

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Slenyto 1 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Slenyto 5 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Slenyto 1 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 1 mg melatonina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 8,32 mg laktoze u obliku laktoze hidrata.

Slenyto 5 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 5 mg melatonina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 8,86 mg laktoze u obliku laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Slenyto 1 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Ružičaste, filmom obložene, okrugle, s obje strane ispupčene tablete promjera 3 mm, bez utisnutih oznaka.

Slenyto 5 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Žute, filmom obložene, okrugle, s obje strane ispupčene tablete promjera 3 mm, bez utisnutih oznaka.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Slenyto indiciran je za

- liječenje nesanice u djece i adolescenata u dobi od 2 do 18 godina s poremećajem iz spektra autizma (engl. *Autism Spectrum Disorder*, ASD) i/ili neurogenetskim poremećajima s abnormalnim cjelodnevnom lučenjem melatonina i/ili noćnim buđenjima u kojih su mjere higijene spavanja nedovoljne.
- liječenje nesanice u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina s deficitom pažnje i hiperaktivnim poremećajem (engl. *Attention-deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD) u kojih su mjere higijene spavanja nedovoljne.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Nesanica u djece i adolescenata u dobi od 2 do 18 godina s poremećajem iz spektra autizma (ASD) i/ili neurogenetskim poremećajima s abnormalnim cjelodnevnim lučenjem melatonina i/ili noćnim buđenjima

Preporučena početna doza je 2 mg lijeka Slenyto. Ako se opazi neadekvatan odgovor, dozu treba povećati na 5 mg. Najveća doza je 10 mg.

Lijek Slenyto treba uzimati jednom dnevno, od pola sata do sat vremena prije spavanja, uz obrok ili nakon obroka.

Dostupni su podaci za liječenje u trajanju do 2 godine. Bolesnika je potrebno pratiti u redovitim vremenskim razmacima (najmanje svakih 6 mjeseci) kako bi se utvrdilo je li lijek Slenyto i dalje najprikladnije liječenje. Nakon najmanje 3 mjeseca liječenja liječnik treba procijeniti učinak liječenja i razmotriti prekid liječenja ako ne primjećuje klinički značajan učinak liječenja. Ako se primijeti manji učinak liječenja nakon titracije na veću dozu, liječnik koji propisuje lijek prvo treba razmotriti titraciju na manju dozu prije nego što donese odluku o potpunom prekidu liječenja.

Ako bolesnik zaboravi uzeti tabletu, može je uzeti prije spavanja te noći, no nakon toga drugu tabletu ne smije uzeti prije sljedeće doze prema rasporedu.

Nesanica u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina s ADHD-om

Preporučena je početna doza 1 – 2 mg. Doza se može prilagoditi za svakog bolesnika pojedinačno do 5 mg dnevno bez obzira na dob djeteta. Ako je to klinički potrebno, najveća dnevna doza može se povećati do 10 mg. Najnižu učinkovitu dozu potrebno je uzimati tijekom najkraćeg razdoblja. Lijek Slenyto treba uzimati jednom dnevno, od pola sata do sat vremena prije spavanja, uz obrok ili nakon obroka.

Nakon otprilike 3 mjeseca liječenja liječnik treba procijeniti učinak liječenja i razmotriti prekid liječenja ako ne primjećuje klinički značajan učinak liječenja. Bolesnika je potrebno redovito pratiti (najmanje svakih 6 mjeseci) kako bi se utvrdilo je li lijek Slenyto i dalje najprikladnije liječenje. Tijekom kontinuiranog liječenja, posebno ako učinak liječenja nije siguran, mora se redovito pokušati prekidati liječenje, najmanje jednom godišnje.

Ako bolesnik zaboravi uzeti tabletu, može je uzeti prije spavanja te noći, no nakon toga drugu tabletu ne smije uzeti prije sljedeće doze prema rasporedu.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Učinak bilo kojeg stupnja oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku melatonina nije ispitan. Potreban je oprez kada se melatonin primjenjuje u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nema iskustva s primjenom melatonina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Stoga se primjena melatonina ne preporučuje u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Slenyto nisu utvrđene u djece mlađe od 6 godina s ADHD-om.

Nema relevantne primjene melatonina u djece u dobi od 0 do 2 godine za liječenje nesanice.

Način primjene

Peroralna primjena. Tablete se trebaju progutati cijele. Tablete se ne smiju lomiti, drobiti ni žvakati jer će time izgubiti svojstva produljenog oslobađanja.

Tablete se mogu staviti u hranu kao što je jogurt, sok od naranče ili sladoled kako bi se olakšalo gutanje i poboljšala suradljivost. Ako se tablete pomiješaju s hranom ili pićem, potrebno ih je uzeti odmah, te se ta smjesa ne smije čuvati.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Omamljenost

Melatonin može uzrokovati omamljenost te može doći do popratnih učinaka kao što su umor tijekom dana. Te je učinke potrebno uzeti u obzir, posebno u djece i adolescenata s ADHD-om, jer oni mogu pogoršati simptome tijekom dana kao što su nedostatak pažnje, hiperaktivnost ili smetnje u ponašanju. Njegovatelji i zdravstveni radnici moraju nadzirati bolesnike kako bi uočili znakove umora tijekom dana i prilagoditi raspored doziranja ili prekinuti liječenje ako ti učinci narušavaju svakodnevno funkcioniranje. Stoga se lijek mora upotrebljavati oprezno jer će učinci omamljenosti vjerojatno biti povezani sa sigurnosnim rizicima (vidjeti dio 4.7).

Autoimune bolesti

Ne postoje klinički podaci o primjeni melatonina u osoba s autoimunim bolestima. Stoga se primjena melatonina ne preporučuje u bolesnika s autoimunim bolestima.

Interakcije s drugim lijekovima i alkoholom

Ne preporučuje se istodobna primjena s fluvoksaminom, alkoholom, benzodiazepinima/nebenzodiazepinskim hipnoticima, tioridazinom i imipraminom (vidjeti dio 4.5).

Laktoza

Slenyto sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih osoba. U nedostatku specifičnih ispitivanja u djece, interakcije lijekova s melatoninom su one opažene u odraslih.

Metabolizam melatonina uglavnom je posredovan CYP1A enzimima. Stoga su moguće interakcije između melatonina i drugih djelatnih tvari, kao posljedica njihova učinka na CYP1A enzime.

Ne preporučuje se istodobna primjena

Ne preporučuje se istodobna primjena sljedećih lijekova i alkohola (vidjeti dio 4.4.):

Fluvoksamin

Fluvoksamin povećava razine melatonina (17 puta viši AUC i 12 puta viši serumski C_{max}) tako što inhibira njegov metabolizam putem izoenzima CYP1A2 i CYP2C19 jetrenog citokroma P450 (CYP). Tu kombinaciju je potrebno izbjegavati.

Alkohol

Alkohol se ne smije uzimati s melatoninom jer smanjuje učinkovitost melatonina na san.

Benzodiazepini/nebenzodiazepinski hipnotici

Melatonin može poboljšati sedativna svojstva benzodiazepina i nebenzodiazepinskih hipnotika, kao što su zaleplon, zolpidem i zopiklon. U kliničkom su ispitivanju postojali jasni dokazi prolazne farmakodinamičke interakcije između melatonina i zolpidema jedan sat nakon istodobnog doziranja. Istodobna primjena rezultirala je povećanim poremećajem pažnje, pamćenja i koordinacije u usporedbi sa samim zolpidemom. Kombinaciju s benzodiazepinima i nebenzodiazepinskim hipnoticima potrebno je izbjegavati.

Tioridazin i imipramin

Melatonin je istodobno primijenjen u ispitivanjima s tioridazinom i imipraminom, djelatnim tvarima koje utječu na središnji živčani sustav. Ni u jednom slučaju nisu utvrđene klinički značajne farmakokinetičke interakcije. Međutim, istodobna primjena melatonina dovela je do većeg osjećaja smirenosti i poteškoća u obavljanju zadataka u usporedbi sa samim imipraminom te do većeg osjećaja „smušenosti” u usporedbi sa samim tioridazinom. Kombinaciju s tioridazinom i imipraminom potrebno je izbjegavati.

Istodobna primjena kod koje treba primijeniti oprez

Kod istodobne primjene sljedećih lijekova treba primijeniti oprez:

5- ili 8-metoksipsoralen

Potreban je oprez u bolesnika koji uzimaju 5- ili 8-metoksipsoralen (5 ili 8-MOP), koji povećava razine melatonina inhibicijom njegova metabolizma.

Cimetidin

Potreban je oprez u bolesnika koji uzimaju cimetidin koji je potentni inhibitor određenih enzima citokroma P450 (CYP450), uglavnom CYP1A2, te tako povećava razine melatonina u plazmi inhibicijom njegova metabolizma.

Estrogeni

Potreban je oprez u bolesnica koje uzimaju estrogene (npr. sredstva za kontrolu začeca ili hormonsku nadomjesnu terapiju), koji povećavaju razine melatonina inhibicijom njegova metabolizma putem CYP1A1 i CYP1A2.

Inhibitori CYP1A2

Inhibitori CYP1A2 kao što su kinoloni (ciprofloksacin i norfloksacin) mogu dovesti do povećane izloženosti melatoninu.

Induktori CYP1A2

Induktori CYP1A2, kao što su karbamazepin i rifampicin, mogu prouzročiti sniženje koncentracije melatonina u plazmi. Stoga je, ako se primjenjuju induktori CYP1A2 i melatonin, potrebna prilagodba doze.

Pušenje

Poznato je da pušenje inducira metabolizam CYP1A2. Stoga ako bolesnici prestanu ili počnu pušiti tijekom liječenja melatoninom, možda će biti potrebno prilagoditi dozu.

Nesteroidni protuupalni lijekovi

Inhibitori sinteze prostaglandina (nesteroidni protuupalni lijekovi), kao što su acetilsalicilna kiselina i ibuprofen, primijenjeni uvečer mogu suzbiti razine endogenog melatonina tijekom ranog dijela noći do 75%. Ako je moguće, primjenu nesteroidnih protuupalnih lijekova potrebno je izbjegavati uvečer.

Beta-blokatori

Beta-blokatori mogu suzbiti oslobađanje endogenog melatonina tijekom noći te bi ih stoga trebalo primijeniti ujutro.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni melatonina u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza preporučuje se izbjegavati primjenu melatonina tijekom trudnoće.

Dojenje

Endogeni melatonin izmjeren je u majčinom mlijeku u ljudi te se stoga egzogeni melatonin vjerojatno izlučuje u majčino mlijeko u ljudi. Podaci iz ispitivanja na životinjama ukazuju na prijenos melatonina s majke na fetus putem posteljice ili mlijeka. Učinak melatonina na novorođenčad/dojenčad nije poznat.

Mora se donijeti odluka o prestanku dojenja ili trajnom/privremenom prekidu terapije melatoninom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

Plodnost

U ispitivanjima provedenima na odraslim jedinkama životinja i mladunčadi životinja melatonin nije imao utjecaja na plodnost mužjaka ni ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Melatonin umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Melatonin može prouzročiti omamljenost te se stoga mora upotrebljavati oprezno jer će učinci omamljenosti vjerojatno biti povezani sa sigurnosnim rizicima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave povezane s lijekom Slenyto u kliničkim ispitivanjima bile su somnolencija, umor, promjene raspoloženja, glavobolja, razdražljivost, agresivnost i mamurnost koje su se pojavile u 1:100 do 1:10 djece.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Kategorije učestalosti su definirane prema sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Često
Psihijatrijski poremećaji	promjene raspoloženja, agresivnost, razdražljivost
Poremećaji živčanog sustava	somnolencija, glavobolja, iznenadno usnivanje
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	sinusitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor, mamurnost

Sljedeće nuspojave (nepoznate učestalosti) prijavljene su pri primjeni izvan odobrenih indikacija (engl. *off-label*) formulacije za odrasle, tableta melatonina od 2 mg s produljenim oslobađanjem: epilepsija, oštećenje vida, dispneja, epistaksa, zatvor, smanjenje apetita, oticanje lica, lezije na koži, abnormalni osjećaj, abnormalno ponašanje te neutropenija.

U djece s poremećajem iz spektra autizma i neurogenetičkim poremećajem liječene s 2 do 6 mg formulacije za odrasle u sklopu programa privremene preporuke za upotrebu (engl. *Temporary Recommendation for Use*, RTU) u Francuskoj (N = 926) prijavljene su sljedeće nuspojave (manje česte učestalosti): depresija, noćne more, agitacija i bol u abdomenu.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja za lijek važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje stalno praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Ako dođe do predoziranja, očekuje se da će doći do omamljenosti. Klirens djelatne tvari očekuje se u roku od 12 sati od unosa. Nije potrebno nikakvo posebno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, agonisti melatoninskih receptora, ATK oznaka: N05CH01

Mehanizam djelovanja

Vjeruje se da djelovanje melatonina na receptore melatonina (MT1, MT2 i MT3) pridonosi njegovim svojstvima da potiče spavanje jer su ti receptori (uglavnom MT1 i MT2) uključeni u regulaciju cirkadijanog ritma i sna.

Klinička djelotvornost i sigurnost u pedijatrijskoj populaciji

Poremećaji iz spektra autizma (ASD) i sindrom Smith-Magenis

Djelotvornost i sigurnost procijenjene su u randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju u djece kojoj je dijagnosticiran poremećaj iz spektra autizma i neurorazvojni poremećaji prouzročeni sindromom Smith-Magenis i u kojih nije došlo do poboljšanja nakon standardne bihevioralne intervencije spavanja. Liječenje je trajalo do dvije godine.

Ispitivanje se sastojalo od pet razdoblja: 1) razdoblja prije ispitivanja (4 tjedna), 2) početnog, jednostruko slijepog razdoblja placeba (2 tjedna), 3) randomiziranog, placebom kontroliranog razdoblja liječenja (13 tjedana), 4) otvorenog razdoblja liječenja (91 tjedan) i 5) jednostruko slijepog razdoblja nakon prestanka liječenja (2 tjedna primjene placeba).

Randomizirano je ukupno 125 djece (u dobi od 2 do 17 godina, prosječne dobi od 8,7 +/- 4,15; 96,8% ASD, 3,2% sindrom Smith-Magenis [SMS]) u kojih se spavanje nije poboljšalo samo bihevioralnom intervencijom te su dostupni rezultati nakon 112. tjedna. Prije početka ispitivanja u 28,8% bolesnika dijagnosticiran je ADHD te je 77% bolesnika imalo abnormalan početni rezultat Upitnika snaga i poteškoća (engl. SDQ) u pogledu hiperaktivnosti i nedostatka pažnje (≥ 7).

Rezultati razdoblja randomiziranog placebom kontroliranog liječenja (13 tjedana)

Ispitivanje je postiglo primarnu mjeru ishoda, pokazujući statistički značajne učinke lijeka Slenyto 2/5 mg naspram placeba na promjenu od početne vrijednosti u srednjem ukupnom vremenu spavanja (engl. *Total Sleep Time*, TST) procijenjenom pomoću dnevnika spavanja i drijemanja (engl. *Sleep and Nap Diary*, SND) nakon 13 tjedana dvostruko slijepog liječenja. Na početku ispitivanja srednje ukupno vrijeme spavanja bilo je 457,2 minute u skupini koja je primala lijek Slenyto te 459,9 minuta u skupini koja je primala placebo. Nakon 13 tjedana dvostruko slijepog liječenja sudionici su prosječno spavali 57,5 minuta dulje tijekom noći s lijekom Slenyto u usporedbi s 9,1 minutom s placebom te je prilagođena srednja razlika između liječenja lijekom Slenyto i placebom iznosila 33,1 minutu u cjelokupnoj randomiziranoj populaciji; višestruka imputacija (engl. *Multiple Imputation*, MI) ($p=0,026$).

Na početku ispitivanja, srednja vrijednost latencije uspavljivanja bila je 95,2 minute u skupini koja je primala lijek Slenyto te 98,8 minuta u skupini koja je primala placebo. Do kraja razdoblja liječenja od 13 tjedana djeca su utonula u san prosječno 39,6 minuta brže s lijekom Slenyto te 12,5 minuta brže s placebom uz prilagođenu srednju razliku između liječenja od -25,3 minute u cjelokupnoj randomiziranoj populaciji; MI ($p=0,012$) bez uzrokovanja ranijeg buđenja. Stopa sudionika koji su postigli klinički značajne odgovore u ukupnom vremenu spavanja (povećanje od 45 minuta od početne vrijednosti) i/ili latenciji uspavljivanja (smanjenje od 15 minuta od početne vrijednosti) bila je značajno viša s lijekom Slenyto u usporedbi s placebom (68,9% naspram 39,3%; $p=0,001$).

Osim skraćivanja latencije uspavljivanja, primijećeno je povećanje najdulje epizode spavanja (engl. *Longest Sleep Episode*, LSE) = neprekinuto trajanje spavanja u usporedbi s placebom. Do kraja dvostruko slijepog razdoblja u trajanju od 13 tjedana srednja vrijednost najdulje epizode spavanja povećala se prosječno za 77,9 minuta u skupini koja je primala lijek Slenyto u usporedbi s 25,5 minuta u skupini koja je primala placebo. Prilagođena procijenjena razlika između liječenja iznosila je 43,2 minute u cjelokupnoj randomiziranoj populaciji (MI, $p=0,039$). Na vrijeme buđenja nije bilo utjecaja. Nakon 13 tjedana vrijeme buđenja bolesnika bilo je neznatno odgođeno za 0,09 sati (0,215) (5,4 minuta) s lijekom Slenyto u usporedbi s placebom.

Liječenje lijekom Slenyto 2 mg/5 mg dovelo je do značajnog poboljšanja u odnosu na placebo u eksternaliziranom ponašanju djece (rezultati hiperaktivnosti/nepažnje+ponašanje), što je procijenjeno Upitnikom snaga i poteškoća (engl. *Strength and Difficulties Questionnaire*, SDQ) nakon 13 tjedana dvostruko slijepog liječenja ($p=0,021$). Ukupni rezultat Upitnika snaga i poteškoća nakon 13 tjedana dvostruko slijepog liječenja išao je u korist lijeka Slenyto ($p=0,077$). Za društveno funkcioniranje na ljestvici opće procjene djece (engl. *Children's Global Assessment Scale*, CGAS), razlike između lijeka Slenyto i placeba bile su malene i nisu bile statistički značajne (Tablica 1).

Tablica 1.: PONAŠANJE DJECE (dvostruko slijepo liječenje u trajanju od 13 tjedana)					
Varijabla	Skupina	Prilagođene srednje vrijednosti liječenja (SE) [95% CI]	Razlika između liječenja (SE)	95% CI	p- vrijednost*
SDQ					
Eksternalizirana ponašanja	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]			
Ukupni broj bodova	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	nz
	Placebo	1,84 (1,355) (-0,84; 4,52)			

*MMRM analiza CI = interval pouzdanosti; SDQ = engl. *Strength and Difficulties Questionnaire* - Upitnik snaga i poteškoća; CGAS = engl. *Children's Global Assessment Scale* - Ljestvica opće procjene djece; SE = standardna pogreška; nz = nije značajno

Učinci liječenja na varijable spavanja bili su povezani s poboljšanom dobrobiti roditelja. Zadovoljstvo roditelja u pogledu obrasca spavanja djeteta značajno se poboljšalo uz liječenje lijekom Slenyto naspram placeba ($p=0,005$), što je procijenjeno Indeksom CSDI (engl., *Composite Sleep Disturbance Index*), kao i dobrobit njegovatelja, što je procijenjeno upitnikom WHO-5 nakon 13 tjedana dvostruko slijepog liječenja ($p=0,01$) (Tablica 2).

Tablica 2.: DOBROBIT RODITELJA (dvostruko slijepo liječenje od 13 tjedana)					
Varijabla	Skupina	Prilagođene srednje vrijednosti liječenja (SE) [95% CI]	Razlika između liječenja (SE)	95% CI	p-vrijednost*
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)			
Zadovoljstvo prema CSDI	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)			

*MMRM analiza CI = interval pouzdanosti; WHO-5= engl. *the World Health Organization Well-Being Index* – Indeks dobrobiti prema SZO s 5 pitanja; CSDI = engl. *Composite Sleep Disturbance Index* – Kompozitni indeks poremećaja spavanja; SE = standardna pogreška

Rezultati razdoblja otvorenog liječenja (91 tjedan)

Bolesnici (51 iz skupine koja je primala lijek Slenyto i 44 iz skupine koja je primala placebo, prosječne dobi $9 \pm 4,24$ godine, raspon 2-17,0 godina) su otvoreno primali lijek Slenyto 2/5 mg u skladu s dozom iz dvostruko slijepe faze tijekom 91 tjedna s opcionalnom prilagodbom doze na 2, 5 ili 10 mg/dan nakon prvih 13 tjedana razdoblja praćenja. Liječenje lijekom Slenyto u trajanju od 104 tjedna dovršilo je 74 bolesnika, 39 ih je dovršilo dvije godine, a 35 je dovršilo 21 mjesec liječenja. Poboljšanja ukupnog vremena spavanja, latencije spavanja i trajanja neprekinutog sna (najdulje epizode spavanja) opažena tijekom faze dvostruko slijepog liječenja održana su tijekom 39 tjedana razdoblja praćenja.

Nakon 2 tjedna od prestanka uzimanja lijeka Slenyto na placebo, opaženo je opisno smanjenje u većini rezultata, no razine su i dalje bile značajno bolje od početnih razina, bez znakova povratnog učinka.

ADHD

U prethodno opisanom ispitivanju lijeka Slenyto 36 sudionika u anamnezi je uz ASD imalo i ADHD. Analiza učinaka lijeka Slenyto na primarnu mjeru ishoda, TST, dokazala je jednaku razinu poboljšanja u sudionika s komorbiditetom ADHD-a kao i u sudionika bez njega.

Liječenje melatoninom ispitivano je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 4 tjedna, koje je provedeno u 105 djece u dobi od 6 do 12 godina s ADHD-om i kroničnom nesanicom s početkom u vrijeme spavanja koji nisu uzimali lijekove za ADHD niti bili podvrgnuti bihevioralnim intervencijama (van der Heijden KB i sur., 2007.). U tom ispitivanju primjenjivana je suplementacija koja je sadržavala melatonin s trenutnim oslobađanjem u dozi od 3 mg ili 6 mg tijekom 4 tjedna. Liječenje melatoninom poboljšalo je cirkadijalni ritam spavanja i budnosti i skratilo latenciju spavanja u djece s ADHD-om i kroničnom nesanicom s početkom u vrijeme spavanja. Srednja vrijednost latencije spavanja smanjila se za 21,3 minute u skupini koja je primala melatonin te se povećala za 3 minute u skupini koja je primala placebo. Ukupno vrijeme spavanja povećalo se za 19,8 minuta u skupini koja je primala melatonin te se smanjilo za 13,6 minuta u skupini koja je primala placebo. Melatonin s trenutnim oslobađanjem nije imao nikakav učinak na problematično ponašanje, kognitivne performanse ili kvalitetu života.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

U pedijatrijskoj populaciji koja se sastojala od 16 djece s poremećajem iz spektra autizma u dobi od 7 do 15 godina, koja su patila od nesanice, nakon primjene lijeka Slenyto od 2 mg (2 x 1 mg mini tablete) nakon standardiziranog doručka, koncentracije melatonina bile su najviše u roku od 2 sata nakon primjene te su ostale povišene tijekom 6 sati nakon toga s C_{max} (SD) 410 pg/ml (210) u slini.

U odraslih su nakon primjene lijeka Slenyto od 5 mg (1 x 5 mg mini tableta) nakon jela koncentracije melatonina bile najviše u roku od 3 sata nakon primjene; C_{max} (SD) bio je 3,57 ng/ml (3,64) u plazmi. U uvjetima natašte, C_{max} je bio niži (1,73 ng/ml) a t_{max} je bio ranije (u roku od dva sata) s manjim učinkom na AUC- ∞ koji je bio neznatno snižen (-14 %) u usporedbi sa stanjem nakon jela.

Apsorpcija peroralno unesenog melatonina potpuna je u odraslih, a u starijih osoba može se smanjiti do 50%. Kinetika melatonina je linearna u rasponu od 2 do 8 mg.

Podaci o tabletama melatonina od 2 mg s produljenim oslobađanjem i podaci s mini tabletama od 1 mg i 5 mg ukazuju da se melatonin ne akumulira nakon ponovljenog doziranja. Taj nalaz u skladu je s kratkim poluvijekom melatonina u ljudi.

Bioraspoloživost iznosi 15%. Prisutan je značajan učinak prvog prolaska kroz jetru tijekom kojeg se metabolizira oko 85%.

Distribucija

Vežanje melatonina za proteine plazme *in vitro* iznosi približno 60%. Melatonin se uglavnom veže za albumin, alfa1-kiseli glikoprotein i lipoproteine visoke gustoće.

Biotransformacija

Melatonin je podvrgnut brzom prvom prolasku kroz jetru tijekom kojeg se metabolizira uglavnom enzimima CYP1A i moguće enzimima CYP2C19 sustava citokroma P450 s poluvijekom eliminacije od oko 40 minuta. Djeca prepubertetske dobi i mlade odrasle osobe melatonin metaboliziraju brže od odraslih. Metabolizam melatonina općenito opada s godinama; metabolizam osoba prepubertetske i pubertetske dobi brži je nego u starijoj dobi. Glavni metabolit je 6-sulfatoksimeletonin (6-S-MT), koji nije aktivan. Biotransformacija se odvija u jetri. Metaboliti se potpuno izluče u roku od 12 sati nakon peroralne primjene.

Melatonin ne inducira enzime CYP1A2 ni CYP3A *in vitro* u suprat terapijskim koncentracijama.

Eliminacija

Terminalni poluvijek ($t_{1/2}$) iznosi 3,5 do 4 sata. Dva metabolička puta posredovana jetrom predstavljaju oko 90% metabolizma melatonina. Glavna metabolička reakcija je hidroksilacija na C6 putem sustava P-450 jetrenih mikrosoma kojom nastaje 6-hidroksimelatonin. Drugi, manje značajan put je 5-demetilacija kojom nastaje fiziološki prekursor melatonina, N-acetilserotonin. I 6-hidroksimelatonin i N-acetilserotonin na kraju se konjugiraju sa sulfatom i glukuronskom kiselinom, te se izlučuju u mokraći kao odgovarajući 6-sulfatoksi i 6-glukoronid derivati.

Eliminacija se odvija izlučivanjem metabolita putem bubrega, od čega se 89% izluči u obliku sulfatnih i glukuronidnih konjugata 6-hidroksimelatonina (preko 80% kao 6-sulfatoksimelatonin), a 2% se izluči u obliku melatonina (neizmijenjena djelatna tvar).

Spol

C_{max} je 3-4 puta veći u žena nego u muškaraca. Opažena je i peterostruka varijabilnost u vrijednostima C_{max} između osoba istog spola. Međutim, usprkos razlikama u koncentraciji u krvi, nisu pronađene farmakodinamičke razlike između muškaraca i žena.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nema iskustva s primjenom melatonina u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2). Međutim, budući da se melatonin uglavnom eliminira putem metabolizma jetre i da metabolit 6-SMT nije aktivan, ne očekuje se da će oštećenje funkcije bubrega utjecati na klirens melatonina.

Oštećenje funkcije jetre

Jetra je primarno mjesto metabolizma melatonina te stoga oštećenje funkcije jetre dovodi do viših razina endogenog melatonina.

Razine melatonina u plazmi u bolesnika s cirozom bile su znatno povišene tijekom dana. Bolesnici su imali značajno smanjeno ukupno izlučivanje 6-sulfatoksimelatonina u usporedbi s kontrolnom skupinom.

Nema podataka o primjeni melatonina u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Objavljeni podaci pokazuju značajno povišene razine endogenog melatonina tijekom dana zbog smanjenog klirensa u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Blagi učinak na postnatalni rast i vijabilnost primijećen je u štakora samo pri vrlo visokim dozama, koje odgovaraju otprilike 2000 mg/dan u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Slenyto 1 mg tableta s produljenim oslobađanjem

Jezgra tablete

amonio-metakrilat kopolimer, vrsta B
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
laktoza hidrat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
talk
magnezijev stearat

Film ovojnica

karmelozanatrij (E466)
maltodekstrin
glukoza hidrat
lecitin (E322)
titanijev dioksid (E171)
crveni željezov oksid (E172)
žuti željezov oksid (E172)

Slenyto 5 mg tableta s produljenim oslobađanjem

Jezgra tablete

amonio-metakrilat kopolimer, vrsta A
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
laktoza hidrat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film ovojnica

karmelozanatrij (E466)
maltodekstrin
glukoza hidrat
lecihin (E322)
titanijev dioksid (E171)
žuti željezov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaji spremnika

Slenyto 1 mg tablete s produljenim oslobađanjem

PVC/PVDC neprozirni blister s pokrovnom aluminijskom folijom. Veličina pakiranja: 30 tableta ili 60 tableta.

Slenyto 5 mg tablete s produljenim oslobađanjem

PVC/PVDC neprozirni blister s pokrovnom aluminijskom folijom. Veličina pakiranja: 30 tableta ili 100 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. rujna 2018.
Datum posljednje obnove odobrenja: 5. lipnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{DD mjesec GGGG}

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u modulu 1.8.2. odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera koristi i rizika, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (BLISTER PAKIRANJE) – 1 MG

1. NAZIV LIJEKA

Slenyto 1 mg tablete s produljenim oslobađanjem
melatonin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 1 mg melatonina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat
Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta s produljenim oslobađanjem
60 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta
Progutati cijele. Ne lomiti, drobiti niti žvakati tablete.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1318/005: 30 tableta s produljenim oslobađanjem
EU/1/18/1318/001: 60 tableta s produljenim oslobađanjem

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Slentyto 1 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER S 30 TABLETA – 1 MG

1. NAZIV LIJEKA

Slenyto 1 mg tablete s produljenim oslobađanjem
melatonin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (BLISTER PAKIRANJE) – 5 MG****1. NAZIV LIJEKA**

Slenyto 5 mg tablete s produljenim oslobađanjem
melatonin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 5 mg melatonina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat
Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta s produljenim oslobađanjem
100 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta
Progutati cijele. Ne lomiti, drobiti niti žvakati tablete.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/1/18/1318/003: 30 tableta s produljenim oslobađanjem
EU/1/18/1318/006: 100 tableta s produljenim oslobađanjem

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Slenyto 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER STRIP OD 25 ILI 30 TABLETA – 5 MG

1. NAZIV LIJEKA

Slenyto 5 mg tablete s produljenim oslobađanjem
melatonin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Slenyto 1 mg tablete s produljenim oslobađanjem Slenyto 5 mg tablete s produljenim oslobađanjem melatonin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki onima koje pokazujete Vi ili Vaše dijete.
- Ako kod sebe ili djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Slenyto i za što se primjenjuje
2. Što trebate znati prije nego što Vi ili Vaše dijete uzmete Slenyto
3. Kako uzimati Slenyto
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Slenyto
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Slenyto i za što se primjenjuje

Što je Slenyto

Slenyto je lijek koji sadrži djelatnu tvar melatonin. Melatonin je hormon koji se prirodno stvara u tijelu.

Za što se Slenyto primjenjuje

Slenyto se primjenjuje za liječenje **nesanice** (nemogućnosti spavanja) u:

- **djece i adolescenata** (u dobi od 2 do 18 godina) s **poremećajem iz spektra autizma (engl. *autism spectrum disorder, ASD*) i/ili neurogenetičkim bolestima** (nasljednim bolestima koje zahvaćaju živce i mozak) povezanim s neuobičajenim razinama melatonina i/ili noćnim buđenjima, kada druge zdrave rutine spavanja (kao što su redoviti odlazak na spavanje i umirujuća okolina) nisu dovoljne.
- **djece i adolescenata** (u dobi od 6 do 17 godina) s **deficitom pažnje i hiperaktivnim poremećajem (engl. *attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD*)**, kada druge zdrave rutine spavanja (kao što su redoviti odlazak na spavanje i umirujuća okolina) nisu dovoljne.

Slenyto skraćuje vrijeme potrebno da bolesnik zaspe i produljuje trajanje sna. Lijek može pomoći Vama ili Vašem djetetu da zaspate i da dulje spavate tijekom noći.

2. Što trebate znati prije nego što Vi ili Vaše dijete uzmete lijek Slenyto

NEMOJTE uzimati Slenyto ako ste Vi ili Vaše dijete

- alergični na melatonin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Upozorenja i mjere opreza

Obavijestiti svojeg liječnika ili ljekarnika prije nego što uzmete lijek Slenyto ako Vi ili Vaše dijete:

- imate problema s jetrom ili bubrežima. Trebate razgovarati sa svojim liječnikom prije uzimanja/davanja lijeka Slenyto jer se njegova primjena u takvim slučajevima ne preporučuje.
- patite od autoimune bolesti (kada imunosni (obrambeni) sustav organizma napada vlastite dijelove organizma). Trebate razgovarati sa svojim liječnikom prije uzimanja/davanja lijeka Slenyto jer se njegova primjena u takvim slučajevima ne preporučuje.

Slenyto može uzrokovati omamljenost i umor tijekom dana. Njegovatelji moraju nadzirati dijete kako bi uočili znakove umora tijekom dana i javiti se liječniku za savjet ako se simptomi pojave.

Posebno djeca i adolescenti s ADHD-om mogu imati pogoršane simptome tijekom dana kao što su nedostatak pažnje, hiperaktivnost ili smetnje u ponašanju.

Djeca

Sigurnost i djelotvornost lijeka Slenyto nisu utvrđene u djece mlađe od 6 godina s ADHD-om.

Ovaj lijek nemojte davati djeci mlađoj od 2 godine jer još nije ispitan u toj populaciji i njegovi učinci nisu poznati.

Drugi lijekovi i Slenyto

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzimati bilo koje druge lijekove.

Uzimanje lijeka Slenyto posebice s lijekovima navedenim u nastavku može povećati rizik od nuspojava ili može utjecati na način na koji Slenyto ili drugi lijekovi djeluju:

- **fluvoksamin** (koristi se za liječenje depresije i opsesivno-kompulzivnog poremećaja)
- **metoksipsofen** (koristi se za liječenje kožnih poremećaja, npr. psorijaze)
- **cimetidin** (koristi se za liječenje želučanih tegoba, kao što je vrtoglavica)
- **kinoloni** (na primjer ciprofloksacin i norfloksacin) i **rifampicin** (koriste se za liječenje bakterijskih infekcija)
- **estrogeni** (koriste se u kontraceptivnim sredstvima ili u hormonskoj nadomjesnoj terapiji)
- **karbamazepin** (koristi se u liječenju epilepsije)
- **nesteroidni protuupalni lijekovi** kao što su aspirin i ibuprofen (koriste se za liječenje boli i upale). Te je lijekove potrebno izbjegavati, posebice uvečer.
- **beta-blokatori** (koriste se za kontrolu krvnog tlaka). Te je lijekove potrebno uzimati ujutro.
- **benzodiazepini** i **nebenzodiazepinski hipnotici** kao što su zaleplon, zolpidem i zopiklon (koriste se za usnivanje)
- **tioridazin** (koristi se za liječenje shizofrenije)
- **imipramin** (koristi se za liječenje depresije)

Pušenje

Pušenje može povećati razgradnju melatonina u jetri, što ovaj lijek može učiniti manje učinkovitim. Obavijestite svojeg liječnika ako Vi ili Vaše dijete počnete ili prestanete pušiti tijekom liječenja.

Slenyto s alkoholom

Nemojte piti alkohol prije, tijekom ni nakon uzimanja lijeka Slenyto, jer alkohol slabi učinak lijeka.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svojem liječniku za savjet prije uzimanja ovog lijeka.

Obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika prije nego što uzmete lijek Slenyto ako ste Vi ili Vaša kći:

- trudni ili mislite da biste mogli biti trudni. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu melatonina tijekom trudnoće.
- dojite ili planirate dobiti. Postoji mogućnost da melatonin prelazi u mlijeko ljudi, stoga će Vaš liječnik odlučiti smijete li Vi ili Vaša kći dobiti dok uzimate melatonin.

Upravljanje vozilima i strojevima

Slenyto može uzrokovati omamljenost. Nakon što uzmete ovaj lijek, Vi ili Vaše dijete ne smijete upravljati vozilom, voziti bicikl ili upravljati strojevima dok se potpuno ne oporavite.

Ako Vi ili Vaše dijete patite od neprekidne omamljenosti, posavjetujte se s liječnikom.

Slenyto sadrži laktozu

Slenyto sadrži laktozu hidrat. Ako je liječnik rekao Vama ili Vašem djetetu da ne podnosite neke šećere, obratite se svojem liječniku prije nego što uzmete ovaj lijek.

3. Kako uzimati Slenyto

Ovaj lijek uvijek uzimajte točno onako kako vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Slenyto je dostupan u dvije jačine: 1 mg i 5 mg.

Nesanica u djece i adolescenata u dobi od 2 do 18 godina s poremećajem iz spektra autizma (ASD) i/ili neurogenetskim poremećajima (nasljednim bolestima koje zahvaćaju živce i mozak) s abnormalnim cjelodnevnim lučenjem melatonina i/ili noćnim buđenjima

Preporučena početna doza iznosi 2 mg (dvije tablete od 1 mg) jednom dnevno. Ako ne dođe do poboljšanja Vaših simptoma ili simptoma Vašeg djeteta, Vaš liječnik može povećati dozu lijeka Slenyto kako bi pronašao najprikladniju dozu za Vas/Vaše dijete. Najveća dnevna doza koju ćete Vi/Vaše dijete primiti je 10 mg (dvije tablete od 5 mg).

Vaš liječnik treba pratiti Vas ili Vaše dijete u redovitim razmacima (preporučuje se svakih 6 mjeseci) kako bi provjerio je li Slenyto i dalje dobro liječenje za Vas/dijete.

Nesanica u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina s ADHD-om

Preporučena početna doza iznosi 1 –2 mg (jedna do dvije tablete od 1 mg) jednom dnevno. Ako ne dođe do poboljšanja Vaših simptoma ili simptoma Vašeg djeteta, doza se može prilagoditi za svakog bolesnika pojedinačno na 5 mg dnevno, bez obzira na dob. Ako liječnik to smatra potrebnim, najveća dnevna doza može se povećati na 10 mg (dvije tablete od 5 mg) dnevno.

Najniža moguća doza primjenjuje se tijekom najkraćeg mogućeg razdoblja.

Vaš liječnik treba pratiti Vas ili Vaše dijete u redovitim razmacima (preporučuje se svakih 6 mjeseci) kako bi provjerio je li Slenyto i dalje dobro liječenje za Vas/dijete.

Liječenje je potrebno prekinuti jednom godišnje kako bi se vidjelo je li liječenje i dalje potrebno.

Kada uzimati Slenyto

Lijek Slenyto treba uzeti uvečer, 30 do 60 minuta prije spavanja. Tablete je potrebno uzeti nakon večernjeg obroka, tj. na pun želudac.

Kako uzimati Slenyto

Slenyto je namijenjen za primjenu kroz usta. **Tablete je potrebno progutati cijele, te se NE smiju lomiti, drobiti ni žvakati.** Drobljenje i žvakanje oštećuju posebna svojstva tablete što znači da one neće djelovati na odgovarajući način.

Cijele tablete moguće je staviti u hranu kao što je jogurt, sok od naranče ili sladoled kako bi ih bilo lakše progutati. Ako se tablete miješaju s takvom hranom, moraju se odmah uzeti. Takva se hrana ne smije ostaviti za kasnije niti čuvati jer to može utjecati na način djelovanja tableta. Ako se tablete miješaju s bilo kojom drugom vrstom hrane, one možda neće djelovati na odgovarajući način.

Ako Vi ili Vaše dijete uzmete više lijeka Slenyto nego što ste trebali

Ako ste Vi/Vaše dijete slučajno uzeli previše lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku što je prije moguće.

Ako uzmete više od preporučene dnevne doze, Vi/Vaše dijete možete osjećati omamljenost.

Ako Vi ili Vaše dijete zaboravite uzeti lijek Slenyto

Ako Vi ili Vaše dijete zaboravite uzeti tabletu, možete je uzeti prije odlaska na spavanje te noći, no ako je prošlo to vrijeme, ne smijete uzeti drugu tabletu prije sljedeće večeri.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako Vi ili Vaše dijete prestanete uzimati lijek Slenyto

Prije nego što Vi/Vaše dijete prestanete uzimati lijek Slenyto, razgovarajte sa svojim liječnikom. Važno je da nastavite uzimati ovaj lijek za liječenje Vašeg stanja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neočekivane promjene u ponašanju, kao što je agresivnost, mogu se često pojaviti (između 1 na 100 do 1 na 10 ljudi). **Ako se pojavi ova promjena u ponašanju, morate obavijestiti svojeg liječnika. Liječnik će možda zatražiti da Vi/Vaše dijete prestanete uzimati ovaj lijek.**

Ako bilo koja od nuspojava navedenih u nastavku postane ozbiljna ili uzrokuje probleme, obratite se svojem liječniku ili potražite liječničku pomoć:

Često: mogu se javiti u od 1 na 100 osoba do 1 u 10 osoba

- promjene raspoloženja
- agresivnost
- razdražljivost
- omamljenost
- glavobolja
- iznenadno usnivanje
- oticanje i upala sinusa povezana s bolom i začepljenim nosom (sinusitis)
- umor
- osjećaj mamurnosti

Manje često: mogu se javiti u od 1 na 1000 osoba do 1 u 100 osoba

- depresija
- noćne more
- uznemirenost
- bol u trbuhu

Nepoznata učestalost (prijavljena kod drugih farmaceutskih oblika i jačine)

- napadaji (epilepsija)

- oštećenje vida
- otežano disanje/nedostatak zraka (dispneja)
- krvarenje iz nosa (epistaksa)
- zatvor
- smanjen apetit
- oticanje lica
- oštećenja na koži
- abnormalni osjećaj
- abnormalno ponašanje
- niska razina bijelih krvnih stanica (neutropenija)

Prijavljivanje nuspojava

Ako u sebe ili u djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Slenyto

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisterima iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svojeg ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Slenyto sadrži

Jačina: 1 mg

- Djelatna tvar je melatonin. Jedna tableta sadrži 1 mg melatonina.
- Drugi sastojci su amonio-metakrilat kopolimer vrsta B, kalcijev hidrogenfosfat dihidrat, laktoza hidrat, silicijev dioksid (koloidni, bezvodni), talk, magnezijev stearat, karmelozanatrij (E466), maltodekstrin, glukoza hidrat, lecitin (E322), titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172) i žuti željezov oksid (E172).

Jačina: 5 mg

- Djelatna tvar je melatonin. Jedna tableta sadrži 5 mg melatonina.
- Drugi sastojci su amonio-metakrilat kopolimer vrsta A, kalcijev hidrogenfosfat dihidrat, laktoza hidrat, silicijev dioksid (koloidni, bezvodni), magnezijev stearat, karmelozanatrij (E466), maltodekstrin, glukoza hidrat, lecitin (E322), titanijev dioksid (E171) i žuti željezov oksid (E172).

Kako Slenyto izgleda i sadržaj pakiranja

Jačina: 1 mg

Slenyto 1 mg tablete s produljenim oslobađanjem ružičaste su, filmom obložene, okrugle, s obje strane ispupčene tablete promjera 3 mm.

Dostupne su u blister pakiranjima od 30 / 60 tableta.

Jačina: 5 mg

Slenyto 5 mg tablete s produljenim oslobađanjem žute su, filmom obložene, okrugle, s obje strane ispupčene tablete promjera 3 mm.

Dostupne su u blister pakiranjima od 30 / 100 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u { mjesec/GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>