

## FACHINFORMATION

### 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 (E420): 140 mg pro ml

Propylenglycol (E1520): 150 mg pro ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klare, farblose bis gelbliche Lösung mit charakteristischem Erdbeergeruch.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Voquily wird angewendet zur Behandlung von Einschlafstörungen 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

#### **Einschlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen von 6 - 17 Jahren mit ADHS**

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1-2 mg (1-2 ml), 30-60 Minuten vor dem Zubettgehen. Unabhängig vom Alter des Kindes kann die Dosis individuell bis auf maximal 5 mg pro Tag angepasst werden.

Die niedrigste wirksame Dosis sollte über den kürzest möglichen Zeitraum eingenommen werden.

Es liegen begrenzte Daten für eine Behandlungsdauer von bis zu 3 Jahren 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 am besten geeignete Behandlungsoption ist. Während der Behandlung, insbesondere im Fall eines unsicheren Behandlungserfolgs, sollten regelmäßig - mindestens einmal jährlich - Absetzversuche erfolgen.

Wenn die Schlafstörungen während der Behandlung mit ADHS-Arzneimitteln aufgetreten sind, sollte eine Dosisanpassung oder eine Umstellung auf ein anderes ADHS-Arzneimittel erwogen werden.

### ***Kinder unter 6 Jahren mit ADHS***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voquily bei Kindern von 0 - 6 Jahren ist nicht erwiesen.

### *Sonstige Patientengruppen*

#### Nierenfunktionsstörung

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

#### Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Voquily bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vor. Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass die Plasma-Clearance von Melatonin bei Patienten mit Leberzirrhose erheblich reduziert ist. Die Anwendung von Voquily bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird 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 Anwendung bei jungen und mäßig älteren Erwachsenen ist vergleichbar. Unklar ist, ob wesentlich ältere Personen besonders empfindlich auf exogenes Melatonin reagieren. Daher ist in dieser Altersgruppe Vorsicht geboten, und eine individuelle Dosierung wird empfohlen.

#### Art der Anwendung

Voquily ist ausschließlich zum Einnehmen bestimmt.  
Voquily sollte mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

Nahrung kann den Anstieg der Melatoninkonzentration im Plasma verstärken. Es wird empfohlen, Voquily auf nüchternen Magen einzunehmen 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 und ein Flaschenadapter liegen dem Arzneimittel bei.

1. Öffnen Sie die Flasche und setzen Sie bei der ersten Anwendung den Flaschenadapter ein.
2. Stecken Sie die Applikationsspritze in den Flaschenadapter und ziehen Sie das benötigte Volumen aus der umgedrehten Flasche auf.
3. Ziehen Sie die aufgezogene Applikationsspritze aus der aufrechten Flasche heraus.
4. Geben Sie den Inhalt der Applikationsspritze in den Mund.
5. Spülen Sie die Applikationsspritze aus und verschließen Sie die Flasche wieder mit dem Verschluss (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 angewendet werden, wenn andere therapierbare Ursachen der Schlafstörungen durch geeignete fachärztliche Untersuchungen ausgeschlossen worden sind und sich nicht-pharmakologische Maßnahmen als unzureichend erwiesen haben.

Melatonin kann Schläfrigkeit hervorrufen. Voquily ist mit Vorsicht anzuwenden, wenn die Auswirkungen von Schläfrigkeit ein Risiko für die Sicherheit des Patienten darstellen könnten (siehe Abschnitt 4.7).

##### *Epilepsie*

Berichten zufolge kann Melatonin die Anfallshäufigkeit bei Patienten, die unter Anfällen leiden (z. B. Epilepsiepatienten), sowohl erhöhen als auch verringern. Melatonin sollte Patienten mit Epilepsie und/oder mit multiplen neurologischen Erkrankungen und/oder Patienten, deren Begleitmedikation die Anfallshäufigkeit erhöhen könnte, nur mit Vorsicht verordnet werden.

##### *Autoimmunerkrankungen*

Gelegentliche Fallberichte beschreiben eine Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung bei Patienten, die Melatonin einnehmen. Es liegen keine klinischen Daten über die Anwendung von Voquily bei Personen mit Autoimmunerkrankungen vor. Die Anwendung von Voquily bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen wird 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*

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Melatonin bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung liegen nur begrenzte Daten vor. Voquily wird für Patienten mit schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

#### **Voquily enthält Sorbitol (E420) und Propylenglycol (E1520)**

Dieses Arzneimittel enthält 140 mg Sorbitol pro ml. Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen/erhalten. Die additive Wirkung gleichzeitig angewandeter Sorbitol (oder Fructose) -haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

Der Sorbitolgehalt oral angewandeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

Dieses Arzneimittel enthält 150 mg Propylenglycol pro ml.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Melatonin wird vorwiegend durch hepatische Cytochrom-P450-CYP1A-Enzyme metabolisiert, 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 dieser Wirkstoff die Melatoninspiegel erhöht (17-mal höhere AUC und 12-mal höhere  $C_{max}$  im Serum), indem er dessen Metabolisierung durch 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 Melatoninspiegel im Plasma erhöht, indem er dessen Metabolisierung durch 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 von dessen Metabolisierung erhöhen können (überwiegend durch Hemmung von CYP1A2).
- CYP1A2-Inhibitoren (wie Chinolone) können zu einem erhöhten systemischen Melatoninspiegel führen.
- Coffein wird, wie Melatonin, von CYP1A2 verstoffwechselt. Coffein erhöht nachweislich die Serumkonzentration von oral angewendetem Melatonin.

#### *CYP1A2-Induktoren*

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

#### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

##### *Benzodiazepin-ähnliche Hypnotika*

Melatonin kann die sedierende Wirkung von Benzodiazepinen (z. B. Midazolam, Temazepam) und von Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika (z. B. Zaleplon, Zolpidem, 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 Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Koordination sowie zu verminderter Aktivität in der ersten Stunde nach dem Aufstehen. Die Anwendung 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 gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin erhöhen. Die Kombination mit 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 angewendet wird.

##### *Alkohol*

Alkohol hat eine sedierende Wirkung, und kann körperliche und geistige Funktionen verändern. Bei

gleichzeitiger Anwendung von Alkohol und Melatonin kann es bei Patienten zu verstärkter Schläfrigkeit kommen.

#### *Betablocker*

Betablocker können endogenes Melatonin unterdrücken; die klinische Relevanz hiervon bei der Anwendung von exogenem Melatonin ist jedoch nicht bekannt.

#### *Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika (NSAR)*

Manche NSAR, z. B. Acetylsalicylsäure und Ibuprofen, können die Freisetzung von endogenem Melatonin verringern; die klinische Relevanz hiervon bei der Anwendung von exogenem Melatonin ist jedoch nicht bekannt.

## **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 passiert leicht die menschliche Plazenta.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Voquily während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

### Stillzeit

Endogenes Melatonin wird in die Muttermilch ausgeschieden.

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen / toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass exogenes Melatonin / Metabolite in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Voquily soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

### Fertilität

Hohe Dosen Melatonin haben die Fertilität von männlichen und weiblichen Tieren beeinträchtigt. 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 die Aufmerksamkeit über mehrere Stunden herabsetzen. Aus diesem Grund wird die Einnahme von Voquily vor dem Führen von Fahrzeugen und dem Bedienen von Maschinen nicht empfohlen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

### 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.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufig (≥ 1/100 bis &lt; 1/10)</b>	<b>Gelegentlich (≥ 1/1 000 bis &lt; 1/100)</b>	<b>Selten (≥ 1/10 000 bis &lt; 1/1 000)</b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
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, 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	Schläfrigkeit, Sedierung
Augenerkrankungen			Verminderte Sehschärfe, verschwommenes Sehen, vermehrter Tränenfluss	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Lagerungsschwindel, Drehschwindel (Vertigo)	
Herzkrankungen			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, Abdominalbeschwerden, 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, Zungenödem, Ödem im Mund
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		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		Wechseljahresbeschwerden	Priapismus, Prostatitis	Galaktorrhö
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Schmerzen in der Brust	Ermüdung, Schmerzen, Durst	
Untersuchungen		Anormaler Leberfunktionstest, Gewichtszunahme	Erhöhte Leberenzyme, anormale Blutelektrolyt-Werte, anormaler Labortest	

### 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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://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.

Die Einnahme von Tagesdosen von bis zu 300 mg Melatonin verursachte keine klinisch signifikanten unerwünschten Wirkungen.

Nach der Einnahme von extrem hohen Melatonin Dosen (3000-6600 mg) über mehrere Wochen hinweg wurden Hitzewallungen, Bauchkrämpfe, Durchfall, Kopfschmerzen und Skotoma lucidum berichtet.

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

Die Clearance des Wirkstoffs ist innerhalb von 12 Stunden nach der Einnahme zu erwarten.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Hypnotika und Sedativa,  
Melatoninrezeptoragonisten  
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 täglichen Hell-Dunkel-Zyklus beteiligt. Die Melatoninausschüttung / 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 angewendet wird, kann den zirkadianen Rhythmus der Melatoninausschüttung beschleunigen bzw. verzögern.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### *Kinder und Jugendliche 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 Einschlafstörung untersucht (van der Heijden KB et al. 2007). Die Teilnehmer erhielten Melatonin (3 mg bei einem Körpergewicht von < 40 kg [n = 44] oder 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 verschob 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 % gegenüber Baseline) und unter Placebo um  $0,1 \pm 0,8$  Punkte (4,3 % gegenüber Baseline) ab ( $p < 0,0001$ ).

Es gab keine signifikanten Auswirkungen auf das Verhalten, die Kognition und die Lebensqualität.

## 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 Nahrung aufgenommen. Die nachstehend zusammengefassten Daten stammen aus Studien mit Beteiligung von gesunden Männern und Frauen, vor allem Erwachsene jungen und mittleren Alters.

### Resorption

Oral aufgenommenes Melatonin wird fast vollständig resorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 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 Melatineinnahme 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  $\alpha_1$ -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 passiert leicht die Plazenta. Der Melatoninspiegel im Nabelschnurblut von voll ausgetragenen Neugeborenen korreliert nach Einnahme einer 3-mg-Dosis eng mit dem der Mutter.

### Biotransformation

Melatonin wird überwiegend in 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 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 geringere 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 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 Melatonin-Metaboliten werden vorwiegend über den Urin ausgeschieden - ca. 90 % als Sulfat- und Glucuronid-Konjugate von 6-Hydroxymelatonin. Weniger als ca. 1 % einer Melatoninindosis 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. Begrenzte Daten für Plasma- $T_{max}$ ,  $C_{max}$ , Eliminationshalbwertszeit ( $T_{1/2}$ ) und AUC nach der Einnahme von Melatonin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung deuten nicht generell 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 (Metabolisierung) 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. Da die Leber der primäre Ort der Melatonin-Metabolisierung ist, kann bei einer Leberfunktionsstörung eine erhöhte Belastung durch exogenes Melatonin erwartet werden.

##### *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 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-fetalen Entwicklung bei Ratten und Kaninchen zeigten keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen hinsichtlich Schwangerschaft, Überleben des Fetus, Körpergewicht des Fetus 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 Fetus übergeht.

Sicherheitsstudien mit Jungtieren liegen nicht vor.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Propylenglycol (E1520)  
Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph.Eur.) (E420)  
Sucralose (E955)  
Erdbeer-Aroma, flüssig (enthält Propylenglycol (E1520))  
Salzsäure 0,36 % (zur pH-Wert-Einstellung)  
Gereinigtes Wasser

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

Nach Anbruch nicht länger als 6 Monate 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**

Braunglas Flaschen mit 60 ml oder 150 ml Lösung zum Einnehmen, verschlossen mit einem kindergesicherten Originalitäts-Schraubverschluss (HDPE mit LDPE-Innenbeschichtung).  
Eine in 0,5-ml-Schritten graduierte 10-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen

(LDPE) und ein Flaschenadapter (LDPE) liegen dem Arzneimittel bei.

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**

7004705.00.00

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

10. November 2022

#### **10. STAND DER INFORMATION**

02.02.2024

#### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig