

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Slenyto 1 mg ilgstošās darbības tabletes

Slenyto 5 mg ilgstošās darbības tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Slenyto 1 mg ilgstošās darbības tabletes

Katra ilgstošās darbības tablete satur 1 mg melatonīna (*melatonin*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra ilgstošās darbības tablete satur laktozes monohidrātu, kas atbilst 8,32 mg laktozes.

Slenyto 5 mg ilgstošās darbības tabletes

Katra ilgstošās darbības tablete satur 5 mg melatonīna (*melatonin*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra ilgstošās darbības tablete satur laktozes monohidrātu, kas atbilst 8,86 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tablete.

Slenyto 1 mg ilgstošās darbības tabletes

Rozā, apvalkotas, apaļas, abpusēji izliektas 3 mm diametrā tabletes bez marķējuma.

Slenyto 5 mg ilgstošās darbības tabletes

Dzeltenas, apvalkotas, apaļas, abpusēji izliektas 3 mm diametrā tabletes bez marķējuma.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Slenyto ir indicētas:

- bezmiega ārstēšanai bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem ar autiskā spektra traucējumiem (AST) un/vai neiroģenētiskiem traucējumiem ar novirzēm diennakts melatonīna sekrēcijā un/vai pamošanos nakts laikā, ja miega higiēnas pasākumi ir bijuši nepietiekami;
- bezmiega ārstēšanai bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindromu (UDHS), ja miega higiēnas pasākumi ir bijuši nepietiekami.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Bezmiegs bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem ar autiskā spektra traucējumiem (AST) un/vai neiroģenētiskiem traucējumiem ar novirzēm diennakts melatonīna sekrēcijā un/vai pamošanos nakts laikā

Ieteicamā sākumdeva ir 2 mg Slenyto. Ja novēro neadekvātu atbildes reakciju, deva jāpalielina līdz 5 mg, maksimālā deva ir 10 mg.

Slenyto jālieto vienu reizi dienā, 0,5-1 stundu pirms gulētiešanas un kopā ar ēdienu vai pēc ēdienreizes.

Dati ir pieejami par ārstēšanu, kas ilgst līdz 2 gadiem. Pacients ir regulāri (vismaz reizi 6 mēnešos) jāuzrauga, lai pārbaudītu, vai ārstēšana ar Slenyto joprojām ir vispiemērotākā. Pēc vismaz 3 ārstēšanas mēnešiem ārstam jānovērtē ārstēšanas efektivitāte un jāapsver ārstēšanas pārtraukšana gadījumā, ja netiek novērota klīniski nozīmīga ārstēšanas efektivitāte. Ja pēc lielākas devas titrēšanas konstatē mazāku ārstēšanas efektivitāti, zāļu parakstītājam vispirms jāapsver pārejas iespēja uz mazāku devu, pirms tiek pieņemts lēmums par pilnīgu ārstēšanas pārtraukšanu.

Ja pacients aizmirst iedzert tableti, to var lietot pirms gulētiešanas, bet pēc šā laika līdz nākamajai plānotajai devai vairs nedrīkst lietot citu tableti.

Bezmiegs bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar UDHS

Ieteicamā sākumdeva ir 1-2 mg. Devu var individuāli pielāgot līdz 5 mg dienā neatkarīgi no bērna vecuma. Ja klīniski nepieciešams, maksimālo dienas devu var palielināt līdz 10 mg. Mazākā efektīvā deva jālieto pēc iespējas īsāku laiku.

Slenyto jālieto vienu reizi dienā, 0,5-1 stundu pirms gulētiešanas un kopā ar ēdienu vai pēc ēdienreizes.

Pēc aptuveni 3 ārstēšanas mēnešiem ārstam jānovērtē ārstēšanas efektivitāte un jāapsver ārstēšanas pārtraukšana gadījumā, ja netiek novērota klīniski nozīmīga ārstēšanas efektivitāte. Pacients ir regulāri (vismaz reizi 6 mēnešos) jāuzrauga, lai pārbaudītu, vai ārstēšana ar Slenyto joprojām ir vispiemērotākā. Notiekošas ārstēšanas laikā, it īpaši, ja ārstēšanas efekts nav skaidrs, regulāri (vismaz reizi gadā) jāveic mēģinājumi pārtraukt ārstēšanu.

Ja pacients aizmirst iedzert tableti, to var lietot pirms gulētiešanas, bet pēc šā laika līdz nākamajai plānotajai devai vairs nedrīkst lietot citu tableti.

Īpašas populācijas

Nieru darbības traucējumi

Nevienas nieru darbības traucējumu stadijas ietekme uz melatonīna farmakokinētiku nav pētīta. Jāievēro piesardzība, ja pacienti ar nieru darbības traucējumiem lieto melatonīnu.

Aknu darbības traucējumi

Nav pieredzes attiecībā uz melatonīna lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Tāpēc melatonīna lietošana nav ieteicama pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Slenyto drošums un efektivitāte nav noteikta bērniem ar UDHS vecumā līdz 6 gadiem.

Melatonīnam nav paredzēta atbilstoša lietošana bezmiega ārstēšanā bērniem vecumā no 0 līdz 2 gadiem.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas. Tableti nedrīkst pārlauzt, sasmalcināt vai košļāt, jo šādā veidā tā zaudē savas ilgstošās darbības īpašības.

Tabletes var tikt pievienotas pārtikai, piemēram, jogurtam, apelsīnu sulai vai saldējumam, lai atvieglotu norīšanu un uzlabotu atbilstību. Ja sajauc tabletes ar ēdienu vai dzērienu, tās nekavējoties jālieto un maisījumu nedrīkst uzglabāt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Miegainība

Melatonīns var izraisīt miegainību, un var rasties tādas blakusparādības kā nogurums dienas laikā. Šī ietekme jāņem vērā, jo īpaši attiecībā uz bērniem un pusaudžiem ar UDHS, jo tā var pastiprināt simptomus, kas izpaužas dienas laikā, piemēram, neuzmanību, hiperaktivitāti vai uzvedības traucējumus. Aprūpētājiem un veselības aprūpes speciālistiem jāuzrauga pacienti, vai dienas laikā nav konstatējamās noguruma pazīmes, un jāpielāgo devu režīms vai jāpārtrauc ārstēšana, ja šāda ietekme traucē ikdienas dzīvei. Tādēļ zāles jālieto piesardzīgi, ja miegainības sekas var radīt risku drošībai (skatīt 4.7. apakšpunktu).

Autoimūnas slimības

Nav klīnisku datu par melatonīna lietošanu pacientiem ar autoimūnām slimībām. Tāpēc melatonīna lietošana nav ieteicama pacientiem ar autoimūnām slimībām.

Mijiedarbība ar citām zālēm un alkoholu

Vienlaicīga lietošana ar fluvoksamīnu, alkoholu, benzodiazepīniem/benzodiazepīnu nesaturētiem miega līdzekļiem, tioridazīnu un imipramīnu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Laktoze

Slenyto satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai pieaugušajiem. Īpašu pētījumu trūkuma dēļ bērniem zāļu mijiedarbība ar melatonīnu ir tāda pati kā pieaugušajiem.

Melatonīna metabolismu galvenokārt mediē CYP1A enzīmi. Tādēļ ir iespējama mijiedarbība starp melatonīnu un citām aktīvajām vielām, kas izriet no to iedarbības uz CYP1A enzīmiem.

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Vienlaicīga lietošana ar turpmāk minētajām zālēm un alkoholu nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Fluvoksamīns

Fluvoksamīns paaugstina melatonīna līmeni (17 reizes augstāki AUC un 12 reizes augstāki seruma C_{max} rādītāji), inhibējot tā metabolismu ar aknu citohroma P450 (CYP) izoenzīmiem CYP1A2 un CYP2C19. Jāizvairās no šīs kombinācijas.

Alkohols

Alkoholu nedrīkst lietot kopā ar melatonīnu, jo tas samazina melatonīna efektivitāti miega laikā.

Benzodiazepīni/benzodiazepīnu nesaturoši miega līdzekļi

Melatonīns var pastiprināt benzodiazepīnu un benzodiazepīnu nesaturošu miega līdzekļu, piemēram, zaleplona, zolpidēma un zopiklona, iedarbību. Klīniskajā pētījumā bija skaidri pierādījumi pārejošai farmakodinamiskai mijiedarbībai starp melatonīnu un zolpidēmu vienu stundu pēc vienlaicīgas lietošanas. Vienlaicīga lietošana izraisīja pastiprinātus uzmanības, atmiņas un koordinācijas traucējumus salīdzinājumā ar zolpidēma monoterapiju. Jāizvairās no kombinācijas ar benzodiazepīniem un benzodiazepīnu nesaturošiem miega līdzekļiem.

Tioridazīns un imipramīns

Melatonīns ir vienlaicīgi lietots pētījumos ar tioridazīnu un imipramīnu – aktīvajām vielām, kas ietekmē centrālo nervu sistēmu. Nevienā gadījumā netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība. Tomēr vienlaicīga lietošana ar melatonīnu palielināja miera sajūtu un radīja grūtības izpildīt uzdevumus, salīdzinot ar imipramīna monoterapiju, kā arī palielināja apjukuma sajūtu, salīdzinot ar tioridazīna monoterapiju. Jāizvairās no kombinācijas ar tioridazīnu un imipramīnu.

Vienlaicīga lietošana jāizvērtē piesardzīgi

Vienlaicīga lietošana ar tālāk minētajām zālēm jāizvērtē piesardzīgi.

5- vai 8-metoksipsoralēns

Pacientiem, kuri lieto 5- vai 8-metoksipsoralēnu (5 vai 8-MOP), kas paaugstina melatonīna līmeni, inhibējot tā metabolismu, ir jāievēro piesardzība.

Cimetidīns

Pacientiem, kuri lieto cimetidīnu, kas ir spēcīgs noteiktu citohroma P450 (CYP450) enzīmu inhibitors, galvenokārt CYP1A2, un tādējādi paaugstina melatonīna līmeni plazmā, inhibējot tā metabolismu, ir jāievēro piesardzība.

Estrogēni

Pacientiem, kuri lieto estrogēnus (piemēram, kā kontracepciju vai hormonu aizstājterapiju), kas paaugstina melatonīna līmeni, inhibējot tā metabolismu ar CYP1A1 un CYP1A2, ir jāievēro piesardzība.

CYP1A2 inhibitori

CYP1A2 inhibitori, piemēram, hinoloni (ciprofloksacīns un norfloksacīns), var pastiprināt melatonīna iedarbību.

CYP1A2 induktori

CYP1A2 induktori, piemēram, karbamazepīns un rifampicīns, var samazināt melatonīna koncentrāciju plazmā. Tādēļ, ja lieto gan CYP1A2 induktorus, gan melatonīnu, var būt nepieciešama devas pielāgošana.

Smēķēšana

Ir zināms, ka smēķēšana inducē CYP1A2 metabolismu, tādēļ, ja pacienti ārstēšanas ar melatonīnu laikā pārtrauc vai sāk smēķēt, var būt nepieciešama devas pielāgošana.

NSPL

Vakarā lietotie prostaglandīna sintēzes inhibitori (NSPL), piemēram, acetilsalicilskābe un ibuprofēns, var samazināt endogēnā melatonīna līmeni nakts sākumā par līdz pat 75 %. Ja iespējams, vakaros vēlams izvairīties no NSPL lietošanas.

Bēta-blokatori

Bēta-blokatori var nomākt endogēnā melatonīna izdalīšanos nakts laikā, tādēļ tie ir jālieto no rīta.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav datu par melatonīna lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkā vēlams izvairīties no melatonīna lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Endogēno melatonīnu atklāja mātes pienā, tāpēc eksogēnais melatonīns, iespējams, arī izdalās mātes pienā. Dati par dzīvniekiem liecina, ka māte nodod melatonīnu auglim caur placentu vai pienu. Melatonīna ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav zināma.

Lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt terapiju/aturēties no terapijas ar melatonīnu ir jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Pētījumos, kas veikti gan ar pieaugušiem dzīvniekiem, gan ar dzīvnieku mazuļiem, melatonīns neietekmēja ne tēviņu, ne mātīšu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Melatonīns mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Melatonīns var izraisīt miegainību, tādēļ tas jālieto piesardzīgi, ja miegainības sekas var radīt risku drošībai.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos ar Slenyto visbiežāk ziņotās blakusparādības bija miegainība, nogurums, garastāvokļa svārstības, galvassāpes, aizkaitināmība, agresivitāte un paģiru sajūta, kas radās no 1:100 līdz 1:10 bērniem.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmas klasifikācijai un biežuma kategorijai. Biežuma kategorijas ir definētas, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži (1/10); bieži (1/100 līdz <1/10); retāk (1/1000 līdz <1/100); reti (1/10000 līdz <1/1000); ļoti reti (<1/10000); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmas klasifikācija	Bieži
Psihiskie traucējumi	Garastāvokļa svārstības, agresivitāte, aizkaitināmība
Nervu sistēmas traucējumi	Miegainība, galvassāpes, pēkšņas iemigšanas epizodes
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības	Sinusīts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums, pagīras

Ir ziņots par šādām nevēlamām blakusparādībām (to biežums nav zināms), kas saistītas ar pieaugušajiem paredzētām zālēm – 2 mg ilgstošās darbības melatonīna tablešu – ārpus indikāciju ordinēšanu: epilepsija, redzes traucējumi, aizdusa, deguna asiņošana, aizcietējums, samazināta ēstgriba, sejas pietūkums, ādas bojājums, patoloģiskas sajūtas, uzvedības traucējumi un neitropēnija.

Turklāt ir ziņots par papildu nevēlamām blakusparādībām (biežums – retāk), kas ir minētas tālāk un kas tika novērotas bērniem ar AST un neiroģenētiskām slimībām, kuri tika ārstēti ar 2-6 mg pieaugušajiem paredzētām zāļu formām un saskaņā ar Pagaidu lietošanas rekomendāciju (*Temporary Recommendation for Use - RTU*) programmu Francijā (N=926): depresija, nakts murgi, uzbudinājums un vēdersāpes.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā iespējama miegainība. Aktīvās vielas klīrenss ir sagaidāms 12 stundu laikā pēc lietošanas. Īpaša ārstēšana nav nepieciešama.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiskie līdzekļi, melatonīna receptoru agonisti, ATĶ kods: N05CH01

Darbības mehānisms

Uzskata, ka melatonīna aktivitāte melatonīna receptoros (MT1, MT2 un MT3) veicina miegu, jo šie receptori (galvenokārt MT1 un MT2) ir iesaistīti diennakts ritma un miega regulēšanā.

Klīniskā efektivitāte un drošums pediatrikajā populācijā

AST un Smita-Magenisa sindroms

Efektivitāti un drošumu vērtēja randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā bērniem, kuriem diagnosticēti AST un Smita-Magenisa sindroma izraisīti neiroloģiskās attīstības traucējumi, kuriem pēc standarta miega uzvedības traucējumu ārstēšanas netiek novērota uzlabošanās. Ārstēšana tika veikta līdz diviem gadiem.

Pētījums sastāv no 5 posmiem: 1) pirmspētījuma periods (4 nedēļas), 2) atskaites periods, kura laikā tiek lietots tikai placebo (2 nedēļas), 3) randomizēts placebo kontrolēts ārstēšanas periods (13 nedēļas), 4) atklātā tipa ārstēšanas periods (91 nedēļa) un 5) akls noslēguma periods (2 nedēļas placebo).

Kopumā 125 bērni (no 2 līdz 17,0 gadiem; vidējais vecums 8,7 +/- 4,15 gadi; 96,8 % bija diagnosticēti AST; 3,2 % – Smita-Magenisa sindroms (SMS)), kuru miega kvalitāte neuzlabojās, izmantojot tikai uzvedības traucējumu ārstēšanu, tika randomizētā veidā iekļauti pētījumā, un ir pieejami 112 nedēļu ilgā pētījuma rezultāti. Pirms pētījuma uzsākšanas 28,8 % pacientu tika diagnosticēts uzmanības deficīta hiperaktivitātes sindroms (UDHS), bet 77 % bija patoloģiski SDQ hiperaktivitātes/neuzmanības rādītāji (≥ 7).

Randomizētā placebo kontrolētā ārstēšanas perioda rezultāti (13 nedēļas)

Pētījumā tika sasniegts primārais mērķa kritērijs, parādot statistiski nozīmīgu Slenyto 2/5 mg iedarbību salīdzinājumā ar placebo (salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) attiecībā uz vidējo kopējo miega laiku (*Total Sleep Time* – TST), kas norādīts Miega un diendusas dienasgrāmatā (*Sleep and Nap Diary* – SND), pēc 13 nedēļu ilgas dubultaklas ārstēšanas. Sākotnēji vidējais TST bija 457,2 minūtes Slenyto grupā, un 459,9 minūtes placebo grupā. Pēc 13 nedēļu ilgas dubultaklas ārstēšanas dalībnieki, kuri saņēma Slenyto, naktī gulēja vidēji 57,5 minūtes ilgāk, bet tie, kuri saņēma placebo – 9,1 minūtes ilgāk. Vidējā koriģētās terapijas attiecība Slenyto-placebo ir 33,1 minūtes visās randomizētajās grupās, multiplā imputācija (MI) ($p=0,026$).

Sākotnēji vidējā latentā miega fāze (*Sleep Latency* – SL) bija 95,2 minūtes Slenyto grupā un 98,8 minūtes placebo grupā. Ārstēšanas perioda, kas ilga 13 nedēļas, beigās bērni, kuri lietoja Slenyto, aizmiga vidēji 39,6 minūtes ātrāk, bet tie, kuri saņēma placebo – 12,5 minūtes ātrāk. Vidējā koriģētās terapijas attiecība Slenyto-placebo ir -25,3 minūtes visās randomizētajās grupās, multiplā imputācija (MI) ($p=0,012$), nepaātrinot pamošanās laiku. To pacientu daļa, kuriem novēroja klīniski nozīmīgas atbildes reakcijas attiecībā uz TST (45 minūšu pieaugumu attiecībā pret sākotnējo stāvokli) un/vai SL (15 minūšu samazinājumu salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli), bija ievērojami lielāka, lietojot Slenyto, salīdzinājumā ar placebo (attiecīgi 68,9 % un 39,3 %, $p=0,001$).

Papildus SL saīsinājumam novēroja ilgākās miega epizodes (*longest sleep episode* – LSE) (nepārtraukta miega perioda) pagarināšanos salīdzinājumā ar placebo. Ārstēšanas perioda, kas ilga 13 nedēļas, beigās vidējā LSE pagarinājās par vidēji 77,9 minūtēm Slenyto grupā salīdzinājumā ar 25,5 minūtēm placebo grupā. Vidējā koriģētās terapijas attiecība bija 43,2 minūtes visās randomizētajās grupās (MI, $p=0,039$). Pamošanās laiks netika ietekmēts. Pēc 13 nedēļām pacientu, kuri lietoja Slenyto, pamošanās laiks tika aizkavēts nenozīmīgi – tikai 0,09 stundas (0,215) (5,4 minūtes) ilgāk nekā placebo grupā.

Ārstēšana ar Slenyto 2 mg/5 mg deva ievērojamus uzlabojumus, salīdzinot ar placebo, attiecībā uz bērna eksternalizēto uzvedību (hiperaktivitātes/neuzmanības un uzvedības rādītājiem), ko novērtēja pēc Stipro pušu un grūtbu aptaujas (*Strength and Difficulties Questionnaire* – SDQ) rezultātiem pēc 13 nedēļu ilgas dubultaklas ārstēšanas ($p=0,021$). Kopējais SDQ rezultāts pēc 13 nedēļu ilgas dubultaklas ārstēšanas liecināja par labu Slenyto ($p=0,077$). Attiecībā uz sociālo funkciju veikšanu (CGAS) atšķirības starp Slenyto un placebo bija nelielas un statistiski nenozīmīgas (1. tabula).

1. tabula. BĒRNA UZVEDĪBA (13 nedēļas, dubultakls)					
Mainīgais	Grupa	Koriģētās ārstēšanas vidējie rādītāji (SE) [95 % CI]	Terapijas atšķirība (SE)	(95 % CI)	P vērtība*
SDQ					
Eksternalizētā uzvedība	Slenyto Placebo	−0,70 (0,244) [−1,19; −0,22] 0,13 (0,258)[−0,38; 0,64]	−0,83 (0,355)	−1,54; −0,13	0,021
Kopējais punktu skaits	Slenyto Placebo	−0,84 (0,387) [−1,61; −0,07] 0,17 (0,409) [−0,64; 0,98]	−1,01 (0,563)	−2,12; 0,11	0,077
CGAS					
	Slenyto Placebo	1,96 (1,328) (−0,67; 4,60) 1,84 (1,355) (−0,84; 4,52)	0,13 (1,901)	−3,64; 3,89	skaits

*MMRM analīze CI = ticamības intervāls; SDQ = Stipro pušu un grūtību aptauja (*Strength and Difficulties Questionnaire*); CGAS = Bērnu globālā novērtējuma skala (*Children's Global Assessment Scale*); SE = standartkļūda

Ārstēšanas iedarbību uz miega mainīgajiem rādītājiem saistīja ar uzlabotu vecāku labsajūtu. Ārstēšana ar Slenyto deva ievērojamus uzlabojumus, salīdzinot ar placebo, attiecībā uz vecāku apmierinātību ar bērna miega modeli ($p=0,005$), ko novērtēja, izmantojot Salikto miega traucējumu indeksu (*Composite Sleep Disturbance Index* - CSDI), kā arī attiecībā uz aprūpētāju labklājību, ko novērtēja, izmantojot WHO-5 aptauju pēc 13 nedēļas ilgas dubultaklas ārstēšanas ($p=0,01$) (2. tabula).

2. tabula. VECĀKU LABSAJŪTA (13 nedēļas, dubultakls)					
Mainīgais	Grupa	Koriģētās ārstēšanas vidējie rādītāji (SE) [95 % CI]	Terapijas atšķirība (SE)	(95 % CI)	P vērtība*
WHO-5	Slenyto	1,43 (0,565) (0,31; 2,55)	2,17 (0,831)	0,53; 3,82	0,01
	Placebo	-0,75 (0,608) (-1,95; 0,46)			
CSDI apmierinātība	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 analīze CI = ticamības intervāls; WHO-5 = Pasaules Veselības organizācija labsajūtas indekss (*World Health Organization Well-Being Index*); CSDI = Saliktais miega traucējumu indekss (*Composite Sleep Disturbance Index*); SE = standartkļūda

Atklātā ārstēšanas perioda rezultāti (91 nedēļa)

Pacienti (51 Slenyto grupā un 44 placebo grupā, vidējais vecums $9 \pm 4,24$ gadi, diapazons 2-17,0 gadi) 91 nedēļu atklāti saņēma Slenyto 2/5 mg devu atbilstoši dubultaklā pētījuma posma devai ar iespējamu devas pielāgošanu (pēc izvēles) līdz 2, 5 vai 10 mg dienā pēc pirmajām 13 apsekošanas posma nedēļām. 74 pacienti pabeidza 104 nedēļu terapiju, 39 pabeidza 2 gadu, bet 35 pabeidza 21 mēneša Slenyto terapiju. 39 nedēļu ilgajā novērošanas periodā tika saglabāti uzlabojumi attiecībā uz kopējo miega laiku (TST), miega latentumu (SL) un nepārtraukta miega ilgumu (LSE, ilgākā miega epizode), ko novēroja pētījuma dubultaklajā fāzē.

Pēc tam, kad 2 nedēļas terapija tika pārtraukta, tās vietā lietojot placebo, novēroja aprakstošu samazinājumu lielākajā daļā rezultātu, tomēr rādītāji joprojām bija ievērojami labāki nekā sākotnēji, turklāt netika novērots atcelšanas fenomens.

UDHS

Iepriekš aprakstītajā Slenyto pētījumā 36 dalībniekiem papildus AST anamnēzē bija diagnosticēti arī UDHS. Slenyto iedarbības uz primāro mērķa kritēriju (TST) analīzes rezultāti liecināja par vienāda līmeņa situācijas uzlabošanu dalībniekiem ar un bez UDHS.

Melatonīna terapija tika pētīta četru nedēļu ilgā randomizētā, dubultaklā, placebo kontrolētā pētījumā, kas tika veikts 105 bērniem vecumā no 6 līdz 12 gadiem ar UDHS un hronisku apgrūtinātu iemigšanu,

kuri nesaņēma UDHS medikamentus un uzvedības terapiju (van der Heijden KB et al. 2007). Šajā pētījumā 4 nedēļu garumā tika lietotas tūlītējas atbrīvošanas melatonīna zāles 3 mg vai 6 mg devā. Melatonīna terapija uzlaboja miega un nomoda diennakts ritmu un samazināja miega latentumu bērniem ar UDHS un hronisku apgrūtinātu iemigšanu. Vidējais miega latents melatonīna grupā samazinājās par 21,3 minūtēm, bet placebo grupā palielinājās par 3 minūtēm. Melatonīna grupā kopējais miega ilgums palielinājās par 19,8 minūtēm, bet placebo grupā samazinājās par 13,6 minūtēm. Tūlītējas atbrīvošanas melatonīns neietekmēja problemātisko uzvedību, kognitīvo veikspēju vai dzīves kvalitāti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pediatriskajā populācijā, kas sastāvēja no 16 bērniem vecumā no 7 līdz 15 gadiem, kuriem diagnosticēti AST un kuri cieš no bezmiega, pēc Slenyto 2 mg (2×1 mg minitablešu) lietošanas pēc standarta brokastīm melatonīna koncentrācija sasniedza maksimumu 2 stundu laikā pēc lietošanas un saglabājās paaugstināta 6 stundas ar C_{max} (SD) 410 pg/ml (210) siekalās.

Pieaugušajiem pēc Slenyto 5 mg (1×5 mg minitabletes) lietošanas pēc ēdienreizes, melatonīna koncentrācija sasniedza maksimumu 3 stundu laikā pēc lietošanas; C_{max} (SD) bija 3,57 ng/ml (3,64) plazmā. Lietojot zāles tukšā dūšā, C_{max} bija zemāks (1,73 ng/ml), un t_{max} iestājās agrāk (2 stundu laikā) ar nelielu ietekmi uz AUC-∞, kas bija nedaudz samazināta (−14 %), salīdzinot ar zāļu lietošanu pēc ēšanas.

Iekšķīgi lietotā melatonīna uzsūkšanās ir pilnīga pieaugušajiem, bet gados vecākiem cilvēkiem tā var samazināties līdz pat 50 %. Melatonīna kinētika ir lineāra 2-8 mg diapazonā.

Dati par 2 mg ilgstošās darbības melatonīna tabletēm un dati par 1 mg un 5 mg minitabletēm liecina, ka atkārtoti lietots melatonīns organismā neuzkrājas. Šis fakts atbilst melatonīna īsajam pusperiodam cilvēka organismā.

Biopieejamība – 15 %. Ievērojams pirmā loka efekts ar aprēķināto pirmā loka metabolismu – 85%.

Izkliede

In vitro ar plazmas proteīniem savienojas apmēram 60 % melatonīna. Melatonīns savienojas galvenokārt ar albumīnu, alfa1-glikoproteīnu un augsta blīvuma lipoproteīniem.

Biotransformācija

Melatonīnam ir ātrs primārais metabolisms aknās, galvenokārt metabolizējot CYP1A enzīmus un, iespējams, citohroma P450 sistēmas CYP2C19 enzīmus; eliminācijas pusperiods ir apmēram 40 minūtes. Bērniem pirmspubertātes vecumā un jauniešiem melatonīna metabolisms notiek ātrāk nekā pieaugušajiem. Kopumā melatonīna metabolisms ar vecumu samazinās – pirmspubertātes un pubertātes vecumā metabolisms ir ātrāks nekā cilvēkiem gados. Galvenais metabolīts ir 6-sulfatoksimeletonīns (6-S-MT), kas ir neaktīvs. Biotransformācija notiek aknās. Metabolīts izdalās 12 stundu laikā pēc ievadīšanas.

In vitro melatonīns neinducē CYP1A2 vai CYP3A enzīmus, pārsniedzot terapeitisko koncentrāciju.

Eliminācija

Terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir 3,5-4 stundas. Divi ar aknām saistīti metabolisma ceļi nodrošina apmēram 90 % melatonīna metabolisma. Pārsvārā vielmaiņas plūsma notiek ar C6 hidroksilēšanas palīdzību, izmantojot aknu mikrosomu P-450 sistēmu, lai iegūtu 6-hidroksimeletonīnu. Otrais mazāk nozīmīgais ceļš ir 5-demetilēšana, lai iegūtu fizioloģisku melatonīna prekursoru — N-acetilserotonīnu. Gan 6-hidroksimeletonīns, gan N-acetilserotonīns rezultātā tiek

konjugēts ar sulfātu un glikuronskābi un izdalās ar urīnu kā to atbilstošie 6-sulfātoksi un 6-glikoronīda atvasinājumi.

Eliminācija notiek, izvadot metabolītus caur nierēm, 89 % ir 6-hidroksimelatonīna sērskābes sāls un glikuronīdu konjugāts (vairāk nekā 80 % kā 6-sulfātoksimelatonīns), bet 2 % tiek izvadīti kā melatonīns (neizmainītā veidā).

Dzimums

Sievietēm $C_{\max}$ ir 3-4 reizes lielāks nekā vīriešiem. Tāpat konstatēja piekārtīgas $C_{\max}$ atšķirības starp viena dzimuma pārstāvjiem. Tomēr, neskatoties uz atšķirīgo koncentrāciju asinīs, farmakodinamiskas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm konstatētas netika.

Īpašas populācijas

Nieru darbības traucējumi

Nav pieredzes attiecībā uz melatonīna lietošanu bērniem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tomēr, tā kā melatonīns galvenokārt tiek izvadīts caur aknu metabolismu un metabolīts 6-SMT ir neaktīvs, nav sagaidāms, ka nieru darbības traucējumi ietekmēs melatonīna klīrensu.

Aknu darbības traucējumi

Aknas ir melatonīna metabolisma galvenā vieta, tādēļ nepilnīgi funkcionējošas aknas veicina endogēnā melatonīna koncentrācijas palielināšanos.

Aknu cirozes slimniekiem tika konstatēta būtiski paaugstināta melatonīna koncentrācija plazmā diennakts gaišajā laikā. Pacienti konstatētā 6-sulfātoksimelatonīna kopējā ekskrecija bija būtiski zemāka nekā kontroles grupā iekļautajiem indivīdiem.

Nav pieredzes attiecībā uz melatonīna lietošanu bērniem ar aknu darbības traucējumiem. Publicētie dati liecina, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem tika konstatēts ievērojami paaugstināts endogēnā melatonīna līmenis diennakts gaišajā laikā, kā cēlonis ir aknu darbības traucējumu dēļ samazinātais melatonīna klīrenss (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotas devas toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Nelielu ietekmi uz postnatālo augšanu un dzīvotspēju konstatēja žurkām, kuras bija saņēmušas ļoti augstas devas, kas ekvivalentas apmēram 2000 mg/dienā cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Slenyto 1 mg ilgstošās darbības tablete

Tabletes kodols

Amonija metakrilāta kopolimērs (B tips)

Kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāts

Laktozes monohidrāts

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Talks

Magnija stearāts

Apvalks

Karmeloze nātrija sāls (E466)
Maltodekstrīns
Glikozes monohidrāts
Lecitīns (E322)
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Slenyto 5 mg ilgstošās darbības tablete

Tabletes kodols

Amonija metakrilāta kopolimērs (A tips)
Kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāts
Laktozes monohidrāts
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Apvalks

Karmeloze nātrija sāls (E466)
Maltodekstrīns
Glikozes monohidrāts
Lecitīns (E322)
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Slenyto 1 mg ilgstošās darbības tabletes

PVH/PVDH gaismas necaurlaidīgs blisteris ar alumīnija folijas pamatni. Iepakojumā: 30 tabletes vai 60 tabletes.

Slenyto 5 mg ilgstošās darbības tabletes

PVH/PVDH gaismas necaurlaidīgs blisteris ar alumīnija folijas pamatni. Iepakojumā: 30 tabletes vai 100 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2018. gada 20. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 5. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{GGGD. DD. mēnesis}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE (BLISTERIEPAKOJUMS) – 1 MG****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Slenyto 1 mg ilgstošās darbības tabletes
melatonin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra ilgstošās darbības tablete satur 1 mg melatonīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 ilgstošās darbības tabletes
60 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai
Norīt veselu. Tableti nedrīkst pārlauzt, saspiest vai sakost.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1318/005: 30 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/18/1318/001: 60 ilgstošās darbības tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Slenyto 1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIEPAKOJUMS, KAS SATUR 30 TABLETES – 1 MG
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Slenyto 1 mg ilgstošās darbības tabletes
melatonin

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (BLISTERIEPAKOJUMS) – 5 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Slenyto 5 mg ilgstošās darbības tabletes
melatonin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra ilgstošās darbības tablete satur 5 mg melatonīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 ilgstošās darbības tabletes
100 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai
Norīt veselu. Tableti nedrīkst pārlauzt, saspiest vai sakost.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1318/003: 30 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/18/1318/006: 100 ilgstošās darbības tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Slenyto 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERPLĀKSNĪTES, KAS SATUR 25 VAI 30 TABLETES – 5 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Slenyto 5 mg ilgstošās darbības tabletes
melatonin

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Slenyto 1 mg ilgstošās darbības tabletes

Slenyto 5 mg ilgstošās darbības tabletes

melatonin

Pirms Jūs vai Jūsu bērns uzsāk zāļu lietošanu, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur svarīgu informāciju.

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums vai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes kā Jums vai Jūsu bērnam.
- Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējiēt ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Slenyto un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Slenyto lietošanas
3. Kā lietot Slenyto
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Slenyto
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Slenyto un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Slenyto

Slenyto ir zāles, kas satur aktīvo vielu melatonīnu. Melatonīns ir hormons, kas dabiski veidojas organismā.

Kādam nolūkam tās lieto

Slenyto ir paredzētas **bezmiega** ārstēšanai:

- **bērniem un pusaudžiem** (vecumā no 2 līdz 18 gadiem) ar **autiskā spektra traucējumiem (AST)** un/vai **neiroģenētiskām slimībām** (iedzimtām slimībām, kas ietekmē nervus un galvas smadzenes), kas saistītas ar patoloģisku melatonīna līmeni un/vai pamošanos nakts laikā, ja veselīgs miega režīms (piemēram, regulārs gulētiešanas laiks un nomierinoša miega vide) nedarbojas pietiekami labi;
- **bērniem un pusaudžiem** (vecumā no 6 līdz 17 gadiem) ar **uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindromu (UDHS)**, ja veselīgs miega režīms (piemēram, regulārs gulētiešanas laiks un nomierinoša miega vide) nedarbojas pietiekami labi.

Slenyto saīsina iemigšanas laiku un paildzina miegu. Šīs zāles var palīdzēt Jums vai Jūsu bērnam aizmigt, kā arī palīdzēt ilgāk gulēt nakts laikā.

2. Kas Jums jāzina pirms Slenyto lietošanas

NELIETOJIET Slenyto, ja Jums vai Jūsu bērnam:

- ir alerģija pret melatonīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Slenyto lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums vai Jūsu bērnam ir:

- aknu vai nieru darbības traucējumi. Pirms Slenyto lietošanas Jums jākonsultējas ar savu ārstu, jo šādos gadījumos šo zāļu lietošana nav ieteicama.
- autoimūnas slimības (organisma imūnā (aizsardzības) sistēma uzbrūk noteiktām organisma daļām). Pirms Slenyto lietošanas Jums jākonsultējas ar savu ārstu, jo šādos gadījumos šo zāļu lietošana nav ieteicama.

Slenyto var izraisīt miegainību un nogurumu dienas laikā. Aprūpētājiem jāuzrauga, vai bērnam nav konstatējamā noguruma dienas laikā pazīmes, un attiecīgu simptomu konstatēšanas gadījumā jākonsultējas ar ārstu.

Jo īpaši bērniem un pusaudžiem ar UDHS dienas laikā var pastiprināties noteikti simptomi, piemēram, uzmanības trūkums, hiperaktivitāte vai uzvedības traucējumi.

Bērni

Slenyto drošums un efektivitāte nav noteikta bērniem ar UDHS vecumā līdz 6 gadiem.

Nelietojiet šīs zāles bērniem, kuri jaunāki par 2 gadiem, jo zāļu lietošana šajā grupā nav pārbaudīta un iedarbība nav zināma.

Citas zāles un Slenyto

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, ko Jūs vai Jūsu bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot.

Jo īpaši Slenyto lietošana kopā ar šādām zālēm var palielināt blakusparādību risku vai arī var ietekmēt Slenyto vai citu zāļu darbību:

- **fluvoksamīns** (lieto depresijas un obsesīvi kompulsīvo traucējumu ārstēšanai)
- **metoksipsoralēns** (lieto ādas bojājumu, piemēram, psoriāzes ārstēšanai)
- **cimetidīns** (lieto kuņģa slimību, piemēram, čūlas, ārstēšanai)
- **hinoloni** (piemēram, ciprofloksacīns un norfloksacīns) un **rifampicīns** (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai)
- **estrogēni** (lieto kontracepcijas līdzekļos vai hormonu aizstājterapijā)
- **karbamazepīns** (lieto epilepsijas ārstēšanai)
- **nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi**, piemēram, aspirīns un ibuprofēns (lieto sāpju un iekaisuma ārstēšanai). No šo zāļu lietošanas jāizvairās, jo īpaši vakarā.
- **bēta-blokatori** (lieto asinsspiediena kontrolei). Šīs zāles ir jālieto no rīta.
- **Benzodiazepīni** un **benzodiazepīnu nesaturoši miega līdzekļi** tādi kā zaleplons, zolpidēms un zopiklons (lieto, lai izraisītu miegu)
- **tioridazīns** (lieto šizofrēnijas ārstēšanai)
- **imipramīns** (lieto depresijas ārstēšanai).

Smēķēšana

Smēķēšana var palielināt melatonīna noārdīšanos aknās, kas var padarīt šīs zāles mazāk efektīvas. Lūdzu, pastāstiet savam ārstam, ja Jūs vai Jūsu bērns ārstēšanas laikā sāk vai pārtrauc smēķēt.

Slenyto kopā ar alkoholu

Nelietojiet alkoholu pirms Slenyto lietošanas, tās laikā vai pēc tās, jo alkohols mazina zāļu iedarbību.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Pirms Slenyto lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jūs vai Jūsu meita:

- ir vai varētu būt stāvoklī. Piesardzības nolūkā vēlams izvairīties no melatonīna lietošanas grūtniecības laikā.
- baro bērnu ar krūti vai plāno barot bērnu ar krūti. Iespējams, ka melatonīns nonāk mātes pienā, tāpēc ārsts izlems, vai Jums vai Jūsu meitai ir ieteicams barot bērnu ar krūti melatonīna lietošanas laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Slenyto var izraisīt miegainību. Pēc šo zāļu lietošanas Jums vai Jūsu bērnam nevajadzētu vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu vai lietot mehānismus, līdz miegainība pāriet.

Ja Jūs vai Jūsu bērns ilgstoši cieš no miegainības, vērsieties pie ārsta!

Slenyto satur laktozi

Slenyto satur laktozes monohidrātu. Ja ārsts ir teicis, ka Jums vai Jūsu bērnam ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Slenyto

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiat ārstam vai farmaceitam.

Slenyto ir pieejamas divos stiprumos: 1 mg un 5 mg.

Bezmiegs bērniem un pusaudžiem (vecumā no 2 līdz 18 gadiem) ar AST un/vai neuroģenētiskām slimībām (iedzimtām slimībām, kas ietekmē nervus un galvas smadzenes), kas saistītas ar patoloģisku melatonīna līmeni un/vai pamošanos nakts laikā.

Ieteicamā sākumdeva ir 2 mg (divas 1-mg tabletes) vienu reizi dienā. Ja Jūsu/Jūsu bērna simptomi nav mazinājušies, ārsts var palielināt Slenyto devu, lai atrastu Jums/Jūsu bērnam piemērotāko devu. Maksimālā dienas deva, ko Jūs/Jūsu bērns saņems, ir 10 mg (divas 5 mg tabletes).

Ārstam Jūs vai Jūsu bērns ir regulāri (ieteicams reizi 6 mēnešos) jāuzrauga, lai pārbaudītu, vai ārstēšana ar Slenyto joprojām ir piemērota.

Bezmiegs bērniem un pusaudžiem (vecumā no 6 līdz 17 gadiem) ar UDHS

Ieteicamā sākumdeva ir 1-2 mg (no vienas līdz divām 1 mg tabletēm) vienreiz dienā. Ja Jūsu/Jūsu bērna simptomi neuzlabojas, devu var individuāli pielāgot līdz 5 mg dienā neatkarīgi no vecuma. Pēc ārsta ieskatiem maksimālo dienas devu var palielināt līdz 10 mg (divām 5 mg tabletēm) dienā.

Mazākā iespējamā deva tiks lietota pēc iespējas īsākā laikā.

Ārstam Jūs vai Jūsu bērns ir regulāri (ieteicams reizi 6 mēnešos) jāuzrauga, lai pārbaudītu, vai ārstēšana ar Slenyto joprojām ir piemērota.

Ārstēšana ir jāpārtrauc reizi gadā, lai pārbaudītu, vai tā joprojām ir nepieciešama.

Kad lietot Slenyto

Slenyto jālieto vakarā 30 līdz 60 minūtes pirms gulētiešanas. Tabletes jālieto pēc vakara maltītes, t. i., pēc ēšanas.

Kā lietot Slenyto

Slenyto ir paredzētas iekšķīgai lietošanai. **Tabletes jānorij veselas, tās nesakošļājot, nesasmalcinot un nepārlaužot.** Saspiežot vai sakošļājot tabletes, tiek izmainītas tablešu īpašības, kas nozīmē, ka tās neiedarbosies pareizi.

Tabletes veselā veidā var tikt pievienotas pārtikai, piemēram, jogurtam, apelsīnu sulai vai saldējumam, lai būtu vieglāk tās norīt. Ja tabletes tiek samaisītas ar šiem pārtikas produktiem, tie ir jālieto nekavējoties un tos nedrīkst atstāt vēlākam laikam vai uzglabāt, jo tas var ietekmēt tablešu iedarbību. Ja tabletes tiek samaisītas ar jebkāda cita veida pārtiku, tās var nedarboties pareizi.

Ja Jūs vai Jūsu bērns ir lietojis Slenyto vairāk nekā noteikts

Ja Jūs/Jūsu bērns ir nejauši lietojis vairāk zāļu nekā noteikts, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pārsniedzot dienas devu, var rasties miegainība.

Ja Jūs vai Jūsu bērns ir aizmirsis lietot Slenyto

Ja Jūs vai Jūsu bērns aizmirst lietot tableti, to var lietot pirms gulētiešanas, bet pēc šā laika līdz nākamās plānotās devas lietošanai vairs nedrīkst lietot nevienu tableti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs vai Jūsu bērns pārtrauc lietot Slenyto

Pirms Slenyto lietošanas pārtraukšanas Jums jākonsultējas ar savu ārstu. Ir svarīgi turpināt lietot šīs zāles slimības ārstēšanai.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Var rasties neparedzētas uzvedības izmaiņas, piemēram, agresivitāte (parasti no 1 no 100 līdz 1 no 10 cilvēkiem). **Ja tiek novērotas šādas uzvedības izmaiņas, Jums par to jāpastāsta ārstam. Ārsts var lemt, ka Jums/Jūsu bērnam ir jāpārtrauc šo zāļu lietošana.**

Ja kāda no šīm blakusparādībām kļūst nopietna vai ir traucējoša, sazinieties ar savu ārstu vai meklējiet medicīnisku palīdzību.

Bieži: var rasties no 1 no 100 līdz 1 no 10 cilvēkiem

- Garastāvokļa izmaiņas
- Agresivitāte
- Aizkaitināmība
- Miegainība
- Galvassāpes
- Pēkšņas iemigšanas epizode
- Deguna blakusdobumu pietūkums un iekaisums, kas rada sāpes un aizlikta deguna sajūtu (sinusīts)
- Nogurums
- Paģiru sajūta

Retāk: var rasties no 1 no 1000 līdz 1 no 100 cilvēkiem

- Depresija
- Nakts murgi
- Uzbudinājums
- Vēdersāpes

Biežums nav zināms (ziņots par citu zāļu formu un stiprumu)

- Lēkmes (epilepsija)
- Redzes traucējumi
- Elpas trūkums/apgrūtināta elpošana (aizdusa)
- Deguna asiņošana
- Aizcietējums
- Samazināta ēstgriba
- Sejas pietūkums
- Ādas bojājumi
- Patoloģiska sajūta
- Uzvedības traucējumi
- Pazemināts balto asins šūnu līmenis (neitropēnija)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Slenyto

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc Derīgs līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, ko vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Slenyto satur

1 mg stiprums

- Aktīvā viela ir melatonīns. Katra tablete satur 1 mg melatonīna.
- Citas sastāvdaļas ir B tipa amonija metakrilāta kopolimērs, kalcija hidrogēnfosfāta dihidrāts, laktozes monohidrāts, silīcija dioksīds (koloidālais, bezūdens), talks, magnija stearāts, karmelozes nātrija sāls (E466), maltodekstrīns, glikozes monohidrāts, lecitīns (E322), titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172) un dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

5 mg stiprums

- Aktīvā viela ir melatonīns. Katra tablete satur 5 mg melatonīna.
- Citas sastāvdaļas ir A tipa amonija metakrilāta kopolimērs, kalcija hidrogēnfosfāta dihidrāts, laktozes monohidrāts, silīcija dioksīds (koloidālais, bezūdens), magnija stearāts, karmelozes nātrija sāls (E466), maltodekstrīns, glikozes monohidrāts, lecitīns (E322), titāna dioksīds (E171) un dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Slentyto ārējais izskats un iepakojums

1 mg stiprums

Slentyto 1 mg ilgstošās darbības tabletes ir rozā, apvalkotas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar 3 mm diametru.

Pieejamas blisteriepakojumos, kas satur 30/60 tabletes.

5 mg stiprums

Slentyto 5 mg ilgstošās darbības tabletes ir dzeltenas, apvalkotas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar 3 mm diametru.

Pieejamas blisteriepakojumos, kas satur 30/100 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {GGGG. mēnesis}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<https://www.ema.europa.eu>