ميلاتونين حماة فارما

ميلاتونين حماه فارما مضغوطات مطولة ٢ ملغ .

ميلاتونين حماه فارما مضغوطات مديدة التحرر مضاعفة التأثير ثنائية الطبقة ١٠ ملغ

التركيب:

كل مضغوطة مطولة التحرر تحوي: ٢ ملغ ميلاتونين.

كل مضغوطة مديدة التحرر مضاعفة التأثير ثنائية الطبقة تحوي : ١٠ ملغ ميلاتونين (٥ ملغ ميلاتونين مباشر التحرر و٥ ميلاتونين مطول التحرر)..

السواغات:

ميلاتونين حماه فارما مضغوطات مطولة ٢ ملغ:

أمونيوم ميتاكريلات كوبوليمير نوع ب، كالسيوم هيدروجين فوسفات منزوع الماء، ثاني أوكسيد السيليكون الغروي اللامائي، تالك، سترات المغنيزيوم.

ميلاتونين حماه فارما مضغوطات مديدة التحرر مضاعفة التأثير ثنائية الطبقة ١٠ ملغ:

الطبقة مباشرة التحرر: سيلفلوز، دي كالسيوم فوسفات، سيلفلوز منحل بالماء، حمض شحم نباتي، وشحمات مغنيزيوم نباتية.

الطبقة مطولة التحرر: سيلفلوز، دي كالسيوم فوسفات، سيلفلوز منحل بالماء، حمض شحم نباتي وشحمات مغنيزيوم نباتية ، صمغ السيلفلوز المعدل، كلوروفيللين صوديوم النحاس، سيليكا، هيدروكسي بروبيل سيلفلوز.

آلية العمل والتأثير الدوائية:

إن ميلاتونين هو هرمون طبيعي تنتجه الغدة الصنوبرية وينشابه في بنيته مع السيروتونين. يزداد إفراز الميلاتونين بعد بدء الظلام ويصل إلى ذروته بين الساعة ٢-٤ ليلاً ويتضاءل خلال النصف الثاني من الليل. يرتبط الميلاتونين مع ضبط النظم اليوماوي وتنظيم دورة النوم والظلام. يرتبط الميلاتونين أيضاً مع التأثير المثوم وزيادة الرغبة بالنوم.

يُعتقد أن فعالية الميلاتونين تُعاه مستقبلات الميلاتونين MT1، MT2، MT3 تساهم في خصائصه المحفزة للنوم، حيث ترتبط هذه المستقبلات (خصوصاً MT1، MT2) وتنتجة لدور الميلاتونين في تنظيم كل من اليوم والنظم اليوماوي والخفاض إنتاج الميلاتونين داخلي المنشأ المرتبط بالعمر فإن الميلاتونين قد يحسّن وبشكل فعّال نوعية النوم خصوصاً لدى المرضى الذين يزيد عمرهم عن ٥٥ المصابين بالأرق.

خصائص الحركية الدوائية:

الامتصاص:

يمتص الميلاتونين المأخوذ فموياً بشكل كامل لدى البالغين وقد ينخفض حتى ٥٠٪ لدى كبار السن. تكون حرائك الميلاتونين خطيّة ضمن مجال الجرعة من ٢-٨ ملغ.

تبلغ قيمة التوافر الحيوي ١٥٪. إذ يوجد تأثير واضح للمرور الكبدي الأول حيث يُقدر الاستقلاب في المرور الكبدي الأول بـ ٨٥٪. يبلغ الزمن الأعظمي اللازم للوصول إلى التركيز الأعظمي بـ ٣ ساعات في حالة تناول الطعام. يتأثر معدل امتصاص الميلاتونين والتركيز الأعظمي بعد جرعة ٢ ملغ من ميلاتونين بوجود الطعام، إذ أن وجود الطعام يؤخر امتصاص الميلاتونين مؤدياً إلى الوصول إلى ذروة تركيز بلازمية أقل ومتأخرة (يبلغ الزمن الأعظمي ٣ ساعات مقارنة مع ٠,٧٥ ساعة والتركيز الأعظمي ١٠٢٠ بيكوغرام/مل مقارنة مع ١١٧٦ بيكوغرام/مل).

التوزع: تبلغ نسبة ارتباط الميلاتونين مع البروتينات البلازمية حوالي ٦٠٪. يرتبط ميلاتون بشكل رئيسي مع الألبومين وحمض ألفا١ غليكوبروتين والبروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة.

الاستقلاب: تقترح بيانات التجارب أن النظائر الإنزيمية CYP1A1، CYP1A2، CYP2C19 ومن المحتمل CYP2C19 من جملة سيتوكروم P450 لها علاقة في استقلاب الميلاتونين.

المستقلب الرئيسي هو ٦-سلفاتوكسي-ميلاتونين وهو غير فعال. موقع الاستقلاب الرئيسي هو الكبد. يكتمل إطراح الميلاتونين خلال ١٢ ساعة بعد تناوله.

الإطراح: يبلغ النصف النهائي ٣,٥-٤ ساعات. يتم إطراحه عبر الإطراح الكلوي للمستقلبات، ٨٩٪ منها تكون مقترنات سلفاتية وغلوكورونيدية لـ ٦-هيدروكسي ميلاتونين و٢٪ يُطرح كميلاتونين (مادة فعالة غير مستقلبة).

الاستطبابات:

يستطب الميلاتونين ١ ملغ: كعلاج وحيد ضمن الخطة العلاجية قصيرة الأجل للأرق والذي يتميز بنقص جودة النوم في المرضى الذين هم بعمر ٥٥ عاماً أو أكثر .

يستطب ميلاتونين مديد التحرر ثنائية الطبقة:

يساعد في تحسين نوعية النوم ،إن تقنية التحرير المديد تساعد في زيادة إجمالي وقت النوم (نوعية النوم) لدى الاشخاص الذين يعانون من تقييد النوم أو من تغير نظام النوم.

مثل :العمل بنظام الورديات و اضطراب اختلاف التوقيت.

مضادات الاستطباب:

الحساسية للمادة الفعالة أو أي من السواغات.

الجرعة وطريقة الإعطاء:

الجرعة المثلى هي ٢ ملغ مرة يومياً تؤخذ قبل ساعة إلى ساعتين من موعد النوم وبعد الطعام. يمكن الاستمرار على هذه الجرعة حتى ثلاثين أسبوعاً.

الجرعة البدئية التي ينصح بها هي ٢ ملغ من الميلاتونين. في حال كانت الاستجابة غير كافية فيجب زيادة الجرعة إلى ٥ ملغ، و الحد الأقصى للجرعة هي ١٠ ملغ.

يجب تناول الميلاتونين مرة باليوم، قبل موعد النوم بـ ٠,٥ — ١ ساعة من تناوله أو بعد الطعام.

البيانات المتوفر في العلاج حتى عدم السنتين. يجب مراقبة المرضى بفترات منتظمة (على الأقل كل ٦ أشهر) للتأكد من أن الميلاتونين لا يزال العلاج الأنسب. بعد ٣ أشهر على الأقل من المعالجة، يجب على الطبيب تقييم تأثير المعالجة و الأخذ بعين الاعتبار إيقاف المعالجة في حال عدم مشاهدة تأثير علاجي ذو صلة سريرية. في حال تم ملاحظة أن تأثير المعالجة منخفض بعد أعلى جرعة، فيجب على الطبيب الأخذ بعين الاعتبار تخفيض الجرعة قبل اتخاذ قرار إيقاف المعالجة.

في حال نسيان تناول المضغوطة، يجب أخذها قبل النوم، لكن بعد هذا الوقت يجب عدم إعطاءه مضغوطة أخرى قبل موعد الجرعة التالية.

جرعة ميلاتونين مديد التحرر ثنائية الطبقة:

يؤخذ مضغوطة واحدة عند أو قبل النوم .

الاعتلال الكلوي:

لم تتم دراسة تأثير أي مرحلة من مراحل الاعتلال الكلوي على الحرائك الدوائية للميلاتونين.

يجب أخذ الحذر عند إعطاء ميلاتونين لمرضى الاعتلال الكلوي.

الاعتلال الكبدي:

لا يوجد أي تجارب على استخدام الميلاتونين لدى المرضى المصابين باعتلال كبدي. تظهر الدراسات المنشورة وجود ارتفاع في الإفراز الداخلي للميلاتونين خلال ساعات اليوم نتيجة انخفاض التصفية لدى مرضى الاعتلال الكبدي. لذلك لا يوصى باستخدام الميلاتونين لدى مرضى الاعتلال الكبدي

طريقة الإعطاء:

يستعمل فموياً، يجب ابتلاع كامل المضغوطة لضمان التحرر المديد. يجب عدم مضغ أو سحق المضغوطة بهدف تسهيل الابتلاع.

التحذيرات والاحتياطات:

قد يسبب الميلاتونين النعاس لذلك يجب استخدام المستحضر بحذر إن كان من المحتمل أن يرتبط تأثير النعاس بإحداث خطر على أمان المريض.

لا يوجد دراسات تتعلق باستخدام الميلاتونين على الأفراد المصابين بأمراض المناعة الذاتية وبالتالي فإنه لا يوصى باستخدام الميلاتونين لدى مرضى المناعة الذاتية.

تحوي مضغوطات الميلاتونين على اللاكتوز، وبالتالي على المرضى المصابين بمشاكل وراثية نادرة من عدم تحمل الغالاكتوز أو عوز الاكتاز أو سوء امتصاص الغلوكوز-غالاكتوز عدم تناول هذا المستحضر.

التداخلات الدوائية:

التداخلات على مستوى الحرائك الدوائية:

وُجد أن الميلاتونين يحفز إنزيم CYP3A في الزجاج بتركيز تفوق التراكيز العلاجية. إن الأهمية السريرية لهذا الاكتشاف غير معروفة. لكن إن حدث هذا التحفيز فإن ذلك سيؤدي إلى انخفاض التراكيز البلازمية للأدوية المعطاة مع ميلاتونين.

• لا يحفز الميلاتونين إنزيم CYP1A في الزجاج بتركيز تفوق التراكيز العلاجية وبالتالي فإنه من غير المحتمل أن تكون التداخلات بين الميلاتونين والمواد الفعالة الأخرى نتيجة تأثير الميلاتونين على إنزيمات CYP1A ذات أهمية تذكر.

• يتواسط استقلاب الميلاتونين بشكل رئيسي بواسطة إنزيمات CYP1A. لذلك فإن وجود تداخلات بين الميلاتونين والمواد الفعالة الأخرى نتيجة تأثير المواد الفعالة على إنزيمات CYP1A هي أمر ممكن.

• يجب التزام الحذر لدى المرضى المعالجين بالفلوفوكسامين الذي يزيد تراكيز الميلاتونين (يزيد المساحة تحت المنحني ١٧ مرة والتراكيز الأعظمية المصلية ١٢ مرة) من خلال تثبيط استقلابه بواسطة النظائر الإنزيمية للسيتوكروم الكبدي P450 المتمثلة بـ CYP1A2 و CYP2C19. لذلك يجب تجنب هذه المشاركة.

• يجب التزام الحذر لدى المرضى المعالجين بـ ٥- أو ٨ ميثوكسي بسورالين الذي يزيد تراكيز الميلاتونين عبر تثبيط استقلابه.

• يجب التزام الحذر لدى المرضى المعالجين بالسيميتيدين الذي يثبط CYP2D، مما يزيد التراكيز البلازمية للميلاتونين عبر تثبيط استقلابه.

• قد ينخفض تدخين السجائر من مستويات الميلاتونين نتيجة تحريض إنزيم CYP1A2.

• يجب التزام الحذر لدى المرضى المعالجين بالاستروجينات (كمانعات الحمل أو المعالجة بالإعاضة الهرمونية) والتي تزيد مستويات الميلاتونين عبر تثبيط استقلابه بواسطة CYP1A1 و CYP1A2.

• قد تؤدي مثبطات إنزيم CYP1A2 كالكينولونات إلى زيادة تركيز للميلاتونين.

• قد تؤدي محرضات CYP1A2 مثل الكاربامازبين أو الريفامبيسين إلى انخفاض التراكيز البلازمية للميلاتونين.

• يوجد العديد من الدراسات المنشورة حول تأثير الخاصرات/المنبهات الوتية والخاصرات/المنبهات الأفيونية والأدوية المضادة للاكتئاب ومثبطات الروموستاغلاندين والبنزوديازبينات والزيبيتوفان والكحول على الإفراز داخلي المنشأ للميلاتونين. لكن لم يُدرس إن كانت هذه المواد الفعالة تتداخل مع التأثيرات الحركية أو الديناميكية للميلاتونين أو العكس.

التداخلات الديناميكية الدوائية:

• لا يجب تناول الكحول مع ميلاتونين لأنه ينقص من فعالية ميلاتونين في تأثيره على النوم.

• قد يزيد ميلاتونين من الخصائص المهدّئة للمنومات البنزوديازبينية وغير البنزوديازبينية مثل زالبلون وزولبيديم وزوبيكلون. يجدر دليل واضح على وجود تداخل ديناميكي دوائي عابر بين ميلاتون وزولبيديم بعد ساعة من الإعطاء المشترك. أدى الإعطاء المشترك إلى زيادة الاختلال في الانتباه والذاكرة والتنسيق مقارنة بإعطاء الزولبيديم وحده.

• عند إعطاء الميلاتونين بالمشاركة مع النيوروبذازين والإيميبرامين (مواد فعالة تؤثر على الجهاز العصبي المركزي) فلا يوجد تداخل حركي دوائي ذو أهمية سريرية في كل حالة. لكن عند المشاركة مع الميلاتونين وُجد أن ذلك أدى إلى زيادة في التأثير المهدئ وصعوبة في القيام بالمهمات مقارنة مع إعطاء الإيميبرامين وحده، وزيادة شعور "ثقل الرأس" مقارنة مع النيوروبذازين وحده.

الحمل:

نتيجة غياب البيانات السريرية فإنه لا يوصى باستخدام الميلاتونين لدى النساء الحوامل أو الراغبات بالحمل.

الإرضاع:

تم كشف وجود الميلاتونين في الحليب البشري وبالتالي فإنه من الممكن أن يُفرز الميلاتونين المأخوذ من مصدر خارجي مع الحليب. بالتالي فإنه لا يُوصى بالإرضاع لدى النساء المعالجات بالميلاتونين.

التأثير على القيادة واستعمال الآلات:

يملك الميلاتونين تأثيراً خفيفاً على القدرة على القيادة واستعمال الآلات. قد يسبب الملاتونين نعاساً وبالتالي يجب استخدام المستحضر بحذر إن كانت التأثيرات المسببة للنعاس قد تؤدي لحدوث خطر على أمان المريض.

التأثيرات الجانبية:

لا يوجد تأثيرات شائعة، أما التأثيرات غير الشائعة تتضمن: هيوجية، عصبية، تململ، أرق، أحلام غير طبيعية، كوابيس، قلق، شقيقة، صداع، ثوام، فرط نشاط حركي نفسي، دوخة، نعيمة، ارتفاع ضغط، ألم بطني، عسر هضم، تقرح فموي، جفاف فم، غثيان، فرط بيلروبين الدم، تعرق ليلي، حكة، طفح، حكة معممة، جفاف جلد، ألم في الأطراف، بيلة سكرية، بيلة بروتينية، أعراض إياسية.

فرط الجرعة:

إن إعطاء جرعات يومية تصل حتى ٣٠٠ ملغ من الميلاتونين ممكن دون أن يسبب تفاعلات ضارة هامة سريرياً.

في حال حدوث فرط جرعة من المتوقع ظهور علامات النعاس، ويُتوقع تصفية المادة الفعالة خلال ١٢ ساعة بعد تناولها. لا يوجد حاجة لمعالجة خاصة.

التعبئة:

ميلاتونين حماه فارما ٢ ملغ: علبة من الكرتون تحوي شريطي بليستر، وكل شريط يحوي ١٠ أقراص مطولة التحرر.

ميلاتونين حماه فارما ١٠ ملغ: علبة من الكرتون تحوي شريطي بليستر، وكل شريط يحوي ١٠ أقراص مديدة التحرر مضاعفة التأثير ثنائية الطبقة.

شروط التخزين:

يحفظ المستحضر دون الدرجة ٢٥° مئوية بعيداً عن الضوء.

إن هـذا دواء
- الدواء مستحضر ولكن ليس كغيره من المستحضرات.
- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يعرضك للخطر.
- اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك. فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء ونفعه وضرره.
- لاتقطع مدة العلاج المحددة من تلقاء نفسك.
- لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.
لاتترك الأدوية أبداً في متناول أيدي الأطفال
(مجلس وزراء الصحة العرب) (اتحاد الصيادلة العرب)

إنتاج:
حماة فارما حماة – سورية
هاتف: ٣٣ ٨٦٧٣٩٤١ ٩٦٣+ فاكس: ٣٣ ٨٦٧٣٩٤٣ ٩٦٣+

MELANONIN HAMA PHARMA

Melatonin Hama Pharma prolonged-release tablets 2 mg.
Melatonin Hama Pharma Timed release dual action bi-layered tablets 10 mg.

Composition :
Each prolonged-release tablet contain 2 mg melatonin.
Each Timed release dual action bi-layered tablet contain 10 mg melatonin (5mg melatonin immediate release and 5 mg melatonin prolonged release).

Excipients:
Melatonin Hama Pharma prolonged-release tablets 2 mg:
Ammonio methacrylate copolymer type B, Calcium hydrogen phosphate dehydrate, Lactose monohydrate, Silica, colloidal anhydrous , Talc, Magnesium stearate.
Melatonin Hama Pharma Timed release dual action bi-layered tablets 10 mg:
Immediate release layer: cellulose, dicalcium phosphate, water-soluble cellulose, vegetable stearic acid, vegetable magnesium stearate.
Prolonged release layer: cellulose, dicalcium phosphate, water-soluble cellulose, vegetable stearic acid, vegetable magnesium stearate, modified cellulose gum, sodium copper chlorophyllin, silica, Hydroxypropyl cellulose.

Mechanism of action and Pharmacodynamic properties:
Melatonin is a naturally occurring hormone produced by the pineal gland and is structurally related to serotonin. Physiologically, melatonin secretion increases soon after the onset of darkness, peaks at 2-4 am and diminishes during the second half of the night. Melatonin is associated with the control of circadian rhythms and entrainment to the light-dark cycle. It is also associated with a hypnotic effect and increased propensity for sleep.
The activity of melatonin at the MT1, MT2 and MT3 receptors is believed to contribute to its sleep-promoting properties, as these receptors (mainly MT1 and MT2) are involved in the regulation of circadian rhythms and sleep regulation.
Because of the role of melatonin in sleep and circadian rhythm regulation, and the age related decrease in endogenous melatonin production, melatonin may effetely improve sleep quality particularly in patients who are over 55 with primary insomnia.

Pharmacokinetic Properties:
Absorption
The absorption of orally ingested melatonin is complete in adults and may be decreased by up to 50% in the elderly. The kinetics of melatonin are linear over the range of 2-8 mg.
Bioavailability is in the order of 15%. There is a significant first pass effect with an estimated first pass metabolism of 85%. T_{max} occurs after 3 hours in a fed state. The rate of melatonin absorption and C_{max} following Melatonin 2 mg oral administration is affected by food. The presence of food delayed the absorption of the melatonin resulting in a later (T_{max}=3.0 h versus T_{max}=0.75 h) and lower peak plasma concentration in the fed state (C_{max}=1020pg/ml versus C_{max}= 1176 pg/ml).
Distribution
The in vitro plasma protein binding of melatonin is approximately 60%. Melatonin is mainly bound to albumin, alpha$_1$-acid glycoprotein and high density lipoprotein.
Biotransformation
Experimental data suggest that isoenzymes CYP1A1, CYP1A2 and possibly CYP2C19 of the cytochrome P450 system are involved in melatonin metabolism. The principal metabolite is 6-sulphatoxy-melatonin (6-S-MT), which is inactive. The site of biotransformation is the liver. The excretion of the metabolite is completed within 12 hours after ingestion.
Elimination
Terminal half life *($t_{1/2}$)* is 3.5-4 hours. Elimination is by renal excretion of metabolites, 89% as sulphated and glucoronide conjugates of 6-hydroxymelatonin and 2% is excreted as melatonin (unchanged active substance).

Indications:
Melatonin 2 mg is indicated as monotherapy for the short-term treatment of primary insomnia characterized by poor quality of sleep in patients who are aged 55 or over
TIMED RELEASE DUAL ACTION:
Helps improve sleep quality
Timed-release technology helps increase the total sleep time (aspect of sleep quality) in people suffering from sleep restriction or altered sleep schedule, e.g. shift-work and jetlag.

Contraindication:
Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Posology and administration:
The recommended starting dose is 2 mg of Melatonin. If an inadequate response has been observed, the dose should be increased to 5 mg, with a maximal dose of 10 mg.
Melatonin should be taken once daily, 0.5-1 hour before bedtime and with or after food.
Data are available for up to 2 years' treatment. The patient should be monitored at regular intervals (at least every 6 months) to check that Melatonin is still the most appropriate treatment. After at least 3 months of treatment, the physician should evaluate the treatment effect and consider stopping treatment if no clinically relevant treatment effect is seen. If a lower treatment effect is seen after titration to a higher dose, the prescriber should first consider a down-titration to a lower dose before deciding on a complete discontinuation of treatment.
If a tablet is forgotten, it could be taken before the patient goes to sleep that night, but after this time, no other tablet should be given before the next scheduled dose.
TIMED RELEASE DUAL ACTION:
Take one tablet daily at or before bedtime.
Renal impairment:
The effect of any stage of renal impairment on melatonin pharmacokinetics has not been studied. Caution should be used when melatonin is administered to patients with renal impairment.
Hepatic impairment :
There is no experience of the use of melatonin in patients with liver impairment. Therefore, melatonin is not recommended for use in patients with hepatic impairment.
Method of administration :
Oral use. Tablets should be swallowed whole. The tablet should not be broken, crushed or chewed.

Warnings and precautions:
Melatonin may cause drowsiness. Therefore the product should be used with caution if the effects of drowsiness are likely to be associated with a risk to safety.
No clinical data exist concerning the use of Melatonin in individuals with autoimmune diseases. Therefore, Melatonin is not recommended for use in patients with autoimmune diseases.
Melatonin contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

Drug interactions:
Pharmacokinetic interactions:
Melatonin has been observed to induce CYP3A in vitro at supra-therapeutic concentrations. The clinical relevance of the finding is unknown. If induction occurs, this can give rise to reduced plasma concentrations of concomitantly administered medicinal products.
• Melatonin does not induce CYP1A enzymes in vitro at supra-therapeutic concentrations. Therefore, interactions between melatonin and other active substances as a consequence of melatonin's effect on CYP1A enzymes are not likely to be significant.
• Melatonin's metabolism is mainly mediated by CYP1A enzymes. Therefore, interactions between melatonin and other active substances as a consequence of their effect on CYP1A enzymes is possible.
• Caution should be exercised in patients on fluvoxamine, which increases melatonin levels (by 17-fold higher AUC and a 12-fold higher serum C_{max}) by inhibiting its metabolism by hepatic cytochrome P450 (CYP) isozymes CYP1A2 and CYP2C19. The combination should be avoided.
• Caution should be exercised in patients on 5- or 8- methoxypsoralen (5 and 8-MOP), which increases melatonin levels by inhibiting its metabolism.
• Caution should be exercised in patients on cimetidine a CYP2D inhibitor, which increases plasma melatonin levels, by inhibiting its metabolism.
• Cigarette smoking may decrease melatonin levels due to induction of CYP1A2.
• Caution should be exercised in patients on oestrogens (e.g. contraceptive or hormone replacement therapy), which increase melatonin levels by inhibiting its metabolism by CYP1A1 and CYP1A2.
• CYP1A2 inhibitors such as quinolones may give rise to increased melatonin exposure.
• CYP1A2 inducers such as carbamazepine and rifampicin may give rise to reduced plasma concentrations of melatonin.
• There is a large amount of data in the literature regarding the effect of adrenergic agonists/antagonists, opiate agonists/antagonists, antidepressant medicinal products, prostaglandin inhibitors, benzodiazepines, tryptophan and alcohol, on endogenous melatonin secretion. Whether or not these active substances interfere with the dynamic or kinetic effects of Melatonin or vice versa has not been studied.
Pharmacodynamic interactions:
• Alcohol should not be taken with melatonin, because it reduces the effectiveness of Melatonin on sleep.
• Melatonin may enhance the sedative properties of benzodiazepines and non-benzodiazepine hypnotics, such as zaleplon, zolpidem and zopiclone. There was clear evidence for a transitory pharmacodynamic interaction between Melatonin and zolpidem one hour following co-dosing. Concomitant administration resulted in increased impairment of attention, memory and co-ordination compared to zolpidem alone.
• Melatonin has been co-administered in studies with thioridazine and imipramine, active substances which affect the central nervous system. No clinically significant pharmacokinetic interactions were found in each case. However, Melatonin co-administration resulted in increased feelings of tranquility and difficulty in performing tasks compared to imipramine alone, and increased feelings of "muzzy-headedness" compared to thioridazine alone.

Pregnancy:
In view of the lack of clinical data, use in pregnant women and by women intending to become pregnant is not recommended.

Breastfeeding:
Endogenous melatonin was measured in human breast milk thus exogenous melatonin is probably secreted into human milk. Therefore, breast-feeding is not recommended in women under treatment with melatonin.

Effects on ability to drive and use machines:
Melatonin has moderate influence on the ability to drive and use machines. Melatonin may cause drowsiness, therefore the product should be used with caution if the effects of drowsiness are likely to be associated with a risk to safety.

Side effects:
There are no common side effects. However, uncommon side effects include: Irritability, nervousness, restlessness, insomnia, abnormal dreams, nightmares, anxiety, migraine, headache, lethargy, psychomotor hyperactivity, dizziness, somnolence, hypertension, abdominal pain, dyspepsia, mouth ulceration, dry mouth, nausea, hyperbilirubinaemia, night sweats, pruritus, rash, pruritus generalised, dry skin, pain in extremity, glycosuria, proteinuria, menopausal symptoms.

Overdose:
Administration of daily doses of up to 300 mg of melatonin without causing clinically significant adverse reactions have been reported. If overdose occurs, drowsiness is to be expected. Clearance of the active substance is expected within 12 hours after ingestion. No special treatment is required.

Packaging:
Melatonin hama pharma 2mg: 2 blisters, each contains 10 prolonged-release tablets/carton box.
Melatonin hama pharma 10mg: 2 blisters, each contains 10 timed release dual action bi-layered tablet /carton box.

Storage condition: Keep below 25 ^{0}C away from light.

THIS IS A MEDICAMENT

- A medicament is a product but unlike any other products.
- A medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you**.**
- Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament**.** The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.
- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.
- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.

KEEP MEDICAMENTS OUT OF REACH OF CHILDREN
(Council of Arab Health Ministers) (Arab Pharmacists Association)

Manufactured by:
HAMA PHARMA Hama - Syria
Tel.: +963 33 8673941 Fax: +963 33 8673943

HAMA PHARM