ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Slenyto 1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Slenyto 5 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Slenyto 1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1 mg melatoniny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera laktozę jednowodną w dawce odpowiadającej 8,32 mg laktozy.

Slenyto 5 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 5 mg melatoniny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera laktozę jednowodną w dawce odpowiadającej 8,86 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Slenyto 1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Różowe, powlekane, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 3 mm bez nadruku.

Slenyto 5 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Żółte, powlekane, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 3 mm bez nadruku.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Slenyto jest wskazany:
- w leczeniu bezsenności u dzieci i młodzieży w wieku 2-18 lat z zaburzeniami ze spektrum autyzmu (ang. Autism Spectrum Disorder, ASD) i (lub) zaburzeniami neurogenetycznymi z nieprawidłowym wydzielaniem melatoniny w ciągu doby i (lub) wybudzeniami w nocy, gdy środki zapewniające higienę snu okazały się nieskuteczne.
- w leczeniu bezsenności u dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD), u których zastosowanie środków higieny snu okazało się niewystarczające.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Bezsenność u dzieci i młodzieży w wieku 2-18 lat z zaburzeniami ze spektrum autyzmu (ASD) i/lub zaburzeniami neurogenetycznymi z nieprawidłowym dobowym wydzielaniem melatoniny i/lub nocnymi wybudzeniami.

Zalecana dawka początkowa produktu Slenyto wynosi 2 mg. Jeżeli odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, należy zwiększyć dawkę do 5 mg. Dawka maksymalna wynosi 10 mg.

Lek należy przyjmować raz na dobę w trakcie lub po posiłku na 0,5-1 h przed snem.

Dostępne są dane dotyczące podawania leku przez okres do 2 lat. Należy kontrolować stan pacjenta w regularnych odstępach czasu (nie rzadziej niż co 6 miesięcy) w celu ustalenia, czy produkt leczniczy Slenyto nadal jest najbardziej odpowiednim lekiem. Po przynajmniej 3-miesięcznym leczeniu lekarz powinien ocenić efekty leczenia i jeżeli nie stwierdzono istotnych klinicznie efektów, rozważyć odstawienie leku. Jeżeli po stopniowym zwiększeniu dawki leku stwierdza się mniej widoczne efekty leczenia, przed podjęciem decyzji o całkowitym odstawieniu leku lekarz przepisujący powinien najpierw rozważyć zmniejszenie dawki.

Jeżeli zapomniano o zażyciu tabletki, można ją podać przed pójściem pacjenta spać tego samego dnia, ale później nie należy podawać tabletki, aż do ustalonego czasu podania kolejnej dawki leku.

Bezsenność u dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat z ADHD

Zalecana dawka początkowa wynosi 1-2 mg. Dawkę można dostosowywać indywidualnie do 5 mg na dobę, niezależnie od wieku dziecka. W razie potrzeby klinicznej, maksymalną dawkę dobową można zwiększyć do 10 mg. Należy przyjmować najmniejsza dawkę skuteczną przez najkrótszy czas. Produkt Slenyto należy przyjmować raz na dobę, 0,5-1 godziny przed snem, z posiłkiem lub po posiłku.

Po około 3 miesiącach leczenia lekarz powinien ocenić jego efekt i rozważyć przerwanie terapii, gdy brak klinicznie istotnych efektów. Należy regularnie (co najmniej raz na 6 miesięcy) monitorować stan pacjenta, w celu sprawdzenia, czy produkt Slenyto jest nadal najbardziej odpowiednim leczeniem. W trakcie leczenia, zwłaszcza gdy efekt leczenia jest wątpliwy, należy regularnie, co najmniej raz w roku, podejmować próby odstawienia leku.

Jeżeli pacjent zapomni o zażyciu tabletki, można ją przyjąć danego dnia przed pójściem spać. Nie należy podawać tabletki później, aż do ustalonego czasu podania kolejnej dawki leku.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
Nie oceniano wpływu zaburzeń czynności nerek dowolnego stopnia na farmakokinetykę melatoniny. Podczas podawania melatoniny w tej grupie pacjentów należy zachować ostrożność.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie ma doświadczeń dotyczących stosowania melatoniny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu nie zaleca się stosowania melatoniny u takich pacjentów (patrz punkt 5.2).

Dzieci
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Slenyto u dzieci w wieku poniżej 6 lat z ADHD.

Nie ma istotnych danych o stosowaniu melatoniny u dzieci w wieku 0-2 lat w leczeniu bezsenności.

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy połykać w całości. Tabletki nie należy przełamywać, rozkruszać ani przeżuwać, ponieważ straci zdolność do przedłużonego uwalniania.

Aby ułatwić przełknięcie i przestrzeganie zasad przyjmowania leku, tabletki można zmieszać z pokarmem, takim jak jogurt, sok pomarańczowy lub lody. Po zmieszaniu tabletek z jedzeniem lub piciem, należy je niezwłocznie przyjąć; nie odstawiać mieszaniny na później.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Senność

Melatonina może powodować senność i inne działania niepożądane, takie jak zmęczenie w ciągu dnia. Należy wziąć to pod uwagę, szczególnie u dzieci i młodzieży z ADHD, ponieważ może dojść do nasilenia objawów występujących w ciągu dnia, takich jak nieuwaga, nadpobudliwość lub zaburzenia zachowania. Opiekunowie i pracownicy służby zdrowia powinni monitorować pacjentów pod kątem objawów zmęczenia w ciągu dnia i dostosować schemat dawkowania lub przerwać leczenie, jeśli takie działania utrudniają codzienne funkcjonowanie. Z tego względu produkt leczniczy należy stosować ostrożnie, jeżeli istnieje prawdopodobieństwo, że skutkiem senności będzie zagrożenie bezpieczeństwa (patrz punkt 4.7).

Choroby autoimmunologiczne

Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania melatoniny u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi. Z tego względu nie zaleca się stosowania melatoniny u takich pacjentów.

Interakcje z innymi lekami oraz z alkoholem

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Slenyto z fluwoksaminą, alkoholem, benzodiazepinami ani innymi lekami nasennymi, tiorydazyną i imipraminą (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Produkt leczniczy Slenyto zawiera laktozę, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzano jedynie wśród dorosłych pacjentów. Ze względu na brak badań u dzieci przyjmuje się dla nich takie same interakcje melatoniny z innymi lekami jak u osób dorosłych.

Melatonina jest metabolizowana głównie przez enzymy CYP1A. W związku z tym możliwe jest wystąpienie interakcji melatoniny z innymi substancjami czynnymi wynikających z ich wpływu na enzymy CYP1A.

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania następujących produktów leczniczych oraz alkoholu (patrz punkt 4.4):

Fluwoksamina
Fluwoksamina zwiększa stężenie melatoniny (17-krotne zwiększenie AUC i 12-krotne zwiększenie C_{max}w surowicy) w wyniku hamowania jej metabolizmu przez izoenzymy CYP1A2 i CYP2C19 wątrobowego cytochromu P450 (CYP). Należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków.

Alkohol
Nie należy jednocześnie stosować alkoholu i melatoniny, ponieważ alkohol zmniejsza wpływ melatoniny na sen.

Benzodiazepiny i inne leki nasenne
Melatonina może nasilać działanie uspokajające benzodiazepin i innych leków nasennych, takich jak zaleplon, zolpidem i zopiklon. W jednym z badań klinicznych uzyskano wyraźne dowody na istnienie przemijającej interakcji famakodynamicznej między melatoniną i zolpidemem po godzinie od ich jednoczesnego podania. Jednoczesne podanie spowodowało zwiększone zaburzenia uwagi, pamięci i zborności w porównaniu ze stosowaniem samego zolpidemu. Należy unikać łączenia melatoniny z benzodiazepinami i innymi lekami nasennymi.

Tiorydazyna i imipramina
W przeprowadzonych badaniach melatoninę stosowano jednocześnie z tiorydazyną i imipraminą – substancjami czynnymi wpływającymi na ośrodkowy układ nerwowy. W żadnym z przypadków nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych. Jednoczesne podawanie melatoniny nasiliło jednak uczucie uspokojenia i trudności w wykonywaniu zadań, w porównaniu ze stosowaniem samej imipraminy oraz nasiliło uczucie „mętliku w głowie" w porównaniu ze stosowaniem samej tiorydazyny. Należy unikać jednoczesnego stosowania melatoniny z tiorydazyną i imipraminą.

Jednoczesne stosowanie do uważnego rozważenia

Jednoczesne stosowanie poniższych produktów leczniczych należy rozważyć z zachowaniem ostrożności.

5- lub 8-metoksypsoralen
Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących 5- lub 8-metoksypsoralen (5- lub 8-MOP), który zwiększa stężenie melatoniny poprzez hamowanie jej metabolizmu.

Cymetydyna
Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących cymetydynę, która jest silnym inhibitorem niektórych enzymów cytochromu P450 (CYP450), głównie CYP1A2, w związku z czym zwiększa stężenie melatoniny w osoczu poprzez hamowanie jej metabolizmu.

Estrogeny
Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących estrogeny (np. pod postacią środków antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii zastępczej), które zwiększają stężenie melatoniny poprzez hamowanie jej metabolizmu przez CYP1A1 i CYP1A2.

Inhibitory cytochromu CYP1A2
Inhibitory CYP1A2, takie jak chinolony (cyprofloksacyna i norfloksacyna), mogą zwiększać ekspozycję organizmu pacjenta na melatoninę.

Induktory CYP1A2
Induktory CYP1A2, takie jak karbamazepina i ryfampicyna, mogą zmniejszać stężenie melatoniny w osoczu. W związku z tym w sytuacji jednoczesnego podawania induktorów CYP1A2 i melatoniny może być konieczna modyfikacja dawki.

Palenie tytoniu

Wiadomo, że palenie tytoniu indukuje metabolizm CYP1A2. W związku z tym jeżeli podczas leczenia melatoniną pacjent zacznie lub przestanie palić wyroby tytoniowe, może być konieczna modyfikacja dawki.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Inhibitory syntezy prostaglandyn (NLPZ), takie jak kwas acetylosalicylowy i ibuprofen, po podaniu w godzinach wieczornych mogą hamować stężenie endogennej melatoniny we wczesnym okresie nocy do 75%. Należy w miarę możliwości unikać podawania NLPZ w godzinach wieczornych.

Beta-adrenolityki

Beta-adrenolityki mogą hamować uwalnianie endogennej melatoniny w nocy, w związku z czym należy je podawać rano.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania melatoniny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ze względów bezpieczeństwa, zaleca się unikanie stosowania melatoniny w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Endogenną melatoninę wykrywano w mleku karmiących matek, co oznacza, że egzogenna melatonina prawdopodobnie jest wydzielana z mlekiem matki u ludzi. Dane z badań na zwierzętach wskazują na przechodzenie melatoniny z organizmu matki do płodu przez łożysko lub w mleku. Działanie melatoniny u noworodków/niemowląt nie jest znane.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie/ powstrzymać się od podawania melatoniny, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

W badaniach na dorosłych i młodych zwierzętach nie stwierdzono wpływu melatoniny na płodność samców ani samic (p. punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Melatonina wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Melatonina może powodować senność. Z tego względu produkt należy stosować ostrożnie, jeżeli istnieje prawdopodobieństwo, że skutkiem senności będzie zagrożenie bezpieczeństwa.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane zgłaszane najczęściej podczas badań klinicznych produktu leczniczego Slenyto to senność, znużenie, wahania nastroju, bóle głowy, drażliwość, agresywność i uczucie kaca, które występowały u 1:100-1:10 dzieci.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z poniższą konwencją: bardzo częste (≥1/10), częste (≥1/100 do <1/10), niezbyt częste (≥1/1000 do <1/100), rzadkie (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadkie (<1/10 000), częstość nieznana (niemożliwa do oszacowania na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	**Często**
Zaburzenia psychiczne	Wahania nastroju, agresywność, drażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Senność, ból głowy, nagłe zaśnięcie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie zatok przynosowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Znużenie, uczucie kaca

U osób stosujących melatoninę poza zatwierdzonymi wskazaniami i w postaci dla dorosłych (tabletki o przedłużonym uwalnianiu 2 mg) stwierdzono następujące działania niepożądane (częstość nieznana): padaczka, zaburzenie wzroku, duszność, krwawienie z nosa, zaparcie, zmniejszenie apetytu, obrzęk twarzy, zmiany skórne, nietypowe samopoczucie, nietypowe zachowanie i neutropenia.

Ponadto u dzieci z ASD oraz genetyczną chorobą układu nerwowego, leczonych we Francji w ramach programu Tymczasowego Zalecenia Zastosowania (RTU) (N=926) dawkami 2–6 mg produktu leczniczego w postaci dla dorosłych, zgłoszono następujące dodatkowe działania niepożądane (częstość występowania: niezbyt często): depresja, koszmary senne, pobudzenie oraz ból brzucha.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania należy oczekiwać, że wystąpi senność. Eliminacja substancji czynnej powinna nastąpić w ciągu 12 godzin po podaniu. Nie jest wymagane szczególne leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne, agoniści receptora melatoninowego, kod ATC: N05CH01.

Mechanizm działania

Uważa się, że właściwości nasenne melatoniny są wynikiem jej oddziaływania z receptorami melatoninowymi (MT1, MT2, MT3), które (głównie MT1 i MT2) biorą udział w regulacji rytmów okołodobowych i snu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży

Zaburzenia ASD i zespół Smith-Magenis
Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania oceniano w randomizowanym badaniu z kontrolą placebo w grupie dzieci z rozpoznaniem ASD i zaburzeń rozwoju układu nerwowego spowodowanych przez zespół Smith-Magenis, u których standardowa terapia behawioralna zaburzeń snu nie przyniosła poprawy. Produkt leczniczy podawano przez okres do dwóch lat.

Badanie obejmuje 5 okresów: 1) okres poprzedzający badanie (4 tygodnie), 2) okres początkowego stosowania placebo, pojedynczo ślepa próba (2 tygodnie), 3) okres leczenia w metodologii badania randomizowanego z kontrolą placebo (13 tygodni), 4) okres leczenia w metodologii otwartej próby (91 tygodni), 5) okres odstawienia leku, pojedynczo ślepa próba (placebo, 2 tygodnie).

Randomizacja objęła ogółem 125 dzieci (wiek 2-17 lat, średni wiek 8,7 +/- 4,15; 96,8% ASD, 3.2% zespół Smith-Magenis [SMS]), u których nie uzyskano poprawy snu po samej tylko interwencji behawioralnej. Uzyskano wyniki po 112 tygodniach badania. U 28,8% pacjentów przed rozpoczęciem badania rozpoznano ADHD, a u 77% stwierdzono przed rozpoczęciem badania nieprawidłowy wynik podskali hiperaktywność/zaburzenia koncentracji uwagi kwestionariusza SDQ (>=7)

Wyniki leczenia w metodologii badania randomizowanego z kontrolą placebo (13 tygodni)
Badanie osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy, wykazując istotnie statystyczny wpływ produktu Slenyto 2/5 mg w porównaniu z placebo na zmianę wartości parametru całkowity czas snu (ang. Total Sleep Time [TST]), ocenianego metodą dzienniczka snu i drzemek (ang. Sleep and Nap Diary [SND]) po 13 tygodniach leczenia w metodologii podwójnie ślepej próby, w porównaniu z wartościami sprzed leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia średnia wartość parametru TST wynosiła 457,2 min w grupie otrzymującej produkt Slenyto i 459,9 min w grupie otrzymującej placebo. Po 13 tygodniach leczenia w metodologii podwójnie ślepej próby uczestnicy badania przyjmujący produkt leczniczy Slenyto spali w ciągu nocy przeciętnie 57,5 min dłużej, a przyjmujący placebo 9,1 min dłużej. Średnia różnica wyników leczenia produktem leczniczym Slenyto i placebo skorygowana względem placebo wyniosła 33,1 min dla całej grupy poddanej randomizacji; zastosowano wielokrotne przypisywanie brakujących danych (MI) (p=0,026).

Średnia wartość latencji snu (SL) przed rozpoczęciem badania wynosiła 95,2 min w grupie Slenyto i 98,8 min w grupie placebo. Na koniec 13-tygodniowego okresu leczenia dzieci przyjmujące produkt Slenyto zasypiały przeciętnie 39,6 min szybciej, a dzieci przyjmujące placebo 12,5 min szybciej. Średnia różnica skorygowana względem placebo wyniosła -25,3 min w całej grupie objętej randomizacją; MI (p=0,012) bez wcześniejszego budzenia się. Stwierdzono istotnie wyższy odsetek uczestników, u których nastąpiła znacząca klinicznie zmiana TST (wzrost o 45 min w porównaniu z wartością sprzed leczenia) i/lub SL (spadek o 15 min w porównaniu z wartością sprzed leczenia), wśród przyjmujących produkt leczniczy Slenyto w porównaniu z placebo (odpowiednio 68,9% i 39,3%, p=0,001).

Oprócz skrócenia SL obserwowano wydłużenie najdłuższego okresu snu (ang. Longest Sleep Episode, LSE), tj. okresu snu bez wybudzenia, w porównaniu z placebo. Na koniec 13-tygodniowego okresu leczenia w metodologii podwójnie ślepej próby średnia długość LSE wzrosła o 77,9 min wśród uczestników przyjmujących produkt leczniczy Slenyto i 25,5 min w grupie placebo. Skorygowane szacowane różnice między grupami leczenia dla całej grupy poddanej randomizacji wyniosły 43,2 min (MI, p=0,039) Leczenie nie wpłynęło na czas budzenia się. Po 13 tygodniach stwierdzono nieistotne opóźnienie czasu budzenia się pacjentów o 0,09 h (0,215) (5,4 min) w grupie przyjmującej produkt leczniczy Slenyto w porównaniu z grupą placebo.

Po 13 tygodniach leczenia w metodologii podwójnie ślepej próby (p=0,021) leczenie produktem leczniczym Slenyto 2/5 mg doprowadziło do istotnej poprawy w porównaniu z leczeniem placebo w zakresie zachowań uzewnętrznionych (podskale hiperaktywność/zaburzenia koncentracji uwagi + problemy w zachowaniu) w ocenie wg kwestionariusza SDQ (Strength and Difficulties Questionnaire). Całkowita ocena w skali SDQ po 13 tygodniach leczenia w metodologii podwójnie ślepej próby wskazywała różnice na korzyść produktu leczniczego Slenyto (p=0,077) W odniesieniu

do funkcjonowania społecznego (CGAS) różnice między produktem Slenyto i placebo były niewielkie i nieistotne statystycznie (tab. 1).

Tabela 1: ZACHOWANIE DZIECKA (13 tygodni, podwójnie ślepa próba)

Zmienna	Grupa	Skorygowana średnia dla grupy leczenia (SE) [95% CI]	Różnica między grupami leczenia (SE)	95% CI	wartość p*
Kwestionariusz SDQ					
Zachowania uzewnętrznione	Slenyto Placebo	-0,70 (0,244)[-1,19;-0,22] 0,13(0,258)[-0,38; 0,64]	-0,83 (0,355)	-1,54;-0,13	0,021
Łączny wynik	Slenyto Placebo	-0,84 (0,387) [-1,61, -0,07] 0,17 (0,409) [-0,64, 0,98]	-1,01 (0,563)	-2,12; 0,11	0,077
CGAS					
	Slenyto Placebo	1,96(1,328)(-0,67, 4,60) 1,84(1,355)(-0,84, 4,52)	0,13(1,901)	-3,64; 3,89	nieistotne statystycznie

*Analiza MMRM CI = przedział ufności; SDQ = Kwestionariusz Mocnych Stron i Trudności; CGAS = skala Children's Global Assessment Scale; SE = błąd standardowy

Wpływ leczenia na parametry snu był powiązany z lepszym samopoczuciem rodziców. W grupie przyjmującej produkt Slenyto po 13 tygodniach leczenia w metodologii podwójnie ślepej próby (p=0,001) stwierdzono istotną poprawę w porównaniu z grupą placebo pod względem satysfakcji rodziców ze snu dzieci, ocenianej przy użyciu Composite Sleep Disturbance Index (CSDI) (p=0,005), oraz samopoczucia opiekunów, ocenianego przy użyciu WHO-5 (tab. 2).

Tabela 2: SAMOPOCZUCIE RODZICÓW (13 tygodni, podwójnie ślepa próba)

Zmienna	Grupa	Skorygowana średnia dla grupy leczenia (SE) [95% CI]	Różnica między grupami leczenia (SE)	95% CI	wartość p*
WHO-5	Slenyto Placebo	1,43(0,565)(0,31, 2,55) -0,75(0,608)(-1,95, 0,46)	2,17(0,831)	0,53; 3,82	0,01
Satysfakcja (CSDI)	Slenyto Placebo	1,43(0,175)(1,08, 1,78) 0,71(0,184)(0,34, 1,07)	0,72(0,254)	0,22; 1,23	0,005

*Analiza MMRM CI = przedział ufności; WHO-5 = Wskaźnik Dobrego Samopoczucia Światowej Organizacji Zdrowia; CSDI = wskaźnik Composite Sleep Disturbance Index; SE = błąd standardowy

Wyniki leczenia w okresie otwartej próby (91 tygodni)
Pacjenci (51 z grupy przyjmującej produkt leczniczy Slenyto, 44 z grupy placebo, średni wiek 9 ± 4,24 lat, zakres 2-17,0 lat) przyjmowali w metodologii otwartej próby produkt leczniczy Slenyto 2/5 mg zgodnie z dawkowaniem w okresie podwójnie ślepej próby przez 91 tygodni z możliwością skorygowania dawki do 2, 5 lub 10 mg/dobę po pierwszych 13 tygodniach okresu obserwacji. 74 pacjentów przyjmowało produkt leczniczy Slenyto przez 104 tygodnie, 39 – przez 2 lata, a 35 – przez 21 miesięcy. Obserwowana w okresie podwójnie ślepej próby poprawa pod względem całkowitej długości snu (TST), latencji snu (SL) i czasu trwania snu bez wybudzenia (LSE - najdłuższy epizod snu) została utrzymana przez cały okres obserwacji (39 tyg.).

Po 2-tygodniowym okresie eliminacji leku, w trakcie którego uczestnicy przyjmowali placebo, zaobserwowano opisowy spadek większości wskaźników, ale osiągnięte wartości nadal były istotnie lepsze niż wartości sprzed leczenia. Nie stwierdzono oznak efektu odbicia.

ADHD
W badaniu z zastosowaniem produktu Slenyto opisanym powyżej, u 36 uczestników w wywiadzie medycznym poza ASD rozpoznano też ADHD. Analiza wpływu produktu Slenyto na pierwszorzędowy punkt końcowy, TST, wykazała taki sam poziom poprawy u uczestników z współistniejącym ADHD i bez niego.

Leczenie melatoniną badano w 4-tygodniowym randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem 105 dzieci w wieku od 6 do 12 lat z ADHD i przewlekłą bezsennością związaną z napadami snu, które nie otrzymywały leków na ADHD ani interwencji behawioralnej (van der Heijden KB et al. 2007). W badaniu tym przez 4 tygodnie stosowano suplementację melatoniną o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 3 mg lub 6 mg. Leczenie melatoniną poprawiło okołodobowy rytm snu i czuwania oraz skróciło latencję snu u dzieci z ADHD i przewlekłą bezsennością związaną z napadami snu. Średni czas latencji snu skrócił się o 21,3 minuty w grupie melatoniny i wydłużył o 3 minuty w grupie placebo. Całkowity czas snu wydłużył się o 19,8 minuty w grupie melatoniny i skrócił o 13,6 minuty w grupie placebo. Melatonina o natychmiastowym uwalnianiu nie miała wpływu na zachowania problemowe, sprawność poznawczą ani jakość życia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

W populacji dzieci i młodzieży obejmującej 16 dzieci z ASD w wieku 7-15 lat cierpiących na bezsenność, po podaniu produkt leczniczy Slenyto 2 mg (2 minitabletki 1 mg) po spożyciu standaryzowanego śniadania stężenie melatoniny osiągnęło najwyższe wartości po 2 godzinach od podania i pozostawało podwyższone przez kolejnych 6 godzin. Wartość C_{max} (SD) oznaczona w ślinie wyniosła 410 pg/ml (210).

U osób dorosłych po podaniu produkt leczniczy Slenyto w dawce 5 mg (1 minitabletka 5 mg) po spożyciu posiłku stężenie melatoniny osiągnęło najwyższe wartości w ciągu 3 godzin od podania. Wartość C_{max} (SD) oznaczana w osoczu wyniosła 3,57 ng/ml (3,64). Po podaniu na czczo wartość C_{max} była niższa (1,73 mg/ml), a t_{max} wystąpił wcześniej (w ciągu 2 godzin) w porównaniu z podaniem po posiłku. Wpływ na AUC-∞ był nieznaczny (niewielkie obniżenie o 14%).

U osób dorosłych melatonina podana doustnie wchłania się całkowicie. U osób w podeszłym wieku wchłanianie może być niższe nawet o 50%. Farmakokinetyka melatoniny jest liniowa w zakresie dawek 2-8 mg.

Dane dotyczące tabletek o przedłużonym uwalnianiu zawierających 2 mg melatoniny i minitabletek 1 mg i 5 mg wskazują, że po wielokrotnym podaniu nie dochodzi do akumulacji melatoniny. Jest to zgodne ze stwierdzonym niskim okresem półtrwania melatoniny u ludzi.

Biodostępność melatoniny jest rzędu 15%. Występuje znaczny metabolizm pierwszego przejścia (szacowany na 85%).

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* melatonina wiąże się z białkami osocza w ok. 60%. Melatonina wiąże się głównie z albuminami, alfa1-kwaśną glikoproteiną i lipoproteinami wysokiej gęstości.

Metabolizm

Melatonina szybko ulega metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie, w którym biorą udział przede wszystkim enzymy CYP1A, a być może także CYP2C19, układu cytochromu P450. Końcowy okres półtrwania wynosi ok. 40 min. U dzieci przed okresem dojrzewania i młodych dorosłych tempo metabolizmu melatoniny jest większe niż u osób dorosłych. Tempo metabolizmu melatoniny ogólnie zmniejsza się z wiekiem. W wieku przedpokwitaniowym i w okresie dojrzewania jest większe niż w

starszym wieku. Głównym metabolitem jest 6-sulfatoksymelatonina (6-S-MT), która jest nieczynna farmakologicznie. Melatonina jest metabolizowana w wątrobie. Metabolit zostaje całkowicie wydalony w ciągu 12 godzin od przyjęcia leku.

Melatonina w stężeniach przekraczających stężenia terapeutyczne nie indukuje enzymów CYP1A2 ani CYP3A *in vitro*.

Eliminacja

Końcowy okres półtrwania ($t_{½}$) wynosi 3,5-4 h. Za 90% metabolizmu melatoniny odpowiadają dwa szlaki metaboliczne w wątrobie. Podstawowy szlak metabolizmu to hydroksylacja w pozycji C6 przez układ P-450 w mikrosomach wątrobowych, w wyniku czego powstaje 6-hydroksymelatonina. Drugi, mniej znaczący szlak to 5-demetylacja, w wyniku czego powstaje N-acetyloserotonina, która jest fizjologicznym prekursorem melatoniny. Zarówno 6-hydroksymelatonina, jak i N-acetyloserotonina ulegają ostatecznie sprzężeniu z kwasem siarkowym i glukuronowym i zostają wydalone z moczem w postaci pochodnych odpowiednio 6-sulfatoksy i 6-glukuronianowych.

Wydalanie metabolitów zachodzi przez nerki, w tym 89% w postaci koniugatów siarczanowych i glukuronianowych 6-hydroksymelatoniny (ponad 80% jako 6-sulfatoksymelatonina), a 2% jako melatonina (niezmieniona substancja czynna).

Płeć

U kobiet w porównaniu z mężczyznami obserwuje się 3-4-krotnie większy wzrost C_{max}. Obserwowano także 5-krotne wahania C_{max} u różnych osób tej samej płci. Pomimo różnic stężenia leku we krwi u kobiet i mężczyzn nie stwierdzono różnic farmakodynamiki melatoniny.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
Nie ma doświadczeń dotyczących stosowania melatoniny u dzieci i młodzieży z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2). Mimo to, z uwagi na fakt, że melatonina jest wydalana głównie w wyniku metabolizmu wątrobowego, a metabolit 6-SMT jest nieczynny farmakologicznie, nie należy oczekiwać, by upośledzenie czynności nerek miało wpływ na wydalanie melatoniny.

Zaburzenia czynności wątroby
Metabolizm melatoniny zachodzi głównie w wątrobie, w związku z czym upośledzenie czynności wątroby powoduje podwyższenie stężenia endogennej melatoniny.

U osób z marskością wątroby stężenie melatoniny w osoczu w ciągu dnia było istotnie wyższe. W tej grupie stwierdzono istotnie niższe całkowite wydalanie 6-sulfatoksymelatoniny w porównaniu z grupą kontrolną.

Nie ma doświadczeń dotyczących stosowania melatoniny u dzieci i młodzieży z zaburzeniem czynności wątroby. Z opublikowanych danych wynika, że u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby stężenie endogennej melatoniny w ciągu dnia jest znacznie podwyższone z powodu zmniejszonego wydalania (patrz punkt 4.2)

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane w konwencjonalnych badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Jedynie u szczurów po podaniu bardzo wysokich dawek, odpowiadających ok. 2000 mg/dobę u ludzi, wystąpił niewielki wpływ na wzrost i żywotność po urodzeniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Slenyto 1 mg tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Rdzeń
Kopolimer amoniowego metakrylanu (typ B)
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Laktoza jednowodna
Bezwodny koloidalny krzemu dwutlenek
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka
Sól sodowa karboksymetylocelulozy (E466)
Maltodekstryna
Glukoza jednowodna
Lecytyna (E322)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Slenyto 5 mg tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Rdzeń
Kopolimer amoniowego metakrylanu (typ A)
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Laktoza jednowodna
Bezwodny koloidalny krzemu dwutlenek
Magnezu stearynian

Otoczka
Sól sodowa karboksymetylocelulozy (E466)
Maltodekstryna
Glukoza jednowodna
Lecytyna (E322)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Slenyto 1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Nieprzezroczysty blister z PVC/PVDC zamknięty folią aluminiową. Wielkość opakowania: 30 tabletek lub 60 tabletek.

Slenyto 5 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Nieprzezroczysty blister z PVC/PVDC zamknięty folią aluminiową. Wielkość opakowania: 30 tabletek lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Francja
e-mail: regulatory@neurim.com

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1318/001
EU/1/18/1318/003
EU/1/18/1318/005
EU/1/18/1318/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 września 2018
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 5 czerwca 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{DD miesiąc RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu

ANEKS II

A. WYTWÓRCA(-Y) ODPOWIEDZIALNY(-I) ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA(-Y) ODPOWIEDZIALNY(-I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(-ów) odpowiedzialnego(-ych) za zwolnienie serii

Iberfar Indústria Farmacêutica S.A.,
Estrada Consiglieri Pedroso 123, Queluz De Baixo,
Barcarena,
2734-501,
Portugalia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskim portalu internetowym dotyczącym leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE (OPAKOWANIE BLISTROWE) – 1 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Slenyto 1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
melatonina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1 mg melatoniny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną
Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne
Połykać w całości. Tabletki nie należy przełamywać, rozkruszać ani przeżuwać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Francja
e-mail: regulatory@neurim.com

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1318/005 30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
EU/1/18/1318/001 60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Slenyto 1 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod kreskowy 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER ZAWIERAJĄCY 30 TABLETEK 1 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Slenyto 1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
melatonina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE (OPAKOWANIE BLISTROWE) – 5 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Slenyto 5 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
melatonina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 5 mg melatoniny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną
Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne
Połykać w całości. Tabletki nie należy przełamywać, rozkruszać ani przeżuwać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Francja
e-mail: regulatory@neurim.com

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1318/003 30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
EU/1/18/1318/006 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Slenyto 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod kreskowy 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

PASEK BLISTROWY ZAWIERAJĄCY 25 LUB 30 TABLETEK 5 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Slenyto 5 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
melatonina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dla pacjenta: informacja dla użytkownika

Slenyto 1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Slenyto 5 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
melatonina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem tego leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Slenyto i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Slenyto
3. Jak przyjmować lek Slenyto
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Slenyto
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Slenyto i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Slenyto
Slenyto to lek zawierający substancję czynną melatoninę. Melatonina jest hormonem wytwarzanym naturalnie przez organizm.

Lek Slenyto stosuje się w leczeniu **bezsenności** u:
- **dzieci i młodzieży** (w wieku 2-18 lat) z **zaburzeniami ze spektrum autyzmu (ASD)** i(lub) **chorobami genetycznymi układu nerwowego** (dziedziczne choroby nerwów i mózgu) związanymi z nieprawidłowym poziomem melatoniny i(lub) wybudzaniem się w nocy, u których wprowadzenie zdrowych nawyków związanych ze snem (takich jak stała pora udawania się na spoczynek czy spokojne, kojące otoczenie podczas snu) nie przyniosło wystarczających efektów.
- **dzieci i młodzieży** (w wieku 6-17 lat) z **zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)**, u których zdrowe nawyki związane ze snem (takie jak stała pora udawania się na spoczynek czy spokojne, kojące otoczenie podczas snu) okazały się nieskuteczne.

Lek Slenyto skraca czas potrzebny na zaśnięcie i wydłuża czas snu. Slenyto może pomóc w zasypianiu, a także umożliwić dłuższy sen w nocy.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Slenyto

Kiedy nie przyjmować leku Slenyto
- jeśli pacjent ma uczulenie na melatoninę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Slenyto należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli pacjent ma zaburzenia wątroby lub nerek. Należy porozmawiać z lekarzem przed przyjęciem/podaniem leku Slenyto, ponieważ jego stosowanie w takich przypadkach nie jest zalecane.
- jeśli pacjent ma chorobę autoimmunologiczną (gdy układ odpornościowy (obronny) organizmu atakuje własny narząd lub część ciała). Należy porozmawiać z lekarzem przed przyjęciem/podaniem leku Slenyto, ponieważ jego stosowanie w takich przypadkach nie jest zalecane.

Lek Slenyto może powodować senność i zmęczenie w ciągu dnia. Opiekunowie powinni obserwować dziecko pod kątem oznak zmęczenia w ciągu dnia, a jeśli takie wystąpią - skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania porady.
Zwłaszcza u dzieci i młodzieży z ADHD mogą wystąpić w ciągu dnia nasilone objawy, takie jak nieuwaga, nadpobudliwość lub zaburzenia zachowania.

Dzieci

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku Slenyto u dzieci z ADHD w wieku poniżej 6 lat.

Leku nie należy podawać dzieciom w wieku do 2 lat, ponieważ nie przeprowadzono odpowiednich badań i jego działanie nie jest znane.

Lek Slenyto a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności stosowanie leku Slenyto z następującymi lekami może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych lub wpłynąć na działanie tych leków:

- **fluwoksamina** (lek stosowany w leczeniu depresji i zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych)
- **metoksypsoraleny** (leki stosowane w leczeniu chorób skóry, np. łuszczycy)
- **cymetydyna** (stosowana w leczeniu chorób żołądka takich jak choroba wrzodowa)
- **chinolony** (na przykład cyprofloksacyna lub norfloksacyna) i **ryfampicyna** (stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych)
- **estrogeny** (składnik środków antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii zastępczej)
- **karbamazepina** (stosowana w leczeniu padaczki)
- **niesteroidowe leki przeciwzapalne** takie jak tzw. aspiryna i ibuprofen (stosowane w leczeniu bólu i stanów zapalnych) Należy unikać stosowania tych leków, szczególnie wieczorem.
- **beta-adrenolityki** (stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego) Te leki należy przyjmować rano.
- **benzodiazepiny** i **inne leki nasenne** takie jak zaleplon, zolpidem i zopiklon (leki wywołujące sen)
- **tiorydazyna** (stosowana w leczeniu schizofrenii)
- **imipramina** (stosowana w leczeniu depresji)

Palenie tytoniu
Palenie tytoniu może zwiększyć rozkładanie melatoniny w wątrobie, zmniejszając skuteczność działania leku. Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent zaczął lub przestał palić tytoń w trakcie leczenia.

Stosowanie leku Slenyto z alkoholem
Nie należy pić alkoholu przed podaniem leku Slenyto oraz w trakcie ani po podaniu, ponieważ alkohol osłabia działanie leku.

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę przed zastosowaniem leku Slenyto, jeżeli pacjentka:
- jest w ciąży lub może być w ciąży. Dla bezpieczeństwa zaleca się unikanie stosowania melatoniny w okresie ciąży.
- karmi piersią lub zamierza karmić piersią. Jest możliwe, że melatonina przenika do mleka karmiących matek. Dlatego też lekarz podejmie decyzję, czy pacjentka powinna karmić piersią podczas przyjmowania melatoniny.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek Slenyto może powodować senność. Po przyjęciu leku pacjent nie powinni prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze ani obsługiwać maszyn aż do ustąpienia senności.

Jeżeli u pacjenta wystąpi utrzymująca się senność, należy zasięgnąć porady lekarskiej.

Lek Slenyto zawiera laktozę
Lek Slenyto zawiera laktozę jednowodną. Jeżeli u pacjenta stwierdzono wcześniej nietolerancję niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Slenyto

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek jest dostępny w dwóch mocach: 1 mg i 5 mg.

Bezsenność u dzieci i młodzieży (w wieku 2-18 lat) z ASD i/lub chorobami neurogenetycznymi (dziedziczne choroby wpływające na nerwy i mózg) związanymi z nieprawidłowym poziomem melatoniny i/lub przebudzeniami w nocy

Zalecana dawka początkowa wynosi 2 mg (dwie tabletki 1mg) raz na dobę. Jeżeli u pacjenta nie wystąpi poprawa objawów, lekarz może zwiększyć dawkę leku Slenyto, by określić dawkę najbardziej odpowiednią dla pacjenta. Maksymalna dawka dobowa, którą może zastosować pacjent, wynosi 10 mg (dwie tabletki 5 mg)

Pacjent powinien regularnie zgłaszać się na wizyty kontrolne do lekarza (zalecane co 6 miesięcy), aby sprawdzić, czy lek Slenyto jest nadal skuteczny.

Bezsenność u dzieci i młodzieży (w wieku 6-17 lat) z ADHD

Zalecana dawka początkowa wynosi 1-2 mg (jedna do dwóch tabletek 1 mg) raz na dobę. Jeśli nie nastąpi poprawa, dawkę można indywidualnie skorygować do 5 mg na dobę, niezależnie od wieku. Jeśli lekarz uzna to za konieczne, maksymalna dawka dobowa może zostać zwiększona do 10 mg (dwie tabletki 5 mg) na dobę.

Należy stosować możliwie najniższą dawkę przez jak najkrótszy czas.
Pacjent powinien być monitorowany przez lekarza w regularnych odstępach czasu (zalecane co 6 miesięcy), aby sprawdzić, czy lek Slenyto jest nadal skuteczny.
Raz w roku leczenie należy przerywać, w celu sprawdzenia czy jest ono nadal potrzebne.

Kiedy zastosować lek Slenyto
Lek Slenyto należy przyjmować wieczorem, 30-60 minut przed snem. Tabletki należy przyjmować po kolacji, tj. na pełny żołądek.

Jak przyjmować lek Slenyto
Lek Slenyto jest przeznaczony do stosowania doustnego. **Tabletki należy połykać w całości, NIE należy ich przełamywać, rozkruszać ani przeżuwać.** Rozkruszanie i przeżuwanie powoduje utratę szczególnych właściwości tabletki i oznacza, że tabletka nie będzie działać poprawnie.

W celu ułatwienia przełykania i lepszego przestrzegania zasad przyjmowania leku **całe tabletki** można zmieszać z pokarmem, takim jak jogurt, sok pomarańczowy lub lody. Po zmieszaniu tabletek z pokarmem należy je podać od razu, a nie pozostawiać na później, bo mogłoby to wpłynąć na ich działanie. Jeżeli tabletki zostaną zmieszane z jakimkolwiek innym rodzajem pokarmu, mogą nie mieć odpowiedniego działania.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Slenyto.
Po przypadkowym przyjęciu zbyt dużej dawki leku przez pacjenta należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przyjęcie dawki leku większej niż zalecana może wywołać senność.

Pominięcie przyjęcia leku Slenyto
Jeżeli pacjent zapomni przyjąć tabletkę, lek można przyjąć przed snem tego samego wieczora, ale później nie należy przyjmować kolejnej tabletki aż do następnego wieczora.
Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Slenyto
Przed przerwaniem przyjmowania leku Slenyto przez pacjenta należy zwrócić się do lekarza. W leczeniu zaburzeń snu ważne jest ciągłe przyjmowanie tego leku.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Często (u 1 na 100 do 1 na 10 pacjentów) mogą wystąpić niespodziewane zmiany zachowania, takie jak agresywność. **W razie wystąpienia takich zmian zachowania należy powiadomić lekarza. Lekarz może zdecydować, że pacjent powinien odstawić lek.**

Należy zwrócić się do lekarza lub zasięgnąć porady medycznej, jeżeli którekolwiek z wymienionych poniżej działań niepożądanych będzie miało duże nasilenie lub będzie dokuczliwe:

Często: mogą występować u 1 na 100 do 1 na 10 pacjentów

- Zmiany nastroju
- Agresywność
- Drażliwość
- Senność
- Ból głowy
- Nagłe zaśnięcie
- Obrzęk i stan zapalny zatok przynosowych, czemu towarzyszy ból i uczucie zatkania nosa (zapalenie zatok przynosowych)
- Znużenie
- Uczucie kaca

Niezbyt często: mogą występować u 1 na 1000 do 1 na 100 pacjentów

- Depresja
- Koszmary senne
- Pobudzenie
- Ból żołądka

Częstość występowania nieznana (na podstawie danych o stosowaniu innej postaci farmaceutycznej i mocy)

- Napady drgawek (padaczka)
- Zaburzenia wzroku
- Krótki oddech (duszność)
- Krwawienia z nosa
- Zaparcia
- Zmniejszenie apetytu
- Obrzęk twarzy
- Zmiany skórne
- Nietypowe samopoczucie
- Nietypowe zachowanie
- Mała liczba krwinek białych (neutropenia)

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Slenyto

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Slenyto

Tabletki o mocy 1 mg

- Substancją czynną leku jest melatonina. Każda tabletka zawiera 1 mg melatoniny.
- Pozostałe składniki: kopolimer amoniowego metakrylanu (typ B), wapnia wodorofosforan dwuwodny, laktoza jednowodna, bezwodny koloidalny krzemu dwutlenek, talk, stearynian magnezu, sól sodowa karboksymetylocelulozy (E466), maltodekstryna, glukoza jednowodna,

lecytyna (E322), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172).

Tabletki o mocy 5 mg

- Substancją czynną leku jest melatonina. Każda tabletka zawiera 5 mg melatoniny.
- Pozostałe składniki: kopolimer amoniowego metakrylanu (typ A), wapnia wodorofosforan dwuwodny, laktoza jednowodna, bezwodny koloidalny krzemu dwutlenek, talk, magnezu stearynian, sól sodowa karboksymetylocelulozy (E466), maltodekstryna, glukoza jednowodna, lecytyna (E322), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Slenyto i co zawiera opakowanie

Tabletki o mocy 1 mg

Slenyto 1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu to różowe, powlekane, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 3 mm.

Dostępne w opakowaniach blistrowych zawierających 30/60 tabletek.

Tabletki o mocy 5 mg

Slenyto 5 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu to żółte, powlekane, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 3 mm.

Dostępne w opakowaniach blistrowych zawierających 30/100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Francja
e-mail: regulatory@neurim.com

Wytwórca

Iberfar Indústria Farmacêutica, S.A.
Estrada Consiglieri Pedroso 123,
Queluz De Baixo
Barcarena
2734-501
Portugalia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tél/Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Lietuva
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

България
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Тел.: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Česká republika
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Danmark
Takeda Pharma A/S
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland
INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH
Tel: +49 6252 957000
e-mail: kontakt@infectopharm.com

Eesti
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Ελλάδα
INNOVIS PHARMA A.E.B.E
Τηλ: +30 216 200 5600
e-mail: info@innovispharma.gr

España
EXELTIS HEALTHCARE, S.L.
Tel: +34 91 7711500
e-mail: RegistrosExeltisSpain@exeltis.com

France
BIOCODEX
Tél: +33 (0)1 41 24 30 00
e-mail: medinfo@biocodex.com

Hrvatska
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Ireland
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Ísland
Williams & Halls ehf.
Sími: +354 527 0600
Netfang: info@wh.is

Luxembourg/Luxemburg
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tél/Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Magyarország
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel.: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Malta
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Nederland
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Norge
Takeda AS
e-mail: medinfo@EMEA@takeda.com

Österreich
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Polska
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel.: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Portugal
Laboratórios Azevedos – Indústria Farmacêutica, S.A.
Tel: +351 214 725 900
e-mail: mail@azevedos-sa.pt

România
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Slovenija
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Slovenská republika
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Italia
InfectoPharm S.r.l.
Tel: +39 02 0070661
e-mail: info-ita@infectopharm.com

Κύπρος
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Τηλ: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Latvija
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Suomi/Finland
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Puh/Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Sverige
Takeda Pharma AB
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: miesiąc RRRR.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: https://www.ema.europa.eu