

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mellozzan 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 1 mg Melatonin.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 1 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Mellozzan wird angewendet:

- zur Kurzzeitbehandlung von Jetlag bei Erwachsenen
- 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 empfohlene Dosis beträgt 0,5–5 mg Melatonin (0,5–5 ml Mellozzan) täglich für eine Dauer von maximal 5 Tagen.

Empfohlene Anfangsdosis Mellozzan: 2 ml (entsprechend 2 mg Melatonin).

Bei Reisen über 5 Zeitzonen oder mehr, insbesondere bei Reisen in östlicher Richtung, sollte die Dosis vor dem Zubettgehen am Zielort eingenommen werden. Wenn nötig kann sie auch von Reisenden eingenommen werden, die 2–4 Zeitzonen überqueren.

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

Da Alkohol den Schlaf beeinträchtigen und möglicherweise bestimmte Symptome des Jetlags verschlimmern kann (z. B. Kopfschmerzen, morgendliche Müdigkeit, Konzentrationsschwäche) wird empfohlen Alkohol nicht gleichzeitig mit Mellozzan einzunehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Es dürfen maximal 16 Behandlungs-Zyklen pro Jahr erfolgen.

#### *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.

Empfohlene Anfangsdosis Mellozzan: 0,5–2 ml (entsprechend 0,5–2 mg Melatonin) 30–60 Minuten vor dem Zubettgehen.

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

Es liegen begrenzte Daten für eine Behandlungsdauer von bis zu 3 Jahren vor. Nach mindestens 3 Monaten Behandlung sollte der Arzt den Behandlungserfolg bewerten und einen Behandlungsabbruch erwägen, wenn kein klinisch signifikanter Behandlungserfolg erreicht wurde. Der Patient sollte in regelmäßigen Abständen überwacht werden (mindestens alle 6 Monate), um zu prüfen, ob Mellozzan 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 ADHS-Arzneimittel in Erwägung gezogen werden.

#### **Besondere Patientengruppen**

##### Ältere Patienten

Da die Pharmakokinetik von Melatonin (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) bei jungen Erwachsenen und älteren Menschen im Allgemeinen vergleichbar ist, gibt es keine spezifischen Dosierungsempfehlungen für ältere Menschen.

##### 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 (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 Mellozzan bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Kinder und Jugendliche*

##### *Kinder unter 6 Jahren*

Mellozzan wird für Kinder unter 6 Jahren mit ADHS nicht empfohlen.

##### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Dem Umkarton dieses Arzneimittels ist eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen beigelegt. Die 5 ml Applikationsspritze ist in 0,1 ml Schritten skaliert.

##### Hinweise zur Anwendung:

1. Entfernen Sie den Verschluss der Flasche.
2. Stecken Sie die Applikationsspritze auf die Flasche. Messen Sie die Dosis durch langsames Herausziehen des Kolbens bis zum benötigten Volumen ab. Lesen Sie die Dosis an der Oberkante des Kolbens ab.

3. Das Kind sollte aufrecht sitzen. Platzieren Sie die Spitze der Applikationsspritze an der Innenseite der Wange. Drücken Sie den Kolben langsam hinunter und lassen Sie das Kind auf natürliche Weise schlucken. Eine zu schnelle Gabe des Arzneimittels kann Unbehagen verursachen.
4. Reinigen Sie das Innere der Applikationsspritze nach jeder Anwendung.

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

Mögliche Langzeitfolgen von Melatonin wurden nur unzureichend untersucht. Aufgrund der biologischen Wirkungen von Melatonin bestehen mögliche Risiken, wie z. B. immunologische Reaktionen, Wirkungen auf die Anfallsschwelle bei epileptischen Anfällen und endokrine Wirkungen, die die pubertäre Entwicklung bzw. die Fertilität beeinträchtigen könnten.

#### *Schläfrigkeit*

Melatonin kann Schläfrigkeit hervorrufen. Melatonin ist daher 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*

Bei Patienten, die unter Epilepsie leiden ist Vorsicht geboten, da sich Berichten zufolge die Anfallshäufigkeit sowohl erhöhen als auch verringern kann.

#### *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 mindestens 2 Stunden vor und frühestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden, von Patienten mit deutlich eingeschränkter Glukosetoleranz oder Diabetes vorzugsweise frühestens 3 Stunden nach einer Mahlzeit.

#### *Mellozzan enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218)*

Dieses Arzneimittel enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218), das Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen kann.

# Mellozzan 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen

## 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

CYP1A2-Inhibitoren können die Melatonin-Plasmakonzentration erheblich erhöhen. Eine gleichzeitige Behandlung mit Melatonin und dem CYP1A2-Inhibitor Fluvoxamin (auch ein CYP2C19-Inhibitor) sollte vermieden werden. Eine klinische Studie zeigte, dass die gleichzeitige Behandlung mit Fluvoxamin und Melatonin zu einer 17-fach höheren AUC und einer 12-fach höheren  $C_{max}$  für Melatonin führte als die Anwendung von Melatonin allein. Vorsicht ist geboten, wenn Melatonin gleichzeitig mit folgenden CYP1A2-Inhibitoren angewendet wird: Ciprofloxacin, Norfloxacin und Verapamil.

**Kombinierte hormonelle Verhütungsmittel**  
Verhütungsmittel, die Ethinylestradiol und Gestagen enthalten, können durch Hemmung von CYP1A2 zu einer 4–5-fach höheren Melatoninkonzentration führen. Die Dosis von Melatonin ist möglicherweise zu verringern.

### Hormonersatztherapie

Bei postmenopausalen Frauen wurde berichtet, dass eine Hormonersatztherapie die  $T_{max}$  von Melatonin ohne andere Auswirkungen auf die Melatoninkonzentration oder den Melatonin Rhythmus verzögert.

Durch Wechselwirkung mit mäßig ausgeprägten CYP1A2 Inhibitoren ist ein Anstieg der Melatonin-Plasmakonzentration zu erwarten. Daher ist bei Patienten, die 5- oder 8-Methoxy-psoralen (5 oder 8-MOP), Cimetidin oder Koffein einnehmen, Vorsicht geboten.

### CYP1A2-Induktoren

CYP1A2-Induktoren können die Plasmakonzentrationen von Melatonin verringern. Eine Dosisanpassung von Melatonin kann bei gleichzeitiger Anwendung 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. Es ist nicht bekannt, ob diese Wechselwirkungen von klinischer Bedeutung sind.

### Alkohol

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

### Nifedipin

Melatonin kann die blutdrucksenkende Wirkung von Nifedipin verringern. Bei gleichzeitiger Anwendung von Melatonin ist Vor-

sicht geboten und eine Dosisanpassung von Nifedipin kann erforderlich sein. Da nicht bekannt ist, ob es sich um einen Klassen-effekt 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:C und Fibrinogen festgestellt. Die gleichzeitige Anwendung von Warfarin und anderen Vitamin-K-Antagonisten mit Melatonin kann eine Dosisanpassung der Antikoagulationen erfordern und sollte vermieden werden.

### Benzodiazepin-ähnliche Hypnotika

Melatonin kann die sedierende Wirkung von Benzodiazepin-ähnlichen Hypnotika z. B. Zolpidem verstärken. Die gleichzeitige Anwendung mit Melatonin 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.

### CYP1A2-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Melatonin mit CYP1A2-Inhibitoren wie Fluvoxamin, Chinolonen, Cimetidin und 5- und 8-Methoxy-psoralen (5- und 8-MOP) kann durch Hemmung des Melatonin-Metabolismus zu einer erhöhten Melatonin-Exposition führen.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien am Menschen vor, die die Anwendung von exogenem Melatonin während der Schwangerschaft belegen. Tierexperimentelle Studien sind in Bezug auf Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung nicht eindeutig (siehe Abschnitt 5.3). Exogenes Melatonin passiert leicht die menschliche Plazenta. Unter Berücksichtigung des Mangels an klinischen Daten wird eine Behandlung mit Mellozzan 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 Milch von stillenden Frauen nachgewiesen, so dass exogenes Melatonin wahrscheinlich auch in die menschliche Milch ausgeschieden wird. Die

Anwendung von Melatonin während der Stillzeit wird daher nicht empfohlen.

### Fertilität

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Auswirkungen von Melatonin auf die menschliche Fertilität vor. Tierstudien sind in Hinblick auf die Fertilität unzureichend. Hohe Dosen Melatonin und eine Einnahme über einen längeren Zeitraum können die menschliche Fertilität beeinträchtigen.

## 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 berichteten Nebenwirkungen von Melatonin handelt es sich hauptsächlich um Kopfschmerzen, Übelkeit und Müdigkeit sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern. Diese Nebenwirkungen treten jedoch auch häufig 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).

Siehe Tabelle auf Seite 3

### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurde über eine geringe Häufigkeit von im Allgemeinen leichten Nebenwirkungen berichtet. Die 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 kontinuier-

# Mellozzan 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Systemorganklasse	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, Albträume, Angstzustände	Stimmungsschwankungen, Aggression, Agitiertheit, Weinen, Stresssymptome, 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, 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, Hautausschlag, juckender Ausschlag, Nagelerkrankungen	Angioödem, Anschwellen der Zunge
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 Leberfunktions-test, Gewichtszunahme	Erhöhte Leberenzyme, Elektrolyte im Blut anormal, anormaler Labortest	

# Mellozzan 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen

liche 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

Schlafträgheit, 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 20–50 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 25–30 Tagen eingenommen wurde, wurde nur über Schlafträgheit berichtet. In mehreren Fällen von Überdosierung war 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. Eine besondere Behandlung ist nicht erforderlich.

## 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 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 sedierenden Wirkung und einer erhöhten Schlafbereitschaft assoziiert.

#### Wirkmechanismus

Es wird davon ausgegangen, dass die Aktivität von Melatonin an den MT1-, MT2- und MT3-Rezeptoren zu seiner Wirkung auf den Schlaf 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. Wenn Melatonin früher oder später als der nächtliche Höhepunkt der Melatoninausschüttung eingenommen wird, kann der zirkadiane Rhythmus der Melatoninausschüttung vorverlagert oder verzögert sein. Die Einnahme von Melatonin zur Schlafenszeit (zwischen 22 Uhr und Mitternacht) am Zielort nach einer schnellen transmeridianen Reise (Flug) beschleunigt die Re-Synchronisierung 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

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 fünf 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 ca. 44 % und verkürzt die Dauer des Jetlags. In zwei Studien mit Flügen über 12 Zeitzonen reduzierte Melatonin die Dauer des Jetlags um ca. 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 Uhr oder nach 4 Uhr am Zielort eingenommen werden.

#### 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 den Diagnosen ADHS und chronische Einschlafstörung untersucht. 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 Schlafatenz ( $p = 0,001$ ) und eine Zunahme der Schlaffeffizienz ( $p = 0,01$ ). 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) ( $p < 0,0001$ ).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Oral angewendetes Melatonin wird bei Erwachsenen fast vollständig resorbiert. Aufgrund eines hohen First-Pass-Metabolismus ist die Bioverfügbarkeit relativ gering und variiert in der Größenordnung von etwa 15 % (Bereich 1–56 %). Die maximale Konzentration von oral angewendetem Melatonin tritt nach 15–90 Minuten auf (mediane  $t_{\max} = 52$  min).

Die maximale Konzentration und Exposition von Melatonin nach oraler Anwendung steigt im Bereich von 0,25 bis 10 mg proportional zur Dosis.

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 Mellozzan 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.

#### 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 Melatoninosis 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. Die einmal tägliche Einnahme in Kombination mit der kurzen Halbwertszeit führt bei regelmäßiger

Behandlung zu einer minimalen Akkumulation von Melatonin.

#### Besondere Patientengruppen

##### **Ältere Menschen**

In einer vergleichenden Studie zur Serum-Melatoninkonzentration mit und ohne exogene Supplementierung wurden bei etwas älteren Erwachsenen ohne Behandlung niedrigere Konzentrationen festgestellt, während nach einer Behandlung eine Tendenz zu höheren Konzentrationen im Vergleich zu gesunden jüngeren Erwachsenen beobachtet wurde. Der Unterschied 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 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 wiederholter Gabe oder Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die Daten zur Reproduktionstoxikologie sind begrenzt. Eine Studie an trächtigen Ratten zeigte keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen hinsichtlich Schwangerschaft, Überleben des Fötus oder die fötale Entwicklung.

Daten aus tierexperimentellen Studien deuten darauf hin, dass Melatonin über die Plazenta auf den Fötus und in die Muttermilch übergeht.

Sicherheitsstudien mit Jungtieren liegen nicht vor.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol (E 422)  
 Kaliumsorbat (Ph. Eur.) (E 202)  
 Salzsäure 3,6% (zur Einstellung des pH-Werts)  
 Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218)  
 Gereinigtes Wasser

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate  
 Haltbarkeit nach Anbruch: 6 Monate

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

100 ml Lösung in einer Braunglas-Flasche mit weißem Schraubdeckel (Aluminium) in einem Umkarton, der eine Applikations-spritze für Zubereitungen zum Einnehmen (Polyethylen/Polystyrol) enthält. Die 5 ml Applikationsspritze ist in 0,1 ml Schritten skaliert.

Packungen mit 1 × 100 ml.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

## 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. ZULASSUNGSNUMMER

7015950.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

18.03.2024

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2024

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
 60329 Frankfurt

