

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Slentyto 1 mg tabletten met verlengde afgifte

Slentyto 5 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Slentyto 1 mg tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 1 mg melatonine.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet met verlengde afgifte bevat lactosemonohydraat overeenkomend met 8,32 mg lactose.

Slentyto 5 mg tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 5 mg melatonine.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet met verlengde afgifte bevat lactosemonohydraat overeenkomend met 8,86 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

Slentyto 1 mg tabletten met verlengde afgifte

Roze, filmomhulde, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van 3 mm, zonder opdruk

Slentyto 5 mg tabletten met verlengde afgifte

Gele, filmomhulde, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van 3 mm, zonder opdruk

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Slentyto is geïndiceerd voor:

- de behandeling van slapeloosheid bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 2 tot 18 jaar met een autismespectrumstoornis (ASS) en/of neurogenetische aandoeningen met afwijkende diurnale afgifte van melatonine en/of nachtelijk ontwaken, wanneer slaaphygiënische maatregelen onvoldoende zijn gebleken.
- de behandeling van slapeloosheid bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar met een aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD - *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*), wanneer slaaphygiënische maatregelen onvoldoende zijn gebleken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Slapeloosheid bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 2 tot 18 jaar met autismespectrumstoornis (ASS) en/of neurogenetische aandoeningen met afwijkende diurnale afgifte van melatonine en/of nachtelijk ontwaken.

De aanbevolen aanvangsdosis is 2 mg Slenyto. Als de respons onvoldoende is, moet de dosis worden verhoogd tot 5 mg met een maximale dosis van 10 mg.

Slenyto moet eenmaal daags worden ingenomen, 0,5 tot 1 uur voor het slapengaan, met voedsel of na voedselinname.

Er zijn gegevens beschikbaar over een behandeling tot 2 jaar lang. De patiënt moet regelmatig (ten minste om de 6 maanden) worden gecontroleerd om na te gaan of Slenyto nog de meest geschikte behandeling is. Na ten minste 3 maanden behandeling dient de arts het effect van de behandeling te evalueren en te overwegen de behandeling stop te zetten indien geen klinisch relevant effect van de behandeling wordt waargenomen. Indien na titratie naar een hogere dosis een geringer behandelingseffect wordt waargenomen, dient de voorschrijver eerst een neerwaartse titratie naar een lagere dosis te overwegen voordat hij of zij besluit om de behandeling volledig te beëindigen.

Als een tablet wordt vergeten, kan de tablet alsnog worden ingenomen voordat de patiënt die nacht gaat slapen, maar daarna mag er vóór de volgende geplande dosis geen tablet meer worden gegeven.

Slapeloosheid bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar met ADHD

De aanbevolen aanvangsdosis is 1-2 mg. De dosis kan op individuele basis worden aangepast tot 5 mg per dag, ongeacht de leeftijd van het kind. Indien klinisch vereist, kan de maximale dagelijkse dosis worden verhoogd tot 10 mg. De dosis met de minste werkzaamheid moet zo kort mogelijk worden gebruikt.

Slenyto moet eenmaal daags worden genomen, 0,5 tot 1 uur voor het slapengaan, tijdens of na het eten.

Na ongeveer 3 maanden behandeling dient de arts het effect van de behandeling te evalueren en te overwegen de behandeling stop te zetten indien geen klinisch relevant effect van de behandeling wordt waargenomen. De patiënt moet regelmatig (ten minste om de 6 maanden) worden gecontroleerd om na te gaan of Slenyto nog steeds de meest geschikte behandeling is. Tijdens de behandeling, vooral als het effect van de behandeling onzeker is, moeten er regelmatig pogingen tot stoppen worden gedaan, ten minste één keer per jaar.

Als een tablet wordt vergeten, kan de tablet alsnog worden ingenomen voordat de patiënt die nacht gaat slapen, maar daarna mag er vóór de volgende geplande dosis geen tablet meer worden gegeven.

Bijzondere populaties

Nierfunctiestoornis

Het effect van een nieraandoening in enig stadium op de farmacokinetiek van melatonine is niet onderzocht. Voorzichtigheid is geboden wanneer melatonine wordt toegediend aan patiënten met nierinsufficiëntie.

Leverfunctiestoornis

Er is geen ervaring met het gebruik van melatonine bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Daarom wordt melatonine niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Slenyto zijn niet vastgesteld voor kinderen jonger dan 6 jaar met ADHD.

Er is geen relevante toepassing van melatonine bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 2 jaar voor de indicatie slapeloosheid.

Wijze van toediening

Oraal gebruik. Tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt. De tablet mag niet worden gebroken, fijngemaakt of gekauwd, omdat anders de eigenschappen van verlengde afgifte verloren gaan.

Tabletten kunnen in levensmiddelen zoals yoghurt, sinaasappelsap of consumptie-ijs worden gebruikt om het doorslikken van de tabletten te vergemakkelijken en de therapietrouw te verbeteren. Indien de tabletten met levensmiddelen of dranken worden gemengd, moeten zij onmiddellijk worden ingenomen en mag het mengsel niet worden bewaard.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Sufheid

Melatonine kan sufheid veroorzaken en er kunnen residuele effecten optreden zoals vermoeidheid. Er moet met deze effecten rekening worden gehouden, vooral bij kinderen en adolescenten met ADHD, omdat ze de symptomen overdag, zoals onoplettendheid, hyperactiviteit of gedragsstoornissen, kunnen verergeren. Verzorgers en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten patiënten controleren op tekenen van vermoeidheid overdag en het doseringsschema aanpassen of de behandeling stopzetten als deze effecten het dagelijks functioneren bemoeilijken. Daarom is bij gebruik van het geneesmiddel voorzichtigheid geboden als de effecten van sufheid een risico voor de veiligheid kunnen opleveren (zie rubriek 4.7).

Auto-immuunziekten

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van melatonine bij mensen met auto-immuunziekten. Daarom wordt melatonine niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met auto-immuunziekten.

Interacties met andere geneesmiddelen en alcohol

Gelijktijdig gebruik met fluvoxamine, alcohol, benzodiazepinen/hypnotica behorende tot de niet-benzodiazepinen, thioridazine en imipramine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Lactose

Slenyto bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd. Bij gebrek aan specifieke studies bij kinderen zijn de interacties tussen melatonine en andere geneesmiddelen de interacties die bekend zijn bij volwassenen.

Het metabolisme van melatonine wordt hoofdzakelijk gemedieerd door CYP1A-enzymen. Derhalve zijn interacties tussen melatonine en andere werkzame stoffen als gevolg van hun effect op CYP1A-enzymen mogelijk.

Gelijktijdig gebruik niet aanbevelen

Het verdient aanbeveling de volgende geneesmiddelen en alcohol niet gelijktijdig met Slenyto te gebruiken (zie rubriek 4.4):

Fluvoxamine

Fluvoxamine verhoogt de melatonineniveaus (door een zeventien keer hogere AUC en een twaalf keer hogere maximale serumconcentratie C_{max}) doordat fluvoxamine het metabolisme van melatonine remt via iso-enzymen CYP1A2 en CYP2C19 van het hepatisch cytochroom P450 (CYP). De combinatie moet worden vermeden.

Alcohol

Alcohol mag niet met melatonine worden ingenomen, omdat het de werkzaamheid van melatonine voor de slaap vermindert.

Benzodiazepinen/hypnotica behorende tot de niet-benzodiazepinen

Melatonine kan de sedatieve eigenschappen van benzodiazepinen en hypnotica behorende tot de niet-benzodiazepinen, zoals zaleplon, zolpidem en zopiclon, versterken. In een klinische proef is duidelijk bewijs gevonden van een voorbijgaande farmacodynamische interactie tussen melatonine en zolpidem één uur na gelijktijdige toediening. Gelijktijdige toediening leidde tot sterkere vermindering van de aandacht, het geheugen en de coördinatie dan toediening van zolpidem alleen. De combinatie met benzodiazepinen en hypnotica behorende tot de niet-benzodiazepinen moet worden vermeden.

Thioridazine en imipramine

Melatonine is in studies gelijktijdig toegediend met thioridazine en imipramine, werkzame stoffen met invloed op het centrale zenuwstelsel. In beide gevallen werden geen klinisch significante farmacokinetische interacties gevonden. Gelijktijdige toediening met melatonine leidde echter tot een groter gevoel van rust en meer moeite om taken uit te voeren dan toediening van alleen imipramine, en tot grotere 'sufheid' dan bij toediening van alleen thioridazine. De combinatie met thioridazine en imipramine moet worden vermeden.

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik

Bij gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen is voorzichtigheid geboden:

5- of 8-methoxypsoralen

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten die 5- of 8-methoxypsoralen gebruiken (5 of 8-MOP), die leiden tot een toename van melatonine door remming van het metabolisme van melatonine.

Cimetidine

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten die cimetidine gebruiken, dat een krachtige remmer van bepaalde cytochroom-P450-enzymen (CYP450) is, met name van CYP1A2, en dus de plasmaconcentraties van melatonine verhoogt door remming van het metabolisme van melatonine.

Oestrogenen

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten die oestrogenen gebruiken (bijvoorbeeld anticonceptiva of hormonale substitutietherapie), die de melatonine verhogen door het metabolisme te remmen via CYP1A1 en CYP1A2.

CYP1A2-remmers

CYP1A2-remmers, zoals chinolonen (ciprofloxacin en norfloxacin), kunnen leiden tot verhoogde blootstelling aan melatonine.

CYP1A2-inductoren

CYP1A2-inductoren, zoals carbamazepine en rifampicine, kunnen de plasmaconcentraties van melatonine verlagen. Derhalve kan het nodig zijn de dosis aan te passen als CYP1A2-inductoren en melatonine beide worden gegeven.

Roken

Het is bekend dat roken het CYP1A2-metabolisme stimuleert. Derhalve kan het nodig zijn de dosis aan te passen als patiënten tijdens de behandeling met melatonine stoppen met roken of beginnen te roken.

NSAID's

Prostaglandinesynthetaseremmers (NSAID's) als acetylsalicylzuur en ibuprofen kunnen, indien ze 's avonds worden gegeven, endogeen melatonine in het vroege deel van de nacht voor 75% onderdrukken. Zo mogelijk moet toediening van NSAID's in de avond worden vermeden.

Bètablokkers

Bètablokkers kunnen de nachtelijke productie van endogeen melatonine onderdrukken en moeten dus 's ochtends worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van melatonine bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van melatonine te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Er is endogeen melatonine gemeten in menselijke moedermelk, dus exogeen melatonine wordt waarschijnlijk uitgescheiden in de moedermelk. De gegevens bij dieren bevatten aanwijzingen dat melatonine van de moeder via de placenta wordt overgedragen aan de foetus of terechtkomt in de melk. Het effect van melatonine op pasgeborenen/zuigelingen is onbekend.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met melatonine moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Bij studies op zowel volwassen als jonge dieren had melatonine geen invloed op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke dieren (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Melatonine heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Melatonine kan sufheid veroorzaken. Daarom is bij gebruik van melatonine voorzichtigheid geboden als de effecten van sufheid een risico voor de veiligheid kunnen opleveren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen van Slenyto in klinische studies waren slaperigheid, vermoeidheid, stemmingswisselingen, hoofdpijn, prikkelbaarheid, agressiviteit en kater bij 1 op de 100 tot 1 op de 10 kinderen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen zijn volgens de systeem/orgaanklasse en frequentie van MedDRA opgenomen. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Vaak
Psychische stoornissen	Stemmingswisselingen, agressiviteit, prikkelbaarheid
Zenuwstelselaandoeningen	Slaperigheid, hoofdpijn, acute slaap
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Sinusitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid, kater

De volgende bijwerkingen (frequentie onbekend) zijn gerapporteerd bij off-labelgebruik van de formulering voor volwassenen, 2 mg melatoninetabletten met verlengde afgifte: epilepsie, verminderd gezichtsvermogen, dyspneu, epistaxis, constipatie, verminderde eetlust, gezwollen gezicht, huidlaesie, afwijkend gevoel, abnormaal gedrag en neutropenie.

Bovendien zijn de volgende bijwerkingen (frequentie soms) gemeld bij kinderen met ASS of een neurogenetische stoornis die zijn behandeld met 2-6 mg van de formulering voor volwassenen in een programma voor tijdelijke aanbeveling voor gebruik in Frankrijk (N=926): depressie, nachtmerries, agitatie en buikpijn.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van een overdosis is sufheid te verwachten. Naar verwachting wordt de werkzame stof binnen 12 uur na de opname geklaard. Er is geen speciale behandeling vereist.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psycholeptica, melatoninereceptoragonisten, ATC-code: N05CH01

Werkingsmechanisme

De activiteit van melatonine bij de melatoninereceptoren (MT1, MT2 en MT3) wordt geacht bij te dragen aan de slaapbevorderende eigenschappen van het middel, aangezien deze receptoren (voornamelijk MT1 en MT2) betrokken zijn bij de regulatie van het circadiane ritme en de slaap.

ASS en Smith-Magenis-syndroom

De werkzaamheid en veiligheid zijn beoordeeld in een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie bij kinderen die waren gediagnosticeerd met een ASS en neurologische ontwikkelingsstoornissen als gevolg van het Smith-Magenis-syndroom, en die geen verbetering vertoonden na een standaard slaapgedragsinterventie. De behandeling werd maximaal twee jaar lang gegeven.

De studie telt 5 tijdvakken: 1) periode vóór het onderzoek (4 weken), 2) referentieperiode met enkelblinde toediening van placebo (2 weken), 3) gerandomiseerde placebogecontroleerde behandelingsperiode (13 weken), 4) open-label behandelingsperiode (91 weken), en 5) aflooperperiode met enkelblinde toediening van placebo (2 weken).

In totaal werden 125 kinderen gerandomiseerd (2-17,0 jaar oud, gemiddelde leeftijd 8,7 +/- 4,15 jaar; 96,8% autismespectrumstoornis [ASS], 3,2% Smith-Magenis-syndroom [SMS]) van wie de slaap niet was verbeterd door gedragsinterventie alleen. Er zijn resultaten over 112 weken beschikbaar. Voor aanvang van het onderzoek was bij 28,8% van de patiënten de diagnose ADHD gesteld en had 77% bij aanvang (baseline) een abnormale score (≥ 7) voor hyperactiviteit/aandachtstekort in de vragenlijst 'Sterke Kanten en Moeilijkheden' (Strengths and Difficulties Questionnaire, SDQ).

Resultaten van de gerandomiseerde placebogecontroleerde behandelingsperiode (13 weken)

De studie haalde het primaire eindpunt en liet statistisch significante effecten van Slenyto 2/5 mg versus placebo zien voor verandering in gemiddelde totale slaaptijd (TST) ten opzichte van baseline na 13 weken dubbelblinde behandeling, zoals beoordeeld in het bijgehouden slaap- en dommeldagboek (Sleep and Nap Diary, SND). In de referentieperiode was de gemiddelde TST 457,2 minuten in de Slenyto-groep en 459,9 minuten in de placebogroep. Na 13 weken dubbelblind behandelen sliepen deelnemers 's nachts gemiddeld 57,5 minuten langer met Slenyto versus 9,1 minuten langer met placebo; gecorrigeerd gemiddeld behandelingsverschil Slenyto-placebo 33,1 minuten in de set van 'alle gerandomiseerden'; multiple imputation (MI) ($p = 0,026$).

Bij aanvang (baseline) was de gemiddelde slaaplatentie (SL) 95,2 minuten in de Slenyto-groep en 98,8 minuten in de placebogroep. Aan het einde van de behandelingsperiode van 13 weken vielen kinderen gemiddeld 39,6 minuten sneller in slaap met Slenyto en 12,5 minuten sneller met placebo, zonder dat de kinderen vroeger wakker werden; gecorrigeerd gemiddeld behandelingsverschil -25,3 minuten in de set van 'alle gerandomiseerden'; MI ($p = 0,012$). Het percentage deelnemers dat klinisch betekenisvol reageerde op het punt van TST (toename van 45 minuten ten opzichte van baseline) en/of SL (daling van 15 minuten ten opzichte van baseline) was significant hoger bij Slenyto dan bij placebo (respectievelijk 68,9% en 39,3%; $p = 0,001$).

Behalve een kortere SL werd ook een verlenging waargenomen van de langste slaaptijd (LSE), dat wil zeggen de ononderbroken slaapduur, vergeleken met placebo. Aan het einde van de dubbelblinde periode van 13 weken was de gemiddelde LSE in de met Slenyto behandelde groep met gemiddeld 77,9 minuten gestegen, vergeleken met 25,5 minuten in de met placebo behandelde groep. Het gecorrigeerde geschatte behandelingsverschil bedroeg 43,2 minuten in de set van 'alle gerandomiseerden' (MI, $p = 0,039$). De ontwaaktijd werd niet beïnvloed; na 13 weken was de ontwaaktijd in de Slenyto-groep ten opzichte van de placebogroep niet-significant vertraagd met 0,09 uur (0,215) (5,4 minuten).

De behandeling met Slenyto 2 mg/5 mg leidde tot een significante verbetering ten opzichte van placebo in het externaliserend gedrag van het kind (hyperactiviteit/aandachtstekort + gedragsscores) zoals beoordeeld in de SDQ-vragenlijst na 13 weken dubbelblinde behandeling ($p = 0,021$). Voor de totale SDQ-score na 13 weken dubbelblinde behandeling werd een gunstige tendens in het voordeel van Slenyto waargenomen ($p = 0,077$). Voor het sociale functioneren (CGAS-schaal) waren de verschillen tussen Slenyto en placebo klein en statistisch niet significant (tabel 1).

Tabel 1: GEDRAG VAN HET KIND (13 weken dubbelblind)					
Variabele	Groep	Gecorrigeerde behandelingsgemiddelden (SF) [95%-BI]	Behandelingsverschil (SF)	95%-BI	p-waarde*
SDQ					
Externaliserend gedrag	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]			
Totale score	Slenyto	-0,84 (0,387) [-1,61, -0,07]	-1,01 (0,563)	-2,12, 0,11	0,077
	Placebo	0,17 (0,409) [-0,64, 0,98]			
CGAS					
	Slenyto	1,96 (1,328) [-0,67, 4,60]	0,13 (1,901)	-3,64, 3,89	ns
	Placebo	1,84 (1,355) [-0,84, 4,52]			

*MMRM-analyse; BI = betrouwbaarheidsinterval; SDQ = Strengths and Difficulties Questionnaire; CGAS = Children's Global Assessment Scale; SF = standaardfout

De effecten van de behandeling op de slaapvariabelen werden in verband gebracht met verbeterd welbevinden van de ouders. Er was een aanzienlijke verbetering in de met Slenyto behandelde groep versus placebogroep in de tevredenheid van ouders over het slaappatroon van hun kind zoals beoordeeld volgens de Composite Sleep Disturbance Index (CSDI) ($p = 0,005$) en in het welbevinden van verzorgers zoals beoordeeld volgens de WHO-5 na 13 weken dubbelblinde behandeling ($p = 0,01$) (tabel 2).

Tabel 2: WELBEVINDEN VAN DE OUDERS (13 weken dubbelblind)					
Variabele	Groep	Gecorrigeerde behandelingsgemiddelden (SF) [95%-BI]	Behandelingsverschil (SF)	95%-BI	p-waarde*
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- tevredenheid	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-analyse; BI = betrouwbaarheidsinterval; WHO-5 = World Health Organization Well-Being Index; CSDI = Composite Sleep Disturbance Index; SF = standaardfout

Resultaten in de open-label behandelingsperiode (91 weken)

Patiënten (51 van de Slenyto-groep en 44 van de placebogroep, gemiddelde leeftijd $9 \pm 4,24$ jaar, bereik van 2 tot en met 17,0 jaar) ontvingen open-label Slenyto 2/5 mg conform de dosis van de dubbelblinde fase, gedurende 91 weken met facultatieve dosisaanpassing naar 2, 5 of 10 mg/dag na de eerste 13 weken van de follow-upperiode. 74 patiënten hebben 104 weken behandeling met Slenyto afgerond, 39 patiënten voltooiden 2 jaar behandeling en 35 patiënten voltooiden 21 maanden behandeling. De verbeteringen in de totale slaaptijd (TST), de slaaplatentie (SL) en de duur van de ononderbroken slaap (LSE; langste slaapepisode) die in de dubbelblinde fase werden waargenomen, bleven behouden in de 39 weken van de follow-upperiode.

Na 2 weken van onthouding op placebo werd een algemene verslechtering in de meeste scores gezien, maar waren de niveaus nog altijd aanzienlijk beter dan de baselineniveaus, zonder tekenen van reboundeffecten.

ADHD

In de hierboven beschreven Slenyto-studie hadden 36 deelnemers naast ASS ook een diagnose van ADHD in hun medische voorgeschiedenis. Analyse van de effecten van Slenyto op het primaire eindpunt, TST, toonde dezelfde mate van verbetering bij patiënten met en zonder comorbiditeit van ADHD.

Behandeling met melatonine werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 4 weken uitgevoerd bij 105 kinderen met een leeftijd van 6 tot en

met 12 jaar met ADHD en chronische slapeloosheid die geen ADHD-medicatie of gedragsinterventie ondergingen (van der Heijden KB et al. 2007). In deze studie werden melatoninesupplementen met onmiddellijke afgifte gebruikt in een dosis van 3 mg of 6 mg gedurende 4 weken. Behandeling met melatonine bevorderde de slaap-waakcyclus van het circadiane ritme en verkortte de slaaplatentie bij kinderen met ADHD en chronische slapeloosheid. De gemiddelde slaaplatentie nam af met 21,3 minuten in de melatoninegroep en steeg met 3 minuten in de placebogroep. De totale slaaptijd steeg met 19,8 minuten in de melatoninegroep en nam af met 13,6 minuten in de placebogroep. Melatonine met onmiddellijk afgifte had geen invloed op probleemgedrag, cognitieve prestaties of levenskwaliteit.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij de pediatrie populatie, bestaande uit 16 kinderen met een autismespectrumstoornis in de leeftijd 7-15 jaar die leden aan slapeloosheid, bereikten de melatonineconcentraties na toediening van Slenyto 2 mg (2x 1 mg minitabellen) na een gestandaardiseerd ontbijt binnen 2 uur na toediening een maximumwaarde en bleven de concentraties in de daaropvolgende 6 uur verhoogd met een $C_{\max}$ (SD) van 410 pg/ml (210) in het speeksel.

Bij volwassenen bereikten de melatonineconcentraties na toediening van Slenyto 5 mg (1x 5 mg minitabellen), ingenomen na voedselinname, binnen 3 uur na toediening een maximumwaarde; $C_{\max}$ (SD) was 3,57 ng/ml (3,64) in het plasma. In nuchtere toestand was $C_{\max}$ lager (1,73 ng/ml) en lag $t_{\max}$ eerder (binnen 2 uur), met een klein effect op AUC- ∞ dat iets kleiner (-14%) was dan in gevoede toestand.

De absorptie van oraal ingenomen melatonine is bij volwassenen volledig en kan bij ouderen tot 50% afnemen. De kinetiek van melatonine is lineair over het bereik van 2 tot 8 mg.

Uit gegevens met 2 mg tabletten melatonine met verlengde afgifte en gegevens met 1 mg en 5 mg minitabellen blijkt dat er na herhaalde dosistoediening geen accumulatie van melatonine optreedt. Deze bevinding is verenigbaar met de korte halveringstijd van melatonine bij de mens.

De biologische beschikbaarheid is ongeveer 15%. Er is een significant 'first pass'-effect, met een geschat 'first pass'-metabolisme van 85%.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van melatonine in vitro is ongeveer 60%. Melatonine wordt voornamelijk gebonden aan albumine, alfa-1-zuur-glycoproteïne en 'high-density'-lipoproteïne.

Biotransformatie

Melatonine ondergaat een snel 'first pass'-metabolisme in de lever en wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP1A-enzymen, en eventueel CYP2C19 van het cytochroom-P450-systeem met een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 40 minuten. Prepuberale kinderen en jongvolwassenen metaboliseren melatonine sneller dan volwassenen. Over het algemeen neemt het melatoninemetabolisme af met de leeftijd, waarbij het prepuberale en puberale metabolisme sneller verloopt dan dat op oudere leeftijd. De voornaamste metaboliet is 6-sulfatoxymelatonine (6-SMT), die inactief is. De biotransformatie vindt plaats in de lever. De uitscheiding van de metaboliet is binnen 12 uur na inname voltooid.

Melatonine induceert in vitro geen CYP1A2- of CYP3A-enzymen bij supra-therapeutische concentraties.

Eliminatie

De uiteindelijke halveringstijd ($t_{1/2}$) is 3,5 tot 4 uur. Twee door de lever gemedieerde metabole routes zijn verantwoordelijk voor ongeveer 90% van het metabolisme van melatonine. De belangrijkste metabole route is die door C6-hydroxylering via het microsomale P450-systeem in de lever om 6-hydroxymelatonine te krijgen. De tweede, minder belangrijke, route is 5-demethylering om de fysiologische melatonineprecursor N-acetyl-serotonine te krijgen. Zowel 6-hydroxymelatonine als N-acetyl-serotonine wordt uiteindelijk geconjugeerd aan sulfaat en aan glucuronzuur en uitgescheiden in de urine als hun corresponderende 6-sulfatoxy- en 6-glucuronidederivaten.

De eliminatie geschiedt door uitscheiding van metabolieten door de nieren, 89% als sulfaat- en glucuronideconjugaten van 6-hydroxymelatonine (meer dan 80% als 6-sulfatoxymelatonine) en 2% als melatonine (onveranderde werkzame stof).

Geslacht

De toename van $C_{\max}$ bij vrouwen blijkt 3 tot 4 keer groter dan bij mannen. Ook zijn verschillen van een factor 5 in $C_{\max}$ tussen verschillende leden van hetzelfde geslacht waargenomen. Er werden echter geen farmacodynamische verschillen tussen mannen en vrouwen gevonden, ondanks verschillen in de bloedconcentraties.

Bijzondere populaties

Nierfunctiestoornis

Er is geen ervaring met het gebruik van melatonine bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2). Aangezien melatonine echter hoofdzakelijk via levermetabolisme wordt geëlimineerd en de metaboliet 6-SMT inactief is, wordt verwacht dat een nierfunctiestoornis niet van invloed zal zijn op de klaring van melatonine.

Leverfunctiestoornis

De lever is de primaire plaats waar het metabolisme van melatonine zich afspeelt. Een leverfunctiestoornis leidt derhalve tot hogere concentraties endogeen melatonine.

De melatonineconcentraties in plasma bij patiënten met cirrose waren overdag significant verhoogd. De totale uitscheiding van 6-sulfatoxymelatonine was bij patiënten significant lager dan in de controlegroep.

Er is geen ervaring met het gebruik van melatonine bij pediatrische patiënten met een leverfunctiestoornis. De gepubliceerde gegevens laten overdag aanmerkelijk hogere niveaus van endogeen melatonine zien als gevolg van verminderde klaring bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Een gering effect op de postnatale groei en levensvatbaarheid werd alleen waargenomen bij ratten bij zeer hoge doses, die overeenkomen met ongeveer 2 000 mg/dag bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Slenyto 1 mg tablet met verlengde afgifte

Tabletkern

Ammoniomethacrylaatcopolymeer type B
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
Lactosemonohydraat
Watervrij colloïdaal silica
Talk
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Natriumcarboxymethylcellulose (E466)
Maltodextrine
Glucosemonohydraat
Lecithine (E322)
Titaandioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)

Slenyto 5 mg tablet met verlengde afgifte

Tabletkern

Ammoniomethacrylaatcopolymeer type A
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
Lactosemonohydraat
Watervrij colloïdaal silica
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Natriumcarboxymethylcellulose (E466)
Maltodextrine
Glucosemonohydraat
Lecithine (E322)
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Slentyto 1 mg tabletten met verlengde afgifte

Ondoorzichtige PVC/PVDC-blisterverpakking met rug van aluminiumfolie. Verpakkingsgrootte: 30 tabletten of 60 tabletten.

Slentyto 5 mg tabletten met verlengde afgifte

Ondoorzichtige PVC/PVDC-blisterverpakking met rug van aluminiumfolie. Verpakkingsgrootte: 30 tabletten of 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 september 2018
Datum van laatste verlenging: 5 juni 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{DD maand JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER
VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT
EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS (BLISTERVERPAKKING) – 1 MG****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Slenyto 1 mg tabletten met verlengde afgifte
melatonine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 1 mg melatonine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Slenyto bevat lactosemonohydraat.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten met verlengde afgifte
60 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik
Slik de tablet in zijn geheel door. De tablet niet breken, fijnmaken of erop kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1318/005: 30 tabletten met verlengde afgifte
EU/1/18/1318/001: 60 tabletten met verlengde afgifte

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Slentyto 1 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER VAN 30 TABLETTEN – 1 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Slenyto 1 mg tabletten met verlengde afgifte
melatonine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS (BLISTERVERPAKKING) – 5 MG****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Slenyto 5 mg tabletten met verlengde afgifte
melatonine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 5 mg melatonine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Slenyto bevat lactosemonohydraat.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten met verlengde afgifte
100 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik
Slik de tablet in zijn geheel door. De tablet niet breken, fijnmaken of erop kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1318/003: 30 tabletten met verlengde afgifte
EU/1/18/1318/006: 100 tabletten met verlengde afgifte

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Slentyto 5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERSTRIP VAN 25 OF 30 TABLETTEN - 5 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Slenyto 5 mg tabletten met verlengde afgifte
melatonine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Slenyto 1 mg tabletten met verlengde afgifte Slenyto 5 mg tabletten met verlengde afgifte melatonine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u of uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u of uw kind.
- Krijgt u of uw kind last van bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u of uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Slenyto en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Slenyto en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Slenyto?

Slenyto is een geneesmiddel dat de werkzame stof melatonine bevat. Melatonine is een hormoon dat door het lichaam op natuurlijke wijze wordt geproduceerd.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van **slapeloosheid** (insomnie) bij:

- **kinderen en jongeren** (leeftijd van 2 tot 18 jaar) met een **autismespectrumstoornis (ASS)** en/of **neurogenetische ziektes** (erfelijke aandoeningen van de zenuwen en hersenen) die gepaard gaan met abnormale melatoninegehalten en/of nachtelijk ontwaken, waarbij andere gezonde slaaproutines (zoals een vaste bedtijd en rustige slaapomgeving) onvoldoende heeft gewerkt.
- **kinderen en jongeren** (leeftijd van 6 tot en met 17 jaar) met **aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD)** waarbij andere gezonde slaaproutines (zoals een vaste bedtijd en rustige slaapomgeving) onvoldoende hebben gewerkt.

Dit middel verkort de tijd die nodig is om in slaap te vallen en verlengt de duur van de slaap. Het geneesmiddel kan u of uw kind helpen in slaap te vallen en kan u of uw kind helpen om 's nachts langer te slapen.

2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u of uw kind dit middel NIET gebruiken?

- U bent allergisch of uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u of uw kind dit middel inneemt, als u of uw kind:

- problemen met de lever of de nieren heeft. Raadpleeg uw arts voordat u dit middel gebruikt of aan uw kind geeft, aangezien het middel in dergelijke gevallen niet wordt aanbevolen.
- lijdt aan een auto-immuunziekte (waarbij het eigen immuunsysteem (de afweer) van het lichaam delen van het lichaam aanvalt). Raadpleeg uw arts voordat u dit middel gebruikt of aan uw kind geeft, aangezien het middel in dergelijke gevallen niet wordt aanbevolen.

Dit middel kan sufheid en vermoeidheid overdag veroorzaken. Verzorgers moeten het kind controleren op verschijnselen van vermoeidheid overdag en bij waarneembare klachten contact opnemen met hun arts voor advies.

Vooraf kinderen en jongeren met ADHD kunnen meer last hebben van klachten overdag, zoals onoplettendheid, hyperactiviteit of gedragsstoornissen.

Kinderen

De veiligheid en werkzaamheid van Slenyto zijn niet vastgesteld voor kinderen jonger dan 6 jaar met ADHD.

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 2 jaar, want het is niet getest en de effecten zijn onbekend.

Neemt u of uw kind nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u of uw kind naast Slenyto nog andere geneesmiddelen in, heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Met name het innemen van dit middel met de volgende geneesmiddelen kan het risico op bijwerkingen doen toenemen, of kan van invloed zijn op de manier waarop dit middel of het andere geneesmiddel werkt:

- **fluvoxamine** (gebruikt voor de behandeling van depressie en obsessief-compulsieve stoornis)
- **methoxypsoralenen** (gebruikt voor de behandeling van huidaandoeningen, bijvoorbeeld psoriasis)
- **cimetidine** (gebruikt voor de behandeling van maagproblemen, zoals zweren)
- **chinolonen** (bijvoorbeeld ciprofloxacin en norfloxacin) en **rifampicine** (gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties)
- **oestrogenen** (gebruikt in anticonceptiemiddelen of hormonale substitutietherapie)
- **carbamazepine** (gebruikt voor de behandeling van epilepsie)
- **niet-steroïdale anti-inflammatoire medicijnen**, zoals aspirine en ibuprofen (gebruikt voor de behandeling van pijn en ontsteking). Deze geneesmiddelen moeten worden vermeden, in het bijzonder 's avonds.
- **bètablokkers** (gebruikt om de bloeddruk onder controle te houden). Deze geneesmiddelen moeten 's ochtends worden ingenomen.
- **benzodiazepinen** en **slaapmiddelen behorende tot de niet-benzodiazepinen**, zoals zaleplon, zolpidem en zopiclon (gebruikt voor het opwekken van slaap)
- **thioridazine** (gebruikt voor de behandeling van schizofrenie)
- **imipramine** (gebruikt voor de behandeling van depressie)

Roken

Roken kan de afbraak van melatonine door de lever verhogen, waardoor dit geneesmiddel minder effectief kan worden. Vertel het uw arts als u of uw kind tijdens de behandeling met roken begint of stopt.

Waarop moet u letten met alcohol?

Drink voor, tijdens of na het innemen van dit middel geen alcohol, want alcohol verzwakt het effect van het geneesmiddel.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Vertel het uw arts of apotheker voordat u of uw dochter dit middel gebruikt als:

- u zwanger bent of zwanger kunt zijn of als uw dochter zwanger is of kan zijn. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van melatonine te vermijden tijdens de zwangerschap.
- u borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te geven of als uw dochter deze geeft of van plan is te geven. Het is mogelijk dat melatonine terechtkomt in de moedermelk, dus uw arts beslist of u of uw dochter tijdens de melatoninebehandeling borstvoeding mag geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel kan sufheid veroorzaken. Nadat u of uw kind dit geneesmiddel heeft ingenomen, mag u of uw kind pas rijden met een voertuig, fietsen of machines gebruiken wanneer u of uw kind zich volledig heeft hersteld.

Raadpleeg uw arts indien u of uw kind last blijft houden van sufheid.

Slenyto bevat lactose

Slenyto bevat lactosemonohydraat. Als uw arts u of uw kind heeft verteld dat u of uw kind bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u of uw kind dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dit middel is beschikbaar in twee sterktes: 1 mg en 5 mg.

Slapeloosheid bij kinderen en jongeren (leeftijd van 2 tot 18 jaar) met ASS en/of neurogenetische aandoeningen (erfelijke aandoeningen die de zenuwen en hersenen beïnvloeden) die verband houden met afwijkende melatoninegehalten en/of wakker worden 's nachts.

De aanbevolen aanvangsdosis is eenmaal per dag 2 mg (twee 1 mg tabletten). Indien de verschijnselen van u of uw kind niet verbeteren, kan uw arts de dosis verhogen om de meest geschikte dosis voor u of uw kind te vinden. De maximale dagelijkse dosis die u of uw kind ontvangt, bedraagt 10 mg (twee 5 mg tabletten).

U of uw kind moet regelmatig (aanbevolen om de 6 maanden) door uw arts worden gecontroleerd om na te gaan of dit middel nog steeds de juiste behandeling voor u of uw kind is.

Slapeloosheid bij kinderen en jongeren (leeftijd van 6 tot en met 17 jaar) met ADHD

De aanbevolen aanvangsdosis is eenmaal per dag 1-2 mg (één tot twee 1 mg tabletten). Indien de klachten van u of uw kind niet verbeteren, kan de dosis individueel worden verhoogd naar 5 mg per dag, ongeacht de leeftijd. Indien de arts het nodig acht, kan de maximale dagelijkse dosis worden verhoogd naar 10 mg (twee tabletten van 5 mg) per dag.

De dosis met de minste werkzaamheid moet zo kort mogelijk worden gebruikt.

U of uw kind moet regelmatig (aanbevolen om de 6 maanden) door uw arts worden gecontroleerd om na te gaan of dit middel nog steeds de juiste behandeling voor u of uw kind is.

De behandeling moet eenmaal per jaar worden onderbroken om na te gaan of behandeling nog steeds nodig is.

Wanneer neemt u dit middel in?

Dit middel moet in de avond, 30 tot 60 minuten voor bedtijd worden ingenomen. De tabletten moeten na de avondmaaltijd, dat wil zeggen op een volle maag, worden ingenomen.

Hoe neemt u dit middel in?

Dit middel is voor oraal gebruik (inname via de mond). **De tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt en mogen NIET worden gebroken, fijngemaakt of gekauwd.** Fijnmaken of kauwen kan de bijzondere eigenschappen van de tabletten aantasten, waardoor ze niet goed meer werken.

De hele tabletten kunnen yoghurt, sinaasappelsap of consumptie-ijs worden gedaan om het doorslikken van de tabletten te vergemakkelijken. Indien de tabletten met voedsel worden gemengd, moeten zij onmiddellijk worden ingenomen en mag het mengsel niet blijven staan of worden bewaard, omdat dit de werking van de tabletten kan beïnvloeden. Als de tabletten worden gemengd met andere soorten voedingsmiddelen, is het mogelijk dat de tabletten niet goed werken.

Heeft u of uw kind te veel van dit middel ingenomen?

Als u of uw kind per ongeluk te veel geneesmiddel heeft ingenomen, neem dan zo spoedig mogelijk contact op met uw arts of apotheker.

Met meer dan de aanbevolen dagelijkse dosis kunt u of uw kind zich suf voelen.

Bent u of is uw kind vergeten dit middel in te nemen?

Als u of uw kind vergeet een tablet in te nemen, kan de tablet alsnog worden ingenomen voordat u of uw kind die nacht gaat slapen, maar daarna mag tot de volgende avond geen tablet meer worden ingenomen.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u of uw kind stopt met het innemen van dit middel

Neem contact op met uw arts voordat u of uw kind stopt met het innemen van dit middel. Het is van belang dat u dit geneesmiddel blijft gebruiken om de aandoening te behandelen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Er kunnen zich onverwachte gedragsveranderingen, zoals agressiviteit, voordoen die vaak voorkomen (van 1 op de 100 personen tot 1 op de 10 personen). **Vertel het uw arts als een gedragsverandering optreedt. Het kan zijn dat uw arts wil dat u of uw kind stopt het innemen van dit middel.**

Als een van de volgende bijwerkingen ernstig is of problematisch wordt, neem dan contact op met uw arts of vraag medisch advies:

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- Stemningswisselingen
- Agressiviteit
- Prikkelbaarheid
- Sufheid
- Hoofdpijn

- Acute slaap
- Zwelling en ontsteking van de bijholten gepaard gaande met pijn en verstopte neus (sinusitis)
- Vermoeidheid
- Katerig gevoel

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- Depressie
- Nachtmerries
- U bent zenuwachtig, opgewonden of onrustig (agitatie)
- Buikpijn

Frequentie niet bekend (wordt gerapporteerd bij een andere farmaceutische vorm en sterkte)

- Aanvallen (epilepsie)
- Verminderd gezichtsvermogen
- Ademnood/kortademigheid (dyspneu)
- Neusbloedingen (epistaxis)
- Verstopping (constipatie)
- Verminderde eetlust
- Gezwollen gezicht
- Huidafwijking
- Afwijkend gevoel
- Abnormaal gedrag
- Lage aantallen witte bloedcellen (neutropenie)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u of uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem** zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Deze maatregelen dienen tevens ter bescherming van het milieu.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

1 mg sterkte

- De werkzame stof in dit middel is melatonine. Elke tablet bevat 1 mg melatonine.
- De andere stoffen in dit middel zijn ammoniomethacrylaatcopolymeer type B, calciumwaterstoffsfaatdihydraat, lactosemonohydraat, silica (colloïdaal watervrij), talk,

magnesiumstearaat, natriumcarboxymethylcellulose (E466), maltodextrine, glucosemonohydraat, lecithine (E322), titaandioxide (E171), rood ijzeroxide (E172) en geel ijzeroxide (E172).

5 mg sterkte

- De werkzame stof in dit middel is melatonine. Elke tablet bevat 5 mg melatonine.
- De andere stoffen in dit middel zijn ammoniomethacrylaatcopolymeer type A, calciumwaterstoffosfaatdihydraat, lactosemonohydraat, silica (colloïdaal watervrij), magnesiumstearaat, natriumcarboxymethylcellulose (E466), maltodextrine, glucosemonohydraat, lecithine (E322), titaandioxide (E171) en geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Slenyto eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

1 mg sterkte

Slenyto 1 mg tabletten met verlengde afgifte zijn roze, filmomhulde, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van 3 mm.

Verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 30 of 60 tabletten.

5 mg sterkte

Slenyto 5 mg tabletten met verlengde afgifte zijn gele, filmomhulde, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van 3 mm.

Verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 30 of 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Takeda AS
e-mail: 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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Τηλ: +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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>