

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

PedPR Melatonin (Slenyto[®])

InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 11.01.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-A: Eigenschaften der beiden MT-Rezeptoren, die beim Menschen an der Regulierung des Schlaf-Wach-Rhythmus beteiligt sind	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Strukturformel von Melatonin	7
Abbildung 2-2: Synthese von Melatonin	8
Abbildung 2-3: Zirkadianes Profil der physiologischen Melatonin-Plasma-Konzentrationen; grau: Phase der Dunkelheit.....	9
Abbildung 2-4: Signalkaskade bei der Aktivierung von MT-Rezeptoren	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AA-NAT	Arylalkylamin- <i>N</i> -Acetyltransferase
AC	Adenylatzyklase
ASMT	Acetylserotonin- <i>O</i> -Methyltransferase
ASS (ASD)	Autismus-Spektrum-Störung (Autismus Spectrum Disorder)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
Ca ²⁺	Calciumionen
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CREB	cAMP response element-binding protein (ein Transkriptionsfaktor)
DAG	Diacylglycerol
G _i	Inhibitorisches G-Protein
HIOMT	Hydroxyindol- <i>O</i> -Methyltransferase
IP ₃	Inositol-1,4,5-trisphosphat
kDa	Kilo-Dalton
MT-Rezeptoren	Melatonin-Rezeptoren
MT ₁ -Rezeptor	Melatonin-Rezeptor 1
MT ₂ -Rezeptor	Melatonin-Rezeptor 2
MT ₃ -Rezeptor	Melatonin-Rezeptor 3
pg	Picogramm
PIP ₂	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
PKA	Proteinkinase A
PKC	Proteinkinase C
PLC	Phospholipase C
PUMA	Paediatric use marketing authorisation
PZN	Pharmazentralnummer
SCN	Suprachiasmatischer Nukleus (synonym: Nucleus suprachiasmaticus)
Supp.	Supplement

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Melatonin
Handelsname:	Slentyto®
ATC-Code:	N05CH01

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
14446001	EU/1/18/1318/005 ^a	1 mg	30 Retardtabletten ^b
14446024	EU/1/18/1318/003 ^a	5 mg	30 Retardtabletten

a: Zulassungsinhaber für das Produkt ist RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Ltd. InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH vertreibt das Produkt in Deutschland und fungiert als Kontaktperson für den G-BA im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens.

b: Weiterhin wird eine Packungsgröße mit 60 Retardtabletten Slenyto[®] 1 mg zu einem späteren Zeitpunkt eingeführt (PZN 14446018, Zulassungsnummer EU/1/18/1318/001).

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Einleitung

Slenyto[®] ist indiziert für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren.

Slenyto[®] enthält den Wirkstoff Melatonin in einer kindgerechten, festen, retardierten, oralen Darreichungsform (Mini-Retardtabletten) und ist in zwei Wirkstärken (1 mg und 5 mg) erhältlich (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018).

Melatonin (*N*-Acetyl-5-methoxytryptamin) ist ein Hormon, das im menschlichen Körper hauptsächlich in der Epiphyse (Zirbeldrüse) gebildet wird (Hunkeler 2013; Tordjman 2017), Strukturformel s. Abbildung 2-1. Melatonin spielt als körpereigener Botenstoff eine Schlüsselrolle bei der Steuerung des Tag-Nacht-Rhythmus im menschlichen Körper und wird aufgrund seiner Eigenschaft als Regulator der inneren Uhr auch als Chronobiotikum bezeichnet (Hunkeler 2013).

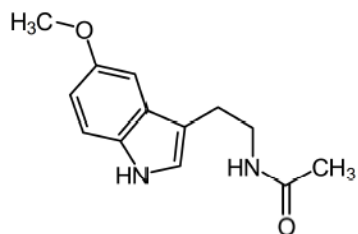
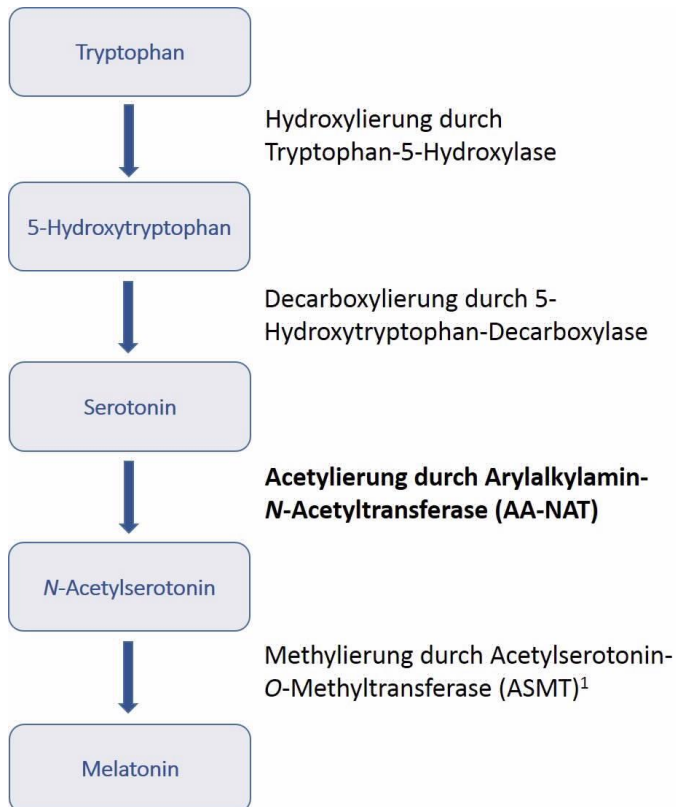


Abbildung 2-1: Strukturformel von Melatonin

Quelle: Tordjman 2017

Endogene Melatonin-Synthese und Steuerung der Melatonin-Sekretion

Die Synthese von Melatonin in der Epiphyse findet in den Pinealozyten statt und erfolgt auf enzymatischem Wege in mehreren Schritten aus der Aminosäure Tryptophan (Tordjman 2017), s. Abbildung 2-2. Der Schlüsselschritt der Melatonin-Synthese ist die N-Acetylierung durch die Arylalkylamin-N-Acetyltransferase (AA-NAT) (Karasek 2006). Synthetisiertes Melatonin wird nicht in den Pinealozyten gespeichert, sondern direkt ins Blut sezerniert (Karasek 2006).



¹Synonym: Hydroxyindol-O-Methyltransferase (HIOMT)

Abbildung 2-2: Synthese von Melatonin

Quellen: Grafik erstellt in Anlehnung an Karasek 2006 und Tordjman 2017

Neben der Epiphyse wurden weitere endogene Synthesorte für Melatonin bei Säugetieren (einschl. Mensch) beschrieben (u. a. Netzhaut, Knochenmarkzellen, Thrombozyten, Haut sowie insbesondere der Gastrointestinaltrakt) (Karasek 2006). Für die Steuerung der zirkadianen Rhythmik scheint jedoch in erster Linie das in der Epiphyse synthetisierte Melatonin verantwortlich zu sein (Tordjman 2017).

Die Melatonin-Sekretion aus der Epiphyse wird durch den Nucleus suprachiasmaticus (suprachiasmatischer Nucleus, SCN), der im Hypothalamus lokalisiert ist, reguliert. Der SCN fungiert dabei als zentraler Schrittmacher für die zirkadiane Rhythmik, indem er die physiologischen Funktionen und das Verhalten mit der 24-Stunden-Periodizität des Tages synchronisiert. Dies umfasst u. a. den Schlaf-Wach-Rhythmus, die Körpertemperatur, das

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Ernährungsverhalten, den Stoffwechsel und die Hormonsekretion (Zisapel 2018). Die Synthese und damit auch die Sekretion von Melatonin werden streng durch die herrschenden Lichtbedingungen kontrolliert. Dunkelheit fördert die Synthese von Melatonin, Licht inhibiert sie (Hunkeler 2013; Karasek 2006; Tordjman 2017; Zisapel 2018). Das Lichtsignal wird dabei von spezialisierten Zellen der Retina erfasst und polyneuronal u. a. über den SCN an die Epiphyse weitergegeben (Karasek 2006). Postganglionäre sympathische (noradrenerge) Nervenfasern, welche die Epiphyse innervieren, spielen die Schlüsselrolle bei der Regulierung der Melatonin-Synthese. Freigesetztes Noradrenalin bindet an pinealozytäre β -adrenerge Rezeptoren (sowie untergeordnet auch α -adrenerge Rezeptoren), was wiederum eine Aktivierung der Adenylatzyklase (AC) zur Folge hat und zu einer Erhöhung der intrazellulären zyklischen Adenosinmonophosphat (cAMP)-Konzentration führt. cAMP wiederum stimuliert die Aktivität der AA-NAT und damit die Synthese von Melatonin (Karasek 2006). Die Stimulation von α -adrenergen Rezeptoren potenziert den Effekt der β -Stimulation über Ca^{2+} -Ionen, Phosphatidylinositol, Diacylglycerol und Proteinkinase C (PKC) (Karasek 2006).

Die Melatonin-Plasma-Konzentrationen steigen physiologischerweise kurz nach Einsetzen der Dunkelheit an, erreichen zwischen zwei und vier Uhr nachts mit 80 bis 120 pg/ml ihren Höhepunkt und fallen in der zweiten Nachthälfte wieder ab. Am Tag werden vergleichsweise niedrige Melatonin-Plasmakonzentrationen gemessen (10-20 pg/ml), s. Abbildung 2-3 (Brzezinski 1997; Karasek 2006). Etwa 80 % der täglichen Melatonin-Synthese findet nachts statt.

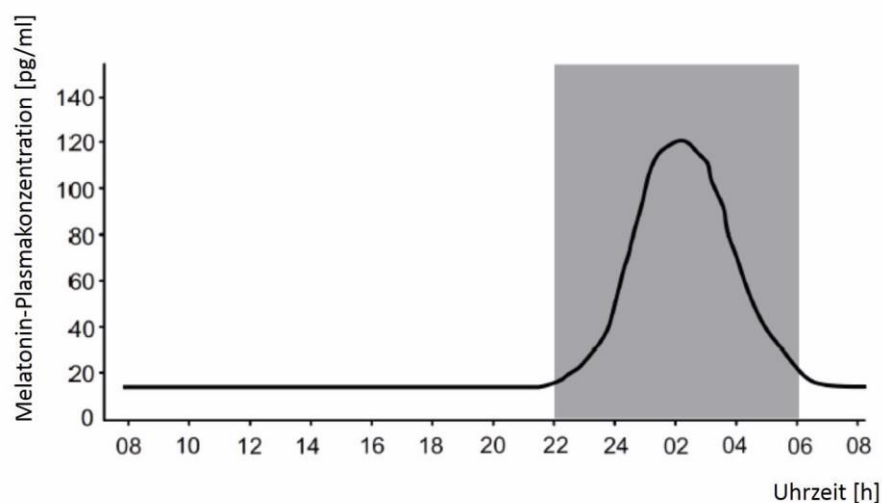


Abbildung 2-3: Zirkadianes Profil der physiologischen Melatonin-Plasma-Konzentrationen; grau: Phase der Dunkelheit

Quelle: modifiziert nach Tordjman 2017

Slenyto[®] wird in Form einer kindgerechten Mini-Retardtablette angeboten. Die spezielle Galenik von Slenyto[®] führt zu einer verzögerten Wirkstofffreisetzung aus der Darreichungsform. Hierdurch ist es möglich, dass das zirkadiane Profil der physiologischen Melatonin-Plasma-Konzentrationen (s. Abbildung 2-3) nachgeahmt wird, sofern das Arzneimittel etwa 30 bis 60 Minuten vor dem Zubettgehen eingenommen wird.

Melatonin-Rezeptoren und Wirkmechanismus

Melatonin vermittelt seine physiologischen Effekte durch Bindung an spezifische, zellmembranständige Rezeptoren (Melatonin-Rezeptoren, MT-Rezeptoren). Nach derzeitigem Kenntnisstand sind für die Regulierung des Schlaf-Wach-Rhythmus insbesondere zwei MT-Rezeptoren relevant: MT₁ und MT₂. Beide Rezeptoren gehören zur Superfamilie der G-Proteingekoppelten Rezeptoren (Dubocovich 2010; Karasek 2006) und haben eine hohe Homologie der Aminosäuresequenz (55 % bezogen auf den gesamten Rezeptor bzw. 70 % bezogen auf die transmembranären Rezeptordomänen) (Liu 2016). Details zu den beiden an der Regulierung des Schlaf-Wach-Rhythmus beteiligten MT-Rezeptoren sind in Tabelle 2-A aufgeführt.

Tabelle 2-A: Eigenschaften der beiden MT-Rezeptoren, die beim Menschen an der Regulierung des Schlaf-Wach-Rhythmus beteiligt sind

MT-Rezeptor-Subtyp	Frühere Bezeichnungen	Chromosomale Lokalisation	Größe [Anzahl Aminosäuren; kDa]	Rezeptorkopplung an
MT ₁	Mel 1a ML _{1A}	4q35.1	350; 39,4	<ul style="list-style-type: none"> – Pertussis-Toxin-sensitive G_i-Proteine (als Rezeptor-Monomer) – Pertussis-Toxin-insensitive G_{q/11}-Proteine (als Rezeptor-Dimer)
MT ₂	Mel 1b ML _{1B}	11q21-q22	363; 40,2	<ul style="list-style-type: none"> – Pertussis-Toxin-sensitive G_i-Proteine (als Rezeptor-Monomer) – Pertussis-Toxin-insensitive G_{q/11}-Proteine (als Rezeptor-Dimer)
Quellen: Dubocovich 2010; Karasek 2006; Liu 2016				

Beide MT-Rezeptoren können sowohl als Rezeptor-Monomer als auch als Rezeptor-Dimere (Monodimere oder Heterodimere mit dem jeweils anderen Rezeptortyp) aktiviert werden. Dabei werden unterschiedliche zelluläre Signalwege aktiviert (Dubocovich 2010; Liu 2016). Bei der Aktivierung als Rezeptor-Monomer erfolgt die Signalkaskade über eine Aktivierung der α -Untereinheit von inhibitorischen G-Proteinen (G_i-Proteinen), was zu einer Hemmung der AC führt, was wiederum die intrazelluläre Konzentration von cAMP senkt, da weniger Adenosintriphosphat (ATP) durch die AC in cAMP umgewandelt wird, s. Abbildung 2-4, Teil a. Die Verringerung der intrazellulären Konzentration des Second Messengers cAMP führt wiederum zu einer Senkung der Aktivität der cAMP-abhängigen Proteinkinase A (PKA). Durch die verminderte Aktivität der PKA kommt es zu einer Senkung der Phosphorylierungsrate von verschiedenen intrazellulären Proteinen und damit zu einer Modifikation der Aktivität dieser Proteine. Insbesondere wird die Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors CREB (cAMP response element-binding protein) gehemmt, was zu einer Verringerung der Transkription von CREB-gesteuerten Genen führt (Dubocovich 2010). Diese, über Aktivierung von MT₁-

Rezeptoren im SCN vermittelte Hemmung des CREB, stellt einen frühen Schritt der Signalkaskade dar, die zu Phasenverschiebungen der inneren Uhr führt (Dubocovich 2010).

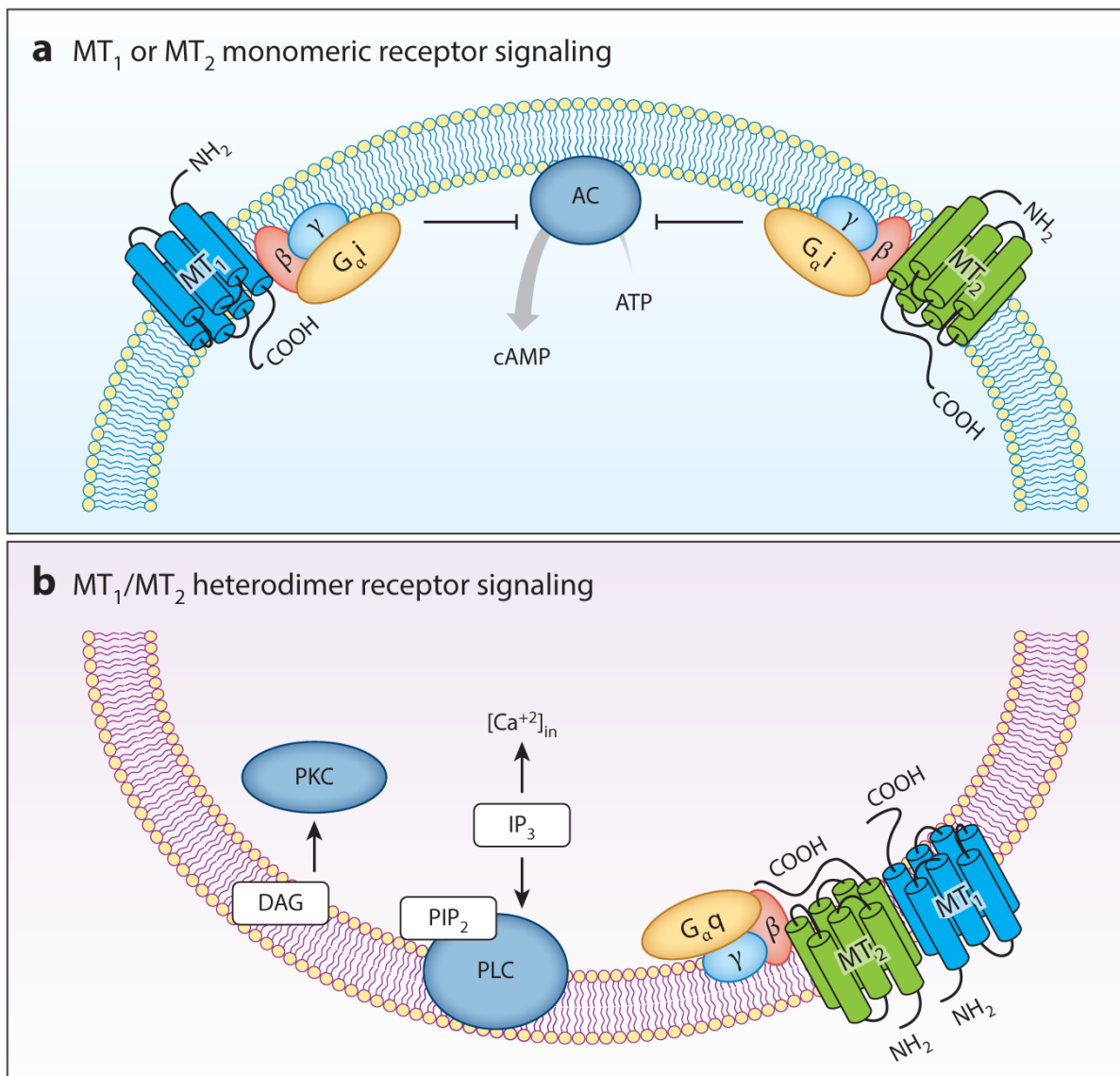


Abbildung 2-4: Signalkaskade bei der Aktivierung von MT-Rezeptoren

a) Signalkaskade bei Aktivierung von MT₁- bzw. MT₂-Rezeptoren als Rezeptormonomer

b) Signalkaskade bei Aktivierung von MT₁ / MT₂-Rezeptor-Heterodimeren

Quelle: Abbildung entnommen aus Liu 2016

Humane MT-Rezeptoren können Homodimere (MT₁ / MT₁) und Heterdimere (MT₁ / MT₂) sowie auch Oligomere bilden, wodurch die pharmakologischen Eigenschaften der Rezeptoren modifiziert werden (Liu 2016). Die Signalkaskade, die bei Vorliegen eines MT₁ / MT₂-Heterodimers angestoßen wird, ist in Abbildung 2-4, Teil b dargestellt. In diesem Fall wird die Signaltransduktion über G_q / 11-gekoppelte Proteine vermittelt. Durch Bindung von Melatonin an das Rezeptor-Heterodimer wird die α-Untereinheit des G_q / 11-Proteins aktiviert, was

wiederum die Aktivierung einer Heterodimer-spezifischen Phospholipase C (PLC) zur Folge hat. Hierdurch kommt es zu einer enzymatischen Hydrolyse von Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP₂) zu Diacylglycerol (DAG) und Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP₃). IP₃ fungiert als Second Messenger und setzt Ca²⁺-Ionen aus intrazellulären Speichern frei. Gleichzeitig aktiviert das in der Zellmembran verbleibende DAG verschiedene Isoenzyme der PKC. Die PKC ihrerseits phosphoryliert verschiedene weitere intrazelluläre Proteine und modifiziert sie dadurch in ihrer Aktivität (Dubocovich 2010; Liu 2016).

Letztendlich wird durch die beschriebenen Signalkaskaden die neuronale Erregungsweiterleitung im SCN und in Bereichen des limbischen Systems gehemmt und somit die schlaffördernde Wirkung von Melatonin vermittelt. Sowohl MT₁- als auch MT₂-Rezeptoren im SCN spielen eine zentrale Rolle bei der Vermittlung von Phasenverschiebungen und der Koordination des zirkadianen Rhythmus (Liu 2016).

Neben den MT₁- und MT₂-Rezeptoren ist ein weiterer Melatonin-Rezeptor beim Menschen bekannt, der MT₃-Rezeptor. Hierbei handelt es sich jedoch nicht – wie zunächst angenommen – um einen membranständigen Rezeptor, sondern um ein zytosolisches Enzym, die Quinon-Reduktase 2 (Claustrat 2015). Der MT₃-Rezeptor ist nach derzeitigem Kenntnisstand an der Regulierung des Augeninnendrucks beteiligt und scheint keine Rolle bei der Regulierung des Schlaf-Wach-Rhythmus zu spielen (Karasek 2006). Dieser Rezeptor ist deshalb für den Wirkmechanismus von Slenyto[®] im Anwendungsgebiet nicht relevant.

Wirkungen von Melatonin im menschlichen Körper

Die Wirkungen von Melatonin im menschlichen Körper sind vielfältig. Dies ist durch die unterschiedliche Verteilung der verschiedenen Melatonin-Rezeptor-Typen (MT₁, MT₂, MT₃) in den einzelnen Körper-Geweben sowie durch die verschiedenen Möglichkeiten der Rezeptoraktivierung (als Monomer, Homodimer, Heterodimer oder auch als Oligomer) und die daraus resultierenden unterschiedlichen Signalkaskaden bedingt. Die Hauptwirkung von Melatonin ist die schlaffördernde Wirkung. Dabei wird sowohl das Einschlafen induziert als auch die Schlafdauer verlängert (Arendt 2005; Cajochen 1996; Zhdanova 2005). Darüber hinaus steuert Melatonin den zirkadianen Rhythmus (Cajochen 2003). Aufgrund seiner schlaffördernden Eigenschaften wird Melatonin bereits seit vielen Jahren zur Behandlung von Schlafstörungen eingesetzt. In Deutschland war es bislang nur zur kurzzeitigen Behandlung von primären Insomnien, die durch schlechte Schlafqualität gekennzeichnet sind, bei Erwachsenen ab 55 Jahren zugelassen (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2015). Mit Slenyto[®] steht Melatonin nun erstmals in einer kindgerechten Darreichungsform zur Verfügung. Das PUMA-Arzneimittel (paediatric use marketing authorisation-Arzneimittel) ist zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störungen und / oder Smith-Magenis-Syndrom zugelassen (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018). Die Kinder und Jugendlichen mit den im Anwendungsgebiet genannten psychiatrischen und neurogenetischen Erkrankungen leiden zu einem hohen Prozentsatz an Schlafstörungen. Während die Prävalenz von Schlafstörungen in der pädiatrischen Allgemeinbevölkerung bei 1 bis 6 % liegt, ist sie bei Kindern mit neurologischen Entwicklungsstörungen und psychiatrischen Begleiterkrankungen deutlich

höher (50 bis 75 %) (Mindell 2006). Die Schlafstörungen bei den Patienten im Anwendungsgebiet sind gekennzeichnet durch Probleme beim Einschlafen (verlängerte Schlaflatenz) sowie häufigeres Erwachen während der Nacht und einer daraus resultierenden verkürzten Gesamtschlafdauer im Vergleich zu gesunden Kindern. Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass bei Kindern mit Autismus-Spektrum-Störungen und bestimmten neurogenetischen Erkrankungen wie dem Smith-Magenis-Syndrom die Melatonin-Plasma-Konzentrationen erniedrigt sind und / oder eine gestörte Rhythmik der Melatonin-Sekretion vorliegt, was als ursächlich für die beobachteten Schlafstörungen angesehen wird (Leersnyder 2003; Leersnyder 2011; Tordjman 2005; Tordjman 2013). Insofern stellt Melatonin eine Art kausale Therapie für die Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit den genannten Erkrankungen dar. Melatonin in der speziellen Retard-Formulierung in der Form von Slenyto[®], die den natürlichen Verlauf des Melatonin-Spiegels während der Nacht simuliert, hat positive Effekte auf die Einschlafdauer, das Durchschlafen und die Gesamtschlafdauer der Patienten.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Slenyto[®] ist indiziert für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren. In dieser Indikation sind in Deutschland bislang keine weiteren Wirkstoffe zugelassen (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018). Das wirkstoffgleiche Produkt Circadin[®] ist lediglich für die kurzzeitige Behandlung von primären Insomnien bei Erwachsenen zugelassen, siehe oben.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Slenyto [®] ist indiziert für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren.	nein	20.09.2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Beschreibung des zugelassenen Anwendungsgebiets, auf das sich das Dossier bezieht, ist der deutschen Fachinformation von Slenyto[®] mit Stand November 2018 entnommen (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen

Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Informationsbeschaffung von Abschnitt 2.1.2 erfolgte eine orientierende Literaturrecherche unter Verwendung von relevanten Schlagwörtern in der Datenbank MEDLINE.

Die Informationsbeschaffung zu Abschnitt 2.2 wurden der aktuellen deutschen Fachinformation von Slenyto[®] mit Stand November 2018 entnommen (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Arendt J. und Skene D. J. 2005. *Melatonin as a chronobiotic*. Sleep Medicine Reviews 9 (1), S. 25–39.
2. Brzezinski A. 1997. *Melatonin in humans*. The New England journal of medicine 336 (3), S. 186–195.
3. Cajochen C., Kräuchi K., Arx M.-A. von et al. 1996. *Daytime melatonin administration enhances sleepiness and theta/alpha activity in the waking EEG*. Neuroscience letters 207 (3), S. 209–213.
4. Cajochen C., Kräuchi K. und Wirz-Justice A. 2003. *Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep*. Journal of neuroendocrinology 15 (4), S. 432–437.
5. Claustrat B. und Leston J. 2015. *Melatonin: Physiological effects in humans*. Neuro-Chirurgie 61 (2-3), S. 77–84.
6. Dubocovich M. L., Delagrange P., Krause D. N. et al. 2010. *International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, Classification, and Pharmacology of G Protein-Coupled Melatonin Receptors*. Pharmacological Reviews 62 (3), S. 343–380.
7. Hunkeler P. 2013. *Melatonin bei kindlichen Schlafstörungen*. Paediatrica 24 (4), S. 17–19.

8. Karasek M. und Winczyk K. 2006. *Melatonin in humans*. Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society 57 (5), S. 19–39.
9. Leersnyder H. de, Bresson J. L., Blois M.-C. de et al. 2003. *β 1-adrenergic antagonists and melatonin reset the clock and restore sleep in a circadian disorder, Smith-Magenis syndrome*. Journal of medical genetics 40 (1), S. 74–78.
10. Leersnyder H. de, Zisapel N. und Laudon M. 2011. *Prolonged-release melatonin for children with neurodevelopmental disorders*. Pediatric Neurology 45 (1), S. 23–26.
11. Liu J., Clough S. J., Hutchinson A. J. et al. 2016. *MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective*. Annual review of pharmacology and toxicology 56, S. 361–383.
12. Mindell J. A., Emslie G., Blumer J. et al. 2006. *Pharmacologic Management of Insomnia in Children and Adolescents: Consensus Statement*. Pediatrics 117 (6), S. 1223–1232.
13. RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2015. *Fachinformation: Circadin 2 mg Retardtabletten: Juli 2015*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020194>, abgerufen am: 29.08.2018.
14. RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018. *Fachinformation Slenyto® - 1 mg/5 mg Retardtabletten*. Data on file.
15. Tordjman S., Anderson G. M., Pichard N. et al. 2005. *Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder*. Biological psychiatry 57 (2), S. 134–138.
16. Tordjman S., Chokron S., Delorme R. et al. 2017. *Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits*. Current Neuropharmacology 15 (3), S. 434–443.
17. Tordjman S., Najjar I., Bellissant E. et al. 2013. *Advances in the research of melatonin in autism spectrum disorders: literature review and new perspectives*. International journal of molecular sciences 14 (10), S. 20508–20542.
18. Zhdanova I. V. 2005. *Melatonin as a hypnotic: pro*. Sleep Medicine Reviews 9 (1), S. 51–65.
19. Zisapel N. 2018. *New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation*. British journal of pharmacology 175 (16), S. 3190–3199.