بيست سليب

ميلاتونين

شراب ١ ملغ / ١ مل

معلومات عن استخدام المستحضر يرجى القراءة بعنايةٍ!

التركيب:
كل ١ مل من الشراب تحتوي على : ١ ملغ ميلاتونين.

السواغات:
محلول السوربيتول، ماء منقى، بروبيلين غليكول، منكه الفريز، حمض كلور الماء المركز.

آلية التأثير:
يعتقد أن آلية تأثير ميلاتونين تعتمد على تفاعله مع المستقبلات MT1، MT2، و MT3، على اعتبار أن هذه المستقبلات (MT1 و MT2 بشكل خاص) متضمنة في تنظيم النوم و انتظام الساعة البيولوجية بشكل عام.

الخصائص الفارماكودينامیکیة:
- الامتصاص: تمتص جرعة ميلاتونين المطبقة فموياً بشكل كامل تقريباً. يبلغ التوافر الحيوي حوالي ١٥ % بسبب الاستقلاب الناتج عن العبور الأول لحوالي ٨٥%. الزمن البلاسمي الأعظمي حوالي ٥٠ دقيقة. يرتفع التركيز البلاسمي الأعظمي بعد جرعة ٣ ملغ سريع التحرر من ميلاتونين لحوالي ٣٤٠٠ بيكو غرام/لتر و التي تعادل حوالي ٦٠ ضعف التركيز البلاسمي الليلي (داخلي المنشأ) للميلاتونين لذلك فإن التراكيز الأعظمية داخلية المنشأ و خارجية المنشأ تظهر تبدلات كبيرة بين الأفراد.

يوصى بعدم تناول الطعام بساعتين قبل أو ساعتين بعد تناول ميلاتونين.

- التوزع: تبلغ قيمة الارتباط البروتيني لميلاتونين بحوالي ٥٠ – ٦٠ %. يرتبط الميلاتونين بشكل رئيسي بالألبومين، على الرغم من أنه يرتبط أيضاً بالف-١ حمض غليكوبروتين؛ إلا أن الارتباط ببروتينات الميلازما الأخرى محدود. يتوزع الميلاتونين بسرعة من الميلازما داخل وخارج معظم الأنسجة و الأعضاء، ويعبر بسهولة حاجز الدماغي-الدموي. الميلاتونين يعبر المشيمة بسهولة. يرتبط مستوى الدم السري للأطفال كاملي النمو يرتبط ارتباطاً وثيقاً، و يكون أقل بشكل طفيف (حوالي ١٥ – ٣٥%)، بمستوى أمهاتهم بعد تناول جرعة ٣ ملغ.
- التحول الحيوي: يستقلب الميلاتونين بشكل رئيسي في الكبد. تقترح النتائج التجريبية أن أنزيمات السيتوكروم أوكسيداز CYP1A1 و CYP1A2 هي المسؤولة الرئيسية عن استقلاب الميلاتونين مع أهمية بسيطة للسيتوكروم CYP2C19. يستقلب الميلاتونين بشكل أساسي إلى ٦-هيدروكسي ميلاتونين (الذي يشكل حوالي ٨٠ – ٩٠ % من المستقلبات المكتشفة في البول.

يبدو أن N-اسيتيل سيروتونين المستقلب القليل الرئيسي (الذي يشكل حوالي ١٠ % من مستقلبات الميلاتونين المكتشفة في البول). إن استقلاب ميلاتونين سريع جداً، مع مستويات بلازمية لـ ٦-هيدروكسي ميلاتونين ترتفع خلال دقائق للميلاتونين الخارجي المنشأ الذي يدخل جهاز الدوران. يخضع ٦-هيدروكسي ميلاتونين لارتباط بالكبريتات (حوالي ٧٩%) و الارتباط بالغلوكورونيد (حوالي ٣٠%) قبل الإطراح.

- الإطراح: يبلغ نصف عمر الإطراح (t1/2) حوالي ٤٥ دقيقة (المجال الملاحظ بحوالي ٣٠ – ٦٠ دقيقة) عند البالغين لأصحاء. تطرح مستقلبات الميلاتونين بشكل رئيسي في البول، حوالي ٩٠ % بشكل مشتقات ارتباط بالكبريتات و الغلوكورنيد لـ ٦-هيدروكسي ميلاتونين. من ١ % من الميلاتونين تطرح دون تبدل في البول.

الاستطبابات:
يستطب شراب ميلاتونين ١ ملغ/مل من أجل:
- العلاج قصير الأمد لاضطراب الرحلات الجوية الطويلة عند البالغين.
- أرق النوم البدني لدى الأطفال و المراهقين الذين تتراوح أعمارهم بين ٦ و ١٧ عامًا مع اضطراب نقص الانتباه وفرط النشاط (ADHD) حيث تكون إجراءات النظافة أثناء النوم غير كافية.

الجرعة و طريقة الاعطاء:

الجرعة:
- للمعالجة قصيرة المدى لاضطراب الرحلات الجوية الطويلة عند البالغين:

الجرعة القياسية هي ٣ ملغ يومياً لمدة أقصاها ٥ أيام. يمكن زيادة الجرعة إلى ٦ ملغ إذا لم تخفف الجرعة القياسية الأعراض بشكل كافٍ. يجب أن تؤخذ الجرعة التي تخفف الأعراض بشكل كافٍ لأقصر فترة.

يجب أن تؤخذ الجرعة الأولى عند الوصول إلى الوجهة في وقت النوم المعتاد.

نظرًا لاحتمال عدم حدوث أي تأثير في توقيت تناول الميلاتونين بشكل غير صحيح، أو حدوث تأثير سلبي، على إعادة المزامنة بعد اضطراب الرحلات الجوية الطويلة، يجب عدم تناول شراب الميلاتونين ١ ملغ / مل قبل الساعة ٢٠:٠٠ أو بعد الساعة ٠٤:٠٠ ساعة في الوجهة.

نظرًا لأن الكحول يمكن أن يضعف النوم و يحتمل أن يؤدي إلى تفاقم بعض أعراض اضطراب الرحلات الجوية الطويلة (مثل الصداع، والتعب الصباحي، والتركيز)، فمن المستحسن عدم تناول الكحول عند تناول شراب الميلاتونين ١ ملغ/مل.

يمكن تناول شراب الميلاتونين ١ ملغ/ مل لمدة أقصاها ١٦ فترة علاج في السنة.

- أرق النوم البدني عند الأطفال و المراهقين الذين تتراوح أعمارهم بين ٦ و ١٧ عامًا المصابين باضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه:

يجب أن يبدأ العلاج من قبل الأطباء ذوي الخبرة في اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه و / أو طب نوم الأطفال.

الجرعة البدئية الموصى بها هي ١-٢ ملغ (١,٠-٢,٠ مل) قبل ٣٠-٦٠ دقيقة من موعد النوم.

يمكن زيادة جرعة الميلاتونين بمقدار ١ ملغ (١,٠ مل) كل أسبوع حتى التأثير بحد أقصى لـ ٥ ملغ (٥ مل) في اليوم، بغض النظر عن العمر. يجب إعطاء أقل جرعة فعالة تتحكم في الأعراض.

يوجد بيانات محدودة متاحة لمدة تصل إلى ٣ سنوات من العلاج. بعد ٣ أشهر على الأقل من العلاج، يجب على الطبيب تقييم تأثير العلاج و أخذ إيقاف العلاج بعين الاعتبار إذا لم يظهر تأثير علاجي ذي قيمة سريرياً. يجب مراقبة المرضى على فترات منتظمة (على الأقل كل ٦ أشهر) للتحقق من أن شراب الميلاتونين ١ ملغ / مل لا يزال هو العلاج الأنسب.

أثناء العلاج المستمر، خاصة إذا كان تأثير العلاج غير موكد، يجب إجراء محاولات التوقف بانتظام مرة واحدة على الأقل كل عام.

إذا حدث الأرق أثناء العلاج بأدوية فرط الحركة ونقص الانتباه، فيجب مراعاة تعديل الجرعة أو تغيير العلاج.

- المسنون:

نظرًا لأن الحرائك الدوائية للميلاتونين (التحرر الفوري) قابلة للمقارنة لدى الشباب وكبار السن بشكل عام، لا يوجد توصيات جرعة محددة لتقديمها لكبار السن.

- الاعتلال الكلوي:

هناك خبرة محدودة فقط فيما يتعلق باستخدام شراب الميلاتونين ١ ملغ / مل لدى المرضى الذين يعانون من الاعتلال الكلوي. يجب توخي الحذر إذا تم استخدام الميلاتونين من قبل مرضى الاعتلال الكلوي. لا ينصح باستخدام شراب الميلاتونين ١ ملغ / مل للمرضى المصابين باعتلال كلوي شديد.

- الاعتلال الكبدي:

لا توجد خبرة فيما يتعلق باستخدام شراب الميلاتونين ١ ملغ / مل لدى مرضى الاعتلال الكبدي. تشير البيانات المحدودة إلى أن تصفية الميلاتونين في البلازما تنخفض بشكل كبير لدى مرضى تشمع الكبد. لا ينصح بميلاتونين ١ ملغ / مل شراب لدى المرضى الذين يعانون من اعتلال كبدي معتدل أو شديد.

- عند الأطفال (أقل من ٦ سنوات):

لم يتم إثبات سلامة وفعالية شراب الميلاتونين ١ ملغ / مل لدى الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين ٦-٠ سنوات.

طريقة الإعطاء:
شراب ميلاتونين ١ ملغ / مل للاستخدام عن طريق الفم فقط.
بمجرد معايرة جرعة فعالة من شراب الميلاتونين، قد يظل المرضى في علاجهم ويجب توخي الحذر عند التغيير بين الصيغ المختلفة.
يمكن أن يعزز الطعام زيادة تركيز الميلاتونين في البلازما.
قد يؤدي تناول الميلاتونين مع الوجبات الغنية بالكربوهيدرات إلى إضعاف التحكم في نسبة الغلوكوز في الدم لمدة ساعات.
يوصى بعدم تناول الطعام قبل ساعتين و ساعتين بعد تناول شراب الميلاتونين ١ ملغ / مل.

مضادات الاستطباب:
فرط التحسس على المادة الفعالة أو أي من السواغات.

التحذيرات و الاحتياطات :
- أمراض المناعة الذاتية:

ذكرت تقارير عن حالات لتفاقم أمراض المناعة الذاتية لدى المرضى الذين يتناولون الميلاتونين. لا توجد بيانات بخصوص استخدام شراب الميلاتونين عن طريق الفم عند المرضى الذين يعانون من أمراض المناعة الذاتية. لا يوصى بشراب الميلاتونين لدى المرضى الذين يعانون من أمراض المناعة الذاتية.

- الصرع:

تم الإبلاغ عن أن الميلاتونين يزيد ويقلل من وتيرة النوبات لدى المرضى الذين يعانون من النوبات (مثل مرضى الصرع). يجب توخي الحذر عند وصف هذا الدواء للمرضى الذين يعانون من الصرع و / أو مع عيوب عصبية متعددة و / أو مع الأدوية المصاحبة التي يمكن أن تزيد من تكرار النوبات.

- النعاس:

يسبب ميلاتونين النعاس. يجب أخذ ميلاتونين شراب بحذر إذا كانت تأثيرات النعاس ستتراقق مع خطر على سلامة المريض.

- التداخل مع الغذاء:

تشير البيانات المحدودة إلى أن الميلاتونين الذي يتم تناوله إلى جانب تناول الوجبات الغنية بالكربوهيدرات قد يضعف التحكم في نسبة الغلوكوز في الدم لعدة ساعات. يجب تناول شراب الميلاتونين قبل ساعتين على الأقل و بعد ساعتين على الأقل من الوجبة؛ من الناحية المثالية على الأقل ٣ ساعات بعد وجبة من قبل الأشخاص الذين يعانون من ضعف تحمل الغلوكوز أو مرض السكري بشكل كبير.

- الاعتلال الكلوي و الكبدي:

تتوفر بيانات محدودة فقط حول سلامة وفعالية الميلاتونين لدى المرضى الذين يعانون من اعتلال كلوي أو اعتلال كبدي. لا يوصى باستخدام ميلاتونين شراب في المرضى الذين يعانون من الاعتلال الكلوي الشديد أو الاعتلال الكبدي متوسط الشدة أو الشديد.

- التحويل بين الصيغ (التركيبات) المختلفة:

يمكن توخي الحذر عند التبديل بين منتجات الميلاتونين حيث أن متوسط التركيز الأعظمي (Cmax) عند إعطاء جرعة واحدة من معلق قد يكون أعلى من ذلك الذي لوحظ مع صيغ (تركيبات) الأقراص.

- الاستعمال عند الأطفال (عمر أقل من ٦ سنوات):

لا ينصح باستخدام شراب الميلاتونين ١ ملغ / مل للأطفال الذين تقل أعمارهم عن ٦ سنوات.

يحتوي شراب الميلاتونين ١ ملغ / مل على سوربيتول و بروبيلين غليكول (يحتوي هذا الدواء على ١٤٠ ملغ سوربيتول و ١٥٠,٥٠ ملغ بروبيلين غليكول في كل مل).

يحتوي هذا المنتج الطبي على السوربيتول. يجب على المرضى الذين يعانون من عدم تحمل الفركتوز الوراثي (HFI) عدم تناول هذا الدواء. يجب أن يؤخذ في الاعتبار التأثير الإضافي للمنتجات التي يتم تناولها بشكل متزامن والتي تحتوي على السوربيتول (أو الفركتوز) و المدخول الغذائي من السوربيتول (أو الفركتوز). يمكن أن يؤثر المحتوى من السوربيتول في المنتجات الطبية التي تعطى عن طريق الفم على التوافر الحيوي للأدوية الأخرى التي يتم تناولها بشكل متزامن عن طريق الفم.

التداخلات الدوائية:
أنجزت دراسات التداخل عند البالغين فقط.
- تداخلات الحرائك الدوائية:
- يستقلب الميلاتونين بشكل رئيسي بالستوكروم أوكسيداز الكبدية CYP1A، بشكل رئيسي CYP1A2. لذلك، من الممكن حدوث تداخلات بين الميلاتونين و المواد الفعالة الأخرى كنتيجة لتأثير هم على أنزيمات CYP1A.
- يستطب الحذر في المرضى المعالجين بفلوفوكسامين. على اعتبار أن هذا الدواء يزيد مستويات الميلاتونين (مساحة تحت المنحني أعلى بـ ١٧ ضعف و تركيز أعظمي أعلى بـ ١٢ ضعف) عن طريق تثبيط استقلابه عبر CYP1A2 و CYP2C19. يجب تجنب هذه المشاركة.
- يستطب الحذر في المرضى الذين يتناولون ٥- أو ٨-ميثوكسي بسورالين على اعتبار أن هذا الدواء يزيد مستويات الميلاتونين بتثبيط استقلابه.
- يستطب الحذر في المرضى الذين يتناولون سيميتيدين، على اعتبار أن هذا الدواء يزيد التراكيز البلاسمية لميلاتونين بتثبيط استقلابه بالـ CYP2D.
- يجب الحذر في المرضى المعالجين بالإستروجينات (مثل، بشكل مانعات حمل أو علاج هرموني بديل)، على اعتبار أن الإستروجينات تزيد مستوى الميلاتونين بتثبيط استقلابه الرئيسي بـ CYP1A2.
- يمكن لمثبطات الـ CYP1A2 (مثل الكينولونات) أن تزيد مستويات الميلاتونين الجهازية.
- يمكن لمحرضات الـ CYP1A2 (مثل كاربامازيبين و ريفامبيسين) أن تنقص مستويات الميلاتونين البلاسمية.
- يمكن أن ينقص تدخين السيجارة من مستويات الميلاتونين بسبب تحريض الـ CYP1A2.

التداخلات الفارماكو ديناميكية

- يمكن لميلاتونين أن يعزز التأثير المنوم للبنزو ديازيبينات (مثل ميدازولام، تيمازيبام) و المنومات غير الديازيبينية (مثل زالبلون و زولبيديم و زوبيكلون).
- يمكن أن يؤثر ميلاتونين على التأثير المضاد للتخثر للوارفارين.

الحمل و الإرضاع:
- الحمل: لا يوجد أو أن كمية البيانات محدودة عن استعمال ميلاتونين عن النساء الحوامل. يعبر الميلاتونين خارجي المنشأ المشيمة بسرعة.

لا يوصى بإعطاء ميلاتونين شراب خلال الحمل أو النساء ممن تكون إمكانية الحمل عندهن كبيرة و لا يتناولن مانعات حمل.

- الإرضاع: لا يوجد بينات كافية عن إفراز الميلاتونين / المستقلبات في حليب الإرضاع. يفرز الميلاتونين داخلي المنشأ في حليب الإرضاع.

لا يجوز استعمال ميلاتونين شراب أثناء فترة الإرضاع.

- الخصوبة: يمكن أن يؤثر استعمال ميلاتونين بجرعات عالية و لفترات زمنية أطول من الموصوفة على الخصوبة عند البشر.

يوصى بعدم إعطاء ميلاتونين شراب للنساء و الرجال الذين يخططون للإنجاب.

التأثيرات على القدرة على القيادة و استعمال الآلات:
للميلاتونين تأثير معتدل على القدرة على القيادة واستخدام الآلات. قد يسبب الميلاتونين النعاس وقد يقلل من اليقظة لعدة ساعات، لذلك لا ينصح باستخدام ميلاتونين شراب قبل القيادة و استخدام الآلات.

التأثيرات غير المرغوبة:
الآثار السلبية الأكثر شيوعًا هي النعاس والصداع والغثيان والدوار / فقد الاتجاه.

فرط الجرعة:
النعاس والصداع والغثيان والدوار كانت العلامات و الأعراض الأكثر شيوعاً لفرط الجرعة بالميلاتونين.
إن تناول جرعات يومية حتى ٣٠٠ ملغ من الميلاتونين لا يسبب آثاراً جانبية كبيرة.
تم الإبلاغ عن الإحمرار، التشنجات البطنية، الإسهال، الصداع، عتمة واضحة بعد تناول جرعات عالية من الميلاتونين (٣٠٠٠ – ٦٦٠٠ ملغ) لمدة أسابيع.
يجب استخدام التدابير الداعمة العامة. يمكن الأخذ بعين الاعتبار غسل المعدة وإعطاء الفحم المنشط.
من المتوقع إزالة المادة الفعالة خلال ١٢ ساعة من الابتلاع.

شروط الحفظ:
يحفظ المستحضر دون ٢٥ مئوية ضمن العبوة الأصلية بعيدا عن الضوء . بعد الفتح يستعمل لمدة شهرين.

التعبئة: عبوة من الكرتون تحتوي على عبوة زجاجية عاتمة تحوي ١٠٠ مل ذات غطاء.

احفظ هذا الدواء وجميع الأدوية الأخرى بعيداً عن متناول الأطفال.

إن هذا الدواء

- الدواء مستحضر ولكن ليس كغيره من المستحضرات .
- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك واستهلاكك خلافاً للتعليمات يعرضك للخطر .
- اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك .
- فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء ونفعه وضرره .
- لا تقطع مدة العلاج المحددة من تلقاء نفسك ولا تزد عليها بدون استشارة الطبيب .

لا تترك الأدوية إيذاً في متناول أيدي الأطفال

مجلس وزراء الصحة العرب واتحاد الصيدلة العرب

شركة أوغاريت للصناعات الدوائية
(فخري وشركاه) - حلب - سورية

/Ugaritpharma
www.ugaritpharma.com

UGARIT PHARMA

Best Sleep

Melatonin
1mg / 1ml Syrup

Information on the use of this please read carefully!

Composition:
Each 1 ml of syrup contains 1 mg Melatonin.
excipients:
Sorbitol solution, purified water, propylene glycol, strawberry flavor, hydrochloric acid.

Mechanism of action:
The pharmacological mechanism of action in melatonin is believed to be based on its interaction with MT1-, MT2- and MT3 receptors, as these receptors (particularly MT1 and MT2) are involved in the regulation of sleep and circadian rhythms in general.

Pharmacokinetic properties:
- Absorption: Orally administered melatonin is almost completely absorbed. Oral bio-availability is ~ 15%, owing to first-pass metabolism of ~ 85%. Plasma Tmax is ~ 50 minutes. A 3 mg dose of immediate- release melatonin raises plasma melatonin Cmax to ~ 3400 pg/mL, which is ~ 60-times the nocturnal (endogenous) plasma melatonin Cmax, though both endogenous- and exogenous Cmax show considerable inter-individual variation.
  It is recommended that food is not consumed approximately 2 h before and 2 h after intake of melatonin.
- Distribution: The protein binding of melatonin is approximately 50 – 60%. Melatonin primarily binds to albumin, though also binds alpha1-acid glycoprotein; binding to other plasma proteins is limited. Melatonin rapidly distributes from the plasma into and out of most tissues and organ, and readily crosses the brain-blood barrier. Melatonin readily crosses the placenta. The level in umbilical blood of full-term babies closely correlates with, and is only slightly lower (~ 15 – 35%) than, that of their mother following ingestion of a 3 mg dose.
- Biotransformation: Melatonin is mainly metabolised by the liver. Experimental data suggest that the cytochrome P450 enzymes CYP1A1 and CYP1A2 are primarily responsible for melatonin metabolism, with CYP2C19 of minor importance. Melatonin is primarily metabolised to 6-hydroxymelatonin (constituting ~ 80 – 90% of melatonin metabolites recovered in the urine). N-acetylserotonin appears to be the primary minor metabolite (constituting ~ 10% of melatonin metabolites recovered in the urine). Melatonin metabolism is very rapid, with plasma 6-hydroxymelatonin level rising within minutes of exogenous melatonin entering the systemic circulation. 6-hydroxymelatonin undergoes sulphate conjugation (~ 70%) and glucuronide conjugation (~ 30%) prior to excretion.
- Elimination: Plasma elimination half-life (T½) is ~ 45 minutes (normal range ~ 30 – 60 minutes) in healthy adults. Melatonin metabolites are mainly eliminated by the urine, ~ 90% as sulphate and glucuronide conjugates of 6-hydroxymelatonin. Less than ~ 1% of a melatonin dose is excreted unchanged in urine.

INDICATIONS:
Melatonin 1 mg/ ml syrup is indicated for.
- Short-term treatment of jet-lag in adults.
- Sleep onset insomnia in children and adolescents aged 6-17 years with attention- deficit hyperactivity disorder (ADHD) where sleep hygiene measures have been inadequate

Posology and method of administration:
- Posology:
- For the short-term treatment of jet lag in adults:
The standard dose is 3 mg daily for a maximum of 5 days. The dose may be increased to 6 mg if the standard dose does not adequately alleviate symptoms. The dose that adequately alleviates symptoms should be taken for the shortest period.
The first dose should be taken on arrival at destination at the habitual bed-time.
Due to the potential for incorrectly timed intake of melatonin to have no effect, or an adverse effect, on re-synchronisation following jet-lag, Melatonin 1 mg/ ml syrup should not be taken before 20:00 hr or after 04:00 hr at destination.
As alcohol can impair sleep and potentially worsen certain symptoms of jet-lag (e.g. headache, morning fatigue, concentration) it is recommended that alcohol is not consumed when taking Melatonin 1 mg/ ml syrup.
Melatonin 1 mg/ ml syrup may be taken for a maximum of 16 treatment periods per year.
- Sleep onset insomnia in children and adolescents aged 6-17 years with ADHD:
Treatment should be initiated by physicians experienced in ADHD and/or paediatric sleep medicine.
Recommended starting dose is 1-2 mg (1.0-2.0 ml) 30-60 minutes before bedtime.
The dose of melatonin can be increased by 1 mg (1.0 ml) every week until effect up to a maximum 5 mg (5 ml) per day, independent of age. The lowest effective dose that controls symptoms should be given.
There is limited data available for up to 3 years of treatment. After at least 3 months of treatment, the physician should evaluate the treatment effect and consider discontinuing the treatment if no clinically relevant treatment effect is seen. The patient should be monitored at regular intervals (at least every 6 months) to check that Melatonin 1 mg/ ml syrup is still the most appropriate treatment. During ongoing treatment, especially if the treatment effect is uncertain, discontinuation attempts should be done regularly at least once per year.
If insomnia has occurred during treatment with ADHD medication, dose adjustment or change of the treatment should be considered.
- Elderly:
As the pharmacokinetics of melatonin (immediate release) is comparable in young adults and elderly persons in general, no specific dosage recommendations for elderly persons are provided.
- Renal impairment:
There is only limited experience regarding the use of Melatonin 1 mg/ ml syrup in patients with renal impairment. Caution should be exercised if melatonin is used by patients with renal impairment. Melatonin 1 mg/ ml syrup is not recommended for patients with severe renal impairment.
- Hepatic impairment:
There is no experience regarding the use of Melatonin 1 mg/ ml syrup in patients with hepatic impairment. Limited data indicate that plasma clearance of melatonin is significantly reduced in patients with liver cirrhosis. Melatonin 1 mg/ ml syrup is not recommended in patients with moderate or severe hepatic impairment.
- Paediatric population (under 6 years of age):
The safety and efficacy of Melatonin 1 mg/ ml syrup in children aged 0-6 years have not been established.
- Method of administration:
Melatonin 1 mg/ ml syrup is for oral use only.
Once titrated to an effective dose of Melatonin syrup, patients may remain on their treatment and care should be exercised when changing between different formulations.
Food can enhance the increase in plasma melatonin concentration.
Intake of melatonin with carbohydrate-rich meals may impair blood glucose control for several hours. It is recommended that food is not consumed 2 h before and 2 h after intake of Melatonin 1 mg/ ml syrup.

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

Warnings and precautions:
- Auto-immune diseases:
Occasional case reports have described exacerbation of an autoimmune disease in patients taking melatonin. There are no data regarding use of Melatonin 1 mg/ ml syrup in patients with autoimmune diseases. Melatonin 1 mg/ ml syrup is not recommended in patients with autoimmune diseases.
- Epilepsy:
Melatonin has been reported to both increase and decrease seizure frequency in patients experiencing seizures (e.g. epileptic patients). Caution should be exercised when prescribing to patients with epilepsy and/or with multiple neurological defects and/or with concomitant medications that could increase seizure frequency.
- Drowsiness:
Melatonin may cause drowsiness. Melatonin 1 mg/ ml syrup should be used with caution if the effects of drowsiness are likely to be associated with a risk to patient safety.
- Food interaction:
Limited data suggest that melatonin taken in close proximity to ingestion of carbohydrate-rich meals may impair blood glucose control for several hours. Melatonin 1 mg/ ml syrup should be taken at least 2 hours before and at least 2 hours after a meal; ideally at least 3 hours after meal by persons with significantly impaired glucose tolerance or diabetes.
- Renal and hepatic impairment:
Only limited data are available on the safety and efficiency of melatonin in patients with renal impairment or hepatic impairment. Melatonin 1 mg/ ml syrup is not recommended for use in patients suffering from severe renal impairment or moderate or severe hepatic impairment.
- Switching between formulations:
Caution may be taken when switching between melatonin products as the mean Cmax on single dose administration for the suspension may be higher than that observed with tablet formulations.
- Paediatric population (under 6 years of age):
Melatonin 1 mg/ ml syrup is not recommended for use in children younger than 6 years of age.
Melatonin 1 mg/ ml syrup contains sorbitol and propylene glycol.
This medicine contains 140 mg sorbitol and 150.50 mg propylene glycol in each ml.
This medicinal product contains sorbitol. Patients with hereditary fructose intolerance (HFI) should not take/be given this medicinal product. The additive effect of concomitantly administered products containing sorbitol (or fructose) and dietary intake of sorbitol (or fructose) should be taken into account. The content of sorbitol in medicinal products for oral use may affect the bioavailability of other medicinal products for oral use administered concomitantly.

Drug interactions:
Interaction studies have only been performed in adults.
- Caution is indicated in patients taking 5- or 8-methoxypsoralen, since this agent increases melatonin levels by inhibiting its metabolism.
- Caution is indicated in patients taking cimetidine, since this agent increases plasma melatonin levels by inhibiting its metabolism by CYP2D.
- Caution should be exercised in patients receiving estrogen therapy (e.g. in the form of contraceptives or hormone replacement therapy), since estrogens increase melatonin level by inhibiting its metabolism, primarily via inhibition of CYP1A2.
- CYP1A2 inhibitors (such as quinolones) may increase systemic melatonin levels.
- CYP1A2 inducers (such as carbamazepine and rifampicin) may reduce plasma concentrations of melatonin.
- Cigarette smoking may decrease melatonin levels due to induction of CYP1A2.
- Pharmacodynamic interactions:
- Melatonin may enhance the sedative effect of benzodiazepines (e.g. midazolam, temazepam) and non-benzodiazepine hypnotics (e.g. zaleplon, zolpidem, zopiclone).
- Melatonin may affect the anticoagulation activity of warfarin.
- Pregnancy: There are no or limited amount of data for the use of melatonin in pregnant women. Exogenous melatonin readily crosses the human placenta.
- Melatonin syrup is not recommended during pregnancy or in women of childbearing potential not using contraception.
- Breast-feeding: There is insufficient data on the excretion of melatonin / metabolites in human milk. Endogenous melatonin is secreted in human milk.
- Melatonin syrup should not be used during breast-feeding.
- Fertility: High doses of melatonin and use for longer periods than indicated may compromise fertility in humans.
Melatonin syrup is not recommended in women and men planning pregnancy.

Effects on ability to drive and use machines:
Melatonin has a moderate influence on the ability to drive and use machines. Melatonin may cause drowsiness and may decrease alertness for several hours, therefore use of Melatonin 1mg/ml syrup is not recommended prior to driving and using machines.

Undesirable effects:
The most frequently report adverse effects are Drowsiness, headache, nausea, and dizziness / disorientation.

Overdose:
Drowsiness, headache, dizziness, and nausea are the most commonly reported signs and symptoms of overdose with oral melatonin.
Ingestion of daily doses of up to 300 mg of melatonin did not cause clinically significant adverse reactions.
Flushes, abdominal cramps, diarrhoea, headache, and scotoma lucidum have been reported after ingestion of extremely high melatonin doses (3000 – 6600 mg) for several weeks.
General supportive measures should be employed. Gastric lavage and administration of activated charcoal can be considered.
Clearance of the active substance is expected within 12 hours of ingestion.

Package:
Carton box contains an amber glass bottle contains 100 ml with cap.

Storage conditions:
Store below 25c, in the original package protect from light, after open, use within 2 months

Keep this and all products out of children reach!

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 physician's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament. The physician 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 physician.

KEEP THE MEDICAMENTS OUT OF REACH OF CHILDREN

Council of Arab Health Ministers & Union of Arab Pharmacists

UGARIT PHARMACEUTICAL Co.
(Fanari & Partners) - Aleppo, Syria

/Ugaritpharma
www.ugaritpharma.com