

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Slenyto, depottabletter, 1 mg

Slenyto, depottabletter, 5 mg

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Slenyto, depottabletter, 1 mg

Hver depottablet indeholder 1 mg melatonin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver depottablet indeholder lactosemonohydrat svarende til 8,32 mg lactose.

Slenyto, depottabletter, 5 mg

Hver depottablet indeholder 5 mg melatonin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver depottablet indeholder lactosemonohydrat svarende til 8,86 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depottablet.

Slenyto, depottabletter, 1 mg

Lyserøde, filmovertrukne, runde, bikonvekse tabletter, diameter 3 mm, uden præg.

Slenyto, depottabletter, 5 mg

Gule, filmovertrukne, runde, bikonvekse tabletter, diameter 3 mm, uden præg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Slenyto er indiceret til:

- behandling af søvnløshed hos børn og unge i alderen 2-18 år med autismspektrumforstyrrelse (ASD) og/eller neurogenetiske sygdomme med afvigende daglig udskillelse af melatonin og/eller natlige opvågninger, hvor foranstaltninger til søvnhygiejne ikke har været tilstrækkelige.
- behandling af søvnløshed hos børn og unge i alderen 6-17 år med ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder), hvor foranstaltninger til søvnhygiejne ikke har været tilstrækkelige.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Søvnløshed hos børn og unge i alderen 2-18 år med autismespektrumforstyrrelse (ASD) og/eller neurogenetiske sygdomme med afvigende daglig udskillelse af melatonin og/eller natlige opvågninger

Den anbefalede startdosis er 2 mg Slenyto. Ved inadækvat respons bør dosis øges til 5 mg; den maksimale dosis er 10 mg.

Slenyto tages én gang dagligt, 0,5-1 time før sengetid, sammen med eller efter et måltid.

Der foreligger data for behandling i op til 2 år. Patienten bør overvåges med jævne mellemrum (mindst hver 6. måned) for at kontrollere, at Slenyto stadig er den bedst egnede behandling. Efter mindst 3 måneders behandling bør lægen evaluere behandlingseffekten, og overveje seponering hvis der ikke ses klinisk relevant behandlingseffekt. Hvis der ses lavere behandlingseffekt efter titrering til en højere dosis, bør den ordinerende først overveje nedtitrering til en lavere dosis, inden der tages stilling til fuldstændig seponering af behandlingen.

Hvis en tablet glemmes, kan den tages, før patienten går i seng samme aften, men efter dette tidspunkt bør der ikke gives endnu en tablet før næste planlagte dosis.

Søvnløshed hos børn og unge i alderen 6-17 år med ADHD

Den anbefalede startdosis er 1-2 mg. Dosis kan justeres på individuel basis til 5 mg om dagen uanset barnets alder. Hvis det er klinisk nødvendigt, kan den maksimale daglige dosis øges til 10 mg. Den laveste effektive dosis skal tages i den korteste periode.

Slenyto tages én gang dagligt, 0,5-1 time før sengetid, sammen med eller efter et måltid.

Efter ca. 3 måneders behandling bør lægen evaluere behandlingseffekten og overveje seponering, hvis der ikke ses nogen klinisk relevant behandlingseffekt. Patienten bør overvåges med jævne mellemrum (mindst hver 6. måned) for at kontrollere, at Slenyto stadig er den bedst egnede behandling. Under igangværende behandling, især hvis behandlingseffekten er usikker, bør man regelmæssigt forsøge at seponere behandlingen, mindst 1 gang om året.

Hvis en tablet glemmes, kan den tages, før patienten går i seng samme aften, men efter dette tidspunkt bør der ikke gives endnu en tablet før næste planlagte dosis.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Effekten af enhver grad af nedsat nyrefunktion på farmakokinetikken af melatonin er ikke undersøgt. Forsigtighed bør udvises ved administration af melatonin til patienter med nedsat nyrefunktion.

Leverinsufficiens

Der er ikke erfaringer med anvendelse af melatonin hos patienter med nedsat leverfunktion. Melatonin frarådes derfor anvendt hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og effekten af Slenyto er ikke fastslået for børn under 6 år med ADHD.

Det er ikke relevant at anvende melatonin hos børn i alderen 0 til 2 år til behandling af søvnløshed.

Administration

Oral anvendelse. Tabletterne bør synkes hele. Tabletterne må ikke deles, knuses eller tygges, da de derved vil miste depot-egenskaberne.

Tabletter kan kommes i madvarer som yoghurt, appelsinjuice eller is for at gøre det lettere at synke dem og opnå bedre compliance. Hvis tabletterne er blandet i mad eller drikke, skal de indtages straks; blandingen må ikke opbevares.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Døsighed

Melatonin kan forårsage døsighed og der kan forekomme følgevirkninger såsom træthed i dagtimerne. Disse virkninger bør tages i betragtning, især hos børn og unge med ADHD, da de kan forværre symptomer i dagtimerne såsom uopmærksomhed, hyperaktivitet eller adfærdsforstyrrelser. Omsorgspersoner og sundhedspersoner skal overvåge patienterne for tegn på træthed i dagtimerne og justere dosering eller seponere behandlingen, hvis sådanne virkninger forringer det daglige funktionsniveau. Lægemidlet bør derfor anvendes med forsigtighed, hvis virkningerne af døsighed forventes at kunne medføre en sikkerhedsrisiko (se pkt. 4.7).

Autoimmune sygdomme

Der findes ingen kliniske data om anvendelse af melatonin hos personer med autoimmune sygdomme. Det frarådes derfor at anvende melatonin hos patienter med autoimmune sygdomme.

Interaktioner med andre lægemidler og alkohol

Samtidig brug af fluvoxamin, alkohol, benzodiazepiner/andre hypnotika, thioridazin og imipramin frarådes (se pkt. 4.5).

Lactose

Slentyto indeholder lactose. Det bør ikke anvendes hos patienter med sjældne arvelige problemer bestående i galaktoseintolerans eller glukose-/galaktosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er kun foretaget interaktionsstudier hos voksne. I mangel af specifikke studier hos børn er lægemiddelinteraktionerne med melatonin dem, der kendes fra voksne.

Metaboliseringen af melatonin formidles hovedsagelig af CYP1A-enzymet. Interaktioner mellem melatonin og andre aktive stoffer kan derfor forekomme som følge af deres virkning på CYP1A-enzymet.

Samtidige anvendelser, der frarådes

Samtidig anvendelse med følgende lægemidler og alkohol frarådes (se pkt. 4.4):

Fluvoxamin

Fluvoxamin øger koncentrationen af melatonin (med 17 gange større AUC og 12 gange højere C_{max} i serum) ved at hæmme dets metabolisme gennem de hepatiske cytochrom P450- (CYP) isoenzymer CYP1A2 og CYP2C19. Denne kombination bør undgås.

Alkohol

Alkohol bør ikke indtages sammen med melatonin, da det reducerer virkningen af melatonin på søvn.

Benzodiazepiner/andre hypnotika

Melatonin kan øge de sederende egenskaber af benzodiazepiner og andre hypnotika såsom zaleplon, zolpidem og zopiclon. I et klinisk studie var der tydelige tegn på forbigående farmakodynamisk interaktion mellem melatonin og zolpidem en time efter samtidig administration. Samtidig administration resulterede i øget svækkelse af opmærksomhed, hukommelse og koordination i forhold til zolpidem alene. Kombination med benzodiazepiner og andre hypnotika bør undgås.

Thioridazin og imipramin

Melatonin er blevet koadministreret i studier med de CNS-aktive stoffer thioridazin og imipramin. I ingen af tilfældene fandtes farmakokinetiske interaktioner af betydning. Koadministration af melatonin førte til øget følelse af afslappethed og vanskelighed ved at udføre opgaver i forhold til imipramin alene, og øget omtågethed i forhold til thioridazin alene. Kombination med thioridazin og imipramin bør undgås.

Samtidig brug, der kræver nøje overvejelse

Samtidig brug af følgende lægemidler kræver nøje overvejelse:

5- eller 8-methoxypsoralen

Forsigtighed bør udvises hos patienter, der får 5- eller 8-methoxypsoralen (5 eller 8-MOP), som øger koncentrationen af melatonin ved at hæmme dets metabolisme.

Cimetidin

Forsigtighed bør udvises hos patienter, der får cimetidin, som er en potent hæmmer af visse cytochrom P450- (CYP450) enzymer, hovedsagelig CYP1A2, og derfor øger plasmakoncentrationen af melatonin ved at hæmme dets metabolisme.

Østrogener

Forsigtighed bør udvises hos patienter, som får østrogener (f.eks. som antikonception eller hormonstatningsbehandling), da det øger koncentrationen af melatonin ved at hæmme dets metabolisme gennem CYP1A1 og CYP1A2.

CYP1A2-hæmmere

CYP1A2-hæmmere som quinoloner (ciprofloxacin og norfloxacin) kan medføre øget eksponering for melatonin.

CYP1A2-induktorer

Induktorer af CYP1A2 som carbamazepin og rifampicin kan nedsætte plasmakoncentrationen af melatonin. Når der gives CYP1A2-induktorer sammen med melatonin, kan dosisjustering derfor være nødvendig.

Rygning

Rygning er kendt for at inducere metabolisme gennem CYP1A2; hvis en patient holder op med at ryge eller begynder at ryge under behandling med melatonin, kan dosisjustering være nødvendig.

NSAID

Hæmmere af prostaglandinsyntesen (NSAID) såsom acetylsalicylsyre og ibuprofen, der gives om aftenen, kan undertrykke endogene koncentrationer af melatonin i den første del af natten med op til 75 %. Om muligt bør det undgås at administrere NSAID om aftenen.

Betablokkere

Betablokkere kan undertrykke frigivelsen af endogent melatonin om natten og bør derfor administreres om morgenen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen data om anvendelse af melatonin hos gravide kvinder. Dyreforsøg tyder ikke på reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Som forsigtighedsregel må det foretrækkes at undgå anvendelse af melatonin under graviditet.

Amning

Der er målt endogent melatonin i human mælk; exogent melatonin må derfor forventes at blive udskilt i human mælk. Data fra dyr tyder på, at der overføres melatonin fra moderen til fostret via placenta eller gennem mælken. Effekten af melatonin på nyfødte/spædbørn kendes ikke.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre, eller behandlingen med Slenyto seponeres/undlades, under hensyntagen til fordelene ved amning for barnet og den terapeutiske fordel for kvinden.

Fertilitet

I studier hos både voksne og unge dyr var melatonin uden effekt på fertiliteten hos hanner og hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Melatonin påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Melatonin kan forårsage døsighed og skal derfor anvendes med forsigtighed, især hvor døsighedens grad kan være forbundet med en sikkerhedsrisiko.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger med Slenyto i kliniske studier var somnolens, træthed, humørsvingninger, hovedpine, irritabilitet, aggression og tømmermænd, der forekom hos 1:100-1:10 børn.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger er opført efter MedDRA-systemorganklasse og hyppighed. Hyppighedskategorierne er angivet med følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); meget sjælden ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke beregnes af de foreliggende data).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter aftagende alvorlighed.

Systemorganklasse	Almindelig
Psyriske forstyrrelser	Humørsvingninger, aggression, irritabilitet
Nervesystemet	Somnolens, hovedpine, pludselig falden i søvn
Luftveje, thorax og mediastinum	Sinuitis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed, tømmermænd

Følgende bivirkninger (hyppighed ukendt) er indberettet ved ikke godkendt anvendelse af formuleringen til voksne, 2 mg melatonin-depottabletter: epilepsi, synsnedsættelse, dyspnø, epistaxis, obstipation, nedsat appetit, hævet ansigt, hudforandringer, unormal følelse, unormal adfærd og neutropeni.

Derudover blev der hos børn med ASD og hos børn med neurogenetiske sygdomme, behandlet med 2-6 mg af formuleringen til voksne under et *Temporary Recommendation for Use* (TRU) program i Frankrig (N=926), rapporteret om følgende yderligere bivirkninger (med hyppigheden ikke almindelig): depression, mareridt, agitation og abdominalsmerter.

Indberetning af formodede bivirkninger:

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdosering må forventes dødsghed. Clearance af det aktive stof forventes afsluttet inden for 12 timer efter indtagelse. Der behøves ingen specialbehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoleptika, melatoninreceptoragonister, ATC-kode: N05CH01

Virkningsmekanisme

Aktiviteten af melatonin ved melatonin-receptorerne (MT1, MT2 og MT3) antages at bidrage til dets søvnfremmende egenskaber, da disse receptorer (hovedsagelig MT1 og MT2) er involveret i reguleringen af døgnrytmen og søvn.

Klinisk virkning og sikkerhed hos den pædiatriske population

ASD og Smith-Magenis syndrom

Virkingen og sikkerheden er blevet vurderet i et randomiseret, placebokontrolleret studie hos børn, der var diagnosticeret med ASD og neuro-udviklingsmæssig invaliditet som følge af Smith-Magenis syndrom, og hos hvem der ikke var set bedring efter sædvanlig søvnadfærdsintervention. Behandlingen blev administreret i op til to år.

Studiet omfatter 5 faser: 1) en forberedende fase (4 uger), 2) en baseline enkeltblind placebofase (2 uger), 3) en randomiseret placebokontrolleret behandlingsfase (13 uger), 4) en åben behandlingsfase (91 uger) og 5) en enkeltblind udløbsfase (2 ugers placebo).

Der blev randomiseret i alt 125 børn (2-17,0 år, gennemsnitsalder 8,7 +/- 4,15, 96,8 % autismspektrumforstyrrelse (ASD), 3,2 % Smith-Magenis syndrom [SMS]), hvis søvn ikke blev bedre ved adfærdsintervention alene; der foreligger resultater for 112 uger. 28,8 % af patienterne blev diagnosticeret med ADHD før initiering af studiet, og 77 % havde ved baseline unormal (≥ 7) score for hyperaktivitet/uopmærksomhed i henhold til Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ).

Resultater for den randomiserede, placebo-kontrollerede behandlingsperiode (13 uger)

Studiet opfyldte det primære endepunkt, som viste statistisk signifikante virkninger af Slenyto, 2/5 mg, i forhold til placebo ved ændring fra baseline i gennemsnitlig total søvnvarighed beregnet af Sleep and Nap Diary efter 13 ugers dobbeltblind behandling. Ved baseline var den gennemsnitlige totale søvntid (TST) 457,2 minutter i Slenyto-gruppen og 459,9 minutter i placebogruppen. Efter 13 ugers dobbeltblindet behandling sov deltagerne gennemsnitligt 57,5 minutter længere om natten med Slenyto i forhold til 9,1 minutter med placebo, og den justerede gennemsnitlige behandlingsforskel Slenyto-placebo var 33,1 minutter i stikprøven af alle randomiserede; multipel imputation (MI) ($p = 0,026$).

Ved baseline var den gennemsnitlige søvnlatenstid (SL) 95,2 minutter i Slenyto-gruppen og 98,8 minutter i placebo-gruppen. Ved udgangen af den 13-ugers behandlingsperiode faldt børnene i gennemsnit 39,6 minutter hurtigere i søvn med Slenyto og 12,5 minutter hurtigere med placebo; den justerede gennemsnitlige behandlingsforskel var -25,3 minutter i stikprøven bestående af alle randomiserede; MI ($p = 0,012$), uden at det medførte tidligere opvågningen. Det antal deltagere, der opnåede klinisk meningsfuld respons i total søvntid (TST) (en stigning på 45 minutter fra baseline) og/eller søvnlatenstid SL (et fald på 15 minutter fra baseline) var signifikant højere med Slenyto end med placebo (henholdsvis 68,9 % og 39,3 %; $p = 0,001$).

Foruden kortere SL sås en stigning i den længste søvnepisode (LSE) = uafbrudt søvnvarighed i forhold til placebo. Ved udgangen af den 13-ugers dobbeltblinde periode steg den gennemsnitlige længste søvnepisode (LSE) med 77,9 minutter i Slenyto-behandlingsgruppen, sammenholdt med 25,5 minutter i placebo-behandlingsgruppen. Den justerede estimerede behandlingsforskel var 43,2 minutter i stikprøven af alle randomiserede (MI, $p = 0,039$). Opvåkningstidspunktet var upåvirket; efter 13 uger var patienternes opvåkningstidspunkt forsinket ubetydeligt med 0,09 time (0,215) (5,4 minutter) ved behandling med Slenyto i forhold til placebo.

Behandling med Slenyto, 2 mg/5 mg, medførte en væsentlig bedring i forhold til placebo i barnets eksternaliserende adfærd (score for hyperaktivitet/uopmærksomhed + adfærd), vurderet ved Questionnaire Strength and Difficulties (SDQ), efter 13 ugers dobbeltblind behandling ($p = 0,021$). For den samlede SDQ-score efter 13 ugers dobbeltblindbehandling var der tendens til fordel for Slenyto ($p = 0,077$). For social funktion (CGAS) var forskellene mellem Slenyto og placebo små og ikke statistisk signifikante (tabel 1).

Tabel 1: Gruppen vedrørende BØRNS ADFÆRD (13 ugers dobbeltblind)					
Variabel	Gruppe	Justerede behandlingsmiddelværdier (SE) [95 % CI]	Behandlingsbetinget forskel (SE)	95 % CI	p- værdi*
Score for SDQ (Strength and Difficulties Questionnaire)					
Eksternaliserende adfærd	Slenyto	-0,70 (0,244)[-1,19; -0,22]	-0,83 (0,355)	-1,54 -0,13	0,021
	Placebo	0,13(0,258) [-0,38 ; 0,64]			
Samlet score	Slenyto	-0,84(0,387) [-1,61 ; -0,07]	-1,01 (0,563)	-2,12 0,11	0,077
	Placebo	0,17(0,409) [-0,64 ; 0,98]			
Social funktion (CGAS)					
	Slenyto	1,96(1,328) [-0,67 ; 4,60]	0,13 (1,901)	-3,64 3,89	ns
	Placebo	1,84(1,355) [-0,84 ; 4,52]			

*MMRM analyse (mixed effects model repeated measures analysis) (analyse med model for gentagne målinger af blandede effekter); CI = sikkerhedsinterval; SDQ = Strength and Difficulties Questionnaire (spørgeskema vedrørende styrke og vanskeligheder); CGAS = Children's Global Assessment Scale (skala for global vurdering af barnet; SE = standardfejl

Behandlingens virkninger på søvnvariabler var forbundet med bedre trivsel hos forældrene. Der var signifikant forbedring med Slenyto i forhold til placebo i Composite Sleep Disturbance Index (CSDI) (sammensat indeks for søvnforstyrrelser) – vurderet tilfredshed hos forældrene i barnets søvn mønster ($p = 0,005$) og i omsorgspersoners velbefindende, vurderet ved WHO-5, efter 13 ugers dobbeltblind behandling ($p = 0,01$) (tabel 2).

Tabel 2: FORÆLDRES VELBEFINDENDE (13 ugers dobbeltblind)					
Variabel	Gruppe	Justerede behandlingsmiddelværdier (SE) [95% CI]	Behandlingsbetinget forskel (SE)	95% CI	p- værdi*
WHO-5	Slenyto	1,43(0,565) [0,31 ; 2,55]	2,17 (0,831)	0,53 3,82	0,01
	Placebo	-0,75(0,608) [-1,95 ; 0,46]			
CSDI-tilfredshed	Slenyto	1,43(0,175) [1,08 ; 1,78]	0,72 (0,254)	0,22 1,23	0,005
	Placebo	0,71(0,184) [0,34 ; 1,07]			

* mixed effects model repeated measures (MMRM)-analyse; CI = sikkerhedsinterval; WHO-5 = Verdenssundhedsorganisationens velværeindeks; CSDI = Composite Sleep Disturbance Index; SE = standardfejl

Resultater af åben behandlingsfase (91 uger)

Patienterne (51 fra Slenyto-gruppen og 44 fra placebo-gruppen, gennemsnitsalder $9 \pm 4,24$ år, variationsbredde 2-17,0 år) fik open-label behandling med Slenyto, 2/5 mg, i henhold til dosis for den dobbeltblinded fase i 91 uger, med valgfri dosisjustering til 2, 5 eller 10 mg/dag efter de første 13 ugers opfølgingsfase. 74 patienter gennemførte 104 ugers behandling, 39 gennemførte 2 år, og 35 gennemførte 21 måneder med behandling med Slenyto. Forbedringerne i total søvntid (TST), søvnløsheds (SL) og varighed af uafbrudt søvn (LSE, længste søvnepisode), der sås i dobbeltblindfasen, var vedvarende i hele den 39 ugers opfølgingsperiode.

Efter 2 ugers seponering på placebo sås en deskriptiv reduktion i de fleste scoreværdier, som dog stadig var væsentligt bedre end baseline-niveauerne, uden at der var tegn på rebound-effekt.

ADHD

I Slenyto-forsøget, som er beskrevet ovenfor, havde 36 deltagere ud over ASD også en ADHD-diagnose. Analyse af Slenytos effekt på det primære endepunkt, TST, viste samme grad af forbedring hos deltagere med og uden ADHD-komorbiditet.

Melatoninbehandling er blevet undersøgt i et 4-ugers randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret forsøg med 105 børn i alderen 6-12 år med ADHD og kronisk søvnløshed. Børnene fik ikke ADHD-medicin eller adfærdskorrigering (van der Heijden KB et al. 2007). I dette forsøg blev der brugt tilskud af melatonin med øjeblikkelig frigivelse i en dosis på 3 mg eller 6 mg i 4 uger.

Melatoninbehandling forbedrede døgnrytmen for søvn og vågen tilstand og forkortede søvnløsheds hos børn med ADHD og kronisk søvnløshed. Den gennemsnitlige søvnløshed faldt med 21,3 minutter i melatonin-gruppen og steg med 3 minutter i placebo-gruppen. Den totale søvntid steg med 19,8 minutter i melatonin-gruppen og faldt med 13,6 minutter i placebo-gruppen. Melatonin med øjeblikkelig frigivelse havde ingen effekt på problemadfærd, kognitiv præstation eller livskvalitet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

I den pædiatriske population bestående af 16 børn i alderen 7-15 år, der havde autismespektrumforstyrrelse (ASD) og led af søvnløshed, nåede koncentrationen af melatonin efter et standardiseret morgenmåltid sit maksimum 2 timer efter administration af Slenyto, 2 mg (2 x 1 mg mini-tabletter), og forblev efterfølgende forhøjet i 6 timer med en C_{max} (SD) på 410 pg/ml (210) i sput.

Hos voksne medførte postprandial administration af Slenyto 5 mg (1 x 5 mg mini-tabletter) inden for 3 timer en C_{max} -værdi (SD) af melatonin i plasma på 3,57 ng/ml (3,64). I fastende tilstand var C_{max} lavere (1,73 ng/ml), og t_{max} var tidligere (inden for 2 timer), mens AUC_{∞} var let reduceret (-14 %) i forhold til postprandial tilstand.

Absorptionen af oralt indtaget melatonin er fuldstændig hos voksne, men kan være op til 50 % nedsat hos de ældre. Kinetikken af melatonin er lineær i området 2-8 mg

Data med 2 mg depottabletter af melatonin og data med 1 mg og 5 mg minitabletter viser, at der ikke forekommer akkumulering af melatonin efter gentagen dosering. Dette resultat er foreneligt med den korte halveringstid af melatonin hos mennesker.

Biotilgængeligheden er i størrelsesordenen 15 %. Der er en væsentlig first pass-effekt med en skønnet first pass-metabolisering på 85 %.

Fordeling

In vitro-plasmaproteinbindingen af melatonin er ca. 60 %. Melatonin bindes hovedsagelig til albumin, alpha1-syre glykoprotein og højdensitetslipoprotein.

Biotransformation

Melatonin gennemgår hurtig hepatisk first pass-metabolisering, overvejende af CYP1A-enzymet og muligvis CYP2C19 i cytokrom P450-systemet, med en eliminationshalveringstid på ca. 40 minutter. Præpubertale børn og unge voksne metaboliserer melatonin hurtigere end voksne. Metaboliseringen af melatonin falder med alderen, og den præpubertale og pubertale metabolisering er hurtigere end ved højere alder. Hovedmetabolitten er 6-sulfatoxymelatonin (6-S-MT), som er inaktiv. Biotransformationen finder sted i leveren. Udskillelsen af metabolitten er fuldstændig inden for 12 timer efter indtagelse.

Melatonin inducerer ikke enzymet CYP1A2 eller CYP3A *in vitro* ved supratherapeutiske koncentrationer.

Elimination

Den terminale halveringstid ($t_{1/2}$) er 3,5-4 timer. To hepatisk medierede metaboliseringsveje tegner sig for omkring 90 % af melatonins metabolisering. Den dominerende metaboliseringsvej er hydroxylering ved C6 via det hepatiske mikrosom-P-450-system, der resulterer i 6-hydroxymelatonin. Den anden, mindre betydende, metaboliseringsvej er 5-demetylering, der resulterer i den fysiologiske melatonin-precursor N-acetylserotonin. Både 6-hydroxymelatonin og N-acetylserotonin konjugeres til sidst til sulfat og glucuronsyre og udskilles i urinen som de tilsvarende 6-sulfatoxy- og 6-glucuronidderivater.

Eliminationen finder sted ved renal udskillelse af metabolitterne, 89 % som sulfaterede og glucuroniderede konjugater af 6-hydroxymelatonin (over 80 % som 6-sulfatoxymelatonin), og 2 % udskilles som uændret aktivt melatonin).

Køn

Der ses 3-4 gange højere C_{max} hos kvinder end hos mænd. Der er desuden set en forskel på en faktor 5 i C_{max} mellem forskellige personer af samme køn. Der er imidlertid ikke fundet farmakodynamiske forskelle mellem personer af hun- og hankøn trods forskelle i blodkoncentration.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Der er ingen erfaringer med anvendelse af melatonin hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Da melatonin imidlertid hovedsagelig elimineres via metabolisering i leveren, og da metabolitten 6-SMT er inaktiv, forventes nedsat nyrefunktion ikke at påvirke clearance af melatonin.

Leverinsufficiens

Leveren er det primære organ for metabolisering af melatonin, hvorfor nedsat leverfunktion resulterer i højere koncentration af endogent melatonin.

Plasmakoncentrationen af melatonin hos patienter med cirrose var ikke signifikant øget ved dagslys. Patienterne havde væsentligt nedsat total udskillelse af 6-sulfatoxymelatonin i forhold til kontrolpersonerne.

Der er ikke erfaringer med anvendelse af melatonin hos pædiatriske patienter med nedsat leverfunktion. Hos patienter med nedsat leverfunktion er niveauet af endogent melatonin i dagtimerne markant højere som følge af nedsat clearance, i henhold til publicerede data (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagen dosering, genotoksicitet, karcinogent potentiale eller reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Der er kun fundet ringe effekt på den postnatale vækst og levedygtighed hos rotter ved meget høje doser svarende til ca. 2 000 mg/dag hos mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Slenyto, depottabletter, 1 mg

Tabletterne

Ammoniummethacrylat-copolymer type B
Calciumhydrogenphosphatdihydrat
Lactosemonohydrat
Silica, kolloid vandfri
Talcum
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Carmellosenatrium (E466)
Maltodextrin
Glucosemonohydrat
Lecithin (E322)
Titaniumdioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)
Jernoxid, gul (E172)

Slenyto, depottabletter, 5 mg

Tabletterne

Ammoniummethacrylat-copolymer type A
Calciumhydrogenphosphatdihydrat
Lactosemonohydrat
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat

Filmovertræk
Carmellosematrium (E466)
Maltodextrin
Glucosemonohydrat
Lecithin (E322)
Titaniumdioxid (E171)
Jernoxid, gul (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Slenyto, depottabletter, 1 mg

Uigennemsigtig blister af PVC/PVDC med underlag af aluminiumfolie. Pakningsstørrelse: 30 tabletter eller 60 tabletter.

Slenyto, depottabletter, 5 mg

Uigennemsigtig blister af PVC/PVDC med underlag af aluminiumfolie. Pakningsstørrelse: 30 tabletter eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. september 2018

Dato for seneste fornyelse: 5. juni 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{DD måned ÅÅÅÅ}

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs webside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON (BLISTERPAKNING) – 1 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Slenyto, depottabletter, 1 mg
melatonin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder 1 mg melatonin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat
Yderligere oplysninger fremgår af indlægssedlen

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter
60 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Synkes hele. Tabletterne må ikke deles, knuses eller tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1318/005: 30 depottabletter
EU/1/18/1318/001: 60 depottabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Slentyto 1 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder den entydige identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER MED 30 TABLETTER – 1 MG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Slenyto, depottabletter, 1 mg
melatonin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. UDLØBSDATO

EXP

4. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON (BLISTERPAKNING) – 5 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Slenyto, depottabletter, 5 mg
melatonin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder 5 mg melatonin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat
Yderligere oplysninger fremgår af indlægssedlen

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter
100 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Synkes hele. Tabletterne må ikke deles, knuses eller tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1318/003: 30 depottabletter
EU/1/18/1318/006: 100 depottabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Slenyto 5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder den entydige identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER MED 25 ELLER 30 TABLETTER – 5 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Slenyto, depottabletter, 5 mg
melatonin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. UDLØBSDATO

EXP

4. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Slenyto, depottabletter, 1 mg

Slenyto, depottabletter, 5 mg
melatonin

Læs hele denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Dette lægemiddel er ordineret til dig eller til dit barn personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som dit barn har.
- Hvis du eller dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Se pkt. 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Slenyto
3. Sådan skal du tage Slenyto
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Slenyto?

Slenyto er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof melatonin. Melatonin er et hormon, der naturligt dannes af kroppen.

Hvad anvendes det til?

Slenyto anvendes til behandling af **insomni** (søvnløshed) hos:

- **børn og unge** (i alderen 2 til 18 år) med **autismespektrumforstyrrelse (ASD)** og/eller **neurogenetiske sygdomme** (arvelige tilstande, der påvirker nerverne og hjernen), der er forbundet med unormale niveauer af melatonin og/eller natlige opvågninger, hvor andre sunde soverutiner (såsom regelmæssige sengetider og et beroligende sovemiljø) ikke har virket tilstrækkeligt.
- **børn og unge** (i alderen 6 til 17 år) med **ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)**, hvor andre sunde soverutiner (såsom regelmæssige sengetider og et beroligende sovemiljø) ikke har virket tilstrækkeligt.

Slenyto forkorter den tid, det tager at falde i søvn, og forlænger søvnen. Lægemidlet kan hjælpe dig eller dit barn til at falde i søvn og kan hjælpe dig eller dit barn til at sove længere om natten.

2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Slenyto

Tag IKKE Slenyto hvis du eller dit barn

- er allergisk over for melatonin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteket før indtagelse af Slenyto, hvis du eller dit barn:

- har lever- eller nyreproblemer. Tal med lægen før indtagelse af Slenyto, da det frarådes at tage det i sådanne tilfælde.
- har en autoimmun sygdom (hvor kroppens eget forsvarssystem (immunforsvaret) angriber dele af kroppen). Tal med lægen før indtagelse af Slenyto, da det frarådes at tage det i sådanne tilfælde.

Slenyto kan forårsage døsighed og træthed i dagtimerne. Omsorgspersoner bør holde øje med barnet for tegn på træthed i dagtimerne og kontakte lægen for at få råd, hvis barnet oplever flere symptomer.

Især børn og unge med ADHD kan have flere symptomer i dagtimerne såsom uopmærksomhed, hyperaktivitet eller adfærdsforstyrrelser.

Børn

Sikkerheden og effekten af Slenyto er ikke fastslået for børn under 6 år med ADHD.

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 2 år, da det ikke er testet, og dets virkninger er ukendte.

Brug af anden medicin sammen med Slenyto

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller dit barn bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Navnlig medfører det øget risiko for bivirkninger at tage Slenyto sammen med følgende lægemidler, eller det kan påvirke den måde, som Slenyto eller det andet lægemiddel virker på:

- **fluvoxamin** (anvendes til behandling af depression og tvangstanker (obsessiv-kompulsiv lidelse))
- **methoxpsoralen** (anvendes til behandling af hudsygdomme, f.eks. psoriasis)
- **cimetidin** (anvendes til behandling af maveproblemer såsom sår)
- **quinoloner** (f.eks. ciprofloxacin og norfloxacin) og rifampicin (anvendes til behandling af bakterielle infektioner)
- **østrogener** (anvendes som svangerskabsforebyggende midler eller som hormonerstatningsbehandling)
- **carbamazepin** (anvendes til behandling af epilepsi)
- **nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler** såsom acetylsalicylsyre og ibuprofen (anvendes til behandling af smerter og inflammation) Disse lægemidler bør undgås, navnlig om aftenen.
- **betablokkere** (anvendes til kontrol af blodtrykket). Disse lægemidler bør tages om morgenen.
- sovemidler (benzodiazepiner og **ikke-benzodiazepiner** såsom zaleplon, zolpidem og zopiclon)
- **thioridazin** (anvendes til behandling af skizofreni)
- **imipramin** (anvendes til behandling af depression)

Rygning

Rygning kan øge nedbrydningen af melatonin i leveren, hvilket kan gøre dette lægemiddel mindre effektivt. Fortæl det til lægen, hvis du eller dit barn begynder at ryge eller holder op med at ryge under behandlingen.

Alkoholindtagelse og Slenyto

Indtag ikke alkohol før, under eller efter indtagelse af Slenyto, da alkohol nedsætter lægemidlets virkning.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Kontakt lægen eller apoteket før indtagelse af Slenyto, hvis du eller din datter:

- er gravid eller kan tænkes at være gravid. Som forsigtighedsregel må det foretrækkes at undgå anvendelse af melatonin under graviditet.
- ammer eller planlægger at amme. melatonin går muligvis over i modermælk; lægen vil derfor afgøre, om du/din datter bør amme under behandlingen med melatonin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Slenyto kan forårsage døsighed. Efter at have taget dette lægemiddel bør du eller dit barn ikke føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner, før virkningen helt har fortaget sig.

Hvis du eller dit barn er vedvarende døsigt, bør du kontakte lægen.

Slenyto indeholder lactose

Slenyto indeholder lactosemonohydrat. Hvis lægen har fortalt dig, at du eller dit barn ikke tåler visse sukkerarter, skal du kontakte lægen, før du eller dit barn tager dette lægemiddel.

3. Sådan skal du tage Slenyto

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Slenyto fås i to styrker: 1 mg og 5 mg.

Søvnløshed hos børn og unge (i alderen 2 til 18 år) med ASD og/eller neurogenetiske sygdomme (arvelige tilstande, der påvirker nerverne og hjernen) forbundet med unormale niveauer af melatonin og/eller natlige opvågninger

Den anbefalede startdosis er 2 mg (to 1-mg tabletter) 1 gang dagligt. Hvis der ikke er bedring i dine eller dit barns symptomer, vil lægen muligvis sætte dosis af Slenyto op for at finde den bedst egnede dosis til dig/dit barn. Den maksimale daglige dosis, som du/dit barn vil få, er 10 mg (to 5 mg-tabletter).

Du eller dit barn bør overvåges af en læge med jævne mellemrum (anbefales hver 6. måned) for at kontrollere, at Slenyto stadig er den bedst egnede behandling.

Søvnløshed hos børn og unge (i alderen 6 til 17 år) med ADHD

Den anbefalede startdosis er 1-2 mg (1 til 2 tabletter på 1 mg) én gang dagligt. Hvis der ikke sker en forbedring af dine/dit barns symptomer, kan dosis justeres individuelt til 5 mg dagligt, uanset alder. Hvis lægen finder det nødvendigt, kan den maksimale daglige dosis øges til 10 mg (2 tabletter på 5 mg) dagligt.

Den lavest mulige dosis vil blive givet i den kortest mulige periode.

Du eller dit barn bør overvåges af en læge med jævne mellemrum (anbefales hver 6. måned) for at kontrollere, at Slenyto stadig er den bedst egnede behandling.

Behandlingen bør afbrydes 1 gang om året for at se, om der stadig er behov for behandling.

Hvornår skal man tage Slenyto?

Slenyto bør tages om aftenen, 30-60 minutter før sengetid. Tabletterne bør tages efter aftensmaden, dvs. på fuld mave.

Sådan skal du tage Slenyto

Slenyto er til oral brug. **Tabletterne synkes hele og må IKKE deles, knuses eller tygges.** Hvis tabletten knuses eller tygges, vil det beskadige dens særlige egenskaber, så den ikke virker korrekt.

De hele tabletter kan kommes i fødevarer såsom yoghurt, appelsinjuice eller is for at gøre det lettere at synke dem. Når tabletterne er blandet i sådanne fødevarer, skal de gives straks og ikke henstå eller opbevares, da dette kan påvirke den måde, tabletterne virker på. Hvis tabletterne blandes med andre typer fødevarer, vil tabletterne muligvis ikke virke korrekt.

Hvis du eller dit barn får for meget Slenyto

Hvis du eller barnet ved fejl har taget for meget lægemiddel, skal du kontakte lægen eller apoteket snarest muligt.

Ved at tage mere end den anbefalede daglige dosis kan du/dit barn blive døsig.

Hvis du eller dit barn har glemt at tage Slenyto

Hvis du eller dit barn glemmer at tage en tablet, kan den tages før sengetid samme aften, men efter dette tidspunkt bør der ikke tages endnu en tablet før næste aften.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du eller dit barn holder op med at tage Slenyto

Tal med lægen, før du eller dit barn holder op med at tage Slenyto. Det er vigtigt at fortsætte med at tage dette lægemiddel for at behandle sygdommen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Uventet ændret adfærd, såsom aggression, kan forekomme almindeligt (hos mellem 1 ud af 100 og 1 ud af 10 personer). **Indtræder der en sådan ændring i adfærd, skal du sige det til lægen. Lægen kan muligvis afgøre, at du eller dit barn bør holde op med at tage dette lægemiddel.**

Bliver nogen af følgende bivirkninger alvorlige eller generende, skal du kontakte lægen eller søge medicinsk rådgivning:

Almindelig: kan optræde hos mellem 1 ud af 100 til 1 ud af 10 personer

- Humørændringer
- Aggression
- Irritabilitet
- Døsighed
- Hovedpine
- Pludselig falden i søvn
- Hævelse og betændelse i bihulerne sammen med smerter og stoppet næse (bihulebetændelse)
- Træthed
- Tømmermænd

Ikke almindelig: kan optræde hos mellem 1 ud af 1000 til 1 ud af 100 personer

- Depression
- Mareridt
- Rastløs uro
- Mavesmerter

Hyppighed kendes ikke (rapporteret med anden form for lægemiddel og styrke)

- Anfald (epilepsi)
- Synsnedsættelse
- Åndenød (dyspnø)
- Næseblod
- Forstoppelse
- Nedsat appetit
- Hævet ansigt
- Hudforandringer
- Følelse af at være unormal
- Abnorm adfærd
- Lavt antal hvide blodlegemer (neutropeni)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du eller dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Dette vil medvirke til at skåne miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Slentyto indeholder:

Styrke 1 mg

- Aktivt stof: melatonin. Hver tablet indeholder 1 mg melatonin.
- De øvrige indholdsstoffer er ammoniummethacrylat-copolymer type B, calciumhydrogenphosphatdihydrat, lactosemonohydrat, silica (kolloid vandfri), talkum, magnesiumstearat, carmellosenatrium (E466), maltodextrin, glucosemonohydrat, lecithin (E322), titandioxid (E171), jernoxid, rød (E172) og jernoxid, gul (E172).

Styrke 5 mg

- Aktivt stof: melatonin. Hver tablet indeholder 5 mg melatonin.
- De øvrige indholdsstoffer er ammoniummethacrylat-copolymer type A, calciumhydrogenphosphatdihydrat, lactosemonohydrat, silica (kolloid vandfri), magnesiumstearat, carmellosenatrium (E466), maltodextrin, glucosemonohydrat, lecithin (E322), titandioxid (E171), og jernoxid, gul (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Styrke 1 mg

Slenyto depottabletter, 1 mg, er lyserøde, fillovertrukne, runde, bikonvekse tabletter med diameter 3 mm.

De fås i blisterpakning med 30/60 tabletter.

Styrke 5 mg

Slenyto depottabletter, 5 mg, er gule, fillovertrukne, runde, bikonvekse tabletter med diameter 3 mm.

De fås i blisterpakning med 30/100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

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

Nederland

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

Norge

Takeda AS
e-mail: medinfoEMEA@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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>