

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Melatonin Vitabalans 3 mg Tabletten

Melatonin Vitabalans 5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Melatonin Vitabalans 3 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 3 mg Melatonin.

Melatonin Vitabalans 5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 5 mg Melatonin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Melatonin Vitabalans 3 mg Tabletten

Weißer oder beiger, runder, konvexer Tablette mit Logo 7 und einem Durchmesser von 7 mm.

Melatonin Vitabalans 5 mg Tabletten

Weißer oder beiger, kapselförmige Tablette mit einseitiger Bruchkerbe und einer Größe von 10 mm x 5 mm. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Melatonin Vitabalans ist angezeigt zur:

- Kurzzeitigen Behandlung des Jetlags bei Erwachsenen.
- Behandlung von Einschlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren mit ADHS, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zur Kurzzeitbehandlung des Jetlags bei Erwachsenen:

Die übliche Dosis beträgt 3 mg Melatonin einmal täglich zur Ortszeit vor dem Zubettgehen, beginnend bei Ankunft am Reiseziel, über maximal 4 Tage. Wenn die Standarddosis von 3 mg Melatonin die Symptome nicht ausreichend mindert, können 5 mg Melatonin eingenommen werden.

Der Zeitpunkt der Einnahme von Melatonin ist wichtig. Melatonin Vitabalans muss vorschriftsmäßig eingenommen werden.

Wegen des Risikos einer geminderten Wirksamkeit oder aber möglicher Nebenwirkungen im Falle einer inkorrekten zeitlichen Einnahme sollte Melatonin nicht vor 20:00 Uhr oder nach 04:00 Uhr am Zielort eingenommen werden.

Die Aufnahme von Nahrung zum Zeitpunkt der Einnahme von Melatonin oder um den Einnahmezeitpunkt herum hat wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Melatonin. Es wird dennoch empfohlen, in den 2 Stunden vor und nach der Einnahme von Melatonin keine Nahrung aufzunehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Personen mit signifikant erhöhten Blutzuckerwerten oder Diabetes sollten Melatonin idealerweise frühestens 3 Stunden nach einer Mahlzeit einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Melatonin zur Anwendung bei Jetlag wurde bei Kindern unter 18 Jahren nicht nachgewiesen.

Einschlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren mit ADHD:

Kinder unter 6 Jahren: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Melatonin in Kindern im Alter von 0-6 Jahren wurde nicht nachgewiesen.

Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren mit ADHS: Die empfohlene Startdosis ist 1-2 mg einmal täglich, eine halbe bis eine Stunde vor dem Zubettgehen. Melatonin sollte bis zur niedrigsten wirksamen Dosis titriert werden. Melatonin Vitabalans ist nur geeignet, wenn die niedrigste wirksame Dosis durch die Verwendung anderer Produkte mit geringerer Stärke auf 3 mg oder 5 mg festgelegt wurde. Die maximale Dosis beträgt 5 mg.

Es liegen begrenzte Daten für eine Behandlungsdauer von bis zu 3 Jahren vor. Nach spätestens 3 Monaten Behandlung sollte der Arzt den Behandlungserfolg beurteilen und erwägen, die Behandlung abzubrechen, wenn kein klinisch relevanter Behandlungserfolg festgestellt wird. Der Patient sollte in regelmäßigen Abständen (mindestens alle 6 Monate) kontrolliert werden, um sicherzustellen, dass Melatonin immer noch die am besten geeignete Behandlung ist. Während der Behandlung sollten regelmäßig Absetzversuche durchgeführt werden, mindestens einmal pro Jahr, insbesondere, wenn der Behandlungserfolg unsicher ist.

Wenn die Schlafstörungen während der Behandlung mit Arzneimitteln gegen ADHS begonnen haben, sollten Dosisanpassung oder Wechsel zu einem anderen ADHD Produkt in Erwägung gezogen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Da die Pharmakokinetik von exogenem Melatonin (sofort freisetzend) bei jungen Erwachsenen und älteren Menschen im Allgemeinen vergleichbar ist, gibt es keine spezifischen Dosierungsempfehlungen für ältere Menschen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Anwendung von Melatonin Vitabalans bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Melatonin Vitabalans bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten werden mit einem Glas Wasser eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Behandlung von Einschlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen sollte Melatonin nur angewendet werden, wenn andere behandelbare Ursachen der Einschlafstörung durch eine geeignete fachärztliche Untersuchung ausgeschlossen wurden und nicht-pharmakologische Maßnahmen unzureichend waren.

Schläfrigkeit

Melatonin kann Schläfrigkeit verursachen. Das Arzneimittel sollte deshalb mit Vorsicht angewendet werden, wenn die Auswirkungen von Schläfrigkeit ein Sicherheitsrisiko darstellen könnten.

Krampfanfälle

Melatonin kann die Frequenz von Krampfanfällen in Personen mit bekanntem Anfallsleiden (z.B. Epilepsiepatienten) steigern. Patienten, die an einem Anfallsleiden leiden müssen vor Einnahme hierüber informiert werden. Melatonin kann zu Anfällen bei Patienten mit Epilepsie und/oder neurologischen Auffälligkeiten und/oder mit Begleitmedikationen die die Anfallshäufigkeit steigern, führen oder deren Anzahl steigern.

Autoimmunerkrankungen

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Melatonin bei Personen mit Autoimmunerkrankungen vor. Die Anwendung von Melatonin Vitabalans bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen wird deshalb nicht empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Melatonin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor. Bei der Anwendung von Melatonin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Die Anwendung von Melatonin Vitabalans bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Melatonin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor. Begrenzte Daten zeigen eine signifikante Reduktion der Plasma-Clearance von Melatonin bei Patienten mit Leberzirrhose. Die Anwendung von Melatonin Vitabalans bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Begrenzte Erfahrungen zeigen, dass die Aufnahme von Melatonin in zeitlich nahe Zusammenhang mit der Aufnahme kohlenhydrathaltiger Nahrung den Blutglukosespiegel bei gesunden Menschen für mehrere Stunden beeinflussen kann. Es wird empfohlen,

Melatonin spätestens 2 Stunden vor und frühestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit einzunehmen; Personen mit signifikant erhöhten Blutzuckerwerten oder Diabetes sollten Melatonin idealerweise frühestens 3 Stunden nach einer Mahlzeit einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur mit Erwachsenen durchgeführt.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

- *In vitro* induziert Melatonin in supratherapeutischen Konzentrationen CYP3A. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist nicht bekannt. Kommt es zu einer Induktion von CYP3A, können die Plasmakonzentrationen gleichzeitig angewandeter Arzneimittel vermindert sein.
- *In vitro* induziert Melatonin in supratherapeutischen Konzentrationen keine CYP1A-Enzyme. Daher sind Wechselwirkungen zwischen Melatonin und anderen Wirkstoffen infolge der Wirkung von Melatonin auf CYP1A-Enzyme wahrscheinlich nicht relevant.
- Die Metabolisierung von Melatonin wird hauptsächlich über CYP1A-Enzyme vermittelt. Daher sind Wechselwirkungen zwischen Melatonin und anderen Wirkstoffen, die einen Effekt auf CYP1A-Enzyme haben, möglich.
- Vorsicht ist geboten bei Patienten, die mit Fluvoxamin behandelt werden. Fluvoxamin erhöht die Melatoninspiegel (17-fach größere Fläche unter der Kurve [AUC] und eine 12-fach höhere $C_{\max}$ im Serum), indem es die Metabolisierung von Melatonin über die Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzyme CYP1A2 und CYP2C19 in der Leber hemmt. Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden.
- Vorsicht ist geboten bei Patienten, die 5- oder 8-Methoxypsoralen (5- und 8-MOP) erhalten, die die Melatoninspiegel durch die Hemmung der Metabolisierung von Melatonin erhöhen.
- Rauchen kann die Melatoninspiegel aufgrund der Induktion von CYP1A2 senken.
- Vorsicht ist geboten bei Patientinnen, die Östrogene erhalten (z. B. Kontrazeptiva Hormonersatztherapie). Östrogen erhöht die Melatoninspiegel durch die Hemmung der Metabolisierung über CYP1A1 und CYP1A2.
- CYP1A2-Inhibitoren wie Chinolone können die Melatoninexposition erhöhen.
- CYP1A2-Induktoren wie Carbamazepin und Rifampicin können die Plasmakonzentration von Melatonin senken.
- In der Literatur gibt es umfangreiches Datenmaterial zum Einfluss von adrenergen Agonisten/Antagonisten, Opiatagonisten/-antagonisten, antidepressiv wirksamen Substanzen, Prostaglandinhemmern, Benzodiazepinen, Tryptophan und Alkohol auf die endogene Melatoninsekretion. Ob diese Wirkstoffe einen Einfluss auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Melatonin oder umgekehrt haben, wurde nicht untersucht.
- Die Aufnahme von Nahrung kann die Plasmakonzentration (vor allem $C_{\max}$) von Melatonin beeinflussen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

- Melatonin soll nicht zusammen mit Alkohol eingenommen werden, da Alkohol den Schlaf verschlechtern sowie die Wirkung von Melatonin auf den Schlaf beeinflussen kann.
- Melatonin kann die sedierenden Eigenschaften von Benzodiazepinen und Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika wie Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon verstärken. In einer klinischen Studie gab es nach der gleichzeitigen Anwendung eindeutige Hinweise auf eine vorübergehende pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Melatonin und Zolpidem. Die gleichzeitige Anwendung führte gegenüber der alleinigen Anwendung

von Zolpidem zu einer verstärkten morgendlichen Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit, Gedächtnisleistung und Koordination.

- Melatonin wurde in Studien zusammen mit den zentralnervös wirksamen Substanzen Thioridazin und Imipramin angewendet. In keinem Fall wurden klinisch signifikante pharmakokinetische Wechselwirkungen beobachtet. Die gleichzeitige Anwendung von Melatonin führte jedoch im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Imipramin zu einer übermäßigen Ruhigstellung und zu Schwierigkeiten bei der Bewältigung von Aufgaben und im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Thioridazin zu einem verstärkten Gefühl von Benommenheit.
- Die gleichzeitige Anwendung von Melatonin und Warfarin kann die Gerinnungshemmung verstärken. Bei einer gleichzeitigen Anwendung sollte die INR überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Melatonin liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der fehlenden klinischen Daten wird die Anwendung bei schwangeren Frauen und Frauen, die beabsichtigen schwanger zu werden, nicht empfohlen.

Stillzeit

Endogenes Melatonin wurde beim Menschen in der Muttermilch nachgewiesen. Demzufolge wird wahrscheinlich auch exogenes Melatonin in die Muttermilch ausgeschieden. Es liegen Daten aus Tiermodellen mit Nagern, Schafen, Rindern und Primaten vor, die darauf schließen lassen, dass Melatonin über die Plazenta oder die Milch der Mutter auf den Fetus/das Neugeborene übergeht. Frauen wird deshalb empfohlen, während der Behandlung mit Melatonin nicht zu stillen.

Fertilität

Es liegen keinen Daten über mögliche unerwünschte Wirkungen der Kurzzeitbehandlung mit Melatonin auf die Fertilität beim Menschen vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Melatonin hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Melatonin kann Schläfrigkeit verursachen und die Aufmerksamkeit über Stunden beeinträchtigen. Melatonin Vitabalans sollte deshalb nicht angewendet werden, wenn die Auswirkungen von Schläfrigkeit ein Sicherheitsrisiko darstellen könnten.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien zur Untersuchung von Melatonin bei Jetlag wurden nur sehr wenige Nebenwirkungen dokumentiert. Insgesamt reichen die Daten nicht aus, um das Auftreten und die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei der kurzzeitigen Anwendung von Melatonin zu beurteilen.

Mögliche Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Benommenheit, Tagesschläfrigkeit und Desorientiertheit.

Bei der Anwendung im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen führt Melatonin zu einem Spektrum an unerwünschten Wirkungen. All diese unerwünschten Wirkungen treten gelegentlich oder selten auf oder die Häufigkeit des Auftretens ist nicht bekannt.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten: Herpes zoster

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Leukopenie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Hypertriglyzeridämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie

Nicht bekannt: Hyperglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Reizbarkeit, Nervosität, Rastlosigkeit, Insomnie, anormale Träume, Albträume, Angst

Selten: veränderte Stimmungslage, Aggression, Agitiertheit, Weinen, Stresssymptome, Desorientiertheit, frühmorgendliches Erwachen, gesteigerte Libido, gedrückte Stimmung, Depression

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Migräne, Kopfschmerzen, Lethargie, psychomotorische Hyperaktivität, Benommenheit, Somnolenz

Selten: Synkope, Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung, Aufmerksamkeitsstörung, Verträumtheit, Restless- Legs-Syndrom, schlechter Schlaf, Parästhesie

Augenerkrankungen

Selten: verminderte Sehschärfe, Verschwommensehen, vermehrter Tränenfluss

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: lageabhängiger Schwindel, Schwindel

Herzerkrankungen

Selten: Angina pectoris, Palpationen

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypertonie

Selten: Hitzewallungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, Dyspepsie, Mundgeschwür, Mundtrockenheit, Übelkeit,

Selten: Gastroösophageale Refluxkrankheit, Magen-Darm-Störung, Blasen an der Mundschleimhaut, Zungengeschwür, Verdauungsstörung, Erbrechen, auffällige Darmgeräusche, Flatulenz, Hypersalivation, Halitosis, Bauchbeschwerden, Magenerkrankung, Gastritis

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Hyperbilirubinämie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Dermatitis, nächtliches Schwitzen, Juckreiz, Hautausschlag, generalisierter Juckreiz, trockene Haut

Selten: Ekzem, Erythem, Handdermatitis, Psoriasis, generalisierter Hautausschlag, juckender Hautausschlag, Nagelerkrankungen

Nicht bekannt: Angioödem, Mundödem, Zungenödem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Schmerzen in den Extremitäten

Selten: Arthritis, Muskelspasmen, Nackenschmerzen, nächtliche Krämpfe

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Glukosurie, Proteinurie

Selten: Polyurie, Hämaturie, Nykturie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: menopausale Symptome

Selten: Priapismus, Prostatitis

Nicht bekannt: Galaktorrhoe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Asthenie, Schmerzen im Brustraum

Selten: Abgeschlagenheit, Schmerzen, Durst

Untersuchungen

Gelegentlich: abnorme Leberfunktionswerte, Gewichtszunahme

Selten: erhöhte Leberenzymwerte, abnorme Blutelektrolyte, abnorme Labortests

Kinder und Jugendliche:

Bei Kindern und Jugendlichen wurde eine geringe Häufigkeit von im Allgemeinen leichten Nebenwirkungen berichtet. Die Zahl der Nebenwirkungen bei Kindern, die ein Placebo erhielten, unterschied sich nicht signifikant von der bei mit Melatonin behandelten Kindern. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Hyperaktivität, Schwindel und Bauchschmerzen. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website:

www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In der Literatur wird die Anwendung von Tagesdosen von bis zu 300 mg Melatonin beschrieben, ohne dass klinisch signifikante Nebenwirkungen auftraten.

Bei einer Überdosierung von Melatonin sind Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit zu erwarten. Die Clearance des Wirkstoffs erfolgt erwartungsgemäß

innerhalb von 12 Stunden nach der Einnahme. Eine spezifische Behandlung ist nicht erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa, Melatoninrezeptoragonisten, ATC-Code: N05CH01

Melatonin ist ein körpereigenes Hormon, das von der Zirbeldrüse produziert wird und mit dem Serotonin strukturverwandt ist. Physiologisch steigt die Melatoninsekretion bald nach Einsetzen der Dunkelheit, gipfelt zwischen 2 und 4 Uhr nachts und fällt in der zweiten Nachthälfte wieder ab. Melatonin ist mit der Steuerung des zirkadianen Rhythmus und der Synchronisation der inneren Uhr mit dem Tag-Nacht-Zyklus assoziiert. Es ist ebenfalls mit einer schlafanstoßenden Wirkung und einer Erhöhung der Schlafneigung assoziiert.

Wirkmechanismus

Der pharmakologische Wirkmechanismus von Melatonin wird auf eine Interaktion mit den MT1-, MT2- und MT3-Rezeptoren zurückgeführt, da diese Rezeptoren (vorwiegend MT1 und MT2) an der Steuerung der zirkadianen Rhythmen und des Schlafes beteiligt sind.

Bei vorschriftsmäßiger Anwendung mindert Melatonin die Symptome eines Jetlags. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Melatonin bei Kindern und Jugendlichen zwischen 0 und 18 Jahren zur Kurzzeitbehandlung des Jetlags wurden nicht nachgewiesen.

Pädiatrische Population mit ADHS und Schlafstörungen

Die Behandlung mit Melatonin wurde in einer 4-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie, an der 105 Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren mit ADHS und chronischer Einschlafstörung teilnahmen, untersucht (van der Heijden KB et al. 2007). Die Studienteilnehmer erhielten Melatonin (3 mg bei einem Körpergewicht < 40 kg [n=44] oder 6 mg bei einem Körpergewicht > 40 kg [n=9]) in Form schnellfreisetzender Tabletten oder Placebo.

Unter Melatonin verkürzte sich die mittels Aktigraphie geschätzte mittlere Einschlafzeit um $26,9 \pm 47,8$ Minuten; unter Placebo kam es zu einer Einschlafverzögerung um $10,5 \pm 37,4$ Minuten ($p < 0,0001$). Bei 48,8% der Kinder, die Melatonin erhielten, zeigte sich eine Verbesserung der Einschlafzeit > 30 Minuten gegenüber 12,8% unter Placebo ($p = 0,001$). Unter Behandlung mit Melatonin kam es zu einer Verlängerung der mittleren Gesamtschlafzeit um $19,8 \pm 61,9$ Minuten, unter Placebo zu einer Verkürzung um $13,6 \pm 50,6$ Minuten ($p = 0,01$). Im Vergleich zu Placebo zeigte sich in der Melatonin-Gruppe eine Abnahme der Schlaflatenz ($p = 0,001$) und eine Steigerung der Schlaffeffizienz ($p = 0,01$). Der mittlere Wert des Items „Schwierigkeiten einzuschlafen“ im Schlaftagebuch sank um $1,2 \pm 1,3$ Punkte (35,3% des Ausgangswerts) unter Melatonin und um $0,1 \pm 0,8$ Punkte (4,3% des Ausgangswertes) unter Placebo ($p < 0,0001$).

Es gab keinen signifikanten Effekt auf Verhalten, Kognition und Lebensqualität und keine Behandlungs- oder Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von oral angewendetem Melatonin erfolgt bei Erwachsenen vollständig. Die Bioverfügbarkeit liegt in der Größenordnung von 15%. Es liegt ein signifikanter First-pass-Effekt mit einem geschätzten First-pass-Metabolismus von 80-90% vor. Die $T_{\max}$ wird gewöhnlich etwa 50 Minuten (normale Spanne: 15 bis 90 Minuten) nach der Einnahme erreicht.

Daten zum Einfluss der Aufnahme von Nahrung zum Zeitpunkt der Einnahme von Melatonin oder um den Einnahmezeitpunkt herum sind begrenzt. Die Aufnahme von Nahrung scheint einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die $T_{\max}$ von sofort freisetzendem Melatonin zu haben, aber die Variabilität der $C_{\max}$ stark zu erhöhen. Bei letzterem geht man nicht davon aus, dass dies die Wirksamkeit und Sicherheit von Melatonin beeinflusst. Es wird dennoch empfohlen, in den etwa 2 Stunden vor und nach der Einnahme von Melatonin keine Nahrung aufzunehmen.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Melatonin *in vitro* beträgt etwa 60%.

Biotransformation

Der Haupteliminationsweg ist die Metabolisierung in der Leber. Experimentelle Daten lassen vermuten, dass die Isoenzyme CYP1A1, CYP1A2 und möglicherweise CYP2C19 des Cytochrom P450-Systems die maßgeblichen Katalysatoren der Metabolisierung von Melatonin sind. Der Hauptmetabolit ist das inaktive 6- Sulfatoxymelatonin.

Elimination

Die Metaboliten werden über die Nieren ausgeschieden, davon 80% als 6-Sulfatoxymelatonin.

Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt etwa 45 Minuten.

Es gibt große interindividuelle Unterschiede bezüglich der Pharmakokinetik von Melatonin.

Linearität

Die Kinetik von oralem Melatonin ist im Dosisbereich von 0,1 bis 8 mg linear.

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur sehr wenige Daten zur Pharmakokinetik von oral angewendetem Melatonin bei Kindern und Jugendlichen vor. Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass Kinder Melatonin schneller verstoffwechseln als Erwachsene.

Besondere Patientengruppen

Geschlecht

Begrenzte Daten legen nahe, dass bei Frauen nach Einnahme von sofort freisetzendem Melatonin die $C_{\max}$ höher und die AUC größer sind (möglicherweise ungefähr doppelt so hoch) als bei Männern, aber auch, dass der Unterschied zwischen den Geschlechtern geringer ist als zwischen Angehörigen des gleichen Geschlechts. Dies gilt vor allem für Frauen, bei denen die $C_{\max}$ um ein Mehrfaches zu variieren scheint. Bei der Plasmahalbwertszeit scheint es keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen zu geben.

Ältere Menschen

Der Melatoninmetabolismus lässt mit zunehmendem Alter nach. Die nächtliche endogene Plasmakonzentration von Melatonin ist bei älteren Menschen im Vergleich zu jungen Erwachsenen niedriger. Begrenzte Daten zu $T_{\max}$, $C_{\max}$, Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) und AUC in Plasma und Serum nach der Einnahme von sofort freisetzendem Melatonin

ergeben im Allgemeinen keinen Hinweis auf signifikante Unterschiede zwischen jüngeren Erwachsenen und älteren Menschen. Bei älteren Menschen ist jedoch die Spanne der Werte (interindividuelle Variabilität) für jeden der Parameter (insbesondere für $T_{\max}$ und AUC) tendenziell größer.

Einschränkung der Nierenfunktion

Veröffentlichte Daten zeigen, dass es bei stabil eingestellten Hämodialyse-Patienten nach wiederholter Gabe nicht zu einer Akkumulation von Melatonin kommt. Da Melatonin primär in Form von Metaboliten mit dem Harn ausgeschieden wird, ist davon auszugehen, dass die Serum-/Plasmaspiegel der Melatoninmetaboliten bei Patienten mit weiter vorangeschrittener Einschränkung der Nierenfunktion steigen.

Einschränkung der Leberfunktion

Begrenzte Daten zeigen, dass die endogenen Melatoninspiegel in Serum/Plasma bei Patienten mit Leberzirrhose während des Tages wahrscheinlich infolge der verminderten Clearance von Melatonin deutlich erhöht sind. In Studien war die $t_{1/2}$ im Serum bei Zirrhosepatienten doppelt so lang wie in der Kontrollgruppe. Da Melatonin primär in der Leber metabolisiert wird, ist davon auszugehen, dass eine Einschränkung der Leberfunktion zu erhöhten Spiegeln von exogenem Melatonin führt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für die klinische Anwendung wird als gering bewertet.

Die Karzinogenitätsstudie bei Ratten lässt keinen für den Menschen relevanten Effekt erkennen.

In Studien zur Reproduktionstoxizität hatte die orale Gabe von Melatonin bei tragenden weiblichen Mäusen, Ratten oder Kaninchen keine schädlichen Auswirkungen bei deren Nachkommen hinsichtlich Lebensfähigkeit der Feten, Skelett- und Organfehlbildungen, Geschlechterverhältnis, Geburtsgewicht und weiterer körperlicher, funktionaler und sexueller Entwicklung. Eine geringfügige Wirkung auf das postnatale Wachstum und die Lebensfähigkeit wurde bei Ratten nur für sehr hohe Dosen festgestellt, die beim Menschen ungefähr 2000 mg/Tag entsprechen würden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke [Mais]
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackungen:

3 mg: 4 Jahre

5 mg: 3 Jahre

Tablettenbehältnis:

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVC//Al).

Packungen mit 10, 30, 50 und 100 Tabletten.

Tablettenbehältnis (HDPE) mit Schnappdeckel aus LDPE.

Packungen mit 50 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Vitabalans Oy

Varastokatu 8

13500 Hämeenlinna

Finnland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2202859.00.00

2202860.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

13.10.2020

10. STAND DER INFORMATION

11.06.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig