ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Slenyto 1 mg Retardtabletten
Slenyto 5 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Slenyto 1 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 1 mg Melatonin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Retardtablette enthält 8,32 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Slenyto 5 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 5 mg Melatonin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Retardtablette enthält 8,86 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

Slenyto 1 mg Retardtabletten

Rosafarbene, filmbeschichtete, runde, bikonvex geformte Tabletten mit 3 mm Durchmesser ohne Aufdruck.

Slenyto 5 mg Retardtabletten

Gelbe, filmbeschichtete, runde, bikonvex geformte Tabletten mit 3 mm Durchmesser ohne Aufdruck.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Slenyto ist indiziert für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2–18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2 mg. Bei unzureichendem Ansprechen sollte die Dosis auf 5 mg erhöht werden. Die maximale Dosis beträgt 10 mg.

Slenyto sollte einmal täglich, eine halbe bis eine Stunde vor dem Zubettgehen, mit oder nach der Mahlzeit eingenommen werden.

Es liegen Daten für eine Behandlungsdauer von bis zu 2 Jahren vor. Der Patient sollte in regelmäßigen Abständen (mindestens alle 6 Monate) kontrolliert werden, um sicherzustellen, dass Slenyto immer noch die am besten geeignete Behandlung ist. Nach mindestens 3 Monaten Behandlung sollte der Arzt den Behandlungserfolg beurteilen und erwägen, die Behandlung abzubrechen, wenn kein klinisch relevanter Behandlungserfolg festgestellt wird. Wird nach der Titration auf eine höhere Dosis ein geringerer Behandlungserfolg festgestellt, sollte der verordnende Arzt zunächst eine Verringerung auf eine niedrigere Dosis in Betracht ziehen, bevor er sich für eine vollständige Einstellung der Behandlung entscheidet.

Wenn der Patient vergisst, eine Tablette zur vorgegebenen Zeit einzunehmen, kann diese vor dem Zubettgehen eingenommen werden. Nach dem Zubettgehen sollte keine weitere Tablette vor der nächsten geplanten Dosis eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung
Der Einfluss einer Nierenfunktionsstörung jeglicher Ausprägung auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Melatonin wurde nicht untersucht. Wenn Melatonin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung angewendet wird, ist Vorsicht geboten.

Leberfunktionsstörung
Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Melatonin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor. Daher wird die Anwendung von Melatonin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche (unter 2 Jahren)
Es gibt zur Behandlung von Schlafstörungen keinen relevanten Nutzen von Melatonin bei Kindern im Alter von 0 bis 2 Jahren.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten müssen im Ganzen eingenommen werden. Die Tablette darf nicht zerbrochen, zerdrückt oder zerkaut werden, da sie dadurch die Retardeigenschaften verliert.

Tabletten können in Lebensmittel wie Joghurt, Orangensaft oder Eiscreme gegeben werden, um das Schlucken zu erleichtern und die Compliance zu verbessern. Wenn die Tabletten mit Lebensmitteln oder Getränken gemischt werden, müssen diese sofort verzehrt werden. Die Mischung darf nicht aufbewahrt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schläfrigkeit

Melatonin kann Schläfrigkeit hervorrufen. Daher ist das Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden, wenn die Auswirkungen von Schläfrigkeit ein Sicherheitsrisiko darstellen könnten (siehe Abschnitt 4.7).

Autoimmunerkrankungen

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und Alkohol

Eine gleichzeitige Anwendung mit Fluvoxamin, Alkohol, Benzodiazepinen/Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika, Thioridazin und Imipramin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Lactose

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.
In Ermangelung spezifischer Studien bei Kindern sind nachfolgend die Wechselwirkungen aufgeführt, die bei Erwachsenen bekannt sind.

Die Metabolisierung von Melatonin wird vorwiegend durch CYP1A-Enzyme vermittelt. Daher sind Wechselwirkungen zwischen Melatonin und anderen Wirkstoffen infolge ihrer Wirkung auf CYP1A-Enzyme möglich.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Die gleichzeitige Anwendung der folgenden Arzneimittel und von Alkohol wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4):

Fluvoxamin
Fluvoxamin erhöht den Melatoninspiegel (17-fach höhere AUC und 12-fach höhere maximale Serumkonzentration (C_{max})), indem es seinen Stoffwechsel durch die hepatischen Cytochrom-P450 (CYP)-Isozyme CYP1A2 und CYP2C19 hemmt. Die Kombination sollte vermieden werden.

Alkohol
Alkohol sollte nicht zusammen mit Melatonin eingenommen werden, da er die Wirksamkeit von Melatonin auf den Schlaf reduziert.

Benzodiazepine/Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika
Melatonin kann die sedierenden Eigenschaften von Benzodiazepinen und Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika wie Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon verstärken. In einer klinischen Studie gab es eindeutige Hinweise auf eine vorübergehende pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Melatonin und Zolpidem eine Stunde nach der gleichzeitigen Anwendung. Die gleichzeitige Anwendung hatte im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Zolpidem eine verstärkte Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit, Gedächtnisleistung und Koordination zur Folge. Eine Kombination mit Benzodiazepinen und Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika sollte vermieden werden.

Thioridazin und Imipramin
Melatonin wurde in Studien mit Thioridazin und Imipramin, Wirkstoffen, die das zentrale Nervensystem beeinflussen, gemeinsam angewendet. In keinem Fall wurden klinisch signifikante pharmakokinetische Wechselwirkungen festgestellt. Die gleichzeitige Anwendung von Melatonin führte jedoch im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Imipramin zu einem übermäßigen Ruhegefühl und Schwierigkeiten bei der Bewältigung von Aufgaben, und im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Thioridazin zu einem verstärkten Gefühl von Benommenheit. Eine Kombination mit Thioridazin und Imipramin sollte vermieden werden.

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

Die gleichzeitige Einnahme der folgenden Arzneimittel sollte mit Vorsicht erfolgen:

5- oder 8-Methoxypsoralen
Vorsicht ist geboten bei Patienten, die mit 5- oder 8-Methoxypsoralen (5 oder 8-MOP) behandelt werden, da diese Wirkstoffe den Melatoninspiegel erhöhen, indem sie dessen Stoffwechsel hemmen.

Cimetidin
Vorsicht ist geboten bei Patienten, die mit Cimetidin behandelt werden, einem potenten Hemmstoff bestimmter Cytochrom-P450 (CYP450)-Enzyme, hauptsächlich CYP1A2, da es den Plasmamelatoninspiegel erhöht, indem es den Abbau von Melatonin hemmt.

Östrogene
Vorsicht ist geboten bei Patienten, die mit Östrogenen (z. B. Verhütungsmittel oder Hormonersatztherapie) behandelt werden, da diese den Melatoninspiegel durch Hemmung des Stoffwechsels durch CYP1A1 und CYP1A2 erhöhen.

CYP1A2-Inhibitoren
CYP1A2-Inhibitoren wie Chinolone (Ciprofloxacin und Norfloxacin) können zu einer erhöhten Melatonin-Exposition führen.

CYP1A2-Induktoren
CYP1A2-Induktoren wie Carbamazepin und Rifampicin können die Plasmakonzentrationen von Melatonin reduzieren. Wenn CYP1A2-Induktoren und Melatonin gleichzeitig angewendet werden, kann daher eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Rauchen

Es ist bekannt, dass Rauchen den CYP1A2-Metabolismus induziert. Daher kann eine Dosisanpassung erforderlich sein, wenn Patienten während der Behandlung mit Melatonin aufhören zu rauchen oder mit dem Rauchen beginnen.

NSAR (Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika)

Prostaglandin-Synthesehemmer (NSAR) wie Acetylsalicylsäure und Ibuprofen, können, wenn sie abends angewendet werden, den endogenen Melatoninspiegel in der frühen Nacht um bis zu 75 % unterdrücken. Wenn möglich, sollte die Anwendung von NSAR am Abend vermieden werden.

Betablocker

Betablocker können die nächtliche Freisetzung von körpereigenem Melatonin unterdrücken. Sie sollten daher morgens angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Melatonin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Melatonin während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Endogenes Melatonin wurde in der menschlichen Muttermilch nachgewiesen. Daher wird exogenes Melatonin wahrscheinlich in die menschliche Milch ausgeschieden. Tierexperimentelle Daten ergaben Hinweise darauf, dass Melatonin über die Plazenta oder die Muttermilch auf den Fötus bzw. das gestillte Kind übergeht. Die Wirkung von Melatonin auf Neugeborene/gestillte Kinder ist nicht bekannt.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Melatonin verzichtet werden soll/die Behandlung mit Melatonin zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

In Studien an adulten und juvenilen Tieren hatte Melatonin keinen Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Melatonin hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Slenyto in klinischen Studien waren Somnolenz, Erschöpfung, Stimmungsschwankungen, Kopfschmerzen, Reizbarkeit, Aggressivität und morgendliche Müdigkeit bei 1:100–1:10 Kindern.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Unerwünschte Reaktionen werden nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie aufgelistet. Häufigkeitskategorien sind nach folgender Konvention definiert: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	**Häufig**
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsschwankungen, Aggressivität, Reizbarkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Kopfschmerzen, plötzliche Schlafattacken
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sinusitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung, morgendliche Müdigkeit

Die folgenden Nebenwirkungen (Häufigkeit nicht bekannt) wurden bei Off-Label-Use der Darreichungsform für Erwachsene (2 mg Melatonin-Retardtabletten) berichtet: Epilepsie,

Sehstörungen, Dyspnoe, Epistaxis, Obstipation, verminderter Appetit, Schwellung des Gesichts, Hautläsion, anormales Gefühl, anormales Verhalten und Neutropenie.

Bei Kindern mit ASS und neurogenetischen Erkrankungen, die in Frankreich im Rahmen eines zeitlich begrenzten Programms zur Anwendung außerhalb der Zulassung (RTU) mit 2–6 mg der Darreichungsform für Erwachsene behandelt wurden (n = 731), wurden außerdem die folgenden Nebenwirkungen (mit der Häufigkeit „gelegentlich“) berichtet: Depression, Albträume, Agitiertheit und Abdominalschmerz.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Für den Fall einer Überdosierung ist Schläfrigkeit zu erwarten. Die Clearance des Wirkstoffs wird innerhalb von 12 Stunden nach der Einnahme erwartet. Es ist keine besondere Behandlung erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Melatoninrezeptoragonisten, ATC-Code: N05CH01

Wirkmechanismus

Es wird angenommen, dass die Aktivität von Melatonin an den Melatoninrezeptoren (MT1, MT2 und MT3) zu seinen schlaffördernden Eigenschaften beiträgt, da diese Rezeptoren (hauptsächlich MT1 und MT2) an der Regulation des zirkadianen Rhythmus und der Schlafregulation beteiligt sind.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen

Die Wirksamkeit und Sicherheit wurden in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie bei Kindern mit ASS und neurologischen Entwicklungsstörungen, die durch das Smith-Magenis-Syndrom hervorgerufen wurden, und die keine Verbesserung nach der Anwendung von schlafverhaltenstherapeutischen Standardmaßnahmen zeigten, untersucht. Die Behandlung wurde bis zu zwei Jahre lang durchgeführt.

Die Studie umfasst 5 Perioden: 1) Vorstudien-Periode (4 Wochen), 2) Baseline Single-Blind-Placebo-Periode (2 Wochen), 3) randomisierte placebokontrollierte Behandlungsperiode (13 Wochen), 4) Open-Label-Behandlungsperiode (91 Wochen) und 5) Single-Blind-Run-Out-Periode (2 Wochen Placebo).

Insgesamt 125 Kinder (2–17,0 Jahre alt, mittleres Alter 8,7 +/- 4,15; 96,8 % ASS, 3,2 % Smith-Magenis-Syndrom [SMS]), deren Schlaf sich durch Interventionen zum Schlafverhalten allein nicht verbessert hat, wurden randomisiert. Es liegen Ergebnisse über einen Zeitraum von 112 Wochen vor. 28,8 % der Patienten wurden vor Studienbeginn mit ADHS diagnostiziert und 77 % hatten zu Studienbeginn einen abnormen SDQ-Hyperaktivitäts-/Aufmerksamkeitswert (>=7).

Ergebnisse der randomisierten placebokontrollierten Behandlungsperiode (13 Wochen)
Die Studie erreichte den primären Endpunkt und zeigte gegenüber Baseline nach 13 Wochen Doppelblindbehandlung statistisch signifikante Wirkungen von Slenyto 2 mg/5 mg im Vergleich zu

Placebo hinsichtlich Veränderung der mittleren Gesamtschlafzeit (total sleep time, TST), die mithilfe des Schlaftagebuchs (Sleep and Nap Diary, SND) berechnet wurde. Zu Beginn betrug die durchschnittliche TST 457,2 Minuten in der Slenyto-Gruppe und 459,9 Minuten in der Placebogruppe. Nach 13 Wochen Doppelblindbehandlung schliefen die Teilnehmer unter Slenyto nachts durchschnittlich 57,5 Minuten länger im Vergleich zu 9,1 Minuten unter Placebo. Die adjustierte mittlere Differenz zwischen Slenyto- und Placebo-Behandlung betrug 33,1 Minuten in der Population aller randomisierten Patienten (All-randomised Set); Multiple Imputation (MI) (p=0,026).

Zu Beginn betrug die mittlere Schlaf-Latenzzeit (SL) 95,2 Minuten in der Slenyto- und 98,8 Minuten in der Placebogruppe. Am Ende der 13-wöchigen Behandlungszeit schliefen die Kinder unter Slenyto durchschnittlich 39,6 Minuten und unter Placebo 12,5 Minuten schneller ein (adjustierte mittlere Differenz zwischen den Gruppen -25,3 Minuten in der Population aller randomisierten Patienten; MI (p=0,012)), ohne eine frühere Aufwachzeit zu verursachen. Der Anteil der Patienten mit klinisch relevantem Ansprechen im Hinblick auf die TST (Zunahme von 45 Minuten gegenüber dem Ausgangswert) und/oder die SL (Abnahme von 15 Minuten gegenüber dem Ausgangswert) war unter Slenyto signifikant höher als unter Placebo (68,9 % gegenüber 39,3 %; p=0,001).

Neben der Verkürzung der SL wurde ein Anstieg der längsten Schlafepisode (LSE) = ununterbrochene Schlafdauer im Vergleich zu Placebo beobachtet. Am Ende der 13-wöchigen Doppelblindphase stieg die durchschnittliche LSE in der mit Slenyto behandelten Gruppe um durchschnittlich 77,9 Minuten, im Vergleich zu 25,5 Minuten in der mit Placebo behandelten Gruppe. Die adjustierten geschätzten Behandlungsunterschiede betrugen 43,2 Minuten in der Population aller randomisierten Patienten (MI, p=0,039). Die Aufwachzeit war unverändert; nach 13 Wochen verzögerte sich die Aufwachzeit der Patienten mit Slenyto im Vergleich zur Placebobehandlung geringfügig um 0,09 Stunden (0,215) (5,4 Minuten).

Die Behandlung mit Slenyto 2 mg/5 mg führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung des externalisierenden Verhaltens des Kindes (Hyperaktivität/Aufmerksamkeit+ Verhaltensscores) nach 13 Wochen Doppelblindbehandlung (p=0,021), die durch den Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ) bewertet wurde. Für den SDQ-Gesamt-Score nach 13 Wochen Doppelblindbehandlung gab es einen Trend zugunsten von Slenyto (p=0,077). Für das soziale Funktionieren (CGAS) waren die Unterschiede zwischen Slenyto und Placebo gering und statistisch nicht signifikant (Tabelle 1).

Tabelle 1: VERHALTEN DER KINDER (13 Wochen Doppelblindbehandlung)

Variable	Gruppe	Angepasste Behandlungsmittel (SF) [95 % KI]	Behandlungsdifferenz (SF)	95 % KI	p-Wert*
		SDQ			
Externalisierende Verhaltensweisen	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]			
Gesamtpunktzahl	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]			
		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 KI = Konfidenzintervall; SDQ = Strength and Difficulties Questionnaire; CGAS = the Children's Global Assessment Scale; SF = Standardfehler

Die Behandlungseffekte auf die Schlafvariablen waren mit einem verbesserten Wohlbefinden der Eltern verbunden. Es gab eine signifikante Verbesserung mit Slenyto gegenüber Placebo im Composite Sleep Disturbance Index (CSDI) – bewertete Elternzufriedenheit im Kinderschlafmuster (p=0,005) und im Wohlbefinden der Pflegekräfte, bewertet mithilfe von WHO-5 nach 13 Wochen Doppelblindbehandlung (p=0,01) (Tabelle 2).

Tabelle 2: WOHLBEFINDEN DER ELTERN (13 Wochen Doppelblindbehandlung)					
Variable	**Gruppe**	**Angepasste Behandlungsmittel (SF) [95 % KI]**	**Behandlungsdifferenz (SF)**	**95 % KI**	**p-Wert***
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
CSDI-Zufriedenheit	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

*MMRM-Analyse KI = Konfidenzintervall; WHO-5= Weltgesundheitsorganisation Well-Being Index; CSDI = Composite Sleep Disturbance Index; SF = Standardfehler

Ergebnisse der offenen Behandlungsperiode (91 Wochen)
Die Patienten (51 aus der Slenyto-Gruppe und 44 aus der Placebo-Gruppe, Durchschnittsalter 9 ± 4,24 Jahre, Spanne 2-17,0 Jahre) erhielten Slenyto 2 mg/5 mg Open-Label entsprechend der Dosis am Ende der Doppelblindphase für 91 Wochen mit optionaler Dosisanpassung auf 2, 5 oder 10 mg/Tag nach den ersten 13 Wochen der Follow-up-Periode. 74 Patienten absolvierten 104 Behandlungswochen, 39 absolvierten 2 Jahre und 35 absolvierten 21 Monate Slenyto-Behandlung. Die in der Doppelblindphase beobachteten Verbesserungen der Gesamtschlafzeit (TST), der Schlaflatenz (SL) und der Dauer des ununterbrochenen Schlafs (LSE; längste Schlafepisode) wurden während der 39-wöchigen Nachbeobachtungszeit beibehalten.

Zwei Wochen nach Umstellung auf Placebo wurde eine deskriptive Verringerung in den meisten Parametern beobachtet, die Werte waren jedoch noch erheblich besser als die Baseline-Werte ohne Anzeichen von Rebound-Effekten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

In einer pädiatrischen Population mit 16 Kindern und Jugendlichen im Alter von 7–15 Jahren mit ASS, die unter Schlafstörungen litten, erreichten die Melatoninkonzentrationen nach Gabe von Slenyto 2 mg (2 x 1 mg Mini-Tabletten) nach einem standardisierten Frühstück innerhalb von 2 Stunden nach der Einnahme ihren Höhepunkt und blieben danach über 6 Stunden erhöht mit einem C_{max} (SF) von 410 pg/ml (210) im Speichel.

Bei Erwachsenen erreichten nach Gabe von Slenyto 5 mg (1 x 5 mg Mini-Tablette) im Anschluss an eine Mahlzeit die Melatoninkonzentrationen innerhalb von 3 Stunden nach der Einnahme ihren Höhepunkt; C_{max} (SF) betrug 3,57 ng/ml (3,64) im Plasma. Im Nüchtern-Zustand war C_{max} niedriger (1,73 ng/ml) und t_{max} war früher (innerhalb von 2 Stunden), mit einem geringen Effekt auf AUC-∞, der im Vergleich zum Nicht-Nüchtern-Zustand leicht reduziert war (-14 %).

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

Daten mit 2 mg Melatonin-Retardtabletten und Daten mit 1 mg und 5 mg Mini-Tabletten deuten darauf hin, dass es nach wiederholter Dosierung nicht zu einer Akkumulation von Melatonin kommt. Dieser Befund ist mit der kurzen Halbwertszeit von Melatonin beim Menschen vereinbar.

Die Bioverfügbarkeit liegt in der Größenordnung von 15 %. Es liegt ein signifikanter First-pass-Effekt mit einem geschätzten First-pass-Metabolismus von 85 % vor.

Verteilung

Die *in vitro* Plasmaproteinbindung von Melatonin beträgt ca. 60 %. Melatonin ist hauptsächlich an Albumin, alpha1-saures Glykoprotein und High Density Lipoproteine gebunden.

Biotransformation

Melatonin unterliegt einem schnellen hepatischen First-pass-Metabolismus und wird überwiegend durch CYP1A-Enzyme und möglicherweise CYP2C19 des Cytochrom-P450-Systems mit einer Eliminationshalbwertszeit von ca. 40 Minuten metabolisiert. Bei präpubertären Kindern und Jugendlichen wird Melatonin schneller metabolisiert als bei Erwachsenen. Insgesamt nimmt die Melatonin-Metabolisierung mit zunehmendem Alter ab, wobei die präpubertäre und pubertäre Metabolisierung schneller abläuft als im späteren Alter. Der Hauptmetabolit ist 6-Sulfatoxymelatonin (6-SMT), das inaktiv ist. Der Ort der Biotransformation ist die Leber. Die Ausscheidung des Metaboliten ist innerhalb von 12 Stunden nach der Einnahme abgeschlossen.

Melatonin induziert *in vitro* in supra-therapeutischen Konzentrationen keine CYP1A2- oder CYP3A-Enzyme.

Elimination

Die terminale Halbwertszeit ($t_{½}$) beträgt 3,5–4 Stunden. Zwei leberabhängige Stoffwechselwege machen etwa 90 % der Melatonin-Metabolisierung aus. Der vorherrschende Stoffwechselweg ist die Hydroxylierung an C6 über das hepatische Mikrosom P-450-System zu 6-Hydroxymelatonin. Der zweite, weniger bedeutsame Weg ist die 5-Demethylierung zu einem physiologischen Melatonin-Präkursor, N-Acetylserotonin. Sowohl 6-Hydroxymelatonin als auch N-Acetylserotonin werden anschließend mit Sulfat und Glucuronsäure konjugiert und im Urin als entsprechende 6-Sulfatoxy- und 6-Glucuronid-Derivate ausgeschieden.

Die Elimination erfolgt durch die Ausscheidung der Metaboliten über die Nieren, wobei 89 % als Sulfat- und Glucuronid-Konjugate von 6-Hydroxymelatonin (über 80 % als 6-Sulfatoxymelatonin) und 2 % als Melatonin (unveränderter Wirkstoff) ausgeschieden werden.

Geschlecht

Ein 3-4-facher Anstieg von C_{max} ist bei Frauen im Vergleich zu Männern zu beobachten. Eine fünffache Variabilität von C_{max} zwischen verschiedenen Mitgliedern des gleichen Geschlechts wurde ebenfalls beobachtet. Allerdings wurden trotz der Unterschiede bei den Blutspiegeln keine Unterschiede in der Pharmakodynamik zwischen Männern und Frauen festgestellt.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung
Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Melatonin bei Kindern und Jugendlichen mit Nierenfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 4.2). Da Melatonin jedoch hauptsächlich durch Verstoffwechselung in der Leber ausgeschieden wird und der Metabolit 6-SMT inaktiv ist, ist nicht zu erwarten, dass eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion einen Einfluss auf die Clearance von Melatonin hat.

Leberfunktionsstörung
Die Leber ist der primäre Ort der Metatonin-Metabolisierung. Daher führt eine Einschränkung der Leberfunktion zu höheren endogenen Melatoninspiegeln.

Die Plasmamelatoninspiegel waren bei Patienten mit Zirrhose während des Tages signifikant erhöht. Die Patienten hatten eine signifikant verringerte Gesamtexkretion von 6-Sulfatoxymelatonin im Vergleich zu Kontrollgruppen.

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Melatonin bei Kindern und Jugendlichen mit Leberfunktionsstörungen vor. Die veröffentlichten Daten zeigen deutlich erhöhte endogene Melatoninwerte während des Tages aufgrund einer verminderten Clearance bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Eine geringe Auswirkung auf das postnatale Wachstum und die Lebensfähigkeit wurde bei Ratten nur in sehr hohen Dosen gefunden, die etwa 2.000 mg/Tag beim Menschen entsprachen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Slenyto 1 mg Retardtabletten

Tablettenkern
Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B) (Ph.Eur.)
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Lactose-Monohydrat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug
Carmellose Natrium (Ph.Eur.) (E466)
Maltodextrin
Glucose-Monohydrat (Ph.Eur.)
Lecithin (E322)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)

Slenyto 5 mg Retardtabletten

Tablettenkern
Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ A) (Ph.Eur.)
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Lactose-Monohydrat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmbeschichtung
Carmellose Natrium (Ph.Eur.) (E466)
Maltodextrin
Glucose-Monohydrat (Ph.Eur.)
Lecithin (E322)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Slenyto 1 mg Retardtabletten

Opake Blisterpackungen aus PVC/PVDC mit einer Deckfolie aus Aluminium.
Packungsgröße: 30 Tabletten oder 60 Tabletten.

Slenyto 5 mg Retardtabletten

Opake Blisterpackungen aus PVC/PVDC mit einer Deckfolie aus Aluminium.
Packungsgröße: 30 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. September 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 5. Juni 2023

10. STAND DER INFORMATION

{TT. Monat JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON (BLISTERPACKUNG) – 1 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Slenyto 1 mg Retardtabletten
Melatonin
Für Kinder und Jugendliche von 2–18 Jahren

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Retardtablette enthält 1 mg Melatonin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Retardtabletten
60 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen
Im Ganzen schlucken. Die Tabletten nicht halbieren, zerdrücken oder zerkauen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1318/005 30 Retardtabletten
EU/1/18/1318/001 60 Retardtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Slenyto 1 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal enthalten.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG MIT 30 TABLETTEN – 1 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Slenyto 1 mg Retardtabletten
Melatonin
Für Kinder und Jugendliche von 2–18 Jahren

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON (BLISTERPACKUNG) – 5 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Slenyto 5 mg Retardtabletten
Melatonin
Für Kinder und Jugendliche von 2–18 Jahren

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Retardtablette enthält 5 mg Melatonin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen
Im Ganzen schlucken. Die Tabletten nicht halbieren, zerdrücken oder zerkauen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1318/003 30 Retardtabletten (Blisterverpackung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Slenyto 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal enthalten.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG MIT 30 TABLETTEN – 5 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Slenyto 5 mg Retardtabletten
Melatonin
Für Kinder und Jugendliche von 2–18 Jahren

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Slenyto 1 mg Retardtabletten
Slenyto 5 mg Retardtabletten
Melatonin

Für Kinder und Jugendliche von 2–18 Jahren

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie oder Ihr Kind mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde nur Ihnen oder Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie oder Ihr Kind.
- Wenn Sie oder Ihr Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Slenyto und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Einnahme von Slenyto beachten?
3. Wie ist Slenyto einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Slenyto aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Slenyto und wofür wird es angewendet?

Was ist Slenyto?
Slenyto ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Melatonin enthält. Melatonin ist ein körpereigenes Hormon.

Wofür wird es angewendet?
Slenyto wird angewendet bei **Kindern und Jugendlichen** (2 bis 18 Jahre alt) mit **Autismus-Spektrum-Störung (ASS)** und/oder Smith-Magenis-Syndrom, einer **neurogenetischen Erkrankung** (Erbkrankheit, die Nerven und Gehirn betrifft).

Slenyto verkürzt die Einschlafzeit und verlängert die Schlafdauer.
Es dient zur Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie), wenn eine gesunde Schlafroutine (wie eine regelmäßige Schlafenszeit und eine beruhigende Schlafumgebung) nicht gut genug funktioniert hat. Das Arzneimittel kann Ihnen oder Ihrem Kind helfen, einzuschlafen und während der Nacht länger zu schlafen.

2. Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Einnahme von Slenyto beachten?

Slenyto darf nicht eingenommen werden, wenn Sie oder Ihr Kind
- allergisch gegen Melatonin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Slenyto nehmen, wenn Sie oder Ihr Kind

- Leber- oder Nierenprobleme haben. Sie sollten mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie Slenyto einnehmen/geben, da die Anwendung in solchen Fällen nicht empfohlen wird.
- an einer Autoimmunerkrankung (bei der das körpereigene Immunsystem (Abwehrsystem) Teile des Körpers angreift) leiden. Sie sollten mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie Slenyto einnehmen/geben, da die Anwendung in solchen Fällen nicht empfohlen wird.
- sich schläfrig fühlen (siehe Abschnitt „Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen“).

Kinder unter 2 Jahren
Geben Sie dieses Arzneimittel nicht an Kinder unter 2 Jahren, da es nicht geprüft wurde und seine Wirkungen nicht bekannt sind.

Einnahme von Slenyto zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder Ihr Kind andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Insbesondere die Einnahme von Slenyto zusammen mit den folgenden Arzneimitteln kann das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen, oder es kann die Art und Weise beeinflussen, wie Slenyto oder das andere Arzneimittel wirkt:

- **Fluvoxamin** (zur Behandlung von Depressionen und Zwangsstörungen)
- **Methoxypsoralen** (zur Behandlung von Hauterkrankungen wie z. B. Psoriasis)
- **Cimetidin** (zur Behandlung von Magenproblemen wie Geschwüren)
- **Chinolone** (z. B. Ciprofloxacin und Norfloxacin) und Rifampicin (zur Behandlung bakterieller Infektionen)
- **Östrogene** (angewendet zur Schwangerschaftsverhütung („Pille“) oder zur Hormonersatztherapie)
- **Carbamazepin** (zur Behandlung von Epilepsie)
- **Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel** wie Acetylsalicylsäure und Ibuprofen (zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen). Diese Arzneimittel sollten vermieden werden, vor allem am Abend.
- **Betablocker** (zur Kontrolle des Blutdrucks). Diese Arzneimittel sollten morgens eingenommen werden.
- **Benzodiazepine** und **Nicht-Benzodiazepin-Schlafmittel** wie Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon (zur Schlafeinleitung)
- **Thioridazin** (zur Behandlung von Schizophrenie)
- **Imipramin** (zur Behandlung von Depressionen)

Rauchen
Rauchen kann den Abbau von Melatonin in der Leber erhöhen, was das Arzneimittel weniger wirksam machen kann. Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie oder Ihr Kind während der Behandlung mit dem Rauchen anfangen oder aufhören.

Einnahme von Slenyto zusammen mit Alkohol
Trinken Sie vor, während oder nach der Einnahme von Slenyto keinen Alkohol, da Alkohol die Wirkung des Arzneimittels abschwächt.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Sprechen Sie vor der Einnahme von Slenyto mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder Ihre Tochter

- schwanger sind/sein könnten. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Melatonin während der Schwangerschaft vermieden werden.
- stillen oder beabsichtigen zu stillen. Es ist möglich, dass Melatonin in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Deshalb wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie oder Ihre Tochter während der Einnahme von Melatonin stillen sollen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Slenyto kann Schläfrigkeit hervorrufen. Nach der Einnahme dieses Arzneimittels sollten Sie oder Ihr Kind kein Fahrzeug führen, Fahrrad fahren oder Maschinen bedienen, bis eine vollständige Erholung eingetreten ist.

Wenn Sie oder Ihr Kind an anhaltender Schläfrigkeit leiden, sollten Sie Ihren Arzt um Rat fragen.

Slenyto enthält Lactose
Slenyto enthält Lactose. Nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Slenyto einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel Slenyto muss eingenommen werden?
Slenyto ist in zwei Stärken erhältlich: 1 mg und 5 mg.
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2 mg (zwei 1 mg Tabletten) einmal täglich. Wenn es keine Besserung der Symptome bei Ihnen/Ihrem Kind gibt, kann Ihr Arzt die Dosis von Slenyto erhöhen, um die für Sie/Ihr Kind am besten geeignete Dosis zu finden.
Die maximale Tagesdosis, die Sie/Ihr Kind erhalten, beträgt 10 mg (zwei 5-mg-Tabletten).

Wann muss Slenyto eingenommen werden?
Slenyto muss am Abend eingenommen werden, 30 bis 60 Minuten vor dem Zubettgehen.
Die Tabletten sollten nach dem Abendessen, d. h. auf vollen Magen, eingenommen werden.

Wie ist Slenyto einzunehmen?
Slenyto ist zum Einnehmen bestimmt. **Die Tablette muss im Ganzen geschluckt und darf nicht zerbrochen, zerdrückt oder zerkaut werden.** Das Zerdrücken und Zerkauen schädigt die besonderen Eigenschaften der Tablette und führt dazu, dass sie nicht richtig wirkt.

Die Tabletten können **im Ganzen** in Lebensmittel wie Joghurt, Orangensaft oder Eiscreme gegeben werden, um das Schlucken zu erleichtern. Wenn die Tabletten mit diesen Lebensmitteln vermischt werden, müssen diese sofort verzehrt werden und dürfen nicht aufbewahrt werden, da dies die Wirkungsweise der Tabletten beeinflussen kann. Wenn die Tabletten mit irgendwelchen anderen Lebensmitteln vermischt werden, kann es sein, dass die Tabletten nicht richtig wirken.

Wie lange muss Slenyto eingenommen werden?
Sie oder Ihr Kind sollten in regelmäßigen Abständen (empfohlen alle 6 Monate) von Ihrem Arzt untersucht werden, um sicherzustellen, dass Slenyto immer noch die richtige Behandlung für Sie/Ihr Kind ist.

Wenn Sie oder Ihr Kind eine größere Menge von Slenyto eingenommen haben, als Sie sollten
Wenn Sie/Ihr Kind versehentlich zu viel von dem Arzneimittel eingenommen haben, wenden Sie sich schnellstmöglich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Die Einnahme von mehr als der empfohlenen Tagesdosis kann Schläfrigkeit hervorrufen.

Wenn Sie oder Ihr Kind die Einnahme von Slenyto vergessen haben
Wenn Sie oder Ihr Kind vergessen haben, eine Tablette zur vorgegebenen Zeit einzunehmen, kann diese vor dem Zubettgehen eingenommen werden. Aber nach dem Zubettgehen sollte keine weitere Tablette vor dem nächsten Abend eingenommen werden.
Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie oder Ihr Kind die Einnahme von Slenyto abbrechen
Sie sollten mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie oder Ihr Kind die Einnahme von Slenyto abbrechen. Es ist wichtig, die Einnahme dieses Arzneimittels fortzusetzen, um die Beschwerden zu behandeln.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Unerwartete Verhaltensänderungen, wie z. B. Aggressivität, können häufig auftreten (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen). **Wenn diese Verhaltensänderung eintritt, müssen Sie dies Ihrem Arzt mitteilen. Möglicherweise möchte der Arzt, dass Sie/Ihr Kind die Einnahme dieses Arzneimittels beenden.**

Wenn eine der folgenden Nebenwirkungen schwerwiegend wird oder Sie/Ihr Kind beeinträchtigt, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder suchen Sie ärztlichen Rat:

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Stimmungsschwankungen
- Aggressivität
- Reizbarkeit
- Schläfrigkeit
- Kopfschmerzen
- Plötzliche Schlafattacken
- Schwellung und Entzündung der Nasennebenhöhlen mit Schmerzen und verstopfter Nase (Sinusitis)
- Müdigkeit
- Morgendliche Müdigkeit

Gelegentlich: kann zwischen 1 von 1000 und 1 von 100 Behandelten betreffen

- Depressionen
- Albträume
- krankhafte Unruhe, Zappeln, Unfähigkeit, still zu sitzen (Agitiertheit)
- Bauchschmerzen

Häufigkeit nicht bekannt (gemeldet bei der Anwendung eines Arzneimittels in einer anderen Darreichungsform und Stärke)

- Anfälle (Epilepsie)
- Sehstörungen
- Atemnot/Kurzatmigkeit (Dyspnoe)

- Nasenbluten (Epistaxis)
- Verstopfung
- Verminderter Appetit
- Schwellung des Gesichts
- Hautläsion
- Gefühl der Anormalität
- Anormales Verhalten
- Niedriger Gehalt an weißen Blutkörperchen (Neutropenie)

Meldung von Nebenwirkungen
Falls Sie oder Ihr Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Slenyto aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Slenyto enthält

Slenyto 1 mg Retardtabletten

- Der Wirkstoff ist Melatonin. Jede Retardtablette enthält 1 mg Melatonin.
- Die sonstigen Bestandteile sind Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ B (Ph.Eur.), Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Lactose-Monohydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Carmellose-Natrium (Ph.Eur.) (E466), Maltodextrin, Glucose-Monohydrat (Ph.Eur.), Lecithin (E322), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172) (E172) und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172).

Slenyto 5 mg Retardtabletten

- Der Wirkstoff ist Melatonin. Jede Retardtablette enthält 5 mg Melatonin.
- Die weiteren Bestandteile sind Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ A (Ph.Eur.), Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Lactose-Monohydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Carmellose-Natrium (Ph.Eur.) (E466), Maltodextrin, Glucose-Monohydrat (Ph.Eur.), Lecithin (E322), Titandioxid (E171) und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172).

Wie Slenyto aussieht und Inhalt der Packung

Slenyto 1 mg Retardtabletten

Slenyto 1 mg Retardtabletten sind rosafarbene, filmbeschichtete, runde, bikonvex geformte Tabletten mit 3 mm Durchmesser.

Erhältlich in Blisterpackungen zu 30/60 Tabletten.

Slenyto 5 mg Retardtabletten

Slenyto 5 mg Retardtabletten sind gelbe, filmbeschichtete, runde, bikonvex geformte Tabletten mit 3 mm Durchmesser.

Erhältlich in Blisterpackungen zu 30 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tél/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

Lietuva
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +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

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

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
Fidia Farmaceutici S.p.A.
Tel: +39 049 8232222
e-mail: info@fidiapharma.it

Κύπρος
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Τηλ: +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: 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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur: http://www.ema.europa.eu verfügbar.