

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilginin 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:

Kroskarmelloz Sodyum

7,1 mgYardımcı 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 saat farkı değişikliklerine bağı 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.

İLKO MELATONİN, zaman dilimi aşımı 2 saatten fazla olan uçuşlarda kullanılmalıdır. Doğı 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). İLKO MELATONİN 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:

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-ilac 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. Yeterli veri bulunmamasından dolayı çocuklarda ve ergenlerde kullanılmamalıdır.

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

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 C_{maks}) 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 tiyordazin 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 veya doğum kontrolü kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tarafından kullanılması önerilmemektedir.

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

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. Bu riskler değerlendirildiğinde emzirilen yenidoğan, bebek ve çocuklardaki risk göz ardı edilemeyeceğinden, İLKO MELATONİN 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).

İLKO MELATONİN gebelik planlayan kadın ve erkeklerde önerilmemektedir.

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, araç veya makine kullanmadan önce İLKO MELATONİN kullanılması önerilmez.

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 ve 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

Bilinmiyor: Hiperglisemi

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: Baş ağrısı, uyku hali

Yaygın olmayan: Migren, 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, kızarıklık, döküntü, genel pruritus, kuru cilt

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

Bilinmiyor: Anjiödem, ağız ödemi, dil ödemi

Kas-iskelet bozukluklar, 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, baş ağrısı, baş dönmesi ve mide bulantısı beklenebilir. Aktif maddenin klerensinin, yuttuktan sonra 12 saat içinde olması beklenir. Özel bir tedavi gerekli değildir. Birkaç hafta boyunca aşırı yüksek melatonin dozlarının (3.000-6.600 mg) alınmasından sonra kızarma, sık tuvalete çıkma, karın krampları, ishal, baş ağrısı ve skotoma lucidum bildirilmiştir. Genel destekleyici önlemler uygulanmalıdır. Gastrik lavaj ve aktif kömür uygulaması düşünülebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Sinir sistemi, 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 karardıkdan 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 bulunduğu 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 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. 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, İLKO MELATONİN 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 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. T_{maks} genellikle uygulamadan yaklaşık 50 dakika sonra (normal aralık 15 ila 90 dakika) ortaya çıkar. 3 mg'lık bir hemen salınan melatonin dozu, plazma melatonin C_{maks} 'ını ~ 3400 pg/mL'ye yükseltir; bu değer, gece (endojen) plazma melatonin C_{maks} 'ının ~ 60 katıdır, ancak klinik çalışmalarda, bireyler arasında endojen ve eksojen C_{maks} değerlerinde farklılıklar gözlenmiştir.

Melatonin alımı sırasında veya buna yakın zamanda gıda alımının etkisine ilişkin veriler sınırlıdır. Yiyeceklerin anında salınan melatonin için T_{maks} üzerinde ihmal edilebilir bir etkiye sahip olduğu, ancak C_{maks} 'taki değişkenliği büyük ölçüde artırdığı görülmektedir. Bu durumun

melatoninin etkililiğini veya güvenliliğini etkilemesi beklenmemektedir, ancak melatonin alımından yaklaşık 2 saat önce veya 2 saat sonra gıda tüketilmemesi önerilir.

Dağılım:

Melatoninin *in vitro* plazma proteinlerine bağlanması yaklaşık %50-60'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. Melatonin kolayca plasentayı geçer. Zamanında doğan bebeklerin göbek kanındaki düzeyi, 3 mg'lık bir doz alımını takiben, annelerininkinden yalnızca biraz (~%15-35) daha düşüktür.

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 (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:

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

3-6 mg doz aralığında alınan melatonin plazma C_{maks} ve EAA doğrusal bir şekilde artarken, t_{max} ve plazma $t_{1/2}$ sabit kalmaktadır.

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 (5-11 hafta boyunca 3 mg) 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 güvenlik 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 süte salgılandığını ve hipotalamik-hipofiz-gonadal eksenin ontogenezi ve aktivasyonunu etkileyebileceğini göstermektedir. Sıçan ve yer sincabı mevsimlik yavruleyen 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