülmektedir (idrarda geri kazanılan melatonin metabolitlerinin ~%10'unu oluşturur). Melatonin metabolizması çok hızlıdır, plazma 6-hidroksimelatonin seviyesi eksojen melatonin sistemik dolaşıma girerek, dakikalar içinde artar. 6-hidroksimelatonin, atılmadan önce sülfat konjugasyonuna (~%70) ve glukuronid konjugasyonuna (~%30) dönüşür.

Eliminasyon

Plazma eliminasyon yarı ömrü ($T_{1/2}$) sağlıklı yetişkinlerde ~45 dakikadır (normal aralık ~30 - 60 dakika). Melatonin metabolitleri esas olarak idrarla, ~% 90 sülfat ve 6-hidroksimelatoninin glukuronid konjugatları olarak elimine edilir. Bir melatonin dozunun ~%1'inden azı idrarda değişmeden atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

Plazma melatonin C_{maks} ve EAA değerleri, 3-6 mg aralığında hemen salınan melatoninin oral dozları için doğrusal bir şekilde artarken, T_{maks} ve plazma $T_{1/2}$ sabit kalmaktadır.

Cinsiyet

Sınırlı veriler, hemen salınan melatonin alımının ardından C_{maks} ve EAA'nın, kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek (potansiyel olarak kabaca iki katı) olabileceğini, ancak farmakokinetikte büyük bir değişkenlik gözlemlendiğini göstermektedir. Plazma melatonin yarı ömrünün kadınlarda ve erkeklerde anlamlı derecede farklı olduğu görünmemektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar

Gece, endojen melatonin plazma konsantrasyonu, yaşlılarda genç erişkinlere göre daha düşüktür. Sınırlı verilere dayanılarak, hemen salınan melatonin alımını takiben plazma T_{maks} , C_{maks} , eliminasyon yarı ömrü ($T_{1/2}$) ve EAA için; genel olarak genç yetişkinler ve yaşlılar arasında önemli farklılıklar gözlenmez, ancak her parametre için değer aralığı (bireyler arası değişkenlik) yaşlılarda daha fazla olma eğilimindedir.

Karaciğer Yetmezliği

Sınırlı verilere dayanılarak, günümüzde endojen kan melatonin konsantrasyonunun, karaciğer sirozu olan hastalarda, muhtemelen melatoninin klirensinin (metabolizma) azalması nedeniyle belirgin şekilde arttığını göstermektedir. Siroz hastalarında eksojen melatonin için serum $T_{1/2}$, yapılan küçük bir çalışmada kontrollerin iki katıydı. Karaciğer melatonin metabolizmasının primer bölgesi olduğundan, karaciğer yetmezliğinin eksojen melatonine maruz kalmanın artmasıyla sonuçlanması beklenebilir.

Böbrek Yetmezliği

Literatür verilerine dayanılarak, stabil hemodiyaliz hastalarında tekrarlanan dozlardan sonra (5-11 hafta 3 mg) melatonin birikmediği gözlenmiştir. Bununla birlikte, melatonin özellikle idrarda metabolitler olarak atıldığından, daha ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda melatonin metabolitlerinin plazma seviyelerinin artması beklenebilir.

5.3. Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri

Klinik olmayan veriler, geleneksel güvenlik farmakolojisi, tek ve tekrarlanan doz toksisitesi, mutajenite, genotoksosite ve potansiyel kanserojen çalışmalarına dayanılarak, insanlar için özel bir tehlike bulunmadığı görülmektedir. Etkiler, sadece maruziyetin fazla olması durumunda gözlenmiş olup, klinik kullanımla çok az ilgisi olduğu görülmektedir.

Gebe farelere tek, büyük bir melatonin dozu intra-peritoneal uygulamasından sonra, fetal vücut ağırlığı ve uzunluk, muhtemelen maternal toksisite nedeniyle daha düşük olma eğilimindedir. Sıçan ve yer sincabının erkek ve dişi yavrularında cinsel olgunlaşmada gecikme, hamilelik ve doğum sonrası melatonine maruz kalması üzerine meydana geldi. Bu veriler eksojen melatoninin plasentayı geçtiğini ve süte salgılandığını ve hipotalamik-hipofiz-gonadal ekseninin ontogenitesini ve aktivasyonunu etkileyebileceğini göstermektedir. Sıçan ve yer sincabı dönemsel üreyen hayvanlar olduğundan, bu bulguların insanlar için etkileri belirsizdir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Mikrokristalin selüloz
Sodyum nişasta glikolat
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Mevcut değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 tablet içeren contalı, çocuk koruma kapaklı, HDPE şişelerde kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda ambalajlanır.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Empharma İlaç Ltd. Şti.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad.
Park Plaza Blok No:14/19
Sarıyer/İstanbul
Tel: 0 212 999 98 16
E-posta: info@empharmailac.com

8. RUHSAT NUMARASI

2024/166

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.06.2024
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-