

ASD og søvn

Slenyto

melatonin depot minitablet udviklet til børn¹

Slenyto er indiceret til behandling af søvnløshed hos børn og unge i alderen 2-18 år med autismespektrumforstyrrelse (ASD) og/eller Smith-Magenis syndrom, hvor foranstaltninger til søvnhygiejne ikke har været tilstrækkelige¹

1. Slenyto® Produktresumé (09. oktober 2019), European Medicines Agency

Indikation

Slenyto er indiceret til behandling af søvnløshed hos børn og unge i alderen 2-18 år med autismspektrumforstyrrelse (ASD) og/eller Smith-Magenis syndrom, hvor foranstaltninger til søvnhygiejne ikke har været tilstrækkelige.¹

Indhold

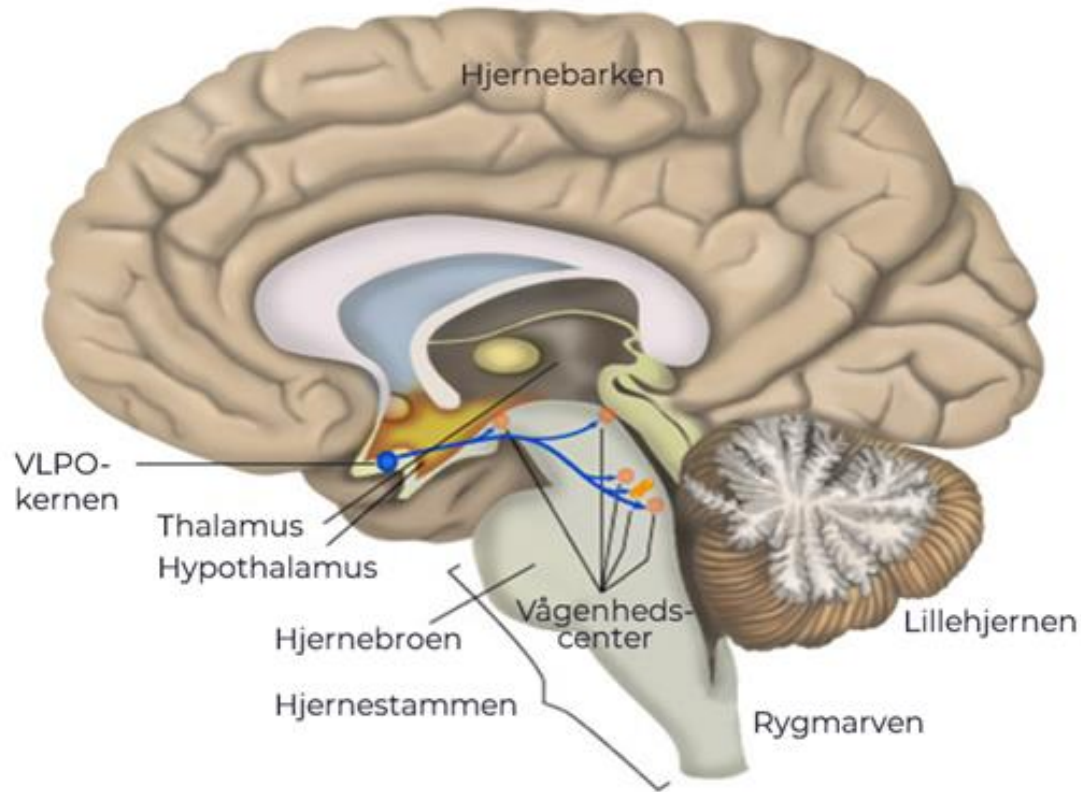
1. Søvn
2. ASD og søvn
3. Behandling af søvnlidelser hos børn med ASD
4. Melatoninbehandling af søvnløshed hos børn med ASD
5. PedPRM - melatonin depot minitablet
 - Indvirkning på børns søvn
 - Indvirkning på omsorgspersonernes velbefindende
 - Indvirkning på barnets adfærd og sociale funktionsniveau
 - Tolerabilitet og compliance
 - Dosering og administration af PedPRM
6. Konklusioner

Søvn

Hvad er søvn?

Søvn har stor indflydelse på sundhed og livskvalitet. Søvnforstyrrelser påvirker andre helbredsforhold, ligesom medicinske, neurologiske og psykiatriske sygdomme kan påvirke døgnrytme- og søvn-vågen-reguleringen.¹

De primære processer, der styrer vågenhed og søvn

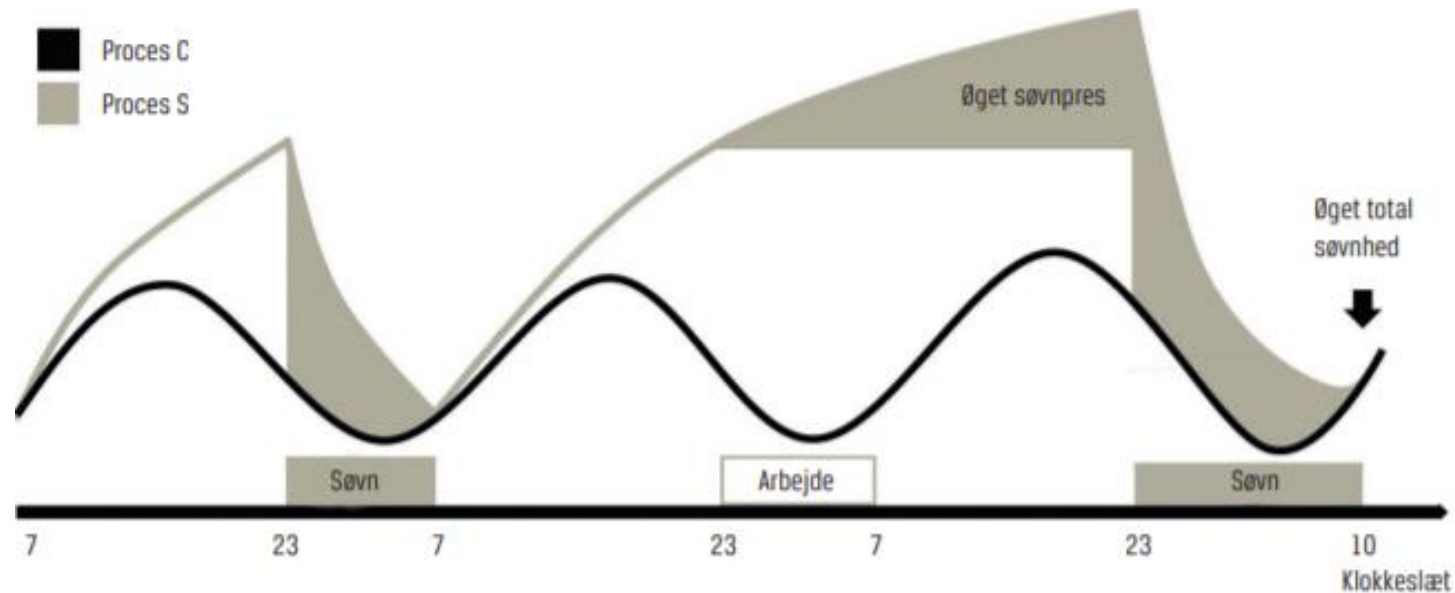


Søvnen reguleres af to processer, den døgnrytmeregulerende proces (C) og den homøostatiske proces (S). Processerne påvirkes bl.a. af alder, sengetider, sygdom og medicinbrug.¹

Illustrationen er tilpasset efter Harvard Medical School Division of Sleep Medicine (<http://healthysleep.med.harvard.edu/image/200>).

Modellen for søvnregulering

Søvnpresset/-behovet (S) øges under vågentilstanden og aftager under søvn. Proces C styres af den cirkadiane rytme, der sender signaler om vågenhed i dagtimerne, for at aftage igen om aftenen. Søvn-vågen-cyklus er således bestemt af sammenfald af disse to processer.¹



Søvn er uundværlig¹

Mangel på søvn kan have alvorlige konsekvenser:

- Træthed, søvnighed
- Koncentrationsbesvær
- Hukommelsesbesvær
- Humørsvingninger, øget irritabilitet
- Nedsat energi
- Øget risiko for fejl og ulykker
- Bekymringer angående søvnen

Pædiatrisk søvnløshed (1/2)

- Søvnproblemer optræder langt hyppigere og er mere intense blandt børn med ASD, end de er blandt børn, der udvikler sig normalt¹
- Søvnproblemer er karakteriseret ved gennemsovningsproblemer, opvågning, besvær med at falde i søvn igen, for tidlig opvågning eller oplevelsen af ikke at være udhvilet²
- Indsovningsbesvær, længere end 30 minutter²
- Søvnløshed er en selvstændig sygdom, som kan være kortvarig eller kronisk af varighed på mere end tre måneder²

1. Accardo, J. A. og Malow, B. A, Epilepsy Behav Rep 2015. 47: 202-206

2. Søvnløshed, Lægehåndbogen via sundhed.dk, opdateret juli, 2019

Pædiatrisk søvnløshed (2/2)

- Søvnproblemer rapporteres almindeligvis af forældre¹
- Søvnløshed kan ofte være mere udfordrende hos børn end hos voksne. Det skyldes bl.a., at børn sjældent klager over træthed²
- Der er registreret en højere forekomst af psykiatiske symptomer hos børn/unge, som sover for lidt³

1. Krakowiak, P., et al., J Sleep Res 2008. 17(2): 197-206

2. Owens, J. A., Pediatr. Clin. North Am 2011. 58(3): 555-569

3. Søvnløshed, Lægehåndbogen via sundhed.dk, opdateret juli, 2019

ASD og søvnløshed

Pædiatriske populationer i særlig risiko for søvnløshed

Søvnproblemer er associeret med psykiatriske lidelser, og søvnproblemer er definerende for flere psykiatriske lidelser.¹

- 40-80% af patienter med ASD lider af søvnproblemer²
- 65-100 % af patienter med Smith-Magenis syndrom (SMS) har fremtrædende søvnproblemer³
- 55-74% af forældre til børn med Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) rapporterer, at deres børn har søvnproblemer⁴

1. Krystak, A., *Neurol Clin.* 2012. 30(4): 1389-1413

2. Accorda, J. A. og Malow, B. A., *Epilepsy Behav Rep* 2015. 47: 202-206

3. Smith, AC., et al., *Am J Med Genet* 1998. 28;81(2): 186-91

4. Efron, D., et al., *Sleep Medicine* 2014. 15(4): 472-475

Årsager til søvnproblemer ved ASD

- Et abnormt niveau af søvn-hormonet melatonin er hyppigt ved ASD¹
- Forandringer i gener, der er involveret i reguleringen af døgnrytmen (clock-generne), korrelerer med den alvorligste form for ASD. Disse forandringer ses ikke i mildere former for ASD²
- 70% af børn med ASD oplever forsinkelser i cirkadian rytme-udviklingen på minimum fem måneder sammenlignet med børn, der udvikler sig normalt³

1. Bourgeron, T., Cold Spring Harbor Laboratory Press 2007. 72: 645-654

2. Hu, V., et al., Autism Res. 2009. 2(2): 78-97

3. Cortesi, F., et al., Sleep Medicine 2010. 11(7): 659-664

Symptomer på søvnløshed ved ASD

Børn med ASD lider oftere af søvnproblemer sammenlignet med andre jævnaldrende.¹
Søvnproblemer forekommer hos mellem 40 % og 80 % af børn med ASD.²

Søvnproblemerne viser sig som:

- Problemer med at falde i søvn²
- Problemer med at opretholde søvn²
- Ualmindelig søvnrytme²

Søvnproblemer har vidtrækkende konsekvenser for opførslen i dagtimerne hos børn med ASD.³

1. Krakowiak, P., et al., J Sleep Res 2008. 17(2): 197-206
2. Accardo, J. A. og Malow, B. A, Epilepsy Behav Rep 2015. 47: 202-206
3. Malow, B. A., Pediatrics 2016. 137(S2): e20152851H

Søvnløshed og ASD påvirker hinanden negativt

ASD/NGD (neurogenetiske sygdomme)

Børn med ASD har ofte et abnormt niveau af melatonin sammenlignet med børn uden disse lidelser.¹

Den mangelfulde melatoninsyntese kan ændre effekten af og balancen mellem forskellige neurotransmittere (serotonin og GABA), hvilket kan øge risikoen for ASD.¹



Søvnløshed

Børn/unge med ASD og søvnproblemer opfører sig dårligere i dagtimerne, hvis de har sovet dårligt den foregående nat.²

Søvnløshed hos børn/unge med ASD er associeret med mangel på sociale færdigheder, stereotypisk opførsel, samt øget 'overall autism scores'.²

1. Bourgeron, T., Cold Spring Harbor Laboratory Press 2007. 72: 645-654

2. Cortesi, F., et al., Sleep Medicine 2010. 11(7): 659-664

Konsekvenser af søvnløshed for barnets udvikling

En normal søvn/døgnrytme lader til at være afgørende for kognitiv udvikling hos børn.¹

Konsekvenser af søvnløshed (og søvnighed i dagtimerne) ved autisme:

- Mere uharmoniske relationer²
- Sårbarhed over for negativitet i venskabelige relationer²
- Reducerede akademiske - og erhvervsmæssige færdigheder³

1. Bourgeron, T., Cold Spring Harbor Laboratory Press 2007. 72: 645-654
2. Phung, J. N. og Goldberg, W. A., Res Autism Spectr Disord 2017. 34: 10-18
3. Reynolds, K. C., Res Autism Spectr Disord 2017. 39

Konsekvenser af søvnløshed for barnets adfærd¹

En forstyrret søvn/døgnrytme kan være årsag til, at børn med ASD:

- Fungerer dårligere i dagligdagen
- Udviser en øget repetitiv adfærd
- Forvolder skade på sig selv
- Har en mere indadvendt/udadvendt opførsel

Børn med ASD lider oftere af angst, hvilket kan prædisponere dem for søvnproblemer.

Konsekvenser af søvnløshed for omsorgspersonerne¹

Søvnproblemer relateret til ASD er associeret med:

- En øget grad af bekymring hos mødre
- Søvnproblemer hos forældre
- Dårlig livskvalitet blandt omsorgspersonerne

Søvnforstyrrelser hos barnet har negativ indflydelse på hele familiens helbred og velbefindende.

Behandling af søvnforstyrrelser

Behandlingspraksis ved søvnforstyrrelser¹

Behandling af søvnløshed inddeles i **ikke-farmakologisk** og **medicinsk** behandling.

Ikke-farmakologisk behandling kan bestå af:

- Stimuluskontrolterapi
- Døgnrytmekonsolidering
- Afslapningsteknikker
- Kognitiv terapi og kognitiv adfærdsterapi
- Søvnhygiejne og søvnuddannelse

Der findes forskellige medicinske behandlingsmuligheder afhængigt af søvnproblemets karakter.

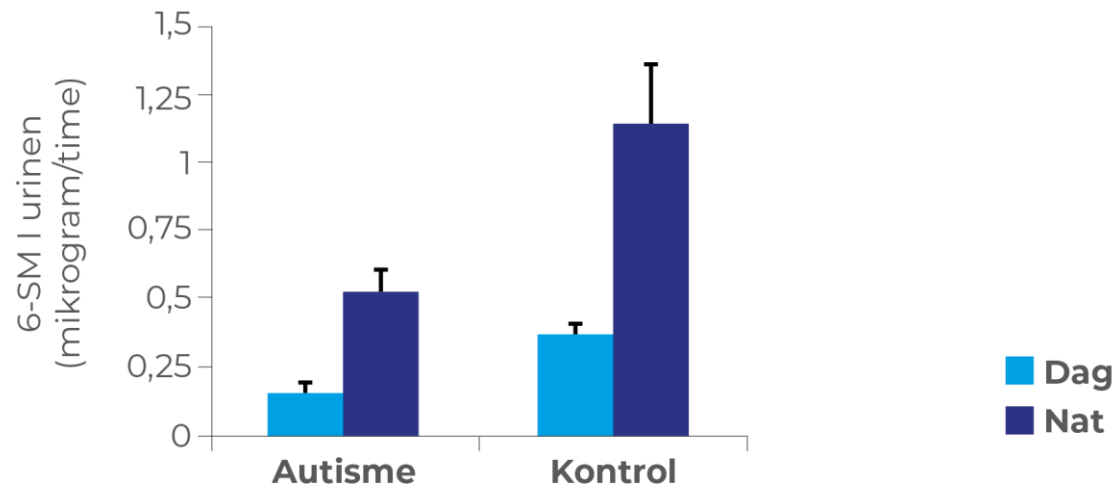
Søvnhygiejne¹

- Lad være at drikke eller spise væskeholdig mad de sidste 1-2 timer, inden du går i seng
- Undgå skærme (TV, computer og lign.) et par timer, inden du går i seng
- Undgå store måltider før sengetid
- Undgå hård fysisk træning de sidste tre timer, inden du går i seng
- Indarbejd en regelmæssig rytme for at gå i seng og stå op. Stå op på et fast tidspunkt hver morgen uanset hvor lidt eller hvor meget, du har sovet
- Undgå søvn om dagen
- Sørg for en behagelig lav temperatur i soveværelset (18-21 grader)
- Undgå lys eller støj i soveværelset
- Stå ud af sengen, hvis du ligger søvnløs i mere end 30 minutter
- Berolig dig selv med, at en nat eller to uden søvn er ufarlig – selvom det er opslidende at undvære søvn

Melatonin- behandling af søvnløshed hos børn med ASD

Melatonin-udskillelse hos børn med ASD¹

Dag/nat udskillelse af melatoninmetabolit (6-SM) i urinen



Udskillelse af melatonin om dagen var signifikant lavere hos personer med autisme sammenlignet med aldersvarende kontroller.

Udskillelse af melatonin om natten var signifikant lavere hos personer med autisme sammenlignet med aldersvarende kontroller.

Det samlede udskillelse af melatonin (dag+nat) var signifikant lavere hos personer med autisme sammenlignet med aldersvarende kontroller.

Figuren er tilpasset efter Tordjman, S., et al., Psychoneuroendocrinology 2012. 37(12): 1990-7, fig. 1

Rationale for behandling med melatonin ved ASD

- Søvnforstyrrelser og lave niveauer af melatonin observeres jævnligt hos børn med ASD¹
- Ved ASD ses lavere koncentration af melatonin i plasma end i baggrundsbefolkningen²
- Substitutionsbehandling med melatonin er vist at forbedre søvnmønstret hos børn med ASD^{1,3}
- Før behandling med melatonin overvejes, skal søvnhygiejniske tiltag være grundigt afprøvet⁴

1. Bourgeron, T., Cold Spring Harbor Laboratory Press 2007. 72: 645-654

2. Melke, J. Mol Psychiatry 2008. 13(1): 90-98

3. Malow, B. A., et al., J Autism Dev Disord 2012. 42(8): 1729-1737,

4. Sundhedsstyrelsen, Kort om melatonin og søvnforstyrrelser hos børn, Rationel Farmakoterapi nr. 7, 2017

SLENYTO[®]
melatonin depot minitabiet

Indikation

Slenyto er indiceret til behandling af søvnløshed hos børn og unge i alderen 2-18 år med autismspektrumforstyrrelse (ASD) og/eller Smith-Magenis syndrom, hvor foranstaltninger til søvnhygiejne ikke har været tilstrækkelige.¹

Slenyto melatonin depot minitablet

Udviklet specielt til børn¹

PedPRM – pediatric-appropriate, prolonged-release melatonin minitablets²



1. Slenyto® Produktresumé (09. oktober 2019), European Medicines Agency
2. Gringras, P. et al., J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2017. 56 (11): 948-957

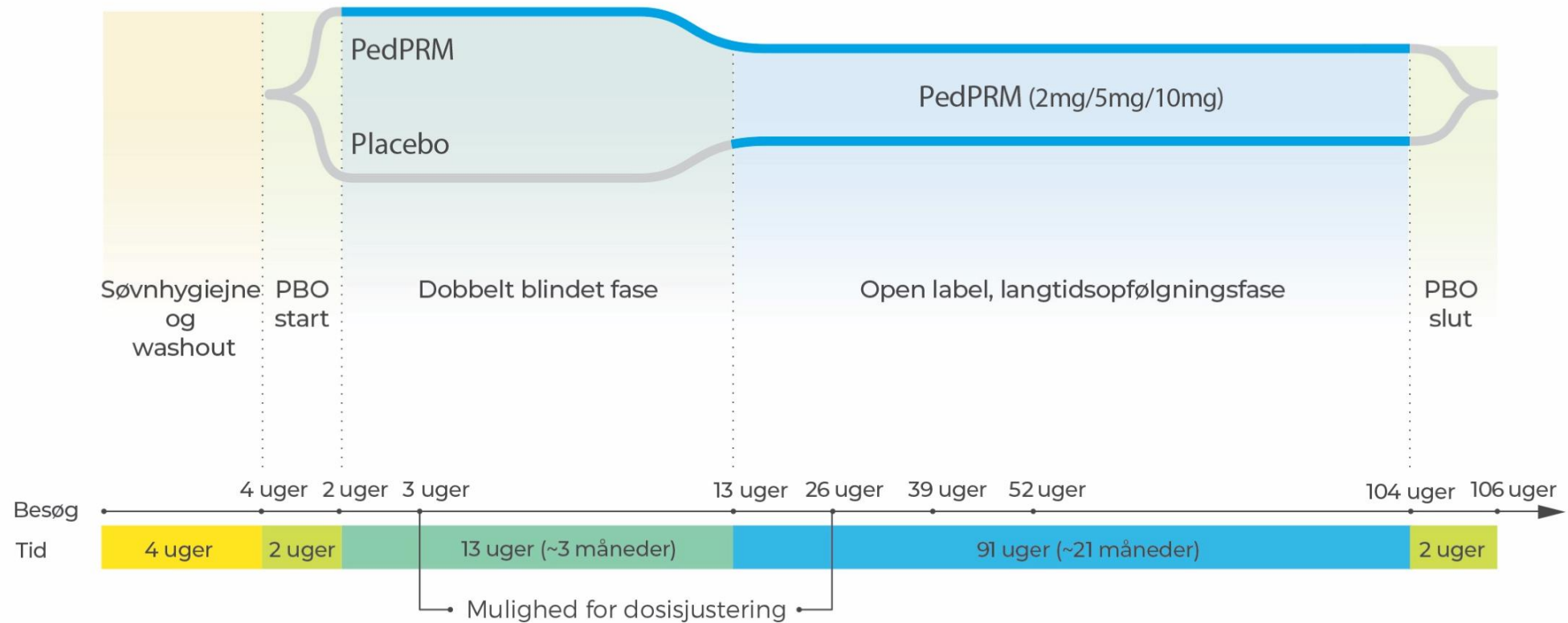
Studieinformation

- PedPRM blev afprøvet i et dobbelt-blindet, multicenter (EU og USA), placebo-kontrolleret fase III-studie^{1,2}
- Studiet blev fulgt op af en 2-årig open-label opfølgningsperiode med henblik på at indsamle langtidsdata^{1,2}
- Studiepopulationen inkluderede 125 børn i alderen 2-17,5 år med ASD eller neurogenetiske sygdomme (NGD) og søvnforstyrrelser¹
- 28,8% havde komorbid ADHD og 12,8% havde komorbid epilepsi¹

1. Gringras, P., et al., *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017. 56 (11):948-957

2. Maras A. et al. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2018. 28 (10):699-710

Studiedesign



Figuren er udarbejdet af Takeda efter Gringras, P., et al., J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2017. 56(11): 948-957 og Maras, A., et al., J Child Adolesc Psychopharmacol 2018. 28 (19):699-710

1. Gringras, P., et al., J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2017. 56 (11):948-957
2. Maras A. et al. J Child Adolesc Psychopharmacol 2018. 28 (10):699-710

Inklusions- og eksklusionskriterier

Inklusionskriterier:

- Børn/unge i alderen 2-17,5 år diagnosticeret med ASD ifølge ICD-10/DSM-4/DSM-5-kriterierne eller neurogenetiske sygdomme (NGD); og søvnproblemer (minimum tre måneder med forstyrret søvn defineret som <6 timers uafbrudt søvn og/eller >0,5-timers søvnlatens fra lyset slukkes i tre ud af fem nætter, baseret på forældre-rapportering og patientens anamnese¹

Eksklusionskriterier:

- Andre søvnlidelser, anvendelse af ulovlig søvnmedicin, anvendelse af melatonin to uger før screening, allergi over for melatonin eller laktose eller resistens over for tidligere behandling med Circadin® i et klinisk studie de seneste tre måneder forud for studiets start¹
- Seksuelt aktive kvinder, der ikke brugte prævention og gravide og/eller ammende kvinder¹

Studiedesign

- PedPRM startdosis var 2 mg^{1,2}
- Hvis patienten efter 3 ugers behandling ikke oplevede en forkortelse af søvnlatenstiden og/eller en øgning af den samlede søvntid på minimum én time sammenlignet med baseline blev dosis øget¹
- Ved utilstrækkelig respons var det muligt at justere dosis fra 2 mg til 5 mg ved uge 3, og fra 2 mg til 5 mg eller 5 mg til 10 mg ved uge 26²

Primære måleredskaber

- Søvnvariable blev målt ved hjælp af en valideret forældre-rapporteret SND (Sleep Nap Diary)^{1,2}
- SND er blevet brugt som måleredskab i tidligere kliniske studier^{1,2}

Sekundære måleredskaber

- Composite Sleep Disturbance Index (CSDI) – tilfredshed med barnets søvn
- WHO-5 – Livskvalitet
- ESS – Forældres søvnighed i løbet af dagen
- PSQI – Forældres søvnkvalitet

- SDQ – Spørgeskema vedrørende styrke og vanskeligheder
- CGAS - Global vurderingsskala for børn

Effekt på
forældre¹

Barnets
adfærd²

Effekt på børns
søvn

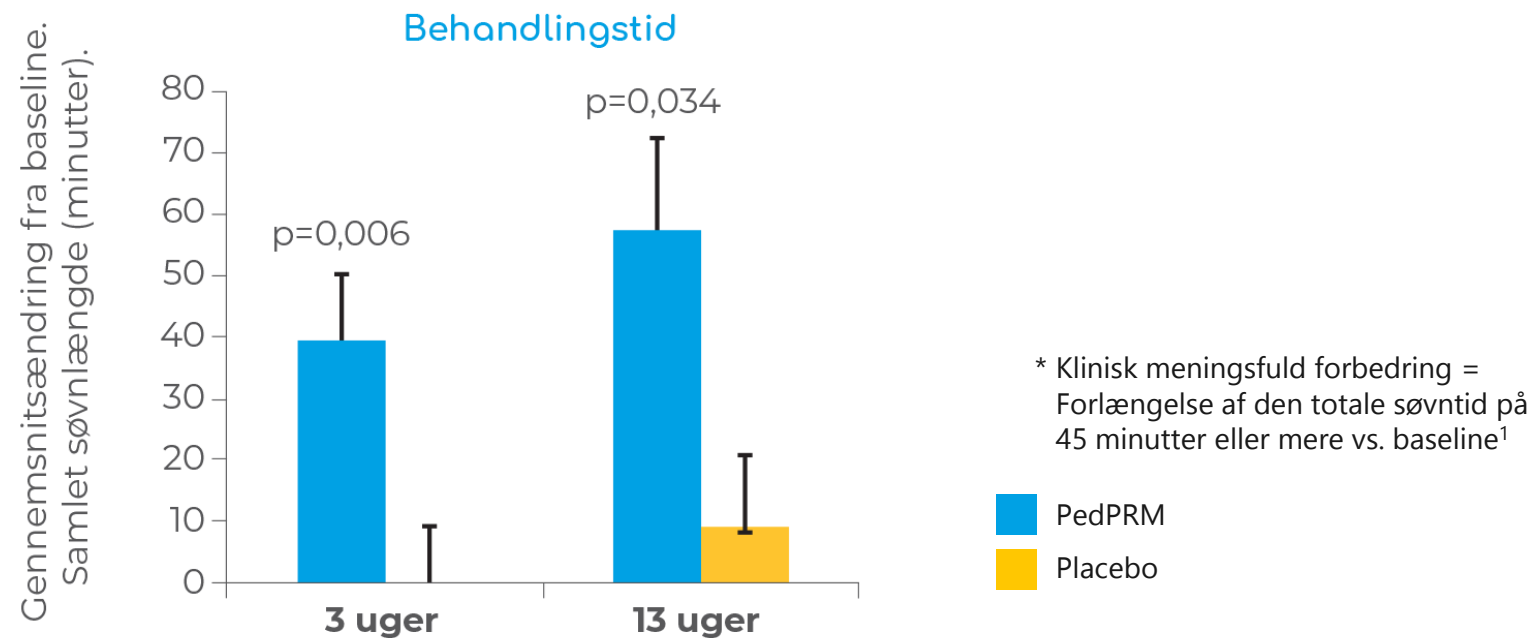
Melatonin depot minitablet

- Øger den totale søvntid og forbedrer gennemsovnningen^{1,2}
- Forkorter søvnlatenstiden²
- Er udviklet specielt til børn³

1. Gringras, P., et al., J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2017. 56 (11):948-957
2. Maras A. et al. J Child Adolesc Psychopharmacol 2018. 28 (10):699-710
3. Slenyto® Produktresumé (09. oktober 2019), European Medicines Agency

Øget total søvntid

Studiet viste klinisk meningsfuld forbedring af den samlede søvnlængde*: Den totale søvntid blev øget med 57,5 minutter sammenlignet med baseline¹

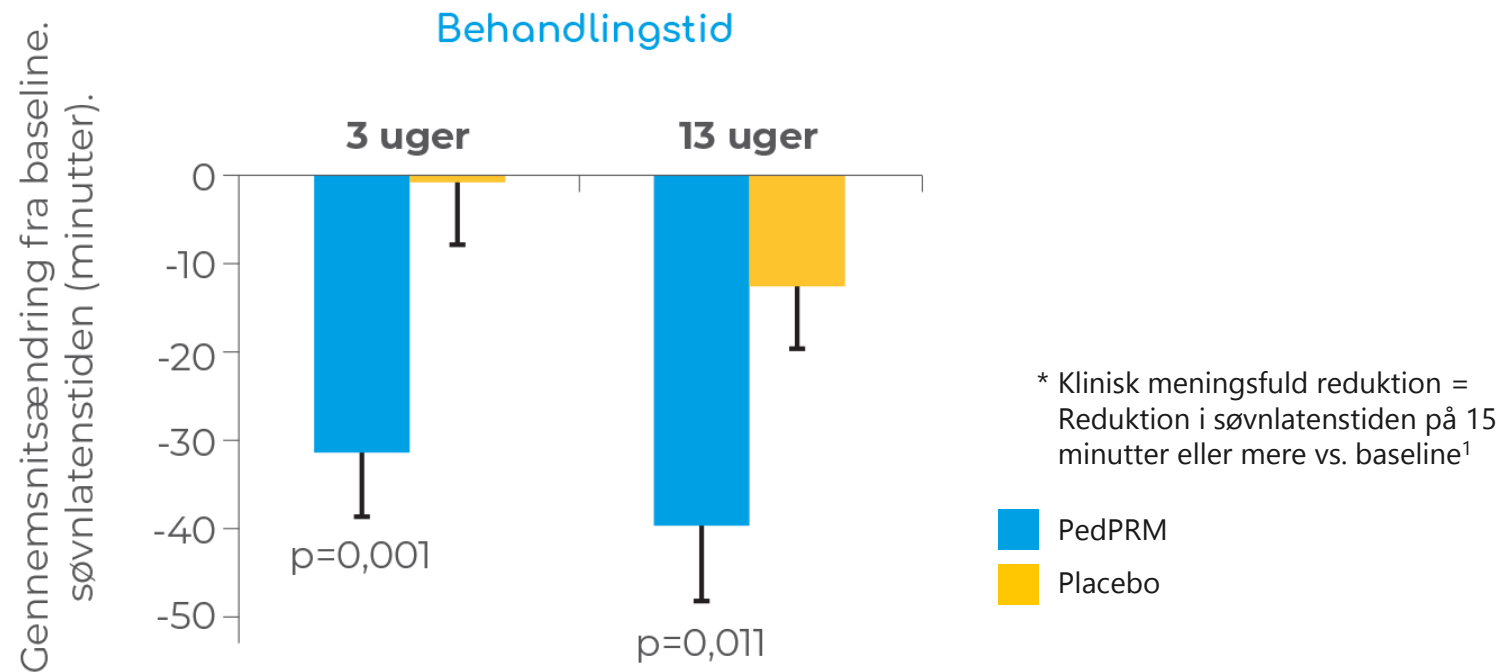


Ændringen fra baseline i den gennemsnitlige totale søvntid i den dobbeltblindede periode rapporteret i omsorgspersonernes søvndagbøger¹

Figuren er tilpasset efter Gringras, P., et al., J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2017. 56 (11):948-957, fig. 2A

Forkortet søvnlatenstid

Studiet viste klinisk meningsfuld reduktion af søvnlatenstiden*: Søvnlatenstiden blev forkortet med 39,6 minutter sammenlignet med baseline¹



Ændring fra baseline i gennemsnitlig søvnlatenstid i den dobbeltblindede periode rapporteret i omsorgspersonernes søvndagbøger¹

Figuren er tilpasset efter Gringras, P., et al., J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2017. 56 (11):948-957, fig. 2B

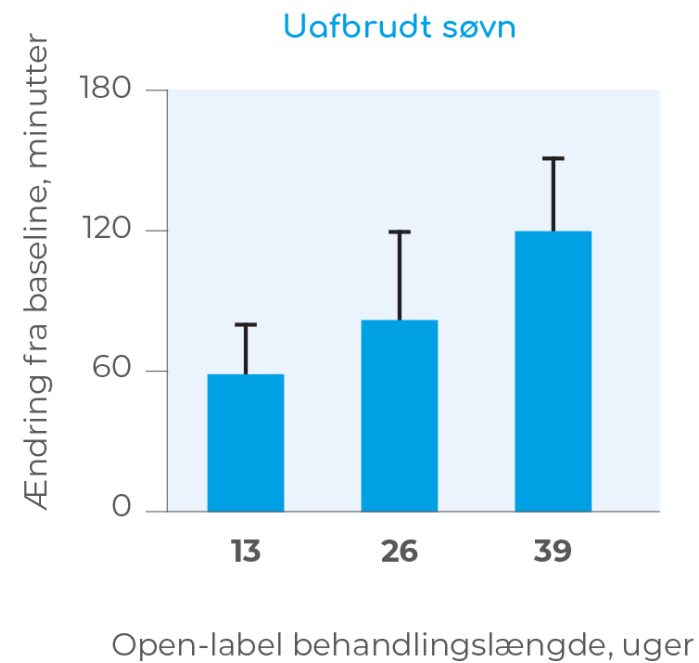
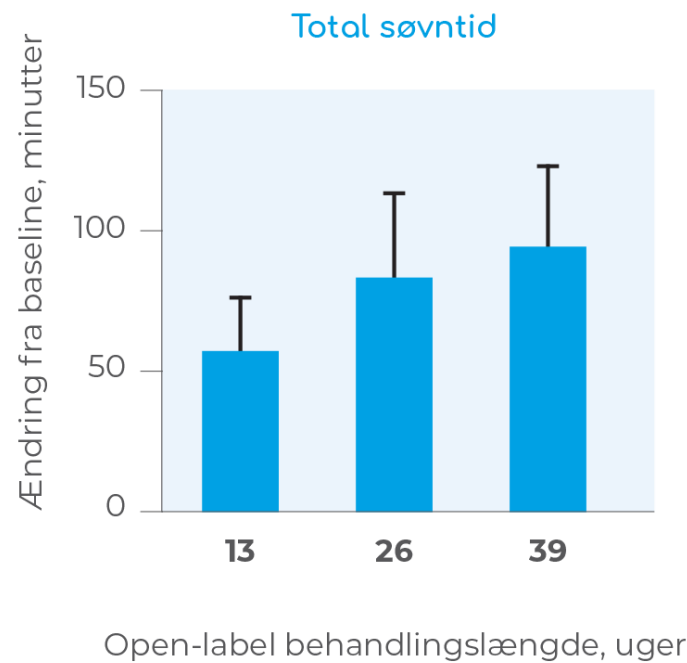
Resultater efter 52 uger¹

Sammenlignet med baseline sås efter 52-ugers behandling med PedPRM:

- 62,08 minutter længere total søvntid
- 48,6 minutter kortere søvnlatenstid
- 89,1 minutter længere uforstyrret søvn
- Bedre søvnkvalitet

Forbedret gennemsovning

Studiet viste øget total søvntid samt en stigning i varigheden af uforstyrret søvn.¹

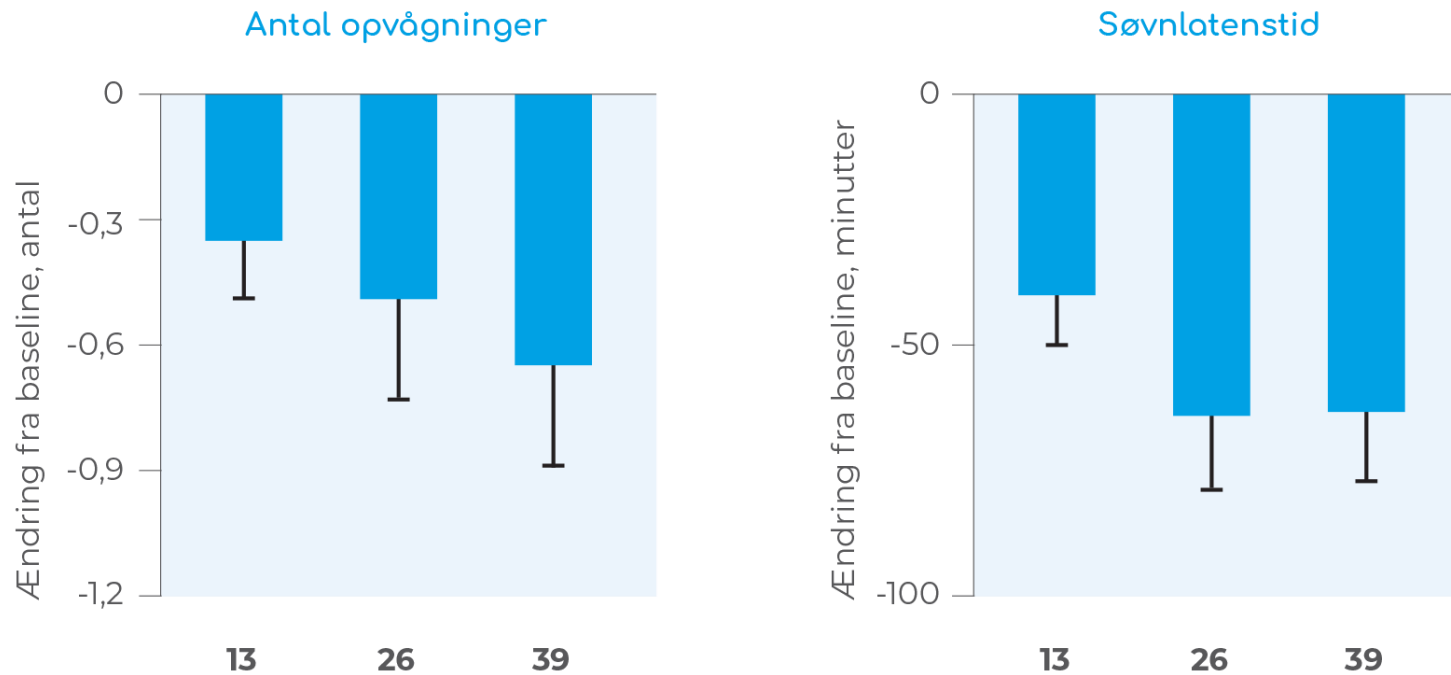


Udvidet respons på behandlingen med 2 mg PedPRM i løbet af opfølgingsperioden på 39 uger¹

Figuren er tilpasset efter Maras, A., et al., J Child Adolesc Psychopharmacol 2018. 28 (19):699-710, fig. 3A og 3B

Forbedret gennemsovning

Studiet viste reduktion i antal natlige opvågninger samt reduktion i søvnlatenstid.¹

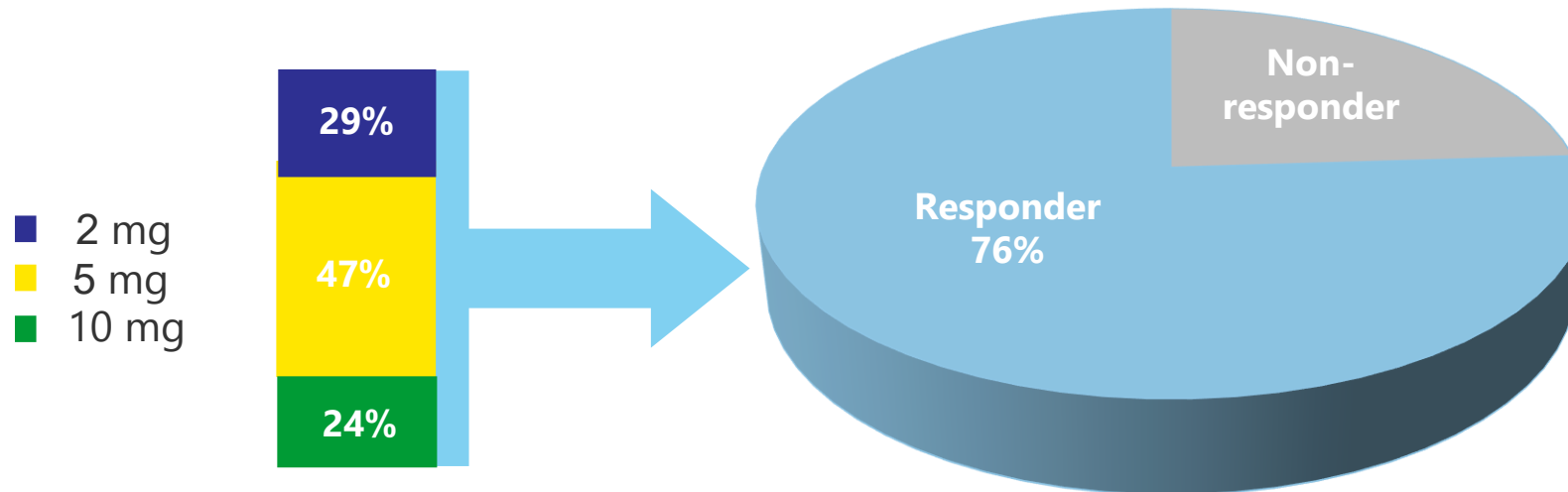


Udvidet respons på behandlingen med 2 mg PedPRM i løbet af opfølgingsperioden på 39 uger¹

Figuren er tilpasset efter Maras, A., et al., J Child Adolesc Psychopharmacol 2018. 28 (19):699-710, fig. 3C og 3D

76% responsrate efter dosisjustering (39 uger)¹

- Samlet forbedring på én time eller mere i total søvntid, søvnlatens eller begge dele i forhold til baseline¹
- Den gennemsnitlige daglige dosis efter 1-års behandlingsvarighed var 2 mg for 29 % af patienterne, 5 mg for 47 % af patienterne og 10 mg for 24 % af patienterne¹



Figuren er udarbejdet af Takeda efter Maras, A., et al., J Child Adolesc Psychopharmacol 2018. 28 (19):699-710

Effekt på
omsorgs-
personernes
velbefindende

Søvnforstyrrelser påvirker omsorgspersoner¹

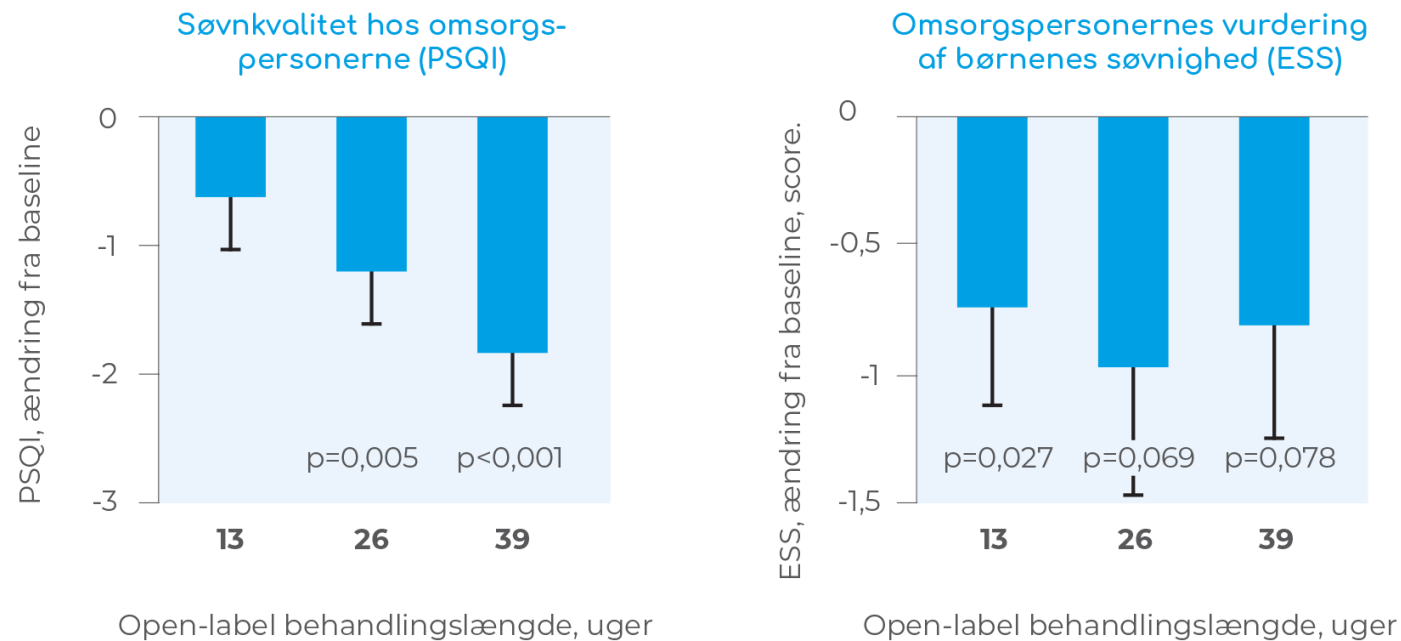
Søvnproblemer hos børn med ASD er blevet associeret med:

- Et forhøjet niveau af bekymring hos moderen
- Afbrydelser og frarøvelse af søvn hos begge forældre/omsorgspersoner
- Dårlig livskvalitet hos forældre/omsorgspersoner

Forstyrret søvn hos børn har negativ indflydelse på hele familiens helbred og velbefindende, og går ud over deres arbejds- og uddannelsessituation.

Øget tilfredshed, søvn- og livskvalitet

Studiet viste, at forbedring af børnenes søvn forbedrede omsorgspersonernes søvnkvalitet, livskvalitet og tilfredshed signifikant.¹

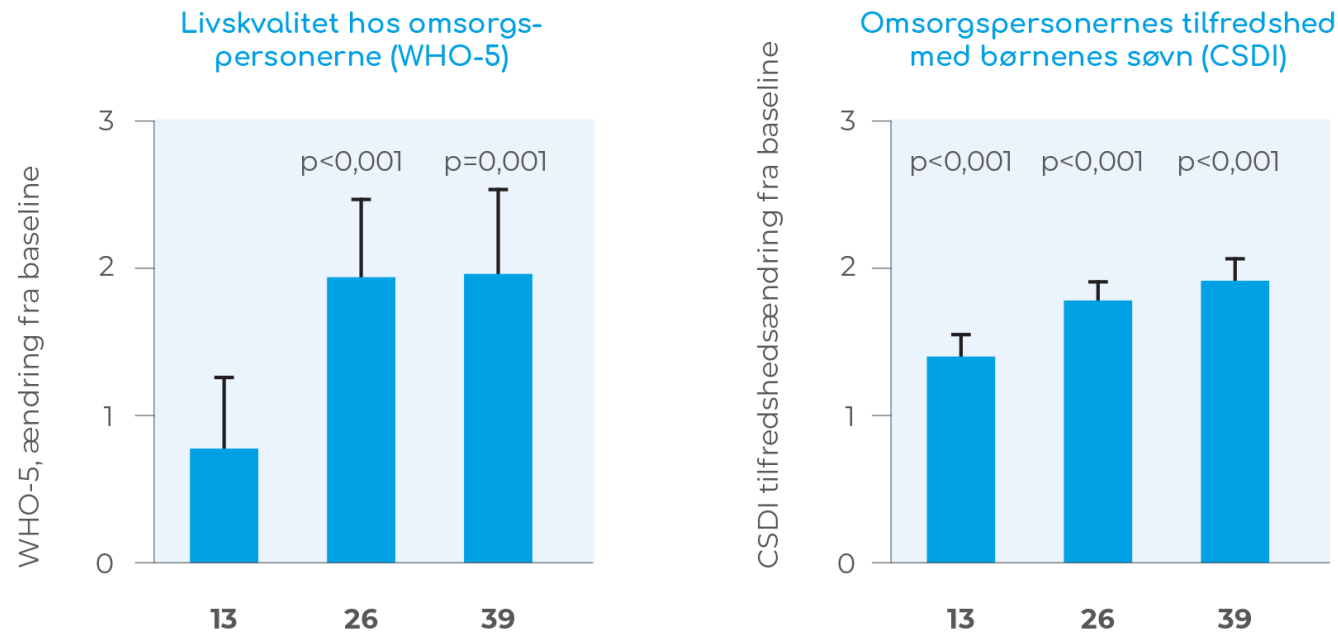


Effekten af kontinuerlig behandling af børn med PedPRM (52 uger) på omsorgspersonerne. Figuren viser ændringer fra baseline (uge 13) i søvnkvalitet hos omsorgspersonerne (PSQI) og omsorgspersonernes vurdering af børnenes søvnighed (ESS) i løbet af 39 ugers opfølgning (n=78).¹

Figuren er tilpasset efter Maras, A., et al., J Child Adolesc Psychopharmacol 2018. 28 (19):699-710, fig. 4A og 4B

Øget tilfredshed, søvn- og livskvalitet

Studiet viste, at forbedring af børnenes søvn forbedrede omsorgspersonernes søvnkvalitet, livskvalitet og tilfredshed signifikant.¹



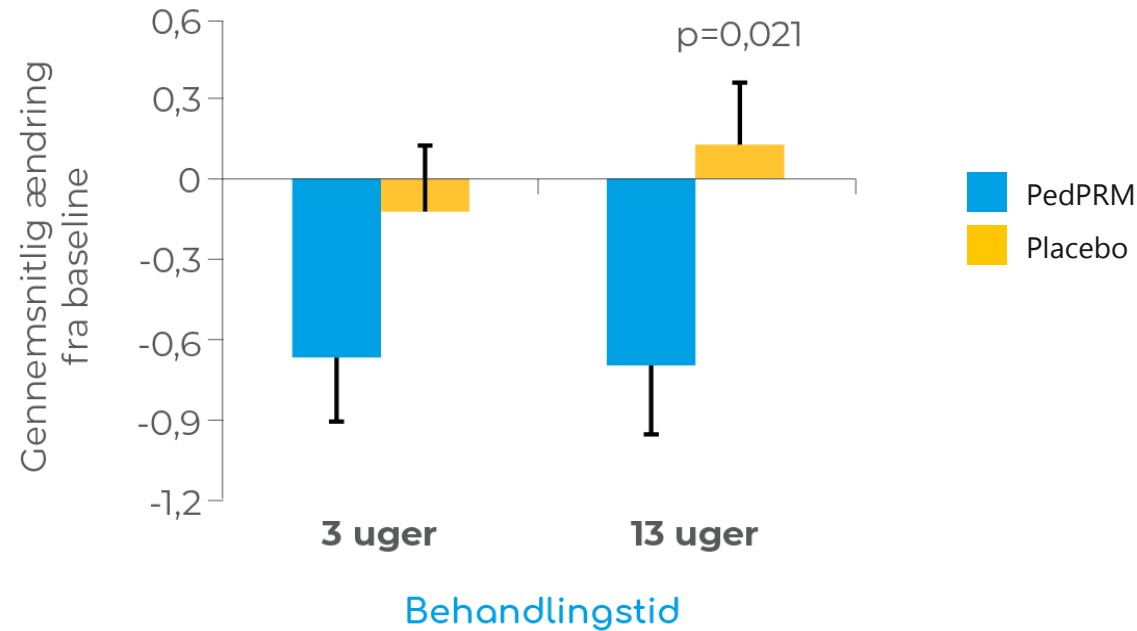
Effekten af kontinuerlig behandling af børn med PedPRM (52 uger) på omsorgspersonerne. Figuren viser ændringer fra baseline (uge 13) i livskvalitet hos omsorgspersonerne (WHO-5) og omsorgspersonernes tilfredshed med børnenes søvn (CSDI) i løbet af 39 ugers opfølgning (n=78).¹

Figuren er tilpasset efter Maras, A., et al., J Child Adolesc Psychopharmacol 2018. 28 (19):699-710, fig. 4C og 4D

Effekt på
barnets adfærd
og sociale
funktionsniveau

Forbedret adfærd og social funktion (SDQ)

PedPRM forbedrer udadreagerende adfærd (hyperaktivitet/uopmærksomhed) signifikant sammenlignet med placebo.¹



Ændringer fra baseline i udadreagerende adfærd i løbet af den dobbeltblindede periode (13 uger).

Figuren er tilpasset efter Schroder, C., et al., Journal of Autism and Developmental Disorders 2019. 49(8): 3218-3230, fig. 2A

Forbedret adfærd og social funktion (SDQ)

Efter 13 ugers dobbeltblind behandling med PedPRM oplevede 53,7 % (29 ud af 54) af patienterne forbedringer i SDQ, mens 27,6 % (13 ud af 47) af patienterne i placebogruppen oplevede forbedringer. (Odds ratio 3,0; $p = 0,008$).¹

Omsorgspersonerne i PedPRM-gruppen oplevede forbedret livskvalitet. Forbedringen korrelerede med forandringen i total SDQ.¹

Tolerabilitet og compliance

Bivirkninger efter 13 uger¹

	Dobbelblindet fase			
	PedPRM		Placebo	
	Patienter (n=60)	Events	Patienter (n=65)	Events
Antal patienter med mindst én TEAE (behandlingsrelateret bivirkning)	51 (85,0%)		50 (76,9%)	
Det samlede antal AE		202		159
Foretrukken term				
Døsighed	17 (28,3%)	18	7 (10,8%)	7
Træthed	14 (23,3%)	18	12 (18,5%)	13
Infektion i den øvre del af luftrøret	9 (15,0%)	9	8 (12,3%)	9
Humørsvingninger	9 (15,0%)	9	11 (16,9%)	12
Opkast	8 (13,3%)	10	9 (13,8%)	9
Agitation	8 (13,3%)	9	7 (10,8%)	8
Hovedpine	8 (13,3%)	8	4 (6,2%)	4
Hoste	7 (11,7%)	7	5 (7,7%)	5
Dyspnø	6 (10,0%)	6	4 (6,2%)	4

Tabellen er udarbejdet af Takeda efter Gringras, P., et al., J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2017. 56(11): 948-957, tabel S5

Tolerabilitet

De hyppigst indberettede bivirkninger med PedPRM i de kliniske studier var:

- Somnolens, træthed, humørsvingninger, hovedpine, pludselig falden i søvn, sinuitis, irritabilitet, aggression og tømmermænd (1:100-1:10 børn)¹

Der registreredes ingen alvorlige behandlingsrelaterede bivirkninger. Bivirkningerne var få og generelt milde. Træthed var den mest almindelige bivirkning²

Forsigtighedsregler¹

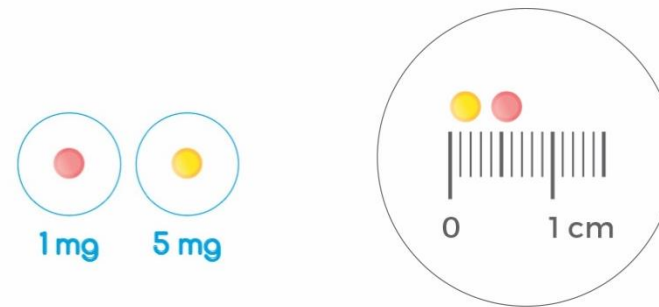
- PedPRM kan forårsage dødsghed og skal derfor anvendes med forsigtighed, især hvor dødsghedens grad kan være forbundet med en sikkerhedsrisiko
- Samtidig brug af fluvoxamin, alkohol, benzodiazepiner/andre hypnotika, thioridazin og imipramin frarådes

Alderstilpasset doseringsform fremmer compliance

Et lægemiddels form og pakning kan i sig selv fremme behandlings-compliance.¹

Behandlingscompliance, målt som returnerede minitabletter efter 13-ugers dobbeltblindet behandling, var:

- 105,4% ± 21,98% i PedPRM-gruppen²
- 99,7% ± 9,25 i placebogruppen²



Dosering og administration af PedPRM

Anbefalet dosering¹

- PedPRM findes i to styrker: 1 mg og 5 mg
- Anbefalet startdosis er 2 mg. Ved inadækvat respons øges dosis til 5 mg. Max dosis er 10 mg
- Børn i behandling med PedPRM bør overvåges løbende (mindst hver 6. måned)
- Evaluer behandlingseffekten og overvej at seponere behandlingen, hvis ikke den er klinisk relevant efter mindst tre måneders behandling
- Hvis behandlingseffekten er lavere efter titrering til en højere dosis, overvej da at nedtitrere til en lavere dosis, inden der tages stilling til fuldstændig seponering af behandlingen

Administration¹

- Tabletten skal tages én gang dagligt 30-60 minutter før sovetid
- Tabletten synkes hel
- Tabletten må ikke knuses eller tygges
- Tabletten kan tages med et glas vand eller blandes i blød mad eller væske
- Blandingen må ikke opbevares

Konklusioner

Melatonin depot minitablet

- Øger den totale søvntid og forbedrer gennemsovnningen^{1,2}
- Forkorter søvnlatenstiden²
- Er udviklet specielt til børn³

1. Gringras, P., et al., J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2017. 56 (11):948-957
2. Maras A. et al. J Child Adolesc Psychopharmacol 2018. 28 (10):699-710
3. Slenyto® Produktresumé (09. oktober 2019), European Medicines Agency

PedPRM

Forbedringer i søvnen resulterer i:

- Væsentlig bedring i barnets eksternaliserende adfærd (SDQ) efter 13 ugers behandling¹
- Øget tilfredshed blandt forældrene grundet barnets forbedrede søvnmønster (CSDI)²
- Forbedret livskvalitet blandt forældre (WHO-5)²

PedPRM

- De hyppigst indberettede bivirkninger var somnolens, træthed, humørsvingninger, hovedpine, irritabilitet, aggression og tømmermænd (1:100-1:10 børn)¹
- Behandlings-compliance, målt som returnerede minitabletter efter 13-ugers dobbeltblindet behandling, var 105,4% ± 21,98% i Slenyto-gruppen og 99,7% ± 9,25 i placebogruppen²

Slenyto forkortet produktresumé

Forkortet produktresumé for Slenyto® depottabletter, 1 mg og 5 mg (melatonin)

Produktinformation: Slenyto, depottabletter, 1 mg og 5 mg (melatonin). **Indikationer:** Behandling af søvnløshed hos børn og unge i alderen 2-18 år med ASD og/eller Smith-Magenis syndrom, hvor søvnhygien ikke har været tilstrækkeligt. **Dosering:** Anbefalet startdosis: 2 mg én gang dagligt, 0,5-1 time før sengetid, sammen med eller efter et måltid. Ved inadækvat respons øges dosis til 5 mg. Maks. dosis: 10 mg. Patienten overvåges mindst hver 6. måned. Efter mindst 3 måneders behandling evalueres behandlingseffekten og seponering overvejes, hvis ikke klinisk relevant behandlingseffekt ses. Ved lavere behandlingseffekt efter titrering til en højere dosis, bør en lavere dosis overvejes, inden seponering overvejes. Hvis en tablet glemmes, kan den tages, senest før patienten går i seng samme aften. Nedsat nyrefunktion: Forsigtighed bør udvises. Leverinsufficiens: Melatonin frarådes. Børn under 2 år: Ikke relevant til behandling af søvnløshed. Administration: Oral anvendelse. Tabletterne synkes hele. Må ikke deles, knuses eller tygges, da depot-egenskaberne mistes. Kan kommes i fx yoghurt, appelsinjuice eller is for at lette indtagelse og skal indtages straks; blandingen må ikke opbevares. **Kontraindikation:** Overfølsomhed over for melatonin eller et hjælpestof. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler:** Døsighed. Frarådes ved autoimmune sygdomme. Samtidig brug af fluvoxamin, alkohol, benzodiazepiner/andre hypnotika, thioridazin og imipramin frarådes. Indeholder lactose: Bør ikke anvendes ved arvelig galactoseintolerans eller glucose/galactosemalabsorption. **Interaktioner:** Interaktionsstudier er kun foretaget hos voksne. I mangel af specifikke studier hos børn er lægemiddelinteraktionerne med melatonin dem, der kendes fra voksne. Metabolisering formidles hovedsagelig af CYP1A-enzymet. Interaktioner med andre aktive stoffer kan forekomme som følge af deres virkning på CYP1A-enzymet. Samtidig brug frarådes: Fluvoxamin, alkohol, benzodiazepiner/andre hypnotika, thioridazin og imipramin. Forsigtighed ved samtidig brug: 5- eller 8-methoxypsoralen, cimetidin, østrogener, CYP1A2-hæmmere (fx quinoloner). Dosisjustering kan være nødvendig: CYP1A2-induktorer (fx carbamazepin og rifampicin), rygning. Bør undgås om aftenen: NSAID. Bør administreres om morgenen: Betablokkere. **Bivirkninger:** Almindelige: Humørsvingninger, aggression, irritabilitet, somnolens, hovedpine, pludselig falden i søvn, sinuitis, træthed, tømmermænd. Hyppighed ukendt (ved ikke godkendt anvendelse til voksne, 2 mg melatonin-depottabletter): Epilepsi, synsnedstættelse, dyspnø, epistaxis, obstipation, nedsat appetit, hævet ansigt, hudforandringer, unormal følelse, unormal adfærd og neutropeni. **Overdosering:** Symptomer: Døsighed. Behandling: Ingen. **Graviditet:** Bør ikke anvendes under graviditet. **Amning:** Det skal besluttes, om amning skal ophøre, eller behandlingen seponeres/undlades, under hensyntagen til fordelene ved amning for barnet og den terapeutiske fordel for kvinden. **Trafikfarlighed:** Mærkning. Evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner påvirkes i moderat grad. Melatonin kan forårsage døsighed og skal derfor anvendes med forsigtighed, især hvor døsighedens grad kan være forbundet med en sikkerhedsrisiko. **Pakninger:** 1 mg: 30 eller 60 stk. 5 mg: 30 stk. Se dagsaktuelle priser på www.medicinpriser.dk. **Udlevering:** A. **Tilskud:** Individuelt tilskud. **Indehaver af markedsføringstilladelsen:** RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL.

Produktinformationen er omskrevet og forkortet i forhold til det af Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) godkendte produktresumé dateret 08. juni 2020. Det seneste produktresumé kan vederlagsfrit rekvireres fra Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbæk Strand, Danmark tlf.: 46 77 11 11, www.takeda.dk, e-mail: info@takeda.dk eller på EMAs hjemmeside.

7. september 2020

Tak