ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Evoqi 2 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 2 mg Melatonin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Retardtablette enthält 80 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

Weiße bis cremefarbene, ovale, bikonvexe Tabletten, Größe 5,2 mm x 10 mm, mit Prägung „A6“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Evoqi ist indiziert als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 2 mg einmal täglich, 1–2 Stunden vor dem Zubettgehen und nach der letzten Mahlzeit. Diese Dosierung kann bis zu 13 Wochen beibehalten werden.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Melatonin bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Bei dieser Population kann die Anwendung anderer pharmazeutischer Darreichungsformen/Stärken geeigneter sein. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Nierenfunktionseinschränkung
Der Einfluss einer Nierenfunktionseinschränkung jeglicher Ausprägung auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Melatonin wurde nicht untersucht. Daher ist mit Vorsicht vorzugehen, wenn Melatonin bei diesen Patienten angewendet wird.

Leberfunktionseinschränkung

Es gibt keine Erfahrungen zur Anwendung von Melatonin bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung. Veröffentlichte Daten zeigen deutlich erhöhte endogene Melatoninspiegel während des Tages aufgrund der herabgesetzten Clearance bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung. Daher wird die Anwendung des Arzneimittels bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten müssen im Ganzen geschluckt werden, damit die Retardeigenschaften aufrechterhalten werden. Die Tabletten dürfen zur Erleichterung des Schluckvorgangs weder zerdrückt noch zerkaut werden.

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. Daher ist das Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden, wenn die Auswirkungen von Schläfrigkeit ein Sicherheitsrisiko darstellen könnten.

Zur Anwendung von Melatonin bei Personen mit Autoimmunerkrankungen liegen keine klinischen Daten vor. Daher wird die Anwendung von Evoqi bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen nicht empfohlen.

Evoqi enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkung wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

- Es wurde beobachtet, dass Melatonin *in vitro* CYP3A in supra-therapeutischen Konzentrationen induziert. Die klinische Relevanz dieser Erkenntnis ist unklar. Das Auftreten dieser Induktion kann zu einer Reduktion der Plasmakonzentrationen von begleitend verabreichten Arzneimitteln führen.
- Melatonin in supra-therapeutischen Konzentrationen induziert *in vitro* keinerlei CYP1A-Enzyme. Daher sind Wechselwirkungen zwischen Melatonin und anderen Wirkstoffen infolge der Wirkung von Melatonin auf die CYP1A-Enzyme wahrscheinlich nicht signifikant.
- Die Metabolisierung von Melatonin wird vorwiegend durch CYP1A-Enzyme vermittelt. Daher sind Wechselwirkungen zwischen Melatonin und anderen Wirksubstanzen infolge ihrer Wirkung auf die CYP1A-Enzyme möglich.
- Vorsicht ist geboten bei Patienten, die mit Fluvoxamin behandelt werden, das die Melatoninspiegel erhöht (17fach größere Fläche unter der Kurve (AUC) und 12fach höhere C_{max} im Serum), indem es dessen Metabolisierung durch die Cytochrom-P450 (CYP)-Isoenzyme CYP1A2 und CYP2C19 in der Leber hemmt. Die Kombination muss daher vermieden werden.
- Vorsicht ist geboten bei Patienten, die 5- oder 8-Methoxypsoralen (5- und 8-MOP) erhalten, die die Melatoninspiegel durch Hemmung der Metabolisierung erhöhen.
- Vorsicht ist geboten bei Patienten, die den CYP2D-Hemmer Cimetidin erhalten, der die Plasmakonzentrationen von Melatonin erhöht, da er dessen Metabolisierung hemmt.
- Zigarettenrauchen kann die Melatoninspiegel aufgrund der Induktion von CYP1A2 senken.

- Vorsicht ist geboten bei Patientinnen, die Östrogene erhalten (z. B. Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie), da diese die Melatoninspiegel durch Hemmung der Metabolisierung über CYP1A1 und CYP1A2 erhöhen.
- CYP1A2-Inhibitoren wie Chinolone können eine erhöhte Melatoninexposition verursachen.
- CYP1A2-Induktoren wie Carbamazepin und Rifampicin können eine Reduktion der Plasmakonzentrationen von Melatonin hervorrufen.
- Es gibt umfangreiche Literaturdaten zum Effekt von adrenergen Agonisten/Antagonisten, Opiatagonisten/-antagonisten, antidepressiv wirksamen Substanzen, Prostaglandinhemmern, Benzodiazepinen, Tryptophan und Alkohol auf die endogene Melatoninsekretion. Ob diese Wirkstoffe Einfluss auf die dynamischen oder kinetischen Wirkungen von Melatonin oder umgekehrt haben, wurde nicht untersucht.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
- Melatonin darf nicht zusammen mit Alkohol eingenommen werden, da dieser die Wirkung von Melatonin auf den Schlaf herabsetzt.
- Melatonin kann die sedierenden Eigenschaften von Benzodiazepinen und von Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika wie Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon verstärken. In einer klinischen Prüfung gab es klare Hinweise auf eine vorübergehende pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Melatonin und Zolpidem eine Stunde nach der gleichzeitigen Anwendung. Die gleichzeitige Anwendung hatte im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Zolpidem eine vermehrte Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit, Gedächtnisleistung und Koordination zur Folge.
- Melatonin wurde in Studien gleichzeitig mit Thioridazin und Imipramin angewendet, Wirkstoffen, die das zentrale Nervensystem beeinflussen. In keinem Fall wurden klinisch signifikante pharmakokinetische Wechselwirkungen festgestellt. Die gleichzeitige Anwendung von Melatonin führte jedoch im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Imipramin zu einer übermäßigen Ruhigstellung und Schwierigkeiten in der Bewältigung von Aufgaben sowie im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Thioridazin zu einer vermehrten Benommenheit.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Für Melatonin liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der fehlenden klinischen Daten wird die Anwendung bei schwangeren Frauen und Frauen, die beabsichtigen schwanger zu werden, nicht empfohlen.

Stillzeit
Endogenes Melatonin wurde beim Menschen in der Muttermilch nachgewiesen, so dass wahrscheinlich auch exogenes Melatonin in die Muttermilch übergehen wird. Es liegen Daten aus Tiermodellen mit Nagern, Schafen, Rindern und Primaten vor, die darauf schließen lassen, dass Melatonin über die Plazenta oder die Milch von der Mutter auf den Fetus/das Neugeborene übergeht. Daher wird Frauen nicht empfohlen, unter der Behandlung mit Melatonin zu stillen.

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, so dass das Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden ist, wenn die Auswirkungen der Schläfrigkeit eine Gefahr für die Sicherheit darstellen könnten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
In klinischen Prüfungen (in denen insgesamt 1.931 Patienten Melatonin und 1.642 Patienten ein Placebo einnahmen) berichteten 48,8 % der mit Melatonin behandelten Patienten über eine Nebenwirkung im Vergleich zu 37,8 %, die ein Placebo erhielten. Der Vergleich der Rate der Patienten mit Nebenwirkungen pro 100 Patientenwochen fiel für die mit Placebo behandelten Patienten höher aus als für die mit Melatonin behandelten Patienten (5.743 – Placebo versus 3.013 – Melatonin). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Rückenschmerzen und Arthralgie, die nach MedDRA-Konvention sowohl in der Melatonin- als auch in der Placebo-Gruppe unter die Kategorie „häufig“ fielen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Prüfungen und im Rahmen von Spontanberichten nach der Markteinführung berichtet.
In klinischen Prüfungen berichteten insgesamt 9,5 % der Patienten, die Melatonin erhielten, eine Nebenwirkung im Vergleich zu 7,4 % der Patienten, die das Placebo erhielten. Untenstehend wurden nur diejenigen Nebenwirkungen aufgenommen, die im Rahmen klinischer Prüfungen bei den Patienten mit gleicher oder höherer Häufigkeit auftraten als unter Placebo-Behandlung.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.
Sehr häufig (≥ 1/10); Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); Selten (≥ 1/10.000 bis < 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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Herpes zoster	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Neutropenie, Thrombozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems					Überempfindlichkeitsreaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Hypertriglyzeridämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie	
Psychiatrische Erkrankungen			Reizbarkeit, Nervosität, Unruhe, Insomnie, anormale Träume, Albträume, Angst	Veränderte Stimmungslage, Aggression, Agitiertheit, Weinerlichkeit, Stresssymptome, fehlende Orientierung, frühmorgendliches	

				Erwachen, gesteigerte Libido, gedrückte Stimmung, Depression	
Erkrankungen des Nervensystems			Migräne, Kopfschmerzen, Lethargie, psychomotorische Hyperaktivität, Benommenheit, Somnolenz	Synkope, Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung, Aufmerksamkeitsstörung, Verträumtheit, Restless-Legs-Syndrom, schlechter Schlaf, Parästhesie	
Augenerkrankungen				Verminderte Sehschärfe, Verschwommensehen, vermehrter Tränenfluss	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Lageabhängiger Schwindel, Schwindel	
Herzerkrankungen				Angina pectoris, Palpitationen	
Gefäßerkrankungen			Hypertonie	Hitzewallungen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, Dyspepsie, Mundgeschwür, Mundtrockenheit, Übelkeit	Gastroösophageale Refluxkrankheit, Magen-Darm-Störung, Blasen an der Mundschleimhaut, Zungengeschwür, Verdauungsstörung, Erbrechen, auffällige Darmgeräusche, Flatulenz, Hypersalivation, Halitosis, Bauchbeschwerden, Magenerkrankung, Gastritis	
Leber- und Gallenerkrankungen			Hyperbilirubinämie		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Dermatitis, nächtliches Schwitzen, Juckreiz,	Ekzem, Erythem, Handdermatitis, Psoriasis, generalisierter	Angioödem, Mundödem, Zungenödem

			Hautausschlag, generalisierter Juckreiz, trockene Haut	Hautausschlag, juckender Hautausschlag, Nagelerkrankungen	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Schmerzen in den Extremitäten	Arthritis, Muskelspasmen, Nackenschmerzen, nächtliche Krämpfe	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Glukosurie, Proteinurie	Polyurie, Hämaturie, Nykturie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Menopausale Symptome	Priapismus, Prostatitis	Galaktorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Asthenie, Schmerzen im Brustraum	Abgeschlagenheit, Schmerzen, Durst	
Untersuchungen			Abnorme Leberfunktionswerte, Gewichtszunahme	Anstieg von Leberenzymen, abnorme Blutelektrolyte, abnorme Labortests	

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

Mehrere Fälle von Überdosierung wurden nach dem Inverkehrbringen berichtet. Somnolenz war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung. Die meisten Nebenwirkungen waren leicht bis mittelschwer. Melatonin wurde in klinischen Prüfungen in Dosen von 5 mg täglich über 12 Monate angewendet, ohne die berichteten Nebenwirkungen in ihrem Wesen signifikant zu verändern.

In der Literatur wurde über die Gabe von täglichen Dosen bis zu 300 mg Melatonin berichtet, die keine klinisch signifikanten Nebenwirkungen hervorriefen.

Für den Fall einer Überdosierung ist Schläfrigkeit zu erwarten. Die Clearance des Wirkstoffs dürfte erwartungsgemäß innerhalb von 12 Stunden nach Aufnahme erfolgen. Es ist keine spezielle Behandlung erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Melatonin-Rezeptor-Agonisten, ATC-Code: N05CH01

Melatonin ist ein natürlicherweise vorkommendes Hormon, das von der Zirbeldrüse produziert wird und mit Serotonin strukturverwandt ist. Physiologisch steigt die Melatoninsekretion bald nach Einsetzen der Dunkelheit, gipfelt um 2 bis 4 Uhr nachts und fällt in der zweiten Nachthälfte dann wieder ab. Melatonin ist assoziiert mit der Steuerung des zirkadianen Rhythmus und der Synchronisation der inneren Uhr mit dem Tag-Nacht-Zyklus. Es ist ebenfalls assoziiert mit einer schlafanstoßenden Wirkung und einer Erhöhung der Schlafneigung.

Wirkmechanismus
Die Aktivität von Melatonin an den MT1-, MT2- und MT3-Rezeptoren soll Anteil an den schlaffördernden Eigenschaften haben, da diese Rezeptoren (vorwiegend MT1 und MT2) an der Steuerung der zirkadianen Rhythmen und des Schlafes beteiligt sind.

Beweggründe für die Anwendung
Aufgrund der Rolle von Melatonin für die Steuerung des Schlafes und der zirkadianen Rhythmen und dem altersbedingten Rückgang der endogenen Melatoninproduktion kann Melatonin wirksam die Schlafqualität verbessern, insbesondere bei Patienten über 55 Jahren mit primärer Insomnie.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
In klinischen Studien, in denen Patienten, die an primärer Insomnie litten, jeden Abend Melatonin 2 mg zur Einnahme über 3 Wochen erhielten, konnten Vorteile für die Verum-behandelten Patienten gegenüber den Placebo-behandelten Patienten im Hinblick auf die Zeit bis zum Einschlafen (gemessen nach objektiven und subjektiven Kriterien) sowie im Hinblick auf die subjektive Schlafqualität und Leistungsfähigkeit am Tag (erholsamer Schlaf) ohne Beeinträchtigung der Vigilanz während des Tages gezeigt werden.

In einer polysomnographischen (PSG) Studie mit einer Vorlaufphase von 2 Wochen (einfach verblindet mit Placebo-Behandlung), daran anschließender Behandlungsphase von 3 Wochen (doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallele Vergleichsgruppen) sowie 3-wöchiger Absetzphase konnte die Zeit bis zum Einschlafen gegenüber der Placebo-Behandlung um 9 Minuten verkürzt werden. Melatonin hatte keine Änderung der Schlafarchitektur zur Folge und hatte keinen Einfluss auf die Dauer des REM-Schlafes. Unter Melatonin 2 mg wurden keine Modifikationen der Leistungsfähigkeit während des Tages beobachtet.

In einer ambulant durchgeführten Studie mit zweiwöchiger Vorlaufphase mit Placebo, einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, 3-wöchigen Behandlungsphase mit parallel geführten Gruppen und einer zweiwöchigen Absetzphase mit Placebo betrug die Rate der Patienten, die eine klinisch signifikante Besserung sowohl der Schlafqualität als auch des Wachheitsgrades am Morgen zeigten, 47 % in der Melatonin-Gruppe im Vergleich zu 27 % in der Placebo-Gruppe. Außerdem verbesserten sich die Schlafqualität und der morgendliche Wachheitsgrad signifikant unter Melatonin im Vergleich zu Placebo. Die Schlafvariablen gingen allmählich wieder auf die Ausgangswerte zurück, ohne dass es zu einem Rebound-Phänomen, einer Zunahme von Nebenwirkungen oder einer Zunahme der Absetzsymptome kam.

In einer zweiten ambulant durchgeführten Studie mit zweiwöchiger Vorlaufphase mit Placebo und einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten 3-wöchigen Behandlungsphase mit paralleler Gruppenführung betrug die Rate der Patienten, die eine klinisch signifikante Besserung sowohl der Schlafqualität als auch des Wachheitsgrades am Morgen zeigten, 26 % in der Melatonin-Gruppe im Vergleich zu 15 % in der Placebo-Gruppe. Melatonin verkürzte die von den Patienten berichtete Zeit bis zum Einschlafen um 24,3 Minuten versus 12,9 Minuten mit Placebo. Zudem verbesserten sich die von den Patienten selbst berichtete Schlafqualität, Zahl der Schlafunterbrechungen und der morgendliche Wachheitsgrad unter Melatonin gegenüber Placebo signifikant. Die Lebensqualität verbesserte sich unter Melatonin 2 mg signifikant gegenüber Placebo.

In einer weiteren randomisierten klinischen Studie (n = 600) wurde die Wirkung von Melatonin und Placebo über bis zu 6 Monate verglichen. Nach 3 Wochen wurden die Patienten erneut randomisiert. Die Studie zeigte Verbesserungen der Zeit bis zum Einschlafen, Schlafqualität und des Wachheitsgrads am Morgen, ohne Absetzsymptome und Rebound-Insomnie. Die Studie zeigte, dass der nach 3 Wochen beobachtete Nutzen bis zu 3 Monate erhalten bleibt, sich nach 6 Monaten im primären Auswertungskollektiv jedoch nicht mehr zeigte. Nach 3 Monaten stieg die Zahl der ansprechenden Teilnehmer in der mit Melatonin behandelten Gruppe um weitere 10 %.

Kinder und Jugendliche
Eine Studie an Kindern und Jugendlichen (n = 125), denen mehrere 1-mg-Retard-Minitabletten in Dosen von 2, 5 oder 10 mg Melatonin (altersangepasste Darreichungsform) verabreicht wurden, mit zweiwöchiger Vorlaufphase mit Placebo und einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten 13-wöchigen Behandlungsphase mit paralleler Gruppenführung, zeigte eine Verbesserung der Gesamtschlafdauer nach einer 13-wöchigen doppelblinden Behandlung; Studienteilnehmer mit Wirkstoff-Behandlung schliefen länger (508 Minuten) als Teilnehmer, die Placebo erhielten (488 Minuten).

Die Zeit bis zum Einschlafen war nach einer 13-wöchigen doppelblinden Wirkstoff-Behandlung kürzer (61 Minuten) als bei Behandlung mit Placebo (77 Minuten), ohne dass dies zu früheren Aufwachzeiten führte.

Zudem gab es in der Wirkstoff-Gruppe weniger Studienabbrecher (9 Patienten; 15,0 %) als bei der Placebo-Gruppe (21 Patienten; 32,3 %). Unter der Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse wurden von 85 % der Patienten in der Wirkstoff-Gruppe berichtet sowie von 77 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. Erkrankungen des Nervensystems waren in der Wirkstoff-Gruppe mit 42 % der Patienten häufiger als in der Placebo-Gruppe (23 %), hauptsächlich aufgrund von Somnolenz und Kopfschmerzen, die in der Wirkstoff-Gruppe häufiger auftraten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Die Resorption von oral angewendetem Melatonin erfolgt bei Erwachsenen vollständig und kann bei älteren Menschen um bis zu 50 % herabgesetzt sein. Die Kinetik von Melatonin verläuft im Dosisbereich von 2–8 mg linear.

Die Bioverfügbarkeit liegt in der Größenordnung von 15 %. Es liegt ein signifikanter First-Pass-Effekt mit einem geschätzten First-Pass-Metabolismus von 85 % vor. Die T_{max} wird in nicht nüchternem Zustand nach 3 Stunden erreicht. Die Resorptionsrate und C_{max} nach oraler Anwendung von Melatonin 2 mg wird durch die Aufnahme von Nahrung beeinflusst. Durch eine Mahlzeit wurde die Resorption von Melatonin verzögert, was zeitlich spätere (T_{max} = 3,0 h versus T_{max} = 0,75 h) und niedrigere Spitzenkonzentrationen im Plasma (C_{max} = 1020 versus C_{max} = 1176 pg/ml) im nicht nüchternen Zustand zur Folge hatte.

Verteilung
Die Plasmaproteinbindung von Melatonin *in vitro* beträgt circa 60 %. Melatonin wird vorwiegend an Albumin, Alpha-1-saures Glycoprotein und High-Density-Lipoprotein gebunden.

Biotransformation
Experimentelle Daten lassen vermuten, dass die Isoenzyme CYP1A1, CYP1A2 und möglicherweise CYP2C19 des Cytochrom-P450-Systems am Melatoninmetabolismus beteiligt sind. Der Hauptmetabolit, 6-Sulphatoxy-Melatonin (6-S-MT), ist inaktiv. Der Ort der Biotransformation ist die Leber. Die Exkretion des Metaboliten ist innerhalb von 12 Stunden nach der oralen Einnahme abgeschlossen.

Elimination
Die terminale Halbwertszeit ($t_{½}$) beträgt 3,5–4 Stunden. Die Elimination erfolgt durch die Ausscheidung der Metaboliten über die Nieren, wobei 89 % als Sulphat- und Glucuronidkonjugate von 6-Hydroxymelatonin und 2 % als Melatonin (unveränderte Wirksubstanz) ausgeschieden werden.

Geschlecht
Bei Frauen wurde im Vergleich zu Männern ein 3- bis 4-facher Anstieg der C_{max} beobachtet. Auch zwischen Angehörigen des gleichen Geschlechts wurden Abweichungen bei der C_{max} um das bis zu Fünffache beobachtet. Jedoch wurden trotz der Unterschiede bei den Blutspiegeln keine Unterschiede in der Pharmakodynamik zwischen Männern und Frauen festgestellt.

Spezielle Populationen

Ältere Menschen
Es ist bekannt, dass der Melatoninmetabolismus mit zunehmendem Alter nachlässt. Für ältere Patienten wurde im Vergleich zu jüngeren Patienten über einen bestimmten Dosisbereich eine größere Fläche unter der Kurve (AUC) und höhere C_{max}-Spiegel berichtet, was die geringere Metabolisierung von Melatonin bei den Älteren widerspiegelt: C_{max}-Spiegel etwa 500 pg/ml bei Erwachsenen (18–45 Jahre) versus 1200 pg/ml bei älteren Menschen (55–69 Jahre); Fläche unter der Kurve (AUC) etwa 3.000 pg*h/ml bei Erwachsenen versus 5.000 pg*h/ml bei älteren Menschen.

Nierenfunktionseinschränkung
Unternehmenseigene Daten deuten darauf hin, dass es nach wiederholter Gabe nicht zu einer Akkumulation von Melatonin kommt. Diese Erkenntnis deckt sich mit der kurzen Halbwertszeit von Melatonin bei Erwachsenen.

Die um 23 Uhr (2 Stunden nach der Einnahme) gemessenen Werte im Blut der Patienten betrugen 411,4 ± 56,5 pg/ml nach täglicher Gabe über 1 Woche und 432,00 ± 83,2 pg/ml nach täglicher Gabe über 3 Wochen und sind damit ähnlich wie die von gesunden Probanden nach einer Einmaldosis von Melatonin 2 mg.

Leberfunktionseinschränkung
Die Leber ist der primäre Ort des Melatoninmetabolismus und daher führt eine Leberfunktionseinschränkung zu höheren endogenen Melatoninspiegeln.
Die Plasmamelatoninspiegel bei Patienten mit Leberzirrhose waren während des Tages signifikant erhöht. Die Patienten zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant herabgesetzte Gesamtexkretion von 6-Sulfatoxymelatonin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Die Karzinogenitätsstudie bei Ratten lässt keinen für den Menschen relevanten Effekt erkennen.

In Studien zur Reproduktionstoxizität bewirkte die orale Verabreichung von Melatonin bei tragenden weiblichen Mäusen, Ratten und Kaninchen keine schädlichen Auswirkungen bei deren Nachkommen hinsichtlich Lebensfähigkeit der Feten, Skelett- und Organfehlbildungen, Geschlechterverhältnis, Geburtsgewicht und weiterer körperlicher, funktionaler und sexueller Entwicklung. Eine geringfügige Wirkung auf das postnatale Wachstum und die Lebensfähigkeit wurde bei Ratten nur für die sehr hohen Dosen festgestellt, die beim Menschen ungefähr 2000 mg/Tag entsprechen würden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ B
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Lactose-Monohydrat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackungen
PVC/PE/PVDC/PE/PVC/Al
36 Monate

PVC/PVDC/Al
36 Monate

Tablettenbehältnis
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackungen
Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Tablettenbehältnis
Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (PVC/PVDC/Al oder PVC/PE/PVDC/PE/PVC/Al):
7 Retardtabletten
30 Retardtabletten

HDPE-Tablettenbehältnis mit PP-Deckel:
100 Retardtabletten

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: (02371) 937-0
Telefax: (02371) 937-106
E-Mail: info@medice.de
www.medice.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

7004261.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

14.10.2021

10. STAND DER INFORMATION

15.10.2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig