

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Voquily 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 1 mg Melatonin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Sorbitol: 140 mg pro 1 ml

Propylenglycol: 150 mg pro 1 ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klare, farblose bis gelbliche Lösung mit charakteristischem Erdbeegeruch.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Voquily ist indiziert für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6–17 Jahren mit Aufmerksamkeitsdefizit-Störung mit Hyperaktivität (ADHS), wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6–17 Jahren mit ADHS

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1–2 mg (1–2 ml) und wird 30–60 Minuten vor dem Zubettgehen eingenommen. Unabhängig vom Alter des Kindes kann die Dosis individuell auf bis zu 5 mg pro Tag angepasst werden. Die niedrigste effektive Dosis sollte über den kürzesten Zeitraum eingenommen werden.

Für eine Behandlungsdauer von bis zu 3 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor. Nach mindestens 3 Monaten Behandlung sollte der Arzt den Behandlungserfolg beurteilen und erwägen, die Behandlung abzubrechen, wenn kein klinisch relevanter Behandlungserfolg festgestellt wird. Der Patient sollte regelmäßig (mindestens alle 6 Monate) überwacht werden, um zu prüfen, dass Voquily weiterhin die geeignetste Behandlungsoption ist. Solange sich der Patient der Behandlung unterzieht, insbesondere im Falle eines unsicheren Behandlungserfolgs, sollte mindestens einmal im Jahr versucht werden, die Behandlung abzubrechen.

Wenn während der Behandlung mit ADHS-Medikamenten Schlafstörungen (Insomnie) aufgetreten sind, sollte eine Dosisanpassung oder eine Umstellung auf ein anderes ADHS-Medikament erwogen werden.

Kinder unter 6 Jahren mit ADHS

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voquily bei Kindern im Alter von 0–6 Jahren ist nicht erwiesen.

Sonstige Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Voquily bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vor. Wenn Melatonin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung angewendet wird, ist Vorsicht geboten. Daher wird die Anwendung von Voquily bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Voquily bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor. Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass die Plasmaclearance von Melatonin bei Patienten mit Leberzirrhose erheblich reduziert ist. Daher wird die Anwendung von Voquily bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Glucosetoleranz

Die Einnahme von Melatonin mit kohlenhydratreichen Mahlzeiten kann die Blutzuckerkontrolle mehrere Stunden lang beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Die Melatoninexposition nach oraler Verabreichung bei Patienten im jungen und mittleren Erwachsenenalter ist vergleichbar. Unklar ist, ob wesentlich ältere Personen besonders empfindlich auf exogenes Melatonin reagieren. Wenn Voquily zur Behandlung von Patienten dieser Altersgruppe angewendet wird, ist Vorsicht geboten, und es empfiehlt sich eine individuelle Titration.

Art der Anwendung

Voquily ist ausschließlich zum Einnehmen.

Voquily sollte mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

Nahrung kann den Anstieg der Melatoninkonzentration im Blutplasma verstärken. Es wird empfohlen, Voquily auf nüchternen Magen zu verabreichen und eine Stunde vor und eine Stunde nach der Einnahme von Voquily keine Nahrung zu sich zu nehmen (siehe Abschnitt 5.2).

Eine in 0,5-ml-Schritten graduierte 10-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen sowie ein Flaschenadapter (Press-In Bottle Adapter/PIBA™) werden mit dem Produkt mitgeliefert.

1. Öffnen Sie die Flasche und setzen Sie zunächst den Flaschenadapter ein.
2. Stecken Sie die Spritze in den Flaschenadapter und ziehen Sie das benötigte Volumen aus der umgedrehten Flasche auf.
3. Ziehen Sie die aufgezoogene Spritze aus der aufrechten Flasche heraus.
4. Spritzen Sie den Spritzeninhalt in den Mund.
5. Spülen Sie die Spritze aus und verschließen die Flasche wieder (der Flaschenadapter bleibt in der Flasche).

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

Bei der Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen sollte Melatonin erst dann verabreicht werden, wenn andere therapierbare Ursachen der Insomnie durch geeignete

fachärztliche Untersuchungen ausgeschlossen worden sind und sich nicht-pharmakologische Maßnahmen als unzureichend erwiesen haben.

Melatonin kann Schläfrigkeit hervorrufen. Daher ist Voquily 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen mit Vorsicht anzuwenden, wenn die Auswirkungen von Schläfrigkeit ein Risiko für die Sicherheit des Patienten darstellen könnten (siehe Abschnitt 4.7).

Epilepsie

Es wurde berichtet, dass Melatonin die Anfallshäufigkeit bei Patienten, die unter Anfällen leiden (z. B. Epilepsiepatienten), erhöhen und verringern kann. Daher sollte Melatonin Patienten mit Epilepsie und/oder mit multiplen neurologischen Erkrankungen und/oder Patienten, deren Begleitmedikation die Anfallshäufigkeit erhöhen könnte, nur mit Vorsicht verordnet werden.

Autoimmunerkrankungen

In manchen Fallberichten wurde eine Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung bei Patienten, die Melatonin einnehmen, beschrieben. Es liegen keine klinischen Daten über die Anwendung von Voquily bei Personen mit Autoimmunerkrankungen vor. Daher wird die Anwendung von Voquily bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen nicht empfohlen.

Eingeschränkte Glucosetoleranz

Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass Melatonin, das direkt vor oder nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit eingenommen wird, die Blutzuckerkontrolle über mehrere Stunden hinweg beeinträchtigen kann. Voquily sollte mindestens 2 Stunden vor und frühestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden; bei Personen mit stark eingeschränkter Glucosetoleranz oder Diabetes sollte Voquily idealerweise frühestens 3 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Nieren-/Leberfunktionsstörung

Über die Sicherheit und Wirksamkeit von Melatonin bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen liegen nur begrenzte Daten vor. Voquily wird für Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen.

Voquily enthält Sorbitol und Propylenglycol

Dieses Arzneimittel enthält 140 mg Sorbitol pro ml. Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz (HFI) sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen bzw. nicht erhalten. Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fruktose) -haltiger Arzneimittel und die Aufnahme von Sorbitol (oder Fruktose) mit der Nahrung sind zu berücksichtigen.

Der Gehalt an Sorbitol in Arzneimitteln zum Einnehmen kann die Bioverfügbarkeit anderer gleichzeitig verabreichter Arzneimittel zum Einnehmen beeinträchtigen.

Dieses Arzneimittel enthält 150 mg Propylenglycol pro ml.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die Metabolisierung von Melatonin wird vorwiegend durch hepatische Cytochrom-P450-CYP1A-Enzyme vermittelt, in erster Linie CYP1A2. Daher sind Wechselwirkungen zwischen Melatonin und anderen Wirkstoffen infolge ihrer Wirkung auf CYP1A-Enzyme möglich.

CYP1A2-Inhibitoren

- Bei Patienten, die mit Fluvoxamin behandelt werden, ist Vorsicht geboten, da dieses Mittel die Melatoninspiegel (17-mal höhere AUC und 12-mal höhere C_{max} im Serum) erhöht, indem es dessen Metabolisierung mittels CYP1A2 und CYP2C19 hemmt. Diese Kombination sollte vermieden werden.
- Vorsicht ist geboten bei Patienten, die mit 5- oder 8-Methoxypsoralen (5 oder 8-MOP) behandelt werden, da diese Wirkstoffe den Melatoninspiegel erhöhen, indem sie dessen

Metabolisierung hemmen.

- Vorsicht ist geboten bei Patienten, die mit Cimetidin behandelt werden, da dieser Wirkstoff den Plasmamelatoninspiegel erhöht, indem er dessen Metabolisierung mittels CYP1A2 hemmt.
- Vorsicht ist geboten bei Patienten, die mit Östrogenen (z. B. in Form von Verhütungsmitteln oder Hormonersatztherapie) behandelt werden, da Östrogene den Melatoninspiegel durch Hemmung seiner Metabolisierung (überwiegend mittels CYP1A2) erhöhen.
- CYP1A2-Inhibitoren wie Chinolone können zu einem erhöhten systemischen Melatoninspiegel führen.
- Wie Melatonin wird auch Koffein von CYP1A2 verstoffwechselt. Koffein erhöht nachweislich die Serumkonzentration von oral verabreichtem Melatonin.

CYP1A2-Induktoren

- CYP1A2-Induktoren wie Carbamazepin und Rifampicin können die Plasmakonzentrationen von Melatonin reduzieren.
- Rauchen kann den Melatoninspiegel durch die Induktion von CYP1A2 reduzieren.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Benzodiazepin-ähnliche Hypnotika

Melatonin kann die sedierende Wirkung von Benzodiazepinen wie Midazolam und Temazepam und von Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika wie Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon erhöhen. In einer Studie zur Jetlag-Therapie führte die Kombination von Melatonin und Zolpidem im Vergleich zur Zolpidem-Monotherapie zu einer höheren Inzidenz von morgendlicher Schläfrigkeit, Übelkeit und Verwirrtheit, zu erhöhter Beeinträchtigung von Konzentration, Gedächtnis und Koordination sowie zu verminderter Aktivität in der ersten Stunde nach dem Aufstehen. Eine Verwendung von Melatonin in Kombination mit diesen Arzneimitteln wird nicht empfohlen.

Nifedipin

Melatonin kann die blutdrucksenkende Wirkung von Nifedipin verringern, sodass bei dieser Kombination Vorsicht geboten ist und eine Dosisanpassung von Nifedipin erforderlich sein kann.

Warfarin

Melatonin kann die Antikoagulationswirkung von Warfarin erhöhen. Die Kombination aus Warfarin oder anderen Vitamin-K-Antagonisten und Melatonin kann eine Dosisanpassung der Antikoagulantien erfordern und sollte vermieden werden.

Thioridazin/Imipramin

Melatonin kann das Gefühl von Schläfrigkeit und die Unfähigkeit, Aufgaben zu erledigen, verstärken, wenn es zusammen mit Thioridazin oder Imipramin verabreicht wird.

Alkohol

Alkohol ist ein Beruhigungsmittel, das körperliche und geistige Funktionen verändern kann. Wird Alkohol zusammen mit Melatonin verabreicht, besteht die Möglichkeit, dass Patienten schläfriger werden.

Betablocker

Betablocker können die Freisetzung von endogenem Melatonin unterdrücken; die klinische Relevanz ist bei der Verabreichung von exogenem Melatonin jedoch unbekannt.

Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika (NSAR)

Manche NSAR wie Aspirin und Ibuprofen können die Freisetzung von endogenem Melatonin senken;

die klinische Relevanz ist bei der Verabreichung von exogenem Melatonin jedoch unbekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Melatonin bei Schwangeren vor. Exogenes Melatonin geht in die menschliche Plazenta über.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Während der Schwangerschaft oder bei gebärfähigen Frauen, die nicht verhüten, wird Voquily nicht empfohlen.

Stillzeit

Endogenes Melatonin geht in die menschliche Muttermilch über.

Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten aus tierexperimentellen Studien ergaben Hinweise darauf, dass exogenes Melatonin/Metabolite in die Muttermilch übergehen (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Voquily sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Bei tierexperimentellen Studien haben hohe Dosen Melatonin die Fertilität von männlichen und weiblichen Tieren beeinträchtigt. Die Relevanz dieser Daten auf die menschliche Fertilität ist nicht bekannt.

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 hervorrufen und die Aufmerksamkeit über mehrere Stunden herabsetzen. Aus diesem Grund wird die Einnahme von Voquily vor Fahrtantritt und vor dem Bedienen von Maschinen nicht empfohlen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl/Verwirrtheit und Übelkeit sind die Nebenwirkungen, die am häufigsten berichtet werden, wenn typische Dosen Melatonin von gesunden Personen und Patienten über einen Zeitraum von mehreren Tagen bis hin zu mehreren Wochen eingenommen werden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen von Melatonin im Allgemeinen wurden in klinischen Studien oder spontanen Fallberichten beschrieben. Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| Systemorganklasse | Sehr häufig ($\geq 1/10$) | Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) | Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) | Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) | Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|--|---|--|--|--|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | Herpes zoster | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | | Leukopenie, Thrombozytopenie | |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | | Überempfindlichkeitsreaktion |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | | | Hypertriglyceridämie, Hypocalcämie, Hyponatriämie | |
| Psychiatrische Erkrankungen | | | Reizbarkeit, Nervosität, Ruhelosigkeit, Schlafstörungen (Insomnie), ungewöhnliche Träume, Alpträume, Angstzustände | Stimmungsschwankungen, Aggression, Unruhe, Weinen, Stresssymptome, Verwirrtheit, frühmorgendliches Erwachen, erhöhte Libido, depressive Stimmung, Depression | |
| Erkrankungen des Nervensystems | | Kopfschmerzen, Somnolenz | Migräne, Lethargie, psychomotorische Hyperaktivität, Schwindelgefühl | Synkope (Ohnmacht), Gedächtnisstörungen, Aufmerksamkeitsstörung, Traumzustand, Restless-Legs-Syndrom, schlechte Schlafqualität, Parästhesie | Schläfrigkeit, Sedierung |
| Augenerkrankungen | | | | Verminderte Sehschärfe, verschwommenes Sehen, vermehrter Tränenfluss | |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | | | Lagerungsschwindel, Drehschwindel (Vertigo) | |
| Herzerkrankungen | | | | Angina pectoris, Herzklopfen | |
| Gefäßerkrankungen | | | Hypertonie | Hitzewallungen | |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|-------------------------------------|
| Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts | | | Abdominalschmerz, Abdominalschmerz im Oberbauch, Dyspepsie, Mundgeschwüre, trockener Mund, Übelkeit | Gastroösophageale Refluxkrankheit, Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts, Blasenbildung auf der Mundschleimhaut, Zungengeschwüre, Magen-Darm-Verstimmung, Erbrechen, auffällige Darmgeräusche, Blähungen, vermehrter Speichelfluss, Mundgeruch, Abdominalbeschwerden, Magenbeschwerden, Gastritis | |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | | Hyperbilirubinämie | | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | | Dermatitis, Nachtschweiß, Pruritus (Juckreiz), Hautausschlag, generalisierter Pruritus (Juckreiz), trockene Haut | Ekzem, Erythem, Dermatitis an den Händen, Schuppenflechte, generalisierter Ausschlag, juckender Ausschlag, Nagelerkrankungen | Angioödem, Zungenödem, Ödem im Mund |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | | | Schmerzen in den Gliedmaßen | Arthritis, Muskelkrämpfe, Nackenschmerzen, nächtliche Krämpfe | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | Glykosurie, Proteinurie | Polyurie, Hämaturie, Nykturie | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | | Wechseljahresbeschwerden | Priapismus, Prostatitis | Galaktorrhö |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | Asthenie, Schmerzen in der Brust | Ermüdung, Schmerzen, Durst | |
| Labor- und andere Untersuchungen | | | Leberfunktions-test anomal, Gewichtszunahme | Erhöhte Leberenzyme, Elektrolyte im Blut anomal, Labortest anomal | |

Kinder und Jugendliche

In der pädiatrischen Population wurde eine geringe Häufigkeit von im Allgemeinen leichten Nebenwirkungen berichtet. Die Anzahl der Nebenwirkungen bei Kindern, die Placebo erhielten, und

Kindern, die Melatonin erhielten, unterschied sich nicht wesentlich. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Hyperaktivität, Schwindelgefühle und Abdominalschmerzen. Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühle und Übelkeit sind die am häufigsten berichteten Anzeichen und Symptome einer Überdosierung mit oralem Melatonin.

Die Einnahme von Tagesdosen von bis zu 300 mg Melatonin hat keine klinisch signifikanten unerwünschten Arzneimittelwirkungen verursacht.

Nach der Einnahme von extrem hohen Melatonin Dosen (3.000–6.600 mg) über mehrere Wochen hinweg wurden Hitzewallungen, Bauchkrämpfe, Durchfall, Kopfschmerzen und Skotoma lucidum berichtet.

Es sollten allgemeine unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Eine Magenspülung und die Verabreichung von Aktivkohle können in Betracht gezogen werden.

Die Clearance des Wirkstoffs wird innerhalb von 12 Stunden nach der Einnahme erwartet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Melatonin, **ATC-Code:** N05CH01

Melatonin ist ein Hormon und Antioxidans. Melatonin wird von der Zirbeldrüse ausgeschüttet und ist an der Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus mit dem Hell-Dunkel-Zyklus des Tages beteiligt. Die Melatoninausschüttung bzw. der Melatoninspiegel im Blutplasma steigt kurz nach Einbruch der Dunkelheit an, erreicht um 02.00–04.00 Uhr ihren Höhepunkt und sinkt bis zur Morgendämmerung auf den Tagesnullpunkt. Die Spitzenausschüttung von Melatonin ist nahezu diametral zur höchsten Intensität des Tageslichts, wobei das Tageslicht der wichtigste Stimulus für die Aufrechterhaltung der zirkadianen Rhythmik der Melatoninausschüttung ist.

Wirkmechanismus

Der pharmakologische Wirkmechanismus von Melatonin beruht vermutlich auf der Interaktion mit den Rezeptoren MT1, MT2 und MT3, da diese Rezeptoren (hauptsächlich MT1 und MT2) an der Regulation des Schlafs und den zirkadianen Rhythmen im Allgemeinen beteiligt sind.

Pharmakodynamische Wirkungen

Melatonin hat eine hypnotische/sedierende Wirkung und schlaffördernde Eigenschaften. Melatonin, das früher oder später als der nächtliche Höhepunkt der Melatoninausschüttung verabreicht wird, kann den zirkadianen Rhythmus der Melatoninausschüttung beschleunigen bzw. verzögern.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Pädiatrische Population mit ADHS und Schlafstörungen

Die Behandlung mit Melatonin wurde in einer vierwöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 105 stimulanzenfreien Kindern im Alter von 6–12 Jahren mit ADHS und chronischer Schlafstörung untersucht (van der Heijden KB et al. 2007). Die Teilnehmer erhielten Melatonin (3 mg bei einem Körpergewicht von < 40 kg [n = 44] bzw. 6 mg bei einem Körpergewicht von > 40 kg [n = 9]) in Form von Tabletten mit schneller Wirkstofffreisetzung oder Placebo.

Der mittlere aktigraphische Schätzwert des Einschlafens verzögerte sich unter Melatonin um $26,9 \pm 47,8$ Minuten, während die Verzögerung unter Placebo $10,5 \pm 37,4$ Minuten betrug ($p < 0,0001$). Bei 48,8 % der Kinder, die Melatonin erhielten, wurde ein um mehr als 30 Minuten vorverlegter Einschlafzeitpunkt beobachtet verglichen mit 12,8 % unter Placebo ($p = 0,001$). Die durchschnittliche Gesamtschlafdauer erhöhte sich unter Melatonin um $19,8 \pm 61,9$ Minuten und verringerte sich unter Placebo um $13,6 \pm 50,6$ Minuten ($p = 0,01$). Im Vergleich zu Placebo wies die Melatonin-Gruppe eine niedrigere Schlaflatenz ($p = 0,001$) und eine erhöhte Schlafeffizienz ($p = 0,01$) auf. Unter Melatonin nahm die mittlere Punktzahl beim Item „Einschlafschwierigkeiten“ im Schlafprotokoll um $1,2 \pm 1,3$ Punkte (35,3 % ggü. Baseline) und unter Placebo um $0,1 \pm 0,8$ Punkte (4,3 % ggü. Baseline) ab ($p < 0,0001$).

Es lagen keine signifikanten Auswirkungen auf Verhalten, Kognition und Lebensqualität vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Melatonin ist ein kleines, amphiphiles Molekül (Molekulargewicht: 232 g/mol), das in seiner Stammform aktiv ist. Melatonin wird im menschlichen Körper aus Tryptophan über Serotonin synthetisiert. Geringe Mengen werden über die Ernährung aufgenommen. Die nachstehend zusammengefassten Daten stammen aus Studien mit Beteiligung von gesunden Männern und Frauen, vor allem Erwachsene jungen und mittleren Alters.

Resorption

Die Resorption von oral eingenommenem Melatonin erfolgt fast vollständig. Die Bioverfügbarkeit liegt in der Größenordnung von 10–35 %, was auf einen First-pass-Metabolismus von Melatonin zurückzuführen ist. Die Plasma- T_{max} beträgt ~ 20 Minuten. Eine 3-mg-Dosis Melatonin mit sofortiger Freisetzung erhöht die C_{max} von Melatonin im Plasma auf ca. 8.700 pg/ml, was etwa der 60-fach höheren Konzentration der nächtlichen (endogenen) C_{max} von Melatonin im Plasma bei jungen Erwachsenen und etwa der 170-fach höheren Konzentration bei älteren Personen entspricht. Die endogene und exogene C_{max} weisen jedoch erhebliche interindividuelle Schwankungen auf.

Es liegen nur wenige Daten über die Auswirkungen der Nahrungsaufnahme zum Zeitpunkt der Melatonineinnahme auf die Pharmakokinetik vor; sie deuten jedoch darauf hin, dass die gleichzeitige Nahrungsaufnahme die Bioverfügbarkeit fast um das Zweifache erhöhen kann. Nahrung scheint eine begrenzte Wirkung auf die T_{max} von Melatonin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung zu haben. Eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit oder Sicherheit von Melatonin ist nicht zu erwarten. Es wird jedoch empfohlen, ca. eine Stunde vor und eine Stunde nach der Einnahme von Melatonin keine Nahrung aufzunehmen.

Verteilung

Die Proteinbindung von Melatonin beträgt ca. 50–60 %. Melatonin ist hauptsächlich an Albumin gebunden, aber auch an α_1 -saures Glykoprotein; eine Bindung an andere Plasmaproteine findet nur bedingt statt. Melatonin verteilt sich schnell aus dem Plasma in und aus den meisten Geweben und Organen und überwindet leicht die Blut-Hirn-Schranke. Melatonin geht in die menschliche Plazenta

über. Der Melatoninspiegel im Nabelschnurblut von voll ausgetragenen Neugeborenen korreliert nach Einnahme einer 3-mg-Dosis eng mit dem der Mutter.

Biotransformation

Melatonin wird überwiegend von der Leber metabolisiert. Experimentelle Daten legen nahe, dass die CYP1A1- und CYP1A2-Enzyme des Cytochrom-P450-Systems überwiegend für die Melatonin-Metabolisierung verantwortlich sind; CYP2C19 hingegen spielt eine untergeordnete Rolle. Melatonin wird hauptsächlich in 6-Hydroxymelatonin umgewandelt (das ca. 80–90 % der im Urin ausgeschiedenen Melatonin-Metaboliten ausmacht). N-Acetylserotonin scheint der wichtigste kleinere Metabolit zu sein (er macht ca. 10 % der im Urin ausgeschiedenen Melatonin-Metaboliten aus). Melatonin wird sehr schnell metabolisiert, wobei der 6-Hydroxymelatoninspiegel im Plasma innerhalb weniger Minuten ansteigt, nachdem das exogene Melatonin in den Körperkreislauf gelangt. 6-Hydroxymelatonin wird vor der Ausscheidung im Urin einer Sulfatkonjugation (ca. 70 %) und einer Glucuronidkonjugation (ca. 30 %) unterzogen.

Elimination

Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit ($T_{1/2}$) beträgt ca. 45 Minuten (normaler Bereich: ca. 30–60 Minuten) bei gesunden Erwachsenen. Bei Kindern ist die Halbwertszeit im Durchschnitt vergleichbar mit oder etwas kürzer als bei Erwachsenen. Die Melatonin-Metaboliten werden vorwiegend über den Urin ausgeschieden – ca. 90 % als Sulfat- und Glucuronid-Konjugate von 6-Hydroxymelatonin. Weniger als ca. 1 % einer Melatonindosis wird unverändert im Urin ausgeschieden.

Linearität

C_{max} und AUC des Plasmamelatonins steigen direkt proportional und linear bei oralen Dosen Melatonin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung im Bereich von 1–10 mg an, während T_{max} und Plasma- $T_{1/2}$ konstant bleiben.

Geschlecht

Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass der C_{max} -Wert bei älteren Frauen im Vergleich zu Männern ansteigt. Eine große Variabilität von C_{max} zwischen verschiedenen Mitgliedern des gleichen Geschlechts wurde ebenfalls beobachtet. Allerdings wurden trotz der Unterschiede bei den Blutspiegeln keine Unterschiede in der Pharmakodynamik zwischen Männern und Frauen festgestellt. Eine Dosisanpassung für Frauen ist nicht erforderlich.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Der nächtliche endogene Plasmamelatoninspiegel ist bei älteren Menschen niedriger als bei jungen Erwachsenen. Es liegen nur wenige Erfahrungen mit Plasma- T_{max} , C_{max} , Eliminationshalbwertszeit ($T_{1/2}$) und AUC nach der Einnahme von Melatonin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung vor. Die Daten deuten im Allgemeinen nicht auf signifikante Unterschiede zwischen jüngeren Erwachsenen und älteren Menschen hin, obwohl die Bandbreite der Werte (interindividuelle Variabilität) für jeden Parameter bei älteren Menschen tendenziell größer ist.

Leberfunktionsstörung

Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass der endogene Melatoninspiegel im Blut bei Patienten mit Leberzirrhose tagsüber deutlich erhöht ist. Dies ist wahrscheinlich auf eine verminderte Melatonin-Clearance (Stoffwechsel) zurückzuführen. In einer kleinen Studie war der Serum- $T_{1/2}$ -Wert für exogenes Melatonin bei Zirrhose-Patienten doppelt so hoch wie bei Personen in der Kontrollgruppe. Die Leber ist der primäre Ort der Melatoninmetabolisierung. Daher führt eine Einschränkung der Leberfunktion zu höheren endogenen Melatoninspiegeln.

Nierenfunktionsstörung

Da Melatonin überwiegend als Metaboliten im Urin ausgeschieden wird, ist zu erwarten, dass die Plasmaspiegel der Melatoninmetaboliten bei Patienten mit stärker fortgeschrittener Nierenfunktionsstörung ansteigen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zu Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe, Genotoxizität und karzinogenem Potenzial lassen nicht-klinische Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es liegen nur wenige Daten zur Reproduktionstoxikologie vor.

Studien zur Entwicklung des Embryos und des Fötus bei Ratten und Kaninchen wiesen keine direkten oder indirekten gesundheitsschädlichen Auswirkungen auf Schwangerschaft, Überleben des Fötus, Körpergewicht des Fötus oder Auftreten fetaler Missbildungen/Variationen auf.

Ergebnisse von Studien zur pränatalen und postnatalen Entwicklung bei Ratten deuten darauf hin, dass die Gabe von Melatonin den Hormonspiegel und die Geschlechtsreife bei den Nachkommen beeinflusst.

Daten aus Tierversuchen deuten darauf hin, dass Melatonin über die Plazenta auf den Fötus übertragen wird.

Sicherheitsstudien mit Jungtieren liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglycol (E1520)
Sorbitol flüssig (nicht kristallisierend) (E420)
Sucralose (E955)
Erdbeergeschmack (einschließlich Propylenglycol (E1520))
Salzsäure (zur pH-Einstellung) (E507)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.
Nach dem ersten Öffnen innerhalb von 6 Monaten verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Original-Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflaschen mit 60 ml oder 150 ml Lösung zum Einnehmen, verschlossen mit einem kindersicheren HDPE-Originalitäts-Schraubverschluss mit LDPE-Innenbehälter. Mitgeliefert werden

eine in 0,5-ml-Schritten graduierte 10-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen aus LDPE sowie ein LDPE-Eindrückadapter für Spritzen/Flaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Clinigen Healthcare B.V.
Schiphol Boulevard 359
WTC Schiphol Airport,
D Tower 11th floor
1118BJ Schiphol
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 141480

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

24. November 2022

10. STAND DER INFORMATION

02.02.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig