

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

INSOVEF 2 mg uzatılmış salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir uzatılmış salımlı tablet 2 mg melatonin içerir.

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilen) 80 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı tablet.

Beyaz renkli, yuvarlak tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

INSOVEF, 55 yaş ve üzeri hastalarda düşük kaliteli uyku ile karakterize birincil uykusuzluğun kısa süreli tedavisi için monoterapi olarak endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, yemeklerden sonra, yatmadan 1-2 saat önce günde bir kez 2 mg tablettir. Bu doza on üç haftaya kadar devam edilebilir.

Uygulama şekli:

INSOVEF oral yoldan alınmalıdır. Uzun süreli salım özelliklerini korumak için tabletler bütün olarak yutulmalıdır. Yutmayı kolaylaştırmak için ezme veya çiğneme yapılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda melatonin kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır.

Yayınlanmış veriler, karaciğer yetmezliği olan hastalarda azalmış klirens nedeniyle gündüz saatlerinde endojen melatonin düzeylerinin belirgin şekilde yükseldiğini göstermektedir. Bu nedenle melatoninin karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması önerilmez.



Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinin herhangi bir aşamasının melatonin farmakokinetiği üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Bu tür hastalara melatonin uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Melatoninin 0-18 yaş arası çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bu nedenle çocuklarda kullanımı uygun değildir. Halihazırda mevcut veriler Bölüm 5.1'de açıklanmıştır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda erişkin dozlarında kullanılabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Melatonin uyuşukluğa neden olabilir. Uyuşukluk etkilerinin hasta güvenliği için bir risk ile ilişkili olması muhtemelse, INSOVEF dikkatli kullanılmalıdır.

Otoimmün hastalıkları olan hastalarda melatonin kullanımına ilişkin hiçbir klinik veri bulunmamaktadır. Bu nedenle otoimmün hastalıkları olan hastalarda INSOVEF önerilmemektedir.

INSOVEF laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

Farmakokinetik etkileşimler:

- Melatoninin, supratherapötik konsantrasyonlarda in vitro olarak CYP3A'yı indüklediği gözlemlenmiştir. Bulgunun klinik önemi bilinmemektedir. İndüksiyon meydana gelirse, bu birlikte uygulanan tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarının azalmasına neden olabilir.
- Melatonin, supratherapötik konsantrasyonlarda in vitro olarak CYP1A enzimlerini indüklemeyebilir. Bu nedenle, melatoninin CYP1A enzimleri üzerindeki etkisinin bir sonucu olarak melatonin ve diğer aktif maddeler arasındaki etkileşimlerin önemli olması muhtemel değildir.
- Melatonin metabolizmasına esas olarak CYP1A enzimleri aracılık eder. Bu nedenle melatonin ile diğer aktif maddeler arasında CYP1A enzimleri üzerindeki etkilerinin bir sonucu olarak etkileşimler mümkündür.
- Hepatik sitokrom P450 (CYP) izozimleri CYP1A2 ve CYP2C19 tarafından melatonin düzeylerini artıran (17 kat daha yüksek EAA ve 12 kat daha yüksek serum Cmax) fluvoksamin kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır.



Kombinasyondan kaçınılmalıdır.

- Metabolizmasını inhibe ederek melatonin düzeylerini artıran 5- veya 8- methoxypsoralen (5 ve 8-MOP) kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır.
- Metabolizmasını inhibe ederek plazma melatonin düzeylerini artıran bir CYP2D inhibitörü olan simetidin kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır.
- Sigara içimi, CYP1A2'nin indüklenmesi nedeniyle melatonin düzeylerini düşürebilir.
- CYP1A1 ve CYP1A2 tarafından metabolizmasını inhibe ederek melatonin düzeylerini artıran östrojen (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 konsantrasyonlarının düşmesine neden olabilir.
- Literatürde adrenerjik agonistler/antagonistler, opiatagonistler/antagonistler, antidepresan tıbbi ürünler, prostaglandin inhibitörleri, benzodiazepinler, triptofan andalkolün endojen melatonin sekresyonu üzerindeki etkisine ilişkin çok sayıda veri bulunmaktadır. Bu aktif maddelerin melatoninin dinamik veya kinetik etkilerine müdahale edip etmediği çalışılmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Farmakodinamik etkileşimler

- INSOVEF'in uyku üzerindeki etkisini azalttığı için INSOVEF ile birlikte alkol alınmamalıdır.
- INSOVEF, 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 etkileşime dair açık kanıtlar vardı. Eşzamanlı uygulama, tek başına zolpidem ile karşılaştırıldığında, dikkat, hafıza ve koordinasyonda daha fazla bozulma ile sonuçlanmıştır.
- INSOVEF, merkezi sinir sistemini etkileyen aktif maddeler olan tioridazin ve imipramin ile yapılan çalışmalarda birlikte uygulanmıştır. Her vakada klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşim bulunmadı. Bununla birlikte, melatonin ile birlikte uygulanması, tek başına imipramine kıyasla artan sükunet duyguları ve görevleri yerine getirmede zorluk ve tek başına tioridazin ile karşılaştırıldığında “baş dönmesi” duygularının artmasıyla sonuçlanmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C.



Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğum kontrolü ile ilgili veri yoktur.

Gebelik dönemi

Hamile kadınlarda melatonin kullanımına ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, hamilelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Klinik veri eksikliği nedeniyle hamile kadınlarda ve hamile kalmayı planlayan kadınlarda kullanılması önerilmez.

Laktasyon dönemi

Endojen melatonin anne sütünde ölçülmüştür, bu nedenle eksojen melatonin muhtemelen anne sütünde salgılanır.

Kemirgenler, koyunlar, sığırlar ve primatlar dahil olmak üzere hayvan modellerinde melatoninin anneden plasenta veya süt yoluyla fetüse geçtiğini gösteren veriler vardır. Bu nedenle melatonin tedavisi gören kadınlarda emzirme önerilmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Çalışması bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

INSOVEF'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde orta düzeyde bir etkisi vardır. INSOVEF uyuşukluğa neden olabilir, bu nedenle, uyuşukluk etkilerinin güvenlik riskiyle ilişkili olması muhtemelse ürün dikkatli kullanılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti

Klinik çalışmalarda (toplam 1.931 hastanın melatonin aldığı ve 1.642 hastanın plasebo aldığı), melatonin alan hastaların %48,8'i, plasebo alan hastaların %37,8'i advers reaksiyon bildirmiştir.

100 hastaya göre advers reaksiyonları olan hastaların oranı karşılaştırıldığında, oran plasebo için INSOVEF'ten daha yüksekti (5.743-plaseboya karşı 3.013-melatonin). En yaygın advers reaksiyonlar, hem melatonin hem de plasebo ile tedavi edilen gruplarda MedDRA tanımına göre yaygın olan baş ağrısı, nazofarenjit, sırt ağrısı ve artralji idi.

Advers reaksiyonların tablolandırılmış listesi

Aşağıdaki advers reaksiyonlar klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası spontan raporlamadan bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda melatonin alan hastaların toplam %9,5'i, plasebo alan hastaların %7,4'ü ile karşılaştırıldığında bir yan etki bildirmiştir. Sadece klinik araştırmalar sırasında hastalarda plaseboya eşdeğer veya daha yüksek oranda meydana gelen advers reaksiyonlar aşağıya dahil edilmiştir.

Her bir sıklık grubu içinde, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.



Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100 - < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000 - < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Seyrek: Lökopeni, trombositopeni

Enfeksiyonlar ve infestasyonları

Seyrek: Zona

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık reaksiyonu

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Seyrek: Hipertrigliseridemi, hipokalsemi, hiponatremi

Psikolojik bozukluklar

Yaygın olmayan: Sinirlilik, duyarlılık, huzursuzluk, uykusuzluk, anormal rüyalar, kabuslar, kaygı

Seyrek: Duygudurum değişikliği, saldırganlık, ajitasyon, ağlama, stres belirtileri, oryantasyon bozukluğu, sabah erken uyanma, libido artışı, depresif ruh hali, depresyon.

Sinir sistemi bozuklukları

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

Seyrek: Senkop (bayılma), hafıza bozukluğu, dikkat bozukluğu, rüya hali, huzursuz bacak sendromu, kalitesiz uyku, parestezi.

Göz bozuklukları

Seyrek: Görme keskinliğinin azalması, bulanık görme, gözyaşı artışı.

Kulak ve labirent bozuklukları

Seyrek: Pozisyonel vertigo, vertigo

Kardiyak bozukluklar

Seyrek: Göğüs ağrısı, çarpıntı

Vasküler bozukluklar

Yaygın olmayan: Hipertansiyon

Seyrek: Ateş basması

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın olmayan: Karın ağrısı, üst karın ağrısı, hazımsızlık, ağız ülseri, ağız kuruluğu, bulantı



Seyrek: Gastroözofageal reflü hastalığı, gastrointestinal bozukluk, oral mukozal kabarma, dilde ülserasyon, gastrointestinal rahatsızlık, kusma, anormal bağırsak sesleri, gaz, aşırı tükürük salgısı, ağız kokusu, karın rahatsızlığı, mide rahatsızlığı, gastrit

Hepatobiliyer bozukluklar

Yaygın olmayan: Hiperbilirubinemi

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Dermatit, gece terlemeleri, kaşıntı, döküntü, genel kaşıntı, kuru cilt

Seyrek: Egzama, cilt kızarıklığı, el dermatiti, sedef hastalığı, yaygın döküntü, kaşıntılı döküntü, tırnak bozukluğu

Bilinmiyor: Anjiyoödem, ağız ödemi, dil ödemi

Kas-iskelet ve bağ dokusu bozuklukları

Yaygın olmayan: Ekstremitelerde ağrı

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

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Yaygın olmayan: Glikozüri, proteinüri

Seyrek: Poliüri, hematüri, noktüri

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Yaygın olmayan: Menopoz semptomları

Seyrek: Priapizm, prostatit

Bilinmiyor: Galaktorea

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, halsizlik

Seyrek: Yorgunluk, ağrı, susuzluk

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testi, anormal kilo artışı

Seyrek: Hepatik enzim artışı, anormal kan elektrolitleri, anormal laboratuvar testi

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: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Pazarlama sonrası birkaç doz aşımı vakası bildirilmiştir. Uyuşukluk en çok bildirilen advers olaydı. Çoğu hafif ila orta şiddettedir. Melatonin, 12 aylık klinik çalışmalarda bildirilen adverse reaksiyonların doğasını önemli ölçüde değiştirmeden 5 mg günlük dozlarda uygulanmıştır.



Literatürde klinik olarak önemli advers reaksiyonlara neden olmadan 300 mg'a kadar günlük melatonin dozlarının uygulanması bildirilmiştir.

Doz aşımı meydana gelirse, uyuşukluk beklenir. Aktif maddenin klerensi, alımdan sonra 12 saat içinde beklenir. Özel bir tedavi gerekmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Psikoleptikler, Hipnotik ve Sedatifler, melatonin reseptör agonistleri
ATC kodu: N05CH01

Melatonin epifiz bezi tarafından üretilen doğal olarak oluşan bir hormondur ve yapısal olarak serotonin ile ilişkilidir. Fizyolojik olarak melatonin salgısı karanlık bastıktan hemen sonra artar, sabah 2-4'te zirve yapar ve gecenin ikinci yarısında azalır. Melatonin, sirkadiyen ritimlerin kontrolü ve aydınlık-karanlık döngüsüne sürüklenme ile ilişkilidir. Ayrıca hipnotik bir etki ve artan uyku eğilimi ile ilişkilidir.

Etki mekanizması

Melatoninin MT1, MT2 ve MT3 reseptörlerindeki aktivitesinin, bu reseptörler (esas olarak MT1 ve MT2) sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesinde ve uyku düzenlemesinde yer aldığından, uykuyu teşvik edici özelliklerine katkıda bulunduğu inanılmaktadır.

Kullanım Gerekçesi

Uyku ve sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde melatoninin rolü ve endojen melatonin üretiminde yaşa bağlı azalma nedeniyle, melatonin, özellikle birincil uykusuzluğu olan 55 yaş üstü hastalarda uyku kalitesini etkili bir şekilde iyileştirebilir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Primer uykusuzluktan mustarip hastaların 3 hafta boyunca her akşam 2 mg melatonin aldığı klinik çalışmalarda, tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla uyku gecikmesinde (nesnel ve subjektif araçlarla ölçüldüğü gibi) ve subjektif uyku kalitesinde ve gündüz uyanıklığında herhangi bir bozulma olmaksızın gündüz işleyişinde faydalar gösterilmiştir (onarıcı uyku).

2 haftalık alıştırma (plasebo tedavisi ile tek kör), ardından 3 haftalık bir tedavi periyodu (çift kör, plasebo kontrollü, paralel grup tasarımı) ve 3 haftalık geri çekme içeren bir polisomnografik (PSG) çalışmasında uyku gecikmesi (SL), plaseboya kıyasla 9 dakika kısaldı. Melatonin tarafından uyku mimarisinde herhangi bir değişiklik yapılmadı ve REM uyku süresi üzerinde hiçbir etkisi olmadı. Melatonin 2 mg ile günlük işleyişte değişiklikler meydana gelmedi.

Plasebo ile 2 haftalık başlangıç periyodu, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel grup 3 haftalık tedavi periyodu ve plasebo ile 2 haftalık atılım süresi olan bir ayakta tedavi çalışmasında, her ikisinde de klinik olarak anlamlı bir iyileşme gösteren hastaların oranı uyku kalitesi ve sabah uyanıklığı melatonin grubunda %47 iken plasebo grubunda %27 idi. Ayrıca melatonin ile uyku kalitesi ve sabah uyanıklığı, plaseboya kıyasla önemli ölçüde iyileşti. Uyl



değişkenleri, geri tepme, advers reaksiyonlarda artış ve yoksunluk semptomlarında artış olmadan kademeli olarak başlangıç seviyesine döndü.

Başlangıç periyodunda plasebo ve randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel grup tedavi periyodunun 3 haftalık olduğu iki haftalık ikinci bir ayakta tedavi çalışmasında, hem uyku kalitesinde hem de sabah uyanıklığında klinik olarak anlamlı bir iyileşme gösteren hastaların oranı plasebo grubunda %15 iken melatonin grubunda %26 idi. Melatonin, hastaların bildirilen uyku gecikmesini plasebo ile 12,9 dakikaya kıyasla 24,3 dakika kısalttı. Ek olarak, hastaların kendi bildirdikleri uyku kalitesi, uyanma sayısı ve sabah uyanıklığı, plaseboya kıyasla melatonin ile önemli ölçüde iyileşti. Plaseboya kıyasla 2 mg melatonin ile yaşam kalitesi önemli ölçüde iyileştirildi.

Ek bir randomize klinik çalışma (n=600), melatonin ve plasebonun etkilerini altı aya kadar karşılaştırdı. Hastalar 3. haftada yeniden randomize edildi. Çalışma, uyku gecikmesi, uyku kalitesi ve sabah uyanıklığında, hiçbir yoksunluk semptomu ve uykusuzluk geri tepmesi olmaksızın iyileşmeler gösterdi. Çalışma, 3 hafta sonra gözlemlenen yararın 3 aya kadar korunduğunu, ancak 6 ay olarak belirlenen birincil analizde başarısız olduğunu gösterdi. 3 ayda, melatonin ile tedavi edilen grupta yanıt verenlerin yaklaşık %10'u görüldü.

Pediyatrik popülasyon

2, 5 veya 10 mg uzatılmış salımlı melatonin dozlarının 1 mg'ın katları halinde (yaşa uygun farmasötik form) kullanıldığı, başlangıç döneminde iki haftalık plasebo ve randomize, çift kör bir pediyatrik çalışma (n=125), plasebo kontrollü, 13 haftalık paralel grup tedavi periyodu, 13 haftalık çift kör tedaviden sonra toplam uyku süresinde (TST) bir iyileşme gösterdi; katılımcılar aktif tedavi (508 dakika) ile plaseboya (488 dakika) kıyasla daha fazla uyudular.

Ayrıca, 13 haftalık çift kör tedaviden sonra plaseboya (77 dakika) kıyasla aktif tedaviyle (61 dakika) uyku gecikmesinde daha erken uyanma süresine neden olmadan bir azalma oldu.

Ek olarak, aktif tedavi grubunda (9 hasta; %15,0) plasebo grubuna (21 hasta; %32,3) kıyasla daha az terk edildi. Tedaviyle ortaya çıkan advers olaylar, aktif gruptaki hastaların %85'i ve plasebo grubundaki hastaların %77'si tarafından rapor edilmiştir. Sinir sistemi bozuklukları aktif grupta %42 hasta ile daha yaygındı, plasebo grubundaki %23'e kıyasla, esas olarak aktif grupta daha sık uyuklama ve baş ağrısına neden oldu.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral yoldan alınan melatoninin emilimi yetişkinlerde tamamlanır ve yaşlılarda %50'ye kadar azalabilir. Melatonin kinetiği, 2-8 mg aralığında doğrusaldır.

Biyoyararlanımı %15 mertebesinde dir. Tahmini ilk geçiş metabolizması %85 ile önemli bir ilk geçiş etkisi vardır. Tmax, tokluk durumunda 3 saat sonra ortaya çıkar. Melatonin 2 mg oral uygulamayı takiben melatonin emilim oranı ve Cmax, yiyeceklerden etkilenir. Yiyeceklerin varlığı melatoninin emilimini geciktirdi ve tokluk durumunda daha geç (Tmax=3,0 saa



karşılık $T_{max}=0,75$ saat) ve daha düşük doruk plazma konsantrasyonuna ($C_{max}=1020$ pg/ml'ye karşı $C_{max} =1176$ pg/ml) yol açtı.

Dağılım:

Melatonin in vitro plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %60'tır. Melatonin esas olarak albümin, alfa1-asit glikoprotein ve yüksek yoğunluklu lipoproteine bağlanır.

Biyotransformasyon:

Deneyisel veriler, sitokrom P450 sisteminin izoenzimleri CYP1A1, CYP1A2 ve muhtemelen CYP2C19'un melatonin metabolizmasında yer aldığını göstermektedir. Ana metabolit, inaktif olan 6-sülfatoksi-melatonin (6-S-MT)'dir. Biyotransformasyonun yeri karaciğerdir. Metabolitin atılımı, alımdan sonra 12 saat içinde tamamlanır.

Eliminasyon:

Terminal yarı ömrü ($t_{1/2}$) 3,5-4 saattir. Eliminasyon, metabolitlerin renal atılımıyla, %89'u 6-hidroksimelatonin sülfatlı ve glukoronid konjugatları olarak ve %2'si melatonin (değişmemiş etkin madde) olarak atılır.

Cinsiyet

Erkeklere kıyasla kadınlar için C_{max} 'ta 3-4 kat artış belirgindir. Aynı cinsiyetten farklı üyeler arasında C_{max} 'ta beş kat değişkenlik de gözlenmiştir. Bununla birlikte, kan seviyelerindeki farklılıklara rağmen, erkekler ve kadınlar arasında farmakodinamik farklılıklar bulunmamıştır.

Özel popülasyonlar

Geriyatrik popülasyon

Melatonin metabolizmasının yaşla birlikte azaldığı bilinmektedir. Bir dizi dozda, yaşlı hastalarda genç hastalara kıyasla daha yüksek EAA ve C_{max} seviyeleri rapor edilmiştir, bu da yaşlılarda melatoninin daha düşük metabolizmasını yansıtmaktadır. C_{max} seviyeleri yetişkinlerde (18-45) 500 pg/ml civarındayken yaşlılarda (55-69) 1200 pg/ml; EAA seviyeleri yetişkinlerde yaklaşık 3.000 pg*sa/mL'ye karşılık yaşlılarda 5.000 pg*sa/mL'dir.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer, melatonin metabolizmasının birincil bölgesidir ve bu nedenle karaciğer yetmezliği, daha yüksek endojen melatonin seviyeleri ile sonuçlanır.

Sirozlu hastalarda plazma melatonin seviyeleri gündüz saatlerinde önemli ölçüde arttı. Hastalar, kontrollere kıyasla önemli ölçüde azalmış toplam 6-sülfatoksi melatonin atılımına sahipti.

Böbrek yetmezliği

Şirket verileri, tekrarlanan dozlamadan sonra melatonin birikimi olmadığını göstermektedir. Bu bulgu, insanlarda melatoninin kısa yarılanma ömrü ile uyumludur.

1 ve 3 haftalık günlük uygulamayı takiben saat 23:00'te (uygulamadan 2 saat sonra) hastaların kanında değerlendirilen seviyeler sırasıyla $411,4 \pm 56,5$ ve $432,00 \pm 83,2$ pg/ml idi ve tek doz melatonin 2 mg'ın ardından sağlıklı gönüllülerde bulunanlara benzer.



5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksitesite, karsinojenik potansiyel, üreme ve gelişme toksisitesi ile ilgili konvansiyonel çalışmalara dayanan klinik olmayan veriler, insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır. Klinik olmayan çalışmalarda etkiler, yalnızca maksimum insan maruziyetini yeterince aştığı kabul edilen maruziyetlerde gözlemlendi ve bu da klinik kullanımla çok az ilgili olduğunu gösterdi. Sıçanlarda yapılan karsinojenisite çalışması, insanlarla ilgili olabilecek herhangi bir etki göstermedi.

Üreme toksikolojisinde, melatoninin hamile dişi farelere, sıçanlara veya tavşanlara oral yoldan verilmesi, fetal canlılık, iskelet ve visceral anormallikler, cinsiyet oranı, doğum ağırlığı ve ardından fiziksel, fonksiyonel ve cinsel gelişim açısından ölçüldüğünde, yavruları üzerinde olumsuz etkilere neden olmamıştır. Sıçanlarda, insanlarda yaklaşık 2000 mg/gün'e eşdeğer çok yüksek dozlarda, doğum sonrası büyüme ve canlılık üzerinde hafif bir etki bulunmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilen)

Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat

Amonyum metilakrilat kopolimeri (Tip B)

Talk

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir adet kullanma talimatı içeren üstünde seri numarası ve son kullanma tarihi yazan karton kutu içerisinde takdim edilmektedir. Her karton kutu, kullanma talimatı ile birlikte 30 tabletlik opak PVC/PvDC ve alüminyum folyo blister ambalaj içerir.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Vefa İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Beylikdüzü OSB Mah. 2. Cadde No:3/2



Beylikdüzü/İstanbul

Tel: +90 212 438 70 85

Faks: +90 212 438 70 87

8. RUHSAT NUMARASI

2024/322

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.08.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-

