



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pinealin 0,5 mg Tabletten
Pinealin 1 mg Tabletten
Pinealin 2 mg Tabletten
Pinealin 3 mg Tabletten
Pinealin 4 mg Tabletten
Pinealin 5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Pinealin 0,5 mg Tabletten

1 Tablette enthält 0,5 mg Melatonin.

Pinealin 1 mg Tabletten

1 Tablette enthält 1 mg Melatonin.

Pinealin 2 mg Tabletten

1 Tablette enthält 2 mg Melatonin.

Pinealin 3 mg Tabletten

1 Tablette enthält 3 mg Melatonin.

Pinealin 4 mg Tabletten

1 Tablette enthält 4 mg Melatonin.

Pinealin 5 mg Tabletten

1 Tablette enthält 5 mg Melatonin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Alle Stärken:

Weiß bis gebrochen weiß, runde, bikonvexe Tablette mit einem Durchmesser von 8 mm.

Pinealin 0,5 mg Tabletten:

Prägung „0,5“ auf einer Seite.

Pinealin 1 mg Tabletten:

Prägung „1“ auf einer Seite.

Pinealin 2 mg Tabletten:

Prägung „2“ auf einer Seite.

Pinealin 3 mg Tabletten:

Prägung „3“ auf einer Seite.

Pinealin 4 mg Tabletten:

Prägung „4“ auf einer Seite.

Pinealin 5 mg Tabletten:

Prägung „5“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pinealin wird angewendet

- zur Kurzzeitbehandlung von Jetlag bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.1).
- 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

Jetlag bei Erwachsenen

Die Standarddosis von Melatonin beträgt 3 mg täglich für eine Dauer von maximal 5 Tagen.

Die tägliche Melatonin-Dosis kann im Bereich von 0,5 bis 5 mg schrittweise auf bis zu 5 mg für eine Dauer von maximal 5 Tagen angepasst werden, wenn die Symptome mit der

Standarddosis nicht angemessen gelindert werden.

Die Dosis, die die Symptome ausreichend lindert, sollte über den kürzest möglichen Zeitraum eingenommen werden.

Die erste Dosis sollte nach Ankunft am Reiseziel zur üblichen Schlafenszeit (Ortszeit am Zielort) eingenommen werden.

Die Einnahme von Melatonin zum falschen Zeitpunkt kann dazu führen, dass keine oder eine nachteilige Wirkung auf die Re-Synchronisation des Jetlags eintritt. Daher sollten Pinealin Tabletten nicht vor 20 Uhr oder nach 4 Uhr Ortszeit am Zielort eingenommen werden.

Da Alkohol den Schlaf beeinträchtigen und bestimmte Jetlag-Symptome wie Kopfschmerzen, morgendliche Müdigkeit oder Konzentrationsstörungen verschlimmern kann, wird empfohlen, während der Einnahme von Pinealin keinen Alkohol zu konsumieren (siehe Abschnitt 4.5).

Pinealin darf für maximal 16 Behandlungsperioden pro Jahr eingenommen werden.

Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS

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

Zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen sollte Melatonin erst angewendet werden, nachdem andere behandelbare Ursachen der Schlafstörungen anhand geeigneter Untersuchungen durch Spezialisten ausgeschlossen wurden und nicht-medikamentöse Maßnahmen unzureichende Wirkung gezeigt haben.

Unabhängig vom Alter beträgt die empfohlene Anfangsdosis 0,5 mg bis 2 mg Melatonin einmal täglich 30 bis 60 Minuten vor dem Schlafengehen.

Die Melatoninindosis kann schrittweise in wöchentlichen Abständen erhöht werden, bis eine ausreichende Wirkung erzielt wird. Die niedrigste wirksame Dosis ist anzustreben. Die maximale Dosis darf 5 mg nicht überschreiten.

Es liegen begrenzte Daten für eine Behandlungsdauer von bis zu 3 Jahren vor. Spätestens nach 3-monatiger Behandlung sollte der Arzt den Behandlungserfolg bewerten und einen Behandlungsabbruch erwägen, wenn kein klinisch signifikanter Behandlungserfolg erreicht wurde. Der Patient sollte in regelmäßigen Abständen (mindestens alle 6 Monate) überwacht werden, um zu prüfen, ob Pinealin weiterhin die am besten geeignete Behandlung ist. Während der laufenden Behandlung, insbesondere im Fall eines ungewissen Behandlungserfolges, sollten regelmäßig, z. B. einmal jährlich, 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 Arzneimittel erwogen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Da die Pharmakokinetik von Melatonin (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) bei jungen Erwachsenen und etwas älteren Menschen im Allgemeinen vergleichbar ist, gibt es keine speziellen Dosierungsempfehlungen für ältere Menschen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Vorsicht ist geboten bei der Behandlung deutlich älterer Menschen, und die Dosis sollte individuell angepasst werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Melatonin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Bei der Anwendung von Melatonin bei dieser Patientenpopulation ist Vorsicht geboten. Melatonin wird nicht empfohlen für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Glukosetoleranzstörung

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Melatonin zur Behandlung von Jetlag bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Melatonin bei Kindern unter 6 Jahren mit ADHS ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tablette kann direkt vor der Einnahme zerkleinert und in Wasser suspendiert werden.

Nahrung kann den Anstieg der Plasmakonzentrationen von Melatonin erhöhen. Es wird empfohlen, 2 Stunden vor und 2 Stunden nach der Einnahme von Pinealin keine Nahrung zu sich zu nehmen (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 sollte mit Vorsicht angewendet werden, wenn die Auswirkungen von Schläfrigkeit die Sicherheit des Patienten gefährden können.

Ältere Patienten

Die Melatonin-Exposition nach der Einnahme ist bei jungen und etwas älteren Menschen

vergleichbar. Es ist unklar, ob deutlich ältere Menschen besonders empfindlich gegenüber exogenem Melatonin sind. Deswegen ist bei der Behandlung dieser Altersgruppe Vorsicht geboten, und die Dosis sollte individuell angepasst werden.

Immunologische Erkrankungen

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 hat keinen Einfluss darauf. Aufgrund der Ungewissheit über die Wirkung von Melatonin auf epileptische Anfälle sollte die Anwendung bei Patienten, die unter Epilepsie leiden, mit Vorsicht erfolgen.

Glukosetoleranzstörung

Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass die Einnahme von Melatonin 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, idealerweise frühestens 3 Stunden, nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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:

Eine gleichzeitige Behandlung mit Melatonin und dem CYP1A2-Inhibitor Fluvoxamin (auch ein CYP2C19-Inhibitor) erhöhte die Melatonin-Exposition um das 17-fache. Diese Kombination sollte vermieden werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Melatonin gleichzeitig mit folgenden CYP1A2-Inhibitoren angewendet wird: Ciprofloxacin, Norfloxacin und Verapamil.

Östrogentherapie: Östrogene erhöhen die Melatoninkonzentration durch Hemmung der Metabolisierung, vorrangig durch Hemmung von CYP1A2. Eine gleichzeitige Anwendung von Verhütungsmitteln, die Ethinylestradiol und Gestagen enthalten, führt zu einem 4- bis 5-fachen Anstieg der Melatoninkonzentration. Die Melatoninindosis muss eventuell reduziert werden.

Durch Wechselwirkung mit mäßig starken CYP1A2-Inhibitoren ist ein Anstieg der Plasmakonzentrationen von Melatonin zu

erwarten. Deswegen ist Vorsicht geboten bei Patienten, die 5- oder 8-Methoxyypsoralen (5- oder 8-MOP), Cimetidin oder Koffein anwenden.

CYP1A2-Inhibitoren (wie Chinolone) können die systemische Melatoninkonzentration erhöhen.

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 (siehe Abschnitt 4.2).

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.

Warfarin

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 anderen Vitamin-K-Antagonisten mit Melatonin kann eine Dosisanpassung der Antikoagulanzen erfordern und sollte vermieden werden.

Benzodiazepin-verwandte Hypnotika

Melatonin kann die sedierende Wirkung von Benzodiazepin-verwandten Hypnotika wie Zolpidem verstärken. Die Anwendung von Melatonin in Kombination mit diesen Arzneimitteln sollte vermieden werden.

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 eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Exogenes Melatonin passiert leicht die menschliche Plazenta. Unter Berücksichtigung des Mangels an klinischen Daten wird eine Behandlung mit Pinealin während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen.

Stillzeit

Endogenes Melatonin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen / toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Melatonin in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Pinealin sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Hohe Dosen Melatonin beeinträchtigten 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 mit Vorsicht angewendet werden, wenn die Auswirkungen von Schläfrigkeit ein Sicherheitsrisiko darstellen können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Schläfrigkeit, Kopfschmerzen und Schwindel/Desorientiertheit sind die häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen, wenn Melatonin über einen kurzen Zeitraum zur Behandlung von Jetlag und primärer Insomnie eingenommen wird. Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit sind die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen, wenn übliche klinische Dosen von Melatonin über mehrere Tage bis mehrere Wochen von gesunden Personen und Patienten eingenommen wurden.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen bei Erwachsenen werden nach den Organklassen des MedDRA-Systems aufgelistet und innerhalb der folgenden Häufigkeitskategorien aufgeführt: 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 $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 3

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), ungewöhnliche Träume, Alpträume, Angstzustände	Stimmungsschwankungen, Aggression, Agitiertheit, Weinen, Stresssymptome, Desorientiertheit, frühes Erwachen am Morgen, gesteigerte Libido, depressive Stimmung, Depression	Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Somnolenz	Migräne, Lethargie, psychomotorische Hyperaktivität, Schwindelgefühl	Synkope (Ohnmacht), Gedächtnisstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Verträumtheit, Restless-Legs-Syndrom, schlechter Schlaf, Parästhesie	Schläfrigkeit, Sedierung
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			Bauchschmerzen, 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

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Schmerzen in den Extremitäten	Arthrose, 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	Abgeschlagenheit, Schmerz, 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.

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

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 20 g–50 mg sowie 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 bis 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 3000 mg bis 6600 mg über 15 bis 36 Tage wurde über Somnolenz während des Tages, Magenkrämpfe, Durch-

fall, Migränekopfschmerzen, Hautrötungen oder Scotoma lucidum berichtet.

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 Hormon, das von der Zirbeldrüse produziert wird. Es ist strukturell mit Serotonin verwandt.

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- und MT2-Rezeptoren zu seinen Auswirkungen auf den Schlaf beiträgt, da diese Rezeptoren an der Regulierung des zirkadianen Rhythmus und des Schlafs beteiligt sind.

Pharmakodynamische Wirkungen

Melatonin hat eine hypnotische/sedierende Wirkung und erhöht die Schlafbereitschaft. Melatonin, das früher oder später als der nächtliche Höhepunkt der Melatoninausschüttung eingenommen wird, kann den zirkadianen Rhythmus der Melatoninausschüttung vorverlagern bzw. verzögern. Die Anwendung von Melatonin zur Schlafenszeit (zwischen 22:00 Uhr und Mitternacht) am Zielort nach einer schnellen transmeridianen Reise (Flug) beschleunigt die Resynchronisation der zirkadianen Rhythmik von der „Abflugzeit“ zur „Zielzeit“ und lindert die als Jetlag bekannten Symptome, die eine Folge

einer solchen Störung des zirkadianen Rhythmus sind.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Jetlag bei Erwachsenen

Typische Jetlag-Symptome sind Schlafstörungen, Tagesmüdigkeit und Erschöpfung; es können aber auch leichte kognitive Beeinträchtigungen, Reizbarkeit und Magen-Darm-Störungen auftreten.

Der Jetlag ist umso stärker, je mehr Zeitzonen durchquert werden, und ist typischerweise stärker nach einer Reise in östliche Richtung.

Acht von zehn klinischen Studien ergaben, dass Melatonin, das kurz vor der angestrebten Schlafenszeit am Zielort (22 Uhr bis Mitternacht) eingenommen wird, den Jetlag bei Flügen über sechs oder mehr Zeitzonen verringert. Der Nutzen dürfte umso größer sein, je mehr Zeitzonen überflogen werden, und geringer bei Flügen in Richtung Westen. Tagesdosen von Melatonin zwischen 0,5 mg und 5 mg sind ähnlich wirksam, nur, dass man nach 5 mg schneller einschläft und besser schläft als nach 0,5 mg.

Klinischen Studien zufolge verringert Melatonin die von Patienten wahrgenommenen Gesamtsymptome des Jetlags um etwa 44 % und verkürzt die Dauer des Jetlags. In zwei Studien mit Flügen über 12 Zeitzonen reduzierte Melatonin die Dauer des Jetlags um etwa 33 %. Da die Einnahme von Melatonin zum falschen Zeitpunkt keine Wirkung oder eine nachteilige Wirkung auf die Resynchronisation des zirkadianen Rhythmus/Jetlags haben kann, sollte Melatonin nicht vor 20:00 Uhr oder nach 4:00 Uhr am Zielort eingenommen werden.

Die in Jetlag-Studien mit Melatindosen von 0,5 mg bis 8 mg berichteten Nebenwirkungen waren in der Regel leicht und sind oft schwer von den Symptomen eines Jetlags zu unterscheiden. Es wurde über Schläfrigkeit/Sedierung, Kopfschmerzen und Schwindel/Desorientiertheit berichtet. Diese Nebenwirkungen sowie Übelkeit sind diejenigen, die bei Untersuchungen zur Sicherheit von Melatonin beim Menschen in der Regel



mit einer kurzzeitigen Anwendung von Melatonin in Verbindung gebracht wurden.

Kinder und Jugendliche

Die Behandlung mit Melatonin wurde in einer vierwöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 105 Kindern im Alter von 6–12 Jahren mit ADHS und chronischen Einschlafstörung untersucht. Die Teilnehmenden 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 Melatoningruppe 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 $1,2 \pm 1,3$ 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.

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. Bezüglich der absoluten Bioverfügbarkeit von Melatonin wurden relativ große interindividuelle Unterschiede beobachtet. Eine generell geringe Bioverfügbarkeit könnte auf den First-pass-Metabolismus von Melatonin zurückzuführen sein.

Die maximale Konzentration von oral angewendetem Melatonin tritt nach 15–90 Minuten auf (mediane $T_{max} = 52$ Min.).

Die maximale Konzentration und Exposition nach Einnahme von Melatonin-Tabletten erhöht sich dosisproportional von 0,25 mg bis zu 10 mg.

Daten über die Auswirkungen von Nahrungsaufnahme zum Zeitpunkt bzw. im Zeitraum der Melatoneinnahme auf die Pharmakokinetik sind begrenzt, deuten jedoch darauf hin, dass gleichzeitige Nahrungsaufnahme die Resorption 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, aber es wird empfohlen, etwa 2 Stunden vor

und 2 Stunden nach der Einnahme von Melatonin nichts zu essen.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit ($T_{1/2}$) beträgt bei gesunden Erwachsenen etwa 45 Minuten (Normbereich etwa 30–60 Minuten). Die Halbwertszeit bei Kindern ($0,67 \pm 0,12$ Std. präpubertär und $0,78 \pm 0,11$ Std. pubertär) ist vergleichbar mit oder etwas kürzer als bei Erwachsenen ($0,79 \pm 0,10$ Std.). Die einmal tägliche Dosis in Kombination mit der kurzen Halbwertszeit bedeutet eine minimale Melatoninakkumulation während einer regulären Behandlung.

Linearität

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

Geschlecht

Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass C_{max} und AUC nach Einnahme von Melatonin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung bei Frauen höher sein können als bei Männern (möglicherweise ungefähr doppelt so hoch), aber es wurde eine große Variabilität in der Pharmakokinetik beobachtet. Die Halbwertszeit von Melatonin im Plasma scheint bei Männern und Frauen keinen signifikanten Unterschied aufzuweisen. Für Frauen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In einer vergleichenden Studie zur Serumkonzentration von Melatonin mit und ohne exogene Supplementierung wurden bei etwas älteren Erwachsenen ohne Behandlung niedrigere Konzentrationen festgestellt, während bei gesunden jüngeren Erwachsenen nach der Behandlung eine Tendenz zu höheren Konzentrationen beobachtet wurde. Der Unterschied während der Behandlung war statistisch nicht signifikant; für etwas ältere Erwachsene kann die gleiche Dosierung wie für jüngere Erwachsene empfohlen werden.

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 Melatoninmetabolisierung ist, kann bei eingeschränkter Leberfunktion eine erhöhte Exposition gegenüber exogenem Melatonin erwartet werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es ist nicht zu erwarten, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion die Elimination von Melatonin beeinflusst, da nach einer oralen Dosis weniger als 1 % der Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen 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 und in die Milch übergeht.

Sicherheitsstudien mit Jungtieren liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Mannitol (Ph. Eur)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

HDPE-Flasche mit kindergesichertem Verschluss (Polyethylen, manipulationssicher) mit 30 oder 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in 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

AGB-Pharma AB
Scheeletorget 1, Medicon Village
223 81 Lund
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMERN

7011226.00.00
7011227.00.00
7011228.00.00
7011229.00.00
7011230.00.00
7011231.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

15.12.2023

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt