KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ABDİ İBRAHİM MELATONİN 3 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Melatonin 3 mg
Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet
Beyazdan hafif sarıya, yuvarlak bikonveks, her iki yüzü çentiksiz tabletler.

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 3 mg'dır (1 tablet). Standart doz semptomları yeterince hafifletmezse, günlük doz 6 mg'a (birlikte alınan 2 tablet) yükseltilebilir. Semptomları yeterince hafifleten doz mümkün olan en kısa sürede alınmalıdır.

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. En fazla 5-7 gün süreyle 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). Karbonhidrattan zengin öğünlerle birlikte melatonin alınması kan şekeri düzeyini birkaç saat

bozabilir (bkz. Bölüm 4.4). ABDİ İBRAHİM MELATONİN 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.

ABDİ İBRAHİM MELATONİN, yılda en fazla 16 tedavi periyodu boyunca alınabilir.

Uygulama şekli:
Oral yoldan kullanılır. Tabletler bol miktarda su ile yutulmalıdır.
Tablet ezilebilir ve uygulamadan hemen önce su ile karıştırılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
ABDİ İBRAHİM MELATONİN'in böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin sınırlı deneyim bulunmaktadır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda melatonin dikkatli kullanılmalıdır. ABDİ İBRAHİM MELATONİN, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
ABDİ İBRAHİM MELATONİN'in karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin sınırlı deneyim bulunmaktadır. Karaciğer sirozu olan hastalarda melatoninin plazma klirensinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. ABDİ İBRAHİM MELATONİN orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
ABDİ İBRAHİM MELATONİN'in 0-18 yaş arası çocuklarda/ergenlerde etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. ABDİ İBRAHİM MELATONİN, yeterli veri bulunmamasından dolayı çocuklarda ve ergenlerde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Geriyatrik popülasyon:
Melatonin farmakokinetiği genel olarak genç yetişkinlerde ve yaşlılarda benzer olduğundan, yaşlı hastalar için doz ayarlanmasına gerek olmadığı gösterilmiştir (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, ABDİ İBRAHİM MELATONİN dikkatli kullanılmalıdır.

Melatonin nöbet geçiren hastalarda (örn. epileptik hastalar) nöbet sıklığını artırabilir. Nöbet geçiren hastalar, ABDİ İBRAHİM MELATONİN 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 melatonin kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. ABDİ İBRAHİM MELATONİN 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. ABDİ İBRAHİM MELATONİN 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. ABDİ İBRAHİM MELATONİN'in ciddi böbrek yetmezliği veya orta veya ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon
ABDİ İBRAHİM MELATONİN'in 0-18 yaş arası çocuklarda/ergenlerde etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. ABDİ İBRAHİM MELATONİN, 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 CYP1A2 ve CYP2C19 metabolizmasındaki etkileşimden dolayı, melatonin seviyesinde artış (17 kat daha yüksek EAA ve 12 kat daha yüksek serum C_{max}) olduğundan dikkatli olunmalıdır. Fluvoksamin alan hastalarda ABDİ İBRAHİM MELATONİN kullanımından kaçınılmalıdır.
- 5- veya 8-metoksipsoralen (5 veya 8-MOP) alan hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü bu madde melatonin kan serum düzeylerini melatonin metabolizmasını inhibe ederek arttırır.
- Simetidin alan hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü bu ajan melatoninin CYP2D tarafından metabolizmasını inhibe ederek plazma melatonin düzeylerini yükseltir.
- Östrojen tedavisi alan hastalarda (örn. kontraseptifler veya hormon replasman tedavisi şeklinde) dikkatli olunmalıdır, çünkü östrojenler melatoninin CYP1A2'nin inhibisyonu yoluyla metabolizmasını inhibe ederek, plazma seviyelerini arttırır.

- CYP1A2 inhibitörleri (kinolonlar gibi) melatonin plazma düzeylerini artırabilir.
- CYP1A2 indükleyicileri (karbamazepin ve rifampisin gibi) melatonin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.
- Sigara kullanımı, 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) ABDİ İBRAHİM MELATONİN hamilelik sırasında veya doğum kontrolü 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. ABDİ İBRAHİM MELATONİN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.
Hamile kadınlarda melatonin kullanımına ilişkin veri sınırlı miktardadır.
Eksojen melatonin insan plasentasını kolayca geçer.
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi açısından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3).
Yeterli veri olmamasından dolayı, ABDİ İBRAHİM MELATONİN'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 / toksikolojik veriler, melatonin / metabolitlerin süt ile atıldığını göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).
Bu riskler değerlendirildiğinde emzirilen yenidoğan, bebek ve çocuklardaki risk göz ardı edilemeyeceğinden, ABDİ İBRAHİM MELATONİN emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite
Yüksek dozlarda ve uzun süre melatonin kullanımı insanlarda doğurganlığı tehlikeye atabilir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar doğurganlık üzerindeki etkiler açısından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3).
ABDİ İBRAHİM MELATONİN, hamilelik 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. Melatonin uyuşukluğa neden olabilir ve birkaç saat boyunca uyanıklığı azaltabilir, bu nedenle araç veya makine kullanmadan önce ABDİ İBRAHİM MELATONİN kullanılması önerilmez.

4.8. İstenmeyen etkiler
Güvenlilik 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 (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 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: hipersensitivite 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: anormal kan elektrolitleri

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, sabah 02.00-04.00 saatleri arasında zirve yapar ve şafak vaktinde en düşük seviyesine düşer.

<u>Etki mekanizması</u>
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.

<u>Farmakodinamik etkiler</u>
Melatonin hipnotik/yatıştırıcı etkiye sahiptir ve uyku eğilimini arttırır. Sirkadiyen salınımındaki zirveden önce veya sonra uygulanan melatonin, normal melatonin sekresyonunu azaltabilir veya geciktirebilir. Hızlı transmeridyen seyahati (uçak uçuşu) takiben varış noktasında yatmadan önce (22.00 ile 24.00 saatleri arasında) melatonin uygulaması, sirkadiyen ritmin yeniden senkronizasyonunu hızlandırır ve jet-lag olarak bilinen semptomların düzelmesine yardımcı olur.

<u>Klinik etkililik ve güvenlilik</u>
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 doğuya 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 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, melatonin uçuş 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 etkinliği ve güvenliği belirlenmemiştir. Endojen melatoninin, hipotalamus-hipofiz-gonad ekseni gelişimi üzerindeki işlevlere etki edeceği düşünüldüğünden ABDİ İBRAHİM MELATONİN, 0-18 yaş arası çocuklarda ve ergenlerde kullanılmamalıdır.

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 tmax ~ 50 dakikadır. 3 mg'lık bir hemen salınan melatonin dozu, plazma melatonin C_{max}'ını ~ 3400 pg/mL'ye yükseltir; bu değer, 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 melatoninin farmakokinetiği üzerindeki etkisine ilişkin veriler sınırlıdır, ancak birlikte gıda alımının emilimi neredeyse 2 kat artırabileceği bildirilmiştir. Yiyeceklerin, hızlı salınan melatonin için t_{max} üzerinde sınırlı bir etkisi olduğu görülmektedir. Bu durumun ABDİ İBRAHİM MELATONİN'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 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 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-asetilserotonin 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 ($t_{½}$) ~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 doğrusal bir şekilde artarken, t_{maks} ve plazma $t^{½}$ 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.

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 (t½)'nün, kontrol grubuna kıyasla iki katı yüksek olduğu bulunmuştur.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlılarda gece endojen melatonin plazma konsantrasyonu genç erişkinlere göre daha düşüktür. Sınırlı veriler, yaşlılarda melatonin alımını takiben plazma tmaks, C_{maks}, eliminasyon yarılanma ömrü (t½) 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.

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
Yardımcı maddelerin listesi
Mikrokristalin selüloz
Prejelatinize nişasta
Kolloidal silikon dioksit (susuz)
Magnezyum stearat

6.1. Geçimsizlikler
Bulunmamaktadır.

6.2. Raf ömrü
36 ay

6.3. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.4. Ambalajın niteliği ve içeriği
ABDİ İBRAHİM MELATONİN 3 mg Tablet, 30 tablet içeren HDPE şişe, silika jel ve çocuk emniyetli PP kapak içerisinde piyasaya sunulmaktadır.

6.5. 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
Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No:4
34467 Maslak / Sarıyer / İstanbul
Tel: 0212 366 84 00
Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI
2025/332

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 30.07.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
09.03.2026