

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Slenyto 1 mg Retardtabletten
Slenyto 5 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Slenyto 1 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 1 mg Melatonin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

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

Slenyto 5 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 5 mg Melatonin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

Slenyto 1 mg Retardtabletten

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

Slenyto 5 mg Retardtabletten

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Slenyto ist indiziert für:

- die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2–18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und/oder neurogenetischen Störungen mit abweichender diurnaler Melatonin-Sekretion und/oder nächtlichem Erwachsenen, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren.
- die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6–17 Jahren mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHD), wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2–18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und/oder neurogenetischen Störungen mit abweichender diurnaler Melatonin-Sekretion und/oder nächtlichem Erwachsenen

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

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

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

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

Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6–17 Jahren mit ADHD

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1–2 mg. Unabhängig vom Alter des Kindes kann die Dosis von Fall zu Fall auf täglich 5 mg erhöht werden. Die maximale Dosis kann auf 10 mg erhöht werden, sollte dies klinisch erforderlich sein. Die niedrigste wirksame Dosis sollte über die kürzeste Zeit hinweg genommen werden.

Slenyto ist einmal täglich einzunehmen, eine halbe Stunde bis eine Stunde vor dem Zubettgehen und zum oder nach dem Essen.

Nach etwa 3 Monaten Behandlung sollte der Arzt den Behandlungserfolg beurteilen und erwägen, die Behandlung abzubrechen, wenn kein klinisch relevanter Behandlungserfolg festgestellt wird. Der Patient sollte in regelmäßigen Abständen (mindestens alle 6 Monate) kontrolliert werden, um sicherzustellen, dass Slenyto immer noch die am besten geeignete Behandlung ist. Während der fortlaufenden Behandlung sollte in regelmäßigen Abständen (mindestens einmal pro Jahr) versucht werden, das Medikament abzusetzen, vor allem dann, wenn unklar ist, ob die Behandlung erfolgreich ist.

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Slenyto bei Kindern jünger als 6 Jahre mit ADHD ist nicht nachgewiesen.

Es gibt zur Behandlung von Schlafstörungen keinen relevanten Nutzen von Melatonin bei Kindern im Alter von 0 bis 2 Jahren.

Art der Anwendung

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schläfrigkeit

Melatonin kann Schläfrigkeit hervorrufen und es können Nachwirkungen wie Tagesmüdigkeit auftreten. Diese Wirkungen sollten insbesondere bei Kindern und Jugendlichen mit ADHD berücksichtigt werden, da sie Symptome wie Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität oder Verhaltensstörungen tagsüber verschlimmern können. Das Pflegepersonal und medizinische Fachpersonal sollten bei den Patienten auf Anzeichen von Tagesmüdigkeit achten und die Dosierung entsprechend anpassen oder die Behandlung abbrechen, wenn solche Wirkungen die tägliche Funktionsfähigkeit beeinträchtigen. Daher ist das Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden, wenn die Auswirkungen von Schläfrigkeit ein Sicherheitsrisiko darstellen könnten (siehe Abschnitt 4.7).

Autoimmunerkrankungen

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und Alkohol

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

Lactose

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

In Ermangelung spezifischer Studien bei Kindern sind nachfolgend die Wechselwirkungen aufgeführt, die bei Erwachsenen bekannt sind.

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

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

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

Fluvoxamin

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

Alkohol

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

Benzodiazepine/Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika

Melatonin kann die sedierenden Eigenschaften von Benzodiazepinen und Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika wie Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon verstärken. In einer klinischen Studie gab es eindeutige Hinweise auf eine vorübergehende pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Melatonin und Zolpidem eine Stunde nach der gleichzeitigen Anwendung. Die gleichzeitige Anwendung hatte im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Zolpidem eine verstärkte

Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit, Gedächtnisleistung und Koordination zur Folge. Eine Kombination mit Benzodiazepinen und Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika sollte vermieden werden.

Thioridazin und Imipramin

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

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

Die gleichzeitige Einnahme der folgenden Arzneimittel sollte mit Vorsicht erfolgen:

5- oder 8-Methoxy psoralen

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

Cimetidin

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

Östrogene

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

CYP1A2-Inhibitoren

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

CYP1A2-Induktoren

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

Rauchen

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

NSAR (Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika)

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

Betablocker

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

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

Die folgenden Nebenwirkungen (Häufigkeit nicht bekannt) wurden bei Off-Label-Use der Darreichungsform für Erwachsene (2 mg Melatonin-Retardtabletten) berichtet: Epilepsie, Sehstörungen, Dyspnoe, Epistaxis, Obstipation, verminderter Appetit, Schwellung des Gesichts, Hautläsion, anormales Gefühl, anormales Verhalten und Neutropenie.

Bei Kindern mit ASS und neurogenetischen Erkrankungen, die in Frankreich im Rahmen eines zeitlich begrenzten Programms zur Anwendung außerhalb der Zulassung (RTU) mit 2–6 mg der Darreichungsform für Erwachsene behandelt wurden (n = 926), wurden außerdem die folgenden Nebenwirkungen (mit der Häufigkeit „gelegentlich“) berichtet: Depression, Alpträume, Agitiertheit und Abdominalschmerz.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige

von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen

ASS und das Smith-Magenis-Syndrom

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

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

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

Ergebnisse der randomisierten placebokontrollierten Behandlungsperiode (13 Wochen)

Die Studie erreichte den primären Endpunkt

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

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

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

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

Tabelle 1: VERHALTEN DER KINDER (13 Wochen Doppelblindbehandlung)

Variable	Gruppe	Angepasste Behandlungsmittel (SF) [95 % KI]	Behandlungsdifferenz (SF)	95 % KI	p-Wert*
SDQ					
Externalisierende Verhaltensweisen	Slenyto	-0,70 (0,244) [-1,19; -0,22]	-0,83 (0,355)	-1,54; -0,13	0,021
	Placebo	0,13 (0,258) [-0,38; 0,64]			
Gesamtpunktzahl	Slenyto	-0,84 (0,387) [-1,61; -0,07]	-1,01 (0,563)	-2,12; 0,11	0,077
	Placebo	0,17 (0,409) [-0,64; 0,98]			
CGAS					
	Slenyto	1,96 (1,328) [-0,67; 4,60]	0,13 (1,901)	-3,64; 3,89	ns
	Placebo	1,84 (1,355) [-0,84; 4,52]			

*MMRM-Analyse KI = Konfidenzintervall; SDQ = Strength and Difficulties Questionnaire; CGAS = the Children's Global Assessment Scale; SF = Standardfehler

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

Tabelle 2: WOHLBEFINDEN DER ELTERN (13 Wochen Doppelblindbehandlung)

Variable	Gruppe	Angepasste Behandlungsmittel (SF) [95 % KI]	Behandlungsdifferenz (SF)	95 % KI	p-Wert*
WHO-5	Slenyto	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-Zufriedenheit	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 KI = Konfidenzintervall; WHO-5= Weltgesundheitsorganisation Well-Being Index; CSDI = Composite Sleep Disturbance Index; SF = Standardfehler

Ergebnisse der offenen Behandlungsperiode (91 Wochen)

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

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

ADHD

36 Teilnehmer an der oben beschriebenen Slenyto-Studie hatten neben ASS auch eine ADHD-Diagnose. Die Analyse der Wirkungen von Slenyto auf den primären Endpunkt, TST, wies bei Teilnehmern mit und ohne ADHD-Begleiterkrankung dieselbe Verbesserung auf.

Im Rahmen einer vierwöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 105 Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren mit ADHD und chronischer Einschlafinsomnie, die keine ADHD-Medikamente erhielten oder keiner Verhaltenstherapie unterzogen wurden (van der Heijden KB et al. 2007), wurde die Melatonin-Behandlung untersucht. In dieser Studie wurden Melatonin-Ergänzungsmittel mit sofortiger Freisetzung vier Wochen lang mit einer Dosis von 3 mg bzw. 6 mg verabreicht. Durch die Melatonin-Behandlung verbesserte sich der zirkadiane Rhythmus des Schlaf-Wach-Zyklus und verkürzte sich die Schlaflatenz bei Kindern mit ADHD und chronischer Einschlaf-Insomnie. In der Melatonin-Gruppe nahm die durchschnittliche Schlaflatenz um 21,3 Minuten ab und verbesserte sich in der Placebogruppe um 3 Minuten. Die gesamte Schlafdauer verbesserte sich in der Melatonin-Gruppe um 19,8 Minuten und nahm in der Placebogruppe um 13,6 Minuten ab. Melatonin mit sofortiger Freisetzung wies keine Wirkung auf Problemverhalten, kognitive Leistung oder Lebensqualität auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

In einer pädiatrischen Population mit 16 Kindern und Jugendlichen im Alter von 7–15 Jahren mit ASS, die unter Schlafstörungen litten, erreichten die Melatoninkonzentrationen nach Gabe von Slenyto 2 mg (2 x 1 mg Mini-Tabletten) nach einem standardisierten

Frühstück innerhalb von 2 Stunden nach der Einnahme ihren Höhepunkt und blieben danach über 6 Stunden erhöht mit einem C_{max} (SF) von 410 pg/ml (210) im Speichel.

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

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

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

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

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

Elimination

Die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt 3,5–4 Stunden. Zwei leberabhängige Stoffwechselwege machen etwa 90% der Melatonin-Metabolisierung aus. Der vorherrschende Stoffwechselweg ist die Hydroxylierung an C6 über das hepatische Mikrosom P-450-System zu 6-Hydroxymelatonin. Der zweite, weniger bedeutsame Weg ist die 5-Demethylierung zu einem physiologischen Melatonin-Präkursor, N-Acetylserotonin. Sowohl 6-Hydroxymelatonin als auch N-Acetylserotonin werden anschließend mit Sulfat und Glucuronsäure konjugiert und im Urin als entsprechende 6-Sulfatoxy- und 6-Glucuronid-Derivate ausgeschieden.

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

Geschlecht

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Slenyto 1 mg Retardtabletten

Tablettenkern

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

Filmüberzug

Carmellose Natrium (Ph.Eur.) (E466)
Maltodextrin
Glucose-Monohydrat (Ph.Eur.)
Lecithin (E322)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Slenyto 5 mg Retardtabletten

Tablettenkern

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

Filmbeschichtung

Carmellose Natrium (Ph.Eur.) (E466)
Maltodextrin
Glucose-Monohydrat (Ph.Eur.)
Lecithin (E322)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Slenyto 1 mg Retardtabletten

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

Slenyto 5 mg Retardtabletten

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. September 2018

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 5. Juni 2023

10. STAND DER INFORMATION

03/2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

INFECTOPHARM
Arzneimittel und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim
Deutschland
Tel.: 062 52/95 70 00
Fax: 062 52/95 88 44
E-Mail: kontakt@infectopharm.com