

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mellozzan® 0,5 mg Tabletten
Mellozzan® 1 mg Tabletten
Mellozzan® 2 mg Tabletten
Mellozzan® 3 mg Tabletten
Mellozzan® 4 mg Tabletten
Mellozzan® 5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Mellozzan 0,5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 0,5 mg Melatonin.

Mellozzan 1 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 1 mg Melatonin.

Mellozzan 2 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 2 mg Melatonin.

Mellozzan 3 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 3 mg Melatonin.

Mellozzan 4 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 4 mg Melatonin.

Mellozzan 5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 5 mg Melatonin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Alle Stärken: weiße bis gelbliche, runde, bikonvexe Tablette.

Mellozzan 0,5 mg Tabletten
Einseitige Prägung "0", Durchmesser 7,5 mm

Mellozzan 1 mg Tabletten
Einseitige Prägung "1", Durchmesser 9,5 mm

Mellozzan 2 mg Tabletten

Einseitige Prägung "2", Durchmesser 7 mm

Mellozzan 3 mg Tabletten

Einseitige Prägung "3", Durchmesser 8 mm

Mellozzan 4 mg Tabletten

Einseitige Prägung "4", Durchmesser 9 mm

Mellozzan 5 mg Tabletten

Einseitige Prägung "5", Durchmesser 10 mm

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mellozzan wird angewendet zur Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen von 6 - 17 Jahren mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS), wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung mit ADHS und/oder der Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern haben.

Empfohlene Anfangsdosis Melatonin: 0,5-2 mg 30-60 Minuten vor dem Zubettgehen.

Die Melatoninindosis kann unabhängig vom Alter bis zum Erreichen der Wirkung jede Woche um 1 mg erhöht werden, bis zu einer Maximaldosis von 5 mg pro Tag. Die niedrigste wirksame Dosis ist anzustreben.

Es liegen begrenzte Daten für eine Behandlungsdauer von bis zu 3 Monaten vor; darüber hinaus gibt es nur sehr begrenzte Daten. In jedem Fall sollte der Arzt den Behandlungserfolg in regelmäßigen Abständen bewerten und einen Behandlungsabbruch erwägen, wenn kein klinisch signifikanter Behandlungserfolg erreicht wurde. Der Patient sollte in regelmäßigen Abständen überwacht werden, um zu prüfen, ob Mellozzan weiterhin die am besten geeignete Behandlung ist. Während der laufenden Behandlung, insbesondere im Fall eines ungewissen Behandlungserfolges, sollten regelmäßig Absetzversuche unternommen werden.

Wenn die Schlafstörung während der Behandlung mit Arzneimitteln zur Behandlung von ADHS aufgetreten ist, sollte eine Dosisanpassung oder eine Umstellung auf ein anderes ADHS-Arzneimittel erwogen werden.

Kinder unter 6 Jahren

Mellozzan wird für Kinder unter 6 Jahren mit ADHS nicht empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Melatonin bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht erwiesen.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Zum Einfluss einer Nierenfunktionsstörung jeglicher Ausprägung auf die Pharmakokinetik von Melatonin wurden keine Studien durchgeführt.

Bei der Anwendung von Melatonin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht geboten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass die Plasma-Clearance von Melatonin bei Patienten mit Leberzirrhose erheblich reduziert ist. Die Anwendung von Mellozzan bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten können zum Einnehmen zerkleinert und in Wasser suspendiert werden.

Nahrung kann die Melatoninkonzentration im Plasma erhöhen (siehe Abschnitt 5.2). Die Einnahme von Melatonin mit kohlenhydratreichen Mahlzeiten kann die Blutzuckerkontrolle für mehrere Stunden beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Melatonin kann Schläfrigkeit hervorrufen. Melatonin ist mit Vorsicht anzuwenden, wenn die Auswirkungen von Schläfrigkeit ein Sicherheitsrisiko darstellen könnten.

Autoimmunerkrankungen

Gelegentliche Fallberichte beschreiben eine Verschlimmerung von Autoimmunerkrankungen bei Patienten, die Melatonin eingenommen haben. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Melatonin bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen vor. Die Anwendung von Melatonin bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen wird nicht empfohlen.

Epilepsie

Berichten zufolge erhöht oder verringert Melatonin die Anfallshäufigkeit oder beeinflusst sie nicht. Aufgrund der Ungewissheit über die Wirkung von Melatonin auf epileptische Anfälle sollte die Anwendung bei Patienten, die unter Epilepsie leiden, mit Vorsicht erfolgen.

Diabetes

Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass Melatonin bei Einnahme unmittelbar vor oder nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit, die Kontrolle des Blutzuckerspiegels für mehrere Stunden beeinträchtigen kann. Melatonin sollte von Patienten mit deutlich eingeschränkter Glukosetoleranz oder Diabetes mindestens 2 Stunden vor und frühestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden, idealerweise frühestens 3 Stunden nach einer Mahlzeit.

Eine unnötige Langzeitanwendung von Melatonin sollte aufgrund seiner Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel und des erhöhten Risikos für Typ-2-Diabetes vermieden werden.

Blutungsrisiko

Bei gleichzeitiger Anwendung von Melatonin mit blutgerinnungshemmenden Arzneimitteln, einschließlich Warfarin und neuartigen direkt wirkenden Antikoagulantien, ist Vorsicht geboten, da Melatonin die Wirkung dieser Arzneimittel verstärken kann, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führt (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Melatonin wird vorwiegend über CYP1A-Enzyme metabolisiert. Daher sind Wechselwirkungen zwischen Melatonin und anderen Wirkstoffen, die CYP1A-Enzyme beeinflussen, möglich.

CYP1A2-Inhibitoren

Der CYP1A2-Inhibitor Fluvoxamin erhöhte die Melatonin-Plasmakonzentration erheblich (17-fach höhere AUC und 12-fach höhere $C_{\max}$). Eine gleichzeitige Behandlung mit Melatonin und dem CYP1A2-Inhibitor Fluvoxamin (auch ein CYP2C19-Inhibitor) sollte vermieden werden. Vorsicht ist geboten, wenn Melatonin gleichzeitig mit CYP1A2-Inhibitoren, wie z. B. Ciprofloxacin, angewendet wird.

Östrogene erhöhen nachweislich die Melatoninkonzentration durch Hemmung von CYP1A1 und CYP1A2 (4-5-fache Erhöhung der Melatoninkonzentration bei gleichzeitiger Anwendung mit kombinierten hormonellen Verhütungsmitteln). Bei Patienten, die mit Östrogenen behandelt werden (z. B. kombinierte hormonelle Verhütungsmittel oder Hormonersatztherapie), ist Vorsicht geboten.

Koffein ist ein CYP1A2-Substrat. Es wurde gezeigt, dass Koffein die Serumkonzentrationen von oral angewendetem Melatonin erhöht (2,2-mal höhere AUC und 2,4-mal höhere $C_{\max}$).

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 Cimetidin einnehmen, da dieses Arzneimittel den Melatoninspiegel im Plasma erhöht, indem es dessen Metabolisierung durch CYP1A hemmt.

CYP1A2-Induktoren

CYP1A2-Induktoren können die Plasmakonzentrationen von Melatonin verringern.

Eine Dosisanpassung von Melatonin kann bei gleichzeitiger Behandlung mit den folgenden CYP1A2-Induktoren erforderlich sein: Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Omeprazol und Rauchen (halbierte Exposition im Vergleich zu einer 7-tägigen Rauchabstinenz).

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Adrenerge Agonisten/Antagonisten, Opiat-Agonisten/Antagonisten, Antidepressiva, Prostaglandin-Inhibitoren, Tryptophan und Alkohol beeinflussen die endogene Sekretion von Melatonin in der Zirbeldrüse, nicht aber den Metabolismus von Melatonin. Es ist nicht bekannt, ob diese Wechselwirkungen von klinischer Bedeutung sind.

Alkohol

Alkohol sollte nicht gleichzeitig mit Melatonin eingenommen werden, da diese Kombination die Wirkung von Melatonin auf den Schlaf verringern kann.

Nifedipin

Melatonin kann die blutdrucksenkende Wirkung von Nifedipin verringern. Bei gleichzeitiger Anwendung von Melatonin ist Vorsicht geboten und eine Dosisanpassung von Nifedipin kann erforderlich sein. Da nicht bekannt ist, ob es sich um einen Klasseneffekt handelt, ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Melatonin und anderen Calciumantagonisten Vorsicht geboten.

Antikoagulanzen

Es liegen Fallberichte vor, dass die gleichzeitige Anwendung von Melatonin und Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin entweder zu erhöhten oder erniedrigten Prothrombinwerten führen kann. In einer Studie wurden verringerte Werte für Faktor VIII und Fibrinogen festgestellt. Die gleichzeitige Anwendung von Warfarin und direkt wirkenden Antikoagulanzen (z. B. Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) mit Melatonin kann eine Dosisanpassung der Antikoagulanzen erfordern und sollte vermieden werden.

Benzodiazepin-ähnliche Hypnotika

Melatonin kann die sedierende Wirkung von Benzodiazepinen (z. B. Midazolam, Temazepam) und von Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika (z. B. Zaleplon, Zolpidem, Zopiclon) verstärken. Die Anwendung von Melatonin in Kombination mit diesen Arzneimitteln wird nicht empfohlen.

Thioridazin und Imipramin

Melatonin wurde in Studien zusammen mit Thioridazin und Imipramin (Wirkstoffe, die das zentrale Nervensystem beeinflussen) angewendet. In beiden Fällen wurden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Wechselwirkungen festgestellt. Die gleichzeitige Anwendung von Melatonin führte jedoch im Vergleich zur alleinigen Gabe von Imipramin zu einem verstärkten Gefühl der Ruhe und zu Schwierigkeiten bei der Bewältigung von Aufgaben, sowie im Vergleich zur alleinigen Gabe von Thioridazin zu einem verstärkten Gefühl der "Benommenheit".

Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika (NSAR)

Prostaglandinsynthesehemmer (NSAR) wie Acetylsalicylsäure und Ibuprofen können den endogenen Melatoninspiegel verringern, wenn sie am Abend eingenommen werden. Wenn möglich, sollte die Einnahme von NSAR am Abend vermieden werden.

Betablocker

Betablocker können die Freisetzung von endogenem Melatonin unterdrücken und sollten daher am Morgen angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Daten zur Anwendung von Melatonin bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Wehen und postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Exogenes Melatonin passiert leicht die menschliche Plazenta. Unter Berücksichtigung des Mangels an klinischen Daten wird eine Behandlung mit Melatonin während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen.

Stillzeit

Daten aus tierexperimentellen Studien deuten darauf hin, dass Melatonin von der Mutter über die Plazenta auf den Fötus sowie über die Milch übertragen wird. Endogenes Melatonin wurde auch in der Muttermilch von stillenden Frauen nachgewiesen, so dass exogenes Melatonin höchstwahrscheinlich auch in die menschliche Milch ausgeschieden wird.

Die Anwendung von Melatonin während der Stillzeit wird daher nicht empfohlen.

Fertilität

Hohe Dosen Melatonin beeinträchtigen die Fertilität von männlichen und weiblichen Tieren. Die Relevanz dieser Daten für 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 sollte daher nur mit Vorsicht angewendet werden, wenn die Auswirkungen von Schläfrigkeit ein Sicherheitsrisiko darstellen könnten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei kurzzeitiger Anwendung bis zu drei Monaten verursacht Melatonin nur wenige und keine schwerwiegenden Nebenwirkungen. Langfristige Wirkungen sind nur unzureichend untersucht. Bei den gemeldeten Nebenwirkungen von Melatonin handelt es sich hauptsächlich um Kopfschmerzen, Übelkeit und Müdigkeit sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern. Diese Nebenwirkungen treten jedoch auch bei Patienten auf, die in klinischen Studien mit Placebo behandelt wurden, und in diesen Studien ist im Allgemeinen kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die den Wirkstoff erhalten, und Patienten, die Placebo erhalten, festzustellen.

Es wurden keine sehr häufigen Nebenwirkungen gemeldet.

Nebenwirkungen bei Erwachsenen werden nach den Organklassen des MedDRA-Systems aufgelistet und innerhalb jeder Häufigkeitskategorie nach abnehmendem Schweregrad dargestellt, wobei die folgenden Kategorien verwendet werden: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$ $\leq 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Herpes zoster	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Leukopenie, Thrombozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems					Überempfindlichkeitsreaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Hypertriglyceridämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie	Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen			Reizbarkeit, Nervosität, Ruhelosigkeit, Schlafstörungen (Insomnie),	Stimmungsschwankungen, Aggression, Agitiertheit, Weinen, Stresssymptome,	

			ungewöhnliche Träume, Albträume, Angstzustände	Desorientiertheit, frühmorgendliches Erwachen, gesteigerte Libido, depressive Stimmung, Depression	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Somnolenz	Migräne, Lethargie, psychomotorische Hyperaktivität, Schwindelgefühl	Synkope (Ohnmacht), Gedächtnisstörungen, Aufmerksamkeitsstörung, Verträumtheit, Restless-Legs-Syndrom, schlechte Schlafqualität, Parästhesie	
Augenerkrankungen				Verminderte Sehschärfe, verschwommenes Sehen, vermehrter Tränenfluss	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Lagerungsschwindel, Vertigo	
Herzerkrankungen				Angina pectoris, Palpitationen	
Gefäßerkrankungen			Hypertonie	Hitzewallungen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Abdominalschmerz im Oberbauch, Dyspepsie, Mundulzeration, Mundtrockenheit, Übelkeit	Gastroösophageale Refluxkrankheit, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Blasenbildung der Mundschleimhaut, Zungengeschwür, Magen- Darm-Verstimmung, Erbrechen, anormale Darmgeräusche, Blähungen, vermehrter Speichelfluss, Mundgeruch, abdominale Beschwerden, Magenbeschwerden, Gastritis	

Leber- und Gallenerkrankungen			Hyperbilirubinämie		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Dermatitis, Nachtschweiß, Pruritus, Hautausschlag, generalisierter Pruritus, trockene Haut	Ekzem, Erythem, Dermatitis an den Händen, Psoriasis, generalisierter Ausschlag, juckender Ausschlag, Nagelerkrankungen	Angioödem, Ödem im Mund, Zungenödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Schmerzen in den Extremitäten	Arthritis, Muskelkrämpfe, Nackenschmerzen, nächtliche Krämpfe	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Glykosurie, Proteinurie	Polyurie, Hämaturie, Nykturie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Menopausale Beschwerden	Priapismus, Prostatitis	Galaktorrhö
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Asthenie, Schmerzen in der Brust	Ermüdung, Schmerzen, Durst	
Untersuchungen			Anormaler Leberfunktionstest, Gewichtszunahme	Erhöhte Leberenzyme, Elektrolyte im Blut anormal, anormaler Labortest	

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurde über 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, Schwindelgefühl und Abdominalschmerzen. Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet. Langzeitwirkungen sind nur unzureichend untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

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

Deutschland:
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

In der Literatur wurde über tägliche Dosen von bis zu 300 mg über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren berichtet, ohne dass es zu klinisch signifikanten Nebenwirkungen kam.

Bei einer Dosis von 250 mg, die viermal täglich über einen Zeitraum von 25-30 Tagen eingenommen wurde, wurde nur über Schläfrigkeit berichtet. Außerdem war in mehreren Fällen von Überdosierung leichte bis mittelschwere Somnolenz die am häufigsten berichtete Nebenwirkung.

Nach Dosen von 3,0-6,6 g über 15-36 Tage berichteten 6 von 11 Patienten über Somnolenz während des Tages und 4 von 11 Patienten über Magenkrämpfe, Durchfall oder Migränekopfschmerzen.

Die Clearance des Wirkstoffs ist innerhalb von 12 Stunden nach der Einnahme zu erwarten. Ein Arzt sollte beurteilen, ob konventionelle Maßnahmen bei Überdosierung ergriffen werden sollten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Melatonin ist ein natürlich vorkommendes Hormon, das von der Zirbeldrüse produziert wird und strukturell mit Serotonin verwandt ist. Die Melatoninsekretion steigt kurz nach Einbruch der Dunkelheit an, erreicht ihren Höhepunkt zwischen 2 und 4 Uhr morgens und nimmt in der zweiten Nachthälfte ab. Melatonin ist an der Steuerung des zirkadianen Rhythmus und der Anpassung an den Hell-Dunkel-Zyklus beteiligt. Melatonin ist auch mit einer beruhigenden Wirkung und einer erhöhten Schlafbereitschaft assoziiert.

Wirkmechanismus

Es wird davon ausgegangen, dass die Aktivität von Melatonin an den MT1-, MT2- und MT3-Rezeptoren zu seinen schlaffördernden Eigenschaften beiträgt, da diese Rezeptoren (insbesondere MT1 und MT2) an der Regulierung des zirkadianen Rhythmus und des Schlafs beteiligt sind.

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen

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

Der mittlere aktigraphisch ermittelte Einschlafzeitpunkt wurde mit Melatonin um $26,9 \pm 47,8$ Minuten vorverlegt, während es mit Placebo eine Verzögerung von $10,5 \pm 37,4$ Minuten gab ($p < 0,0001$). 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 zeigte die Melatonin-Gruppe eine Verringerung der Schlaflatenz ($p=0,001$) und eine Zunahme der Schlafeffizienz ($p=0,01$). Der Mittelwert auf einer Skala zur Bewertung der Einschlafschwierigkeiten verringerte sich unter Melatonin um $1,2 \pm 1,2$ Punkte (35,3 % gegenüber dem Ausgangswert) und unter Placebo um $0,1 \pm 0,8$ Punkte (4,3 % gegenüber dem Ausgangswert) ($p < 0,0001$).

Es wurden keine signifikanten Auswirkungen auf das Verhalten, die Kognition oder die Lebensqualität festgestellt.

Kein Teilnehmer hat die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen unterbrochen oder abgebrochen.

Es liegen nur sehr wenige Daten zur Langzeit-Sicherheit von Melatonin-haltigen Arzneimitteln mit sofortiger Wirkstofffreisetzung insbesondere bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Melatonin wurde in zwei Studien auf durchschnittlich 13 % der eingenommenen Dosis bei Einnahme als Lösung und 14-16 % der eingenommenen Dosis bei Einnahme als Tablette geschätzt. Die maximale Konzentration von oral angewendetem Melatonin tritt nach 15-90 Minuten auf (mediane $t_{\max}=52$ min).

Daten über die Auswirkungen von Nahrungsaufnahme zum Zeitpunkt bzw. im Zeitraum der Melatonineinnahme auf die Pharmakokinetik sind begrenzt, deuten jedoch darauf hin, dass 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.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Melatonin *in vitro* beträgt ca. 60 %. Das Verteilungsvolumen während der terminalen Eliminationsphase ist proportional zum Körpergewicht und beträgt im Durchschnitt etwas mehr als 1 l/kg.

Melatonin ist hauptsächlich an Albumin gebunden, aber auch an alpha1-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.

Biotransformation

Melatonin wird hauptsächlich durch Hydroxylierung zu 6-Hydroxymelatonin in der Leber eliminiert, was hauptsächlich durch CYP1A2 (in geringerem Maße durch CYP1A1) vermittelt wird. Eine quantitativ weniger bedeutende O-Demethylierung zu N-Acetyl-5-Hydroxytryptamin, vermittelt durch CYP2C19, findet statt. Die Melatonin-Metaboliten werden hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden, etwa 90 % als Sulfat- und Glucuronidkonjugate von 6-Hydroxymelatonin. Weniger als 1 % einer Melatonin-Dosis wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

Elimination

Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit ($T_{1/2}$) beträgt bei gesunden Erwachsenen ca. 45 Minuten (normaler Bereich: ca. 30-60 Minuten). Bei Kindern ist die Halbwertszeit im Durchschnitt vergleichbar mit oder etwas kürzer als bei Erwachsenen.

Linearität

C_{max} und AUC des Plasmamelatonins steigen bei oralen Dosen Melatonin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung im Bereich 0,25-10 mg direkt proportional und linear an.

Geschlecht

Die Exposition und die maximalen Plasmakonzentrationen sind bei oraler Anwendung von Melatonin bei Frauen höher als bei Männern, wobei jedoch eine signifikante Variabilität in der Pharmakokinetik beobachtet wurde. Die Plasmahalbwertszeit von Melatonin scheint sich zwischen Männern und Frauen nicht signifikant zu unterscheiden. Für Frauen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass die endogene Melatoninkonzentration im Blut von Patienten mit Leberzirrhose tagsüber deutlich erhöht ist, was wahrscheinlich auf die verringerte Melatonin-Clearance (Metabolisierung) zurückzuführen ist. In einer kleinen Studie war die Serumhalbwertszeit ($T_{1/2}$) von exogenem Melatonin bei Zirrhose-Patienten doppelt so hoch wie bei Personen der Kontrollgruppe. Da die Leber der primäre Ort der Melatonin-Metabolisierung ist, kann bei eingeschränkter Leberfunktion eine erhöhte Exposition gegenüber exogenem Melatonin erwartet werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Zum Einfluss einer Nierenfunktionsstörung jeglicher Ausprägung auf die Pharmakokinetik von Melatonin wurden keine Studien durchgeführt, siehe Abschnitt 4.2 Besondere Patientengruppen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zu Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe, Genotoxizität und kanzerogenem Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die Daten zur Reproduktionstoxikologie sind begrenzt.

Studien zur embryo-fötalen Entwicklung bei Ratten und Kaninchen zeigten keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen hinsichtlich 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 der Nachkommen beeinflusst.

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

Sicherheitsstudien mit Jungtieren liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Mellozzan 0,5 mg, 1 mg Tabletten: 2 Jahre
Mellozzan 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg Tabletten: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit Polyethylen-Schutzkappe (Originalitätsverschluss) mit 26, 30 oder 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
58638 Iserlohn
Deutschland
Telefon: +49 2371 937-0
Telefax: +49 2371 937-106
E-Mail: info@medice.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Für DE:

Zul.-Nr. 0,5 mg: 7012468.00.00

Zul.-Nr. 1 mg 7012469.00.00

Zul.-Nr. 2 mg 7012470.00.00

Zul.-Nr. 3 mg 7012471.00.00

Zul.-Nr. 4 mg 7012472.00.00

Zul.-Nr. 5 mg 7012473.00.00

Für AT:

Z.Nr. 0,5 mg: 141858

Z.Nr. 1 mg: 141859

Z.Nr. 2 mg: 141860

Z.Nr. 3 mg: 141861

Z.Nr. 4 mg: 141863

Z.Nr. 5 mg: 141862

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Für DE:

Datum der Erteilung der Zulassung: 01.09.2023

Für AT:

Datum der Erteilung der Zulassung: 14.09.2023

10. STAND DER INFORMATION

November 2024

Für DE:

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Für AT:

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.