

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Slenyto 1 mg compresse a rilascio prolungato
Slenyto 5 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Slenyto 1 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 1 mg di melatonina.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene lattosio monoidrato equivalente a 8,32 mg di lattosio.

Slenyto 5 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 5 mg di melatonina.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene lattosio monoidrato equivalente a 8,86 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

Slenyto 1 mg compresse a rilascio prolungato

Compresse di colore rosa, rivestite con film, rotonde, biconvesse, dal diametro di 3 mm senza incisione.

Slenyto 5 mg compresse a rilascio prolungato

Compresse di colore giallo, rivestite con film, rotonde, biconvesse, dal diametro di 3 mm senza incisione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Slenyto è indicato per:

- Il trattamento dell'insonnia nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra i 2 e i 18 anni affetti da Disturbi dello Spettro Autistico (DSA) e/o disturbi neurogenetici con secrezione diurna aberrante di melatonina e/o risvegli notturni, laddove le misure di igiene del sonno non siano state sufficienti.
- Il trattamento dell'insonnia nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra i 6 e i 17 anni affetti da disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD), laddove le misure di igiene del sonno non siano state sufficienti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trattamento dell'insonnia nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra i 2 e i 18 anni affetti da Disturbi dello Spettro Autistico (DSA) e/o disturbi neurogenetici con secrezione di melatonina e/o risvegli notturni

La dose iniziale raccomandata è di 2 mg di Slenyto. Se si riscontra una risposta inadeguata, la dose deve essere aumentata a 5 mg, con una dose massima di 10 mg.

Slenyto deve essere assunto una volta al giorno, 0,5-1 ora prima di coricarsi, durante o dopo la cena.

Sono disponibili dati per un massimo di 2 anni di terapia. Il paziente deve essere controllato a intervalli regolari (almeno ogni 6 mesi) per verificare che Slenyto sia ancora il trattamento più adatto. Dopo almeno 3 mesi di trattamento, il medico deve valutarne l'effetto e l'opportunità di interromperlo nel caso in cui non si osservi alcun effetto clinicamente rilevante. Se viene osservato un effetto inferiore in seguito alla titolazione a una dose superiore, il prescrittore deve dapprima considerare una titolazione a scalare a una dose inferiore prima di decidere la completa interruzione del trattamento.

In caso di dimenticanza, la compressa può essere assunta prima che il paziente si corichi la notte stessa; oltre tale momento, non deve essere assunta nessun'altra compressa prima della successiva dose prevista.

Insomnìa nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra i 6 e i 17 anni con ADHD

La dose iniziale raccomandata è di 1-2 mg. La dose può essere aggiustata su base individuale a 5 mg al giorno indipendentemente dall'età del bambino. Se clinicamente necessario, la dose massima giornaliera può essere aumentata a 10 mg. Deve essere assunta la dose minima efficace per il periodo più breve.

Slenyto deve essere assunto una volta al giorno, 0,5-1 ora prima di coricarsi, durante o dopo la cena.

Dopo almeno 3 mesi di trattamento, il medico deve valutarne l'effetto e l'opportunità di interromperlo nel caso in cui non si osservi alcun effetto clinicamente rilevante. Il paziente deve essere controllato a intervalli regolari (almeno ogni 6 mesi) per verificare che Slenyto sia ancora il trattamento più adatto. Durante il trattamento, soprattutto se l'effetto del trattamento è incerto, devono essere effettuati regolarmente, almeno una volta all'anno, tentativi di interruzione.

In caso di dimenticanza, la compressa può essere assunta prima che il paziente si corichi la notte stessa; oltre tale momento, non deve essere assunta nessun'altra compressa prima della successiva dose prevista.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

L'effetto della compromissione renale a qualsiasi stadio sulla farmacocinetica della melatonina non è stato studiato. Va esercitata cautela quando la melatonina viene somministrata a pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica

Non vi è alcuna esperienza di uso della melatonina in pazienti con compromissione epatica. La melatonina non è pertanto indicata per l'uso in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Slenyto nei bambini di età inferiore ai 6 anni con ADHD non sono state stabilite.

Non esiste alcun uso rilevante della melatonina nei bambini di età compresa tra 0 e 2 anni per il trattamento dell'insonnia.

Modo di somministrazione

Uso orale. Le compresse devono essere deglutite intere. La compressa non deve essere frazionata, frantumata o masticata in quanto ciò comporterebbe la perdita delle proprietà di rilascio prolungato.

Le compresse possono essere introdotte in alimenti quali yogurt, succo d'arancia o gelato per facilitarne la deglutizione e migliorare l'aderenza alla terapia. Qualora le compresse vengano mescolate con cibi o bevande, devono essere assunte immediatamente e la miscela non deve essere conservata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sonnolenza

La melatonina può indurre sonnolenza e possono verificarsi effetti residui, come affaticamento diurno. Questi effetti devono essere presi in considerazione, soprattutto nei bambini e negli adolescenti con ADHD, poiché potrebbero aggravare i sintomi diurni come disattenzione, iperattività o disturbi del comportamento. I caregiver e i professionisti sanitari devono monitorare i pazienti per rilevare eventuali segni di affaticamento diurno e adattare il regime di somministrazione o interrompere il trattamento se questi effetti compromettono le attività quotidiane. Il medicinale deve pertanto essere utilizzato con cautela se gli effetti della sonnolenza possono essere associati a un rischio per la sicurezza (vedere paragrafo 4.7).

Malattie autoimmuni

Non esistono dati clinici sull'uso della melatonina nei soggetti affetti da malattie autoimmuni. La melatonina non è pertanto indicata per l'uso in pazienti con malattie autoimmuni.

Interazioni con altri medicinali e alcol

L'uso concomitante con fluvoxamina, alcol, ipnotici benzodiazepinici/non benzodiazepinici, tioridazina e imipramina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Lattosio

Slenyto contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti. In assenza di studi specifici sui bambini, le interazioni della melatonina con altri medicinali sono quelle note negli adulti.

Il metabolismo della melatonina viene mediato principalmente dagli enzimi CYP1A. È pertanto possibile che si verifichino interazioni tra la melatonina e altri principi attivi a causa del loro effetto sugli enzimi CYP1A.

Usi concomitanti non raccomandati

L'uso concomitante dei seguenti medicinali e alcol non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4):

Fluvoxamina

La fluvoxamina aumenta i livelli di melatonina (fino a 17 volte l'AUC e 12 volte il C_{max} sierico) inibendone il metabolismo da parte degli isoenzimi CYP1A2 e CYP2C19 del citocromo P450 (CYP). Tale associazione deve essere evitata.

Alcol

Va evitata l'assunzione di alcol in concomitanza con la melatonina, poiché ne riduce l'efficacia sul sonno.

Ipnotici benzodiazepinici/non-benzodiazepinici

La melatonina può esaltare le proprietà sedative degli ipnotici benzodiazepinici e non-benzodiazepinici, quali zaleplon, zolpidem e zopiclone. Nel corso di una sperimentazione clinica, sono emerse chiare prove cliniche relative a un'interazione farmacodinamica transitoria tra la melatonina e lo zolpidem un'ora dopo l'assunzione contemporanea dei due farmaci. La somministrazione concomitante ha comportato una maggiore riduzione dell'attenzione, della memoria e della coordinazione rispetto allo zolpidem da solo. La combinazione con gli ipnotici benzodiazepinici e non-benzodiazepinici deve essere evitata.

Tioridazina e imipramina

In alcuni studi, la melatonina è stata somministrata in associazione con tioridazina e imipramina, principi attivi che agiscono sul sistema nervoso centrale. Non sono state riscontrate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative in alcun caso. Tuttavia, la somministrazione concomitante di melatonina ha comportato un maggior senso di tranquillità ed una maggiore difficoltà a svolgere compiti rispetto all'imipramina da sola, e un aumento della sensazione di "stordimento" rispetto alla tioridazina da sola. Pertanto, l'associazione della melatonina con tioridazina e imipramina deve essere evitata.

Usi concomitanti da considerare con cautela

L'uso concomitante dei seguenti medicinali deve essere considerato con cautela:

5- o 8-metossipsoralene

Si deve esercitare cautela nei pazienti che assumono 5- o 8-metossipsoralene (5 o 8-MOP), in quanto questo medicinale fa aumentare i livelli della melatonina attraverso l'inibizione del suo metabolismo.

Cimetidina

Si deve esercitare cautela nei pazienti che assumono cimetidina, un potente inibitore di determinati enzimi del citocromo P450 (CYP450), principalmente il CYP1A2, con conseguente aumento dei livelli plasmatici di melatonina, attraverso l'inibizione del suo metabolismo.

Estradioli

Si deve esercitare cautela nei pazienti che assumono estrogeni (ad esempio contraccettivi o terapia ormonale sostitutiva), che aumentano i livelli di melatonina attraverso l'inibizione del suo metabolismo da parte di CYP1A1 e CYP1A2.

Inibitori del CYP1A2

Gli inibitori del CYP1A2 come i chinoloni (ciprofloxacina e norfloxacina) possono causare un aumento dell'esposizione alla melatonina.

Induttori del CYP1A2

Gli induttori del CYP1A2 come la carbamazepina e la rifampicina possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di melatonina. Pertanto può essere necessario un adeguamento della dose durante la somministrazione concomitante di melatonina e induttori del CYP1A2.

Fumo

È noto che il fumo induce il metabolismo del CYP1A2, pertanto può essere necessario un adeguamento della dose qualora i pazienti smettano o inizino a fumare durante il trattamento con la melatonina.

FANS

Gli inibitori della sintesi delle prostaglandine (FANS) quali l'acido acetilsalicilico e l'ibuprofene, somministrati alla sera, possono far diminuire i livelli di melatonina endogena nella prima parte della notte fino al 75%. Se possibile, la somministrazione di FANS dovrebbe essere evitata la sera.

Beta-bloccanti

I beta-bloccanti possono ridurre il rilascio notturno della melatonina endogena e dovrebbero pertanto essere somministrati al mattino.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati relativi all'uso di melatonina nelle donne in gravidanza. Gli studi su animali non indicano tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di melatonina durante la gravidanza.

Allattamento

Melatonina endogena è stata rilevata nel latte materno umano, quindi probabilmente anche la melatonina esogena passa nel latte umano. I dati sugli animali indicano il passaggio della melatonina dalla madre al feto attraverso la placenta o il latte. L'effetto della melatonina sui neonati/lattanti non è noto.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con melatonina tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la madre.

Fertilità

In studi condotti in animali sia adulti che giovani, la melatonina non ha avuto alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La melatonina altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

La melatonina può indurre sonnolenza, e deve pertanto essere utilizzata con cautela se gli effetti della sonnolenza possono essere associati a un rischio per la sicurezza.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza negli studi clinici su Slenyto sono state sonnolenza, affaticamento, sbalzi d'umore, cefalea, irritabilità, aggressività e postumi da sbronza, riscontrati nei bambini con incidenze variabili da 1:100 a 1:10.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per frequenza e per classificazione sistematica organica MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite utilizzando le seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$); non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

Classificazione sistemica organica	Comune
Disturbi psichiatrici	Sbalzi d'umore, aggressività, irritabilità
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, cefalea, sonno improvviso
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Sinusite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento, postumi da sbronza

Le seguenti reazioni avverse (frequenza non nota) sono state segnalate con l'uso «off-label» della formulazione per adulti, in compresse di melatonina a rilascio prolungato da 2 mg: epilessia, disturbi della vista, dispnea, epistassi, stipsi, diminuzione dell'appetito, edema del viso, lesioni cutanee, sensazione di anormalità, comportamento anomalo e neutropenia.

Inoltre, nei bambini con DSA e malattia neurogenetica trattati con 2-6 mg della formulazione per adulti nell'ambito di un Raccomandazione temporanea per l'uso (RTU) in Francia (N = 926), sono state riportate le seguenti reazioni avverse aggiuntive (frequenza non comune): depressione, incubi, agitazione e dolore addominale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).**

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può provocare sonnolenza. La clearance del principio attivo avviene di norma entro 12 ore dall'ingestione. Non è necessario alcun trattamento particolare.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicolettici, agonisti dei recettori della melatonina, codice ATC: N05CH01

Meccanismo d'azione

Si ritiene che l'attività della melatonina a livello dei suoi recettori (MT1, MT2 e MT3) contribuisca alle sue proprietà di promozione del sonno, in quanto tali recettori (principalmente MT1 e MT2) sono coinvolti nella regolazione dei ritmi circadiani e del sonno.

Efficacia e sicurezza clinica nella popolazione pediatrica

DSA e sindrome di Smith-Magenis

L'efficacia e la sicurezza sono state valutate in uno studio randomizzato controllato con placebo su bambini con diagnosi di DSA e disturbi dello sviluppo neurologico causati dalla sindrome di Smith-Magenis che non avevano conseguito miglioramenti a seguito di intervento comportamentale standard per disturbi del sonno. Il trattamento è stato somministrato per un periodo massimo di due anni.

Lo studio è articolato in 5 periodi: 1) periodo pre-studio (4 settimane); 2) periodo basale con placebo in singolo cieco (2 settimane); 3) periodo di trattamento randomizzato controllato con placebo (13 settimane); 4) periodo di trattamento in aperto (91 settimane); e 5) periodo di run-out in singolo cieco (2 settimane con placebo).

Sono stati randomizzati un totale di 125 bambini (di età compresa tra i 2 e i 17,0 anni, età media 8,7 +/- 4,15; DSA 96,8%, sindrome di Smith-Magenis [SMS] 3,2%) il cui sonno non era migliorato con il solo intervento comportamentale; sono disponibili i risultati di 112 settimane. Al 28,8% dei pazienti era stato diagnosticato l'ADHD prima dell'inizio dello studio e il 77% aveva un punteggio SDQ relativo all'iperattività/disattenzione anomalo (≥ 7) all'inizio dello studio.

Risultati del periodo di trattamento randomizzato controllato con placebo (13 settimane)

Lo studio ha conseguito l'endpoint primario, dimostrando effetti statisticamente significativi di Slenyto 2/5 mg rispetto al placebo sulla variazione rispetto ai livelli di partenza del tempo di sonno totale (TST) medio valutato mediante il diario del sonno (SND) dopo 13 settimane di trattamento in doppio cieco. Al basale, il TST medio era di 457,2 minuti nel gruppo trattato con Slenyto e di 459,9 minuti nel gruppo trattato con placebo. Dopo 13 settimane di trattamento in doppio cieco, i partecipanti dormivano in media 57,5 minuti in più la notte con Slenyto rispetto ai 9,1 minuti in più con placebo, con una differenza media di trattamento corretta tra Slenyto e placebo di 33,1 minuti in tutta la serie randomizzata; Imputazione multipla (MI) ($p = 0,026$).

Al basale, la latenza del sonno (SL) media era di 95,2 minuti nel gruppo trattato con Slenyto e di 98,8 minuti nel gruppo trattato con placebo. Al termine del periodo di trattamento di 13 settimane, i bambini si addormentavano in media 39,6 minuti più velocemente con Slenyto e 12,5 minuti più velocemente con placebo, con una differenza media di trattamento corretta di -25,3 minuti in tutta la serie randomizzata; MI ($p = 0,012$) senza che ciò causasse risveglio anticipato. Il tasso di partecipanti che hanno ottenuto risposte clinicamente significative nel TST (aumento di 45 minuti dal basale) e/o nella SL (diminuzione di 15 minuti dal basale) è stato significativamente più elevato con Slenyto rispetto al placebo (rispettivamente, 68,9% contro il 39,3%; $p = 0,001$).

Oltre alla diminuzione della SL, è stato osservato un aumento nell'episodio di sonno più lungo (LSE) = durata di sonno ininterrotto, rispetto al placebo. Al termine del periodo in doppio cieco di 13 settimane, l'LSE medio è aumentato in media di 77,9 minuti nel gruppo trattato con Slenyto, rispetto ai 25,5 minuti nel gruppo trattato con placebo. Le differenze di trattamento stimate corrette sono state di 43,2 minuti in tutta la serie randomizzata (MI, $p = 0,039$). L'orario di risveglio non è stato interessato; dopo 13 settimane, l'orario di risveglio dei pazienti era lievemente posticipato di 0,09 ore (0,215) (5,4 minuti) con Slenyto rispetto al trattamento con placebo.

Il trattamento con Slenyto 2 mg/5 mg ha prodotto un miglioramento significativo rispetto al placebo nei comportamenti di esternalizzazione del bambino (iperattività/disattenzione + punteggi di comportamento), valutati dal Questionario sui punti di forza e debolezza (SDQ) dopo 13 settimane di trattamento in doppio cieco ($p = 0,021$). Per il punteggio SDQ totale dopo 13 settimane di trattamento in doppio cieco, è stata osservata una tendenza al miglioramento a favore di Slenyto ($p = 0,077$). Per quanto riguarda il funzionamento sociale (CGAS), le differenze tra Slenyto e il placebo sono state minime e non significative dal punto di vista statistico (tabella 1).

Tabella 1: COMPORTAMENTO DEL BAMBINO (13 settimane in doppio cieco)

Variabile	Gruppo	Medie di trattamento corrette (SE) [95% IC]	Differenza di trattamento (SE)	95% IC	Valore p*
SDQ					
Comportamenti di esternalizzazione	Slenyto Placebo	-0,70 (0,244) [-1,19; -0,22] 0,13 (0,258) [-0,38; 0,64]	-0,83 (0,355)	-1,54, -0,13	0,021
Punteggio totale	Slenyto Placebo	-0,84 (0,387) [-1,61; -0,07] 0,17 (0,409) [-0,64; 0,98]	-1,01 (0,563)	-2,12, 0,11	0,077
CGAS					
	Slenyto Placebo	1,96 (1,328) (-0,67; 4,60) 1,84 (1,355) (-0,84, 4,52)	0,13 (1,901)	-3,64, 3,89	ns

*Analisi MMRM IC = intervallo di confidenza; SDQ = Questionario sui punti di forza e debolezza; CGAS = Scala di valutazione globale dei bambini; SE = errore standard

Gli effetti della terapia sulle variabili relative al sonno sono stati associati al miglioramento del benessere dei genitori. È stato osservato un miglioramento significativo con Slenyto rispetto al placebo nella soddisfazione dei genitori relativamente al ritmo di sonno del bambino valutato mediante l'Indice composito dei disturbi del sonno (*Composite Sleep Disturbance Index - CSDI*) (p = 0,005) e nel benessere degli assistenti valutato con l'indice WHO-5 dopo 13 settimane di trattamento in doppio cieco (p = 0,01) (tabella 2).

Tabella 2: BENESSERE DEI GENITORI (13 settimane in doppio cieco)

Variabile	Gruppo	Medie di trattamento corrette (SE) [95% IC]	Differenza di trattamento (SE)	95% IC	Valore p*
WHO-5	Slenyto Placebo	1,43 (0,565) (0,31, 2,55) -0,75 (0,608) (-1,95, 0,46)	2,17 (0,831)	0,53, 3,82	0,01
Soddisfazione CSDI	Slenyto Placebo	1,43 (0,175) (1,08, 1,78) 0,71 (0,184) (0,34, 1,07)	0,72 (0,254)	0,22, 1,23	0,005

*Analisi MMRM IC = Intervallo di confidenza; WHO-5 = Indice del benessere dell'Organizzazione Mondiale della Sanità; CSDI = Indice composito dei disturbi del sonno; SE = Errore standard

Risultati del periodo di trattamento in aperto (91 settimane)

I pazienti (51 del gruppo di trattamento con Slenyto e 44 del gruppo di trattamento con placebo, età media $9 \pm 4,24$ anni, intervallo 2-17,0 anni) hanno ricevuto trattamento in aperto con Slenyto 2/5 mg secondo il dosaggio della fase in doppio cieco, per 91 settimane con adeguamenti opzionali della dose a 2, 5 o 10 mg/die dopo le prime 13 settimane del periodo di follow-up. 74 pazienti hanno ricevuto il trattamento con Slenyto per 104 settimane, 39 pazienti per 2 anni e 35 per 21 mesi. I miglioramenti nel Tempo di sonno totale (TST), nella latenza del sonno (SL) e nella durata del sonno ininterrotto (LSE; episodio di sonno più lungo) osservati nella fase in doppio cieco sono stati mantenuti durante il periodo di follow-up di 39 settimane.

Dopo 2 settimane di sospensione con placebo, è stata osservata una riduzione descrittiva della maggior parte dei punteggi; tuttavia i livelli si sono comunque mantenuti nettamente migliori rispetto ai livelli basali senza sintomi di effetti rebound.

ADHD

Nello studio su Slenyto sopra descritto, 36 partecipanti presentavano in anamnesi, oltre all' DSA, anche ADHD. L'analisi degli effetti di Slenyto sull'endpoint primario, il TST, ha dimostrato lo stesso livello di miglioramento nei partecipanti con e senza comorbilità da ADHD.

Il trattamento con melatonina è stato studiato in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 4 settimane, condotto su 105 bambini di età compresa tra i 6 e i 12 anni,

con ADHD e insonnia cronica da difficoltà di addormentamento che non avevano ricevuto farmaci o interventi comportamentali per l'ADHD (van der Heijden KB et al. 2007). In questo studio, è stata utilizzata l'integrazione di melatonina a rilascio immediato alla dose di 3 mg o 6 mg per 4 settimane. Il trattamento con melatonina ha anticipato i ritmi circadiani del sonno-veglia e ridotto la latenza del sonno nei bambini con ADHD e insonnia cronica da difficoltà di addormentamento. La latenza media del sonno è diminuita di 21,3 minuti nel gruppo melatonina e aumentata di 3 minuti nel gruppo placebo. Il tempo totale di sonno è aumentato di 19,8 minuti nel gruppo melatonina e diminuito di 13,6 minuti nel gruppo placebo. La melatonina a rilascio immediato non ha avuto alcun effetto sul comportamento problematico, sulle prestazioni cognitive né sulla qualità della vita.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nella popolazione pediatrica che includeva 16 bambini con DSA di età compresa tra i 7 e i 15 anni affetti da insonnia, a seguito della somministrazione di Slenyto 2 mg (2 x mini-compresse da 1 mg) dopo una colazione standardizzata, le concentrazioni di melatonina hanno raggiunto il picco entro 2 ore dalla somministrazione e sono rimaste elevate per le 6 ore successive con una C_{max} (SD) di 410 pg/ml (210) nella saliva.

Negli adulti, a seguito della somministrazione di Slenyto 5 mg (1 x mini-compressa da 5 mg) a stomaco pieno, le concentrazioni di melatonina hanno raggiunto il picco entro 3 ore dalla somministrazione; la C_{max} (SD) è stata di 3,57 ng/ml (3,64) nel plasma. In condizioni di digiuno la C_{max} è stata inferiore (1,73 ng/ml) e la t_{max} è stata anticipata (entro 2 ore) con un effetto minore sull'AUC $-\infty$ che è stata leggermente ridotta (-14%) rispetto alla condizione di stomaco pieno.

L'assorbimento della melatonina assunta per via orale è completo negli adulti ma può ridursi fino al 50% negli anziani. La cinetica della melatonina è lineare nell'intervallo tra 2 e 8 mg.

I dati relativi alle compresse di melatonina a rilascio prolungato da 2 mg e alle mini-compresse da 1 mg e 5 mg indicano l'assenza di accumulo di melatonina a dosi ripetute. Questa constatazione è compatibile con la breve emivita della melatonina nell'uomo.

La biodisponibilità è nell'ordine del 15%. È presente un significativo effetto di primo passaggio, con un metabolismo di primo passaggio stimato dell'85%.

Distribuzione

Il legame *in vitro* della melatonina con le proteine plasmatiche è circa del 60%. La melatonina si lega principalmente all'albumina, all'alfa 1-glicoproteina acida e alle lipoproteine ad alta densità.

Biotrasformazione

La melatonina subisce un rapido metabolismo epatico di primo passaggio e viene metabolizzata prevalentemente dagli enzimi CYP1A, e forse anche dal CYP2C19 del sistema del citocromo P450, con un'emivita di eliminazione di circa 40 minuti. I bambini in età prepuberale e i giovani adulti metabolizzano la melatonina più rapidamente rispetto agli adulti. Complessivamente, il metabolismo della melatonina diminuisce con l'età: è più rapido nell'età prepuberale e puberale rispetto all'età più avanzata. Il metabolita principale è la 6-solfatossi-melatonina (6-S-MT), che è inattiva. Il sito di biotrasformazione è il fegato. L'escrezione del metabolita si completa entro 12 ore dall'ingestione.

La melatonina non induce gli enzimi CYP1A2 o CYP3A in vitro se somministrata in concentrazioni sovraterapeutiche.

Eliminazione

L'emivita terminale ($t_{1/2}$) è di 3,5-4 ore. Circa il 90% del metabolismo della melatonina avviene mediante vie metaboliche mediate dal fegato. Il flusso metabolico predominante avviene attraverso l'idrossilazione in C6 attraverso il sistema P-450 del microsoma epatico, che produce la 6-idrossimelatonina. La seconda via, meno significativa, è quella della 5-demetilazione che produce un precursore fisiologico della melatonina, la N-acetilserotoninina. Sia la 6-idrossimelatonina sia la N-acetilserotoninina vengono infine coniugate con il solfato e l'acido glucuronico ed escrete nelle urine sotto forma dei corrispondenti derivati 6-solfatossi e 6-glucuronide.

L'eliminazione avviene mediante escrezione renale dei metaboliti, l'89% come coniugati solfato e glucuronide della 6-idrossimelatonina (oltre l'80% come 6-solfatossi melatonina e il 2% viene escreto come melatonina (principio attivo invariato).

Sesso

È evidente un aumento di 3-4 volte della C_{max} nelle donne rispetto agli uomini. È stata altresì osservata una variabilità fino a 5 volte della C_{max} tra soggetti diversi dello stesso sesso. Tuttavia, non sono state riscontrate differenze farmacodinamiche tra soggetti di sesso maschile e femminile nonostante le differenze nei livelli ematici.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non vi è alcuna esperienza di uso della melatonina nei pazienti pediatrici con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2). Tuttavia, poiché la melatonina viene principalmente eliminata attraverso il metabolismo epatico, e il metabolita 6-SMT è inattivo, non si ritiene che la compromissione renale possa influenzare la clearance della melatonina.

Compromissione epatica

Il fegato rappresenta la sede primaria del metabolismo della melatonina e pertanto, la compromissione epatica si traduce in livelli più elevati di melatonina endogena.

I livelli plasmatici di melatonina nei pazienti con cirrosi sono notevolmente aumentati durante le ore diurne. Tali pazienti presentano una significativa riduzione dell'escrezione totale della 6-solfatossi melatonina rispetto ai soggetti di controllo.

Non vi è alcuna esperienza di uso della melatonina nei pazienti pediatrici con compromissione epatica. I dati pubblicati dimostrano livelli di melatonina endogena marcatamente elevati durante le ore diurne a causa della diminuzione della clearance in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità per la riproduzione e per lo sviluppo.

È stato osservato un lieve effetto sulla crescita e sulla vitalità post-natale nei ratti solo a dosi molto elevate, pari a circa 2000 mg/die nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Slenyto 1 mg compresse a rilascio prolungato

Nucleo della compressa

Ammonio metacrilato copolimero di tipo B
Idrogenofosfato di calcio diidrato
Lattosio monoidrato
Silice colloidale anidra
Talco
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Carbossimetilcellulosa sodica (E466)
Maltodestrina
Glucosio monoidrato
Lecitina (E322)
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)

Slenyto 5 mg compresse a rilascio prolungato

Nucleo della compressa

Ammonio metacrilato copolimero di tipo A
Idrogenofosfato di calcio diidrato
Lattosio monoidrato
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Carbossimetilcellulosa sodica (E466)
Maltodestrina
Glucosio monoidrato
Lecitina (E322)
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Slenyto 1 mg compresse a rilascio prolungato

Blister opaco in PVC/PVDC con retro in foglio di alluminio. Numero di unità posologiche: 30 compresse o 60 compresse.

Slenyto 5 mg compresse a rilascio prolungato

Blister opaco in PVC/PVDC con retro in foglio di alluminio. Numero di unità posologiche: 30 compresse o 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 settembre 2018
Data del rinnovo più recente: 5 giugno 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{GG mese AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE (BLISTER) – 1 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Slenyto 1 mg compresse a rilascio prolungato
melatonina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 1 mg di melatonina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse a rilascio prolungato
60 compresse a rilascio prolungato

5. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale
Deglutire intera. Non frazionare, frantumare o masticare la compressa.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1318/005: 30 compresse a rilascio prolungato
EU/1/18/1318/001: 60 compresse a rilascio prolungato

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Slenyto 1 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER DA 30 COMPRESSE – 1 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Slenyto 1 mg compresse a rilascio prolungato
melatonina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE (BLISTER) – 5 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Slenyto 5 mg compresse a rilascio prolungato
melatonina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 5 mg di melatonina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse a rilascio prolungato
100 compresse a rilascio prolungato

5. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale
Deglutire intera. Non frazionare, frantumare o masticare la compressa.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1318/003: 30 compresse a rilascio prolungato
EU/1/18/1318/006: 100 compresse a rilascio prolungato

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Slenyto 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

STRIP DI BLISTER DA 25 O 30 COMPRESSE – 5 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Slenyto 5 mg compresse a rilascio prolungato
melatonina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Slenyto 1 mg compresse a rilascio prolungato Slenyto 5 mg compresse a rilascio prolungato melatonina

Legga attentamente questo foglio prima che Lei o il Suo bambino prenda questo medicinale, perché contiene informazioni importanti.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per Lei o il Suo bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai Suoi o a quelli del Suo bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se Lei o il Suo bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Slenyto e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che Lei o il Suo bambino prenda Slenyto
3. Come prendere Slenyto
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Slenyto
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Slenyto e a cosa serve

Cos'è Slenyto

Slenyto è un medicinale che contiene il principio attivo melatonina. La melatonina è un ormone prodotto naturalmente dal corpo.

A cosa serve

Slenyto è usato per il trattamento dell'**insonnia** (incapacità di dormire) in:

- **Bambini e adolescenti** (di età compresa tra i 2 e i 18 anni) con **disturbi dello spettro autistico (DSA)** e/o **malattie neurogenetiche** (patologie ereditarie che colpiscono nervi e cervello) associate a livelli anormali di melatonina e/o risvegli notturni, nei casi in cui una sana routine del sonno (come il coricarsi a un orario regolare e un ambiente rilassante per dormire) non sia stata sufficiente.
- **Bambini e adolescenti** (di età compresa tra i 6 e i 17 anni) con **disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD)**, nei casi in cui una sana routine del sonno (come il coricarsi a un orario regolare e un ambiente rilassante per dormire) non sia stata sufficiente.

Slenyto abbrevia il tempo necessario per l'addormentamento e prolunga la durata del sonno. Il medicinale può aiutare Lei o il Suo bambino ad addormentarsi e a dormire più a lungo durante la notte.

2. Cosa deve sapere prima che Lei o il Suo bambino prenda Slenyto

NON prenda Slenyto

- se Lei o il Suo bambino è allergico alla melatonina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Slenyto se Lei o il Suo bambino:

- soffre di problemi epatici o renali. Si rivolga al medico prima di prendere/dare Slenyto poiché il suo utilizzo non è raccomandato in tali casi.
- soffre di una malattia autoimmune (per cui l'organismo viene attaccato dal proprio sistema immunitario). Si rivolga al medico prima di prendere/dare Slenyto poiché il suo utilizzo non è raccomandato in tali casi.

Slenyto può causare sonnolenza e affaticamento diurno. I caregiver devono monitorare il bambino per rilevare eventuali segni di affaticamento diurno e, se si manifestano questi sintomi, contattare il medico per ricevere indicazioni.

In particolare, i bambini e gli adolescenti con ADHD potrebbero presentare un aumento dei sintomi diurni, come disattenzione, iperattività o disturbi del comportamento.

Bambini

La sicurezza e l'efficacia di Slenyto nei bambini di età inferiore ai 6 anni con ADHD non sono state stabilite.

Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore ai 2 anni poiché non è stato ancora testato su tale fascia d'età e i suoi effetti non sono noti.

Altri medicinali e Slenyto

Informi il medico o il farmacista se Lei o il Suo bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o può assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, l'assunzione di Slenyto con i seguenti medicinali può aumentare il rischio di effetti indesiderati, oppure può influenzare il funzionamento di Slenyto o degli altri medicinali:

- **fluvoxamina** (utilizzata per il trattamento della depressione e del disturbo ossessivo compulsivo)
- **metossipsoraleni** (utilizzati nel trattamento dei disturbi cutanei, ad esempio la psoriasi)
- **cimetidina** (utilizzata per il trattamento dei problemi di stomaco quali le ulcere)
- **chinoloni** (per esempio ciprofloxacina e norfloxacina) e **rifampicina** (utilizzata nel trattamento delle infezioni batteriche)
- **estrogeni** (utilizzati nei contraccettivi o nella terapia ormonale sostitutiva)
- **carbamazepina** (utilizzata nel trattamento dell'epilessia)
- **medicinali antinfiammatori non steroidei** quali aspirina e ibuprofene (utilizzati per il trattamento di dolore e infiammazione). Questi medicinali devono essere evitati, specialmente la sera.
- **beta-bloccanti** (utilizzati per il controllo della pressione sanguigna). Questi medicinali devono essere assunti al mattino.
- **ipnotici benzodiazepinici e non benzodiazepinici** quali zaleplon, zolpidem e zopiclone (utilizzati per indurre il sonno)
- **tioridazina** (utilizzata nel trattamento della schizofrenia)
- **imipramina** (utilizzata nel trattamento della depressione)

Fumo

Il fumo può aumentare la degradazione della melatonina da parte del fegato, il che può diminuire l'efficacia del medicinale. Si rivolga al medico se Lei o il Suo bambino inizia o smette di fumare durante il trattamento.

Slenyto con alcol

Non beva alcol prima, durante o dopo l'assunzione di Slenyto, poiché l'alcol indebolisce l'effetto del medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Slenyto se Lei o Sua figlia:

- è o potrebbe essere in stato di gravidanza. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di melatonina durante la gravidanza;
- sta allattando al seno o sta pianificando di allattare al seno. È possibile che la melatonina venga trasferita nel latte materno, pertanto il medico deciderà se Lei o Sua figlia possa allattare al seno durante l'assunzione di melatonina.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Slenyto può indurre sonnolenza. Dopo l'assunzione di questo medicinale, Lei o il Suo bambino non deve guidare un veicolo, una bicicletta o utilizzare macchinari fino al completo recupero.

Se Lei o il Suo bambino soffre di continua sonnolenza, deve rivolgersi al medico.

Slenyto contiene lattosio

Slenyto contiene lattosio monoidrato. Se il medico ha diagnosticato a Lei o al Suo bambino una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Slenyto

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Slenyto è disponibile in due dosaggi: 1 mg e 5 mg.

Insonnia nei bambini e negli adolescenti (di età compresa tra i 2 e i 18 anni) con DSA e/o malattie neurogenetiche (patologie ereditarie che colpiscono i nervi e il cervello) associate a livelli anormali di melatonina e/o risvegli notturni.

La dose iniziale raccomandata è di 2 mg (due compresse da 1 mg) una volta al giorno. In caso non si osservino miglioramenti nei sintomi Suoi/del Suo bambino, il medico può aumentare la dose di Slenyto per identificare quella più adatta a Lei/al Suo bambino. La dose massima giornaliera che Lei/il Suo bambino riceverà è di 10 mg (due compresse da 5 mg).

Lei/il Suo bambino verrà monitorato dal medico a intervalli regolari (si consiglia ogni 6 mesi) per verificare che Slenyto sia ancora il trattamento corretto per Lei/il bambino.

Insonnia nei bambini e negli adolescenti (di età compresa tra i 6 e i 17 anni) con ADHD

La dose iniziale raccomandata è di 1-2 mg (da una a due compresse da 1 mg) una volta al giorno. Se non vi è alcun miglioramento dei sintomi Suoi/del Suo bambino, la dose può essere aggiustata individualmente a 5 mg al giorno, indipendentemente dall'età. Se il medico lo riterrà necessario, la dose massima giornaliera può essere aumentata a 10 mg (due compresse da 5 mg) al giorno.

Verrà somministrata la dose più bassa possibile, per il minor tempo possibile.
Lei/ il Suo bambino deve essere controllato dal medico a intervalli regolari (si raccomanda ogni 6 mesi) per verificare che Slenyto sia ancora il trattamento adatto per Lei/il Suo bambino.
Il trattamento deve essere interrotto una volta all'anno per stabilire se è ancora necessario.

Quando prendere Slenyto

Slenyto deve essere assunto la sera, da 30 a 60 minuti prima di coricarsi. Le compresse devono essere assunte dopo cena, vale a dire a stomaco pieno.

Come prendere Slenyto

Slenyto è destinato all'uso orale. **Le compresse NON devono essere frazionate, frantumate o masticate, bensì devono essere deglutite intere.** La masticazione e la frantumazione danneggiano le particolari proprietà della compressa, diminuendone l'efficacia.

Le compresse intere possono essere introdotte in alimenti quali yogurt, succo d'arancia o gelato per facilitarne la deglutizione. Se le compresse vengono mescolate con questi alimenti, devono essere somministrate immediatamente e non messe da parte o conservate, in quanto ciò può comprometterne l'efficacia. L'introduzione delle compresse in altri tipi di alimenti può comprometterne l'efficacia.

Se Lei o il Suo bambino prende più Slenyto di quanto deve

Se Lei/il Suo bambino ha preso una dose eccessiva di medicinale, si rivolga al medico o al farmacista il prima possibile.

Assumere più della dose giornaliera raccomandata può indurre sonnolenza.

Se Lei o il Suo bambino dimentica di prendere Slenyto

Se Lei o il Suo bambino dimentica di prendere una compressa, può essere assunta prima di coricarsi la notte stessa; dopo tale momento, non deve essere assunta nessuna compressa prima della sera successiva.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se Lei o il Suo bambino interrompe il trattamento con Slenyto

Si rivolga al medico prima di interrompere il trattamento Suo o del Suo bambino con Slenyto. È importante continuare ad assumere questo medicinale per il trattamento del disturbo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Cambiamenti imprevisti nel comportamento, quali aggressività, possono verificarsi comunemente (interessando da 1 persona su 100 a 1 persona su 10). **Se si verifica questo cambiamento di comportamento, si rivolga al medico. Il medico può richiedere a Lei/al Suo bambino di interrompere l'assunzione del medicinale.**

Se uno dei seguenti effetti indesiderati dovesse aggravarsi o diventare fastidioso, si rivolga al medico.

Comuni: possono interessare da 1 persona su 100 a 1 persona su 10

- Sbalzi d'umore
- Aggressività
- Irritabilità
- Sonnolenza
- Cefalea
- Sonno improvviso
- Gonfiore e infiammazione dei seni paranasali associata a dolore e naso chiuso (sinusite)
- Stanchezza
- Sensazione di postumi da sbronza

Non comuni: possono interessare da 1 persona su 1.000 a 1 persona su 100

- Depressione
- Incubi
- Agitazione
- Mal di stomaco

Frequenza non nota (segnalata con un'altra forma farmaceutica e dosaggio)

- Convulsioni (epilessia)
- Disturbi della vista
- Affanno/mancanza di respiro (dispnea)
- Sanguinamento dal naso (epistassi)
- Stipsi
- Appetito ridotto
- Edema del volto
- Lesioni cutanee
- Sensazione di anormalità
- Comportamento anomalo
- Bassi livelli di leucociti (leucopenia)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se Lei o il Suo bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Slenyto

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Slenyto

Dosaggio da 1 mg

- Il principio attivo è la melatonina. Ogni compressa contiene 1 mg di melatonina.
- Gli altri componenti sono ammonio metacrilato copolimero di tipo B, idrogenofosfato di calcio diidrato, lattosio monoidrato, silice (colloidale anidra), talco, magnesio stearato, carbossimetilcellulosa sodica (E466), maltodestrina, glucosio monoidrato, lecitina (E322), titanio diossido (E171), ferro ossidorosso (E172) e ferro ossido giallo (E172).

Dosaggio da 5 mg

- Il principio attivo è la melatonina. Ogni compressa contiene 5 mg di melatonina.
- Gli altri componenti sono ammonio metacrilato copolimero di tipo B, idrogenofosfato di calcio diidrato, lattosio monoidrato, silice (colloidale anidra), magnesio stearato, carbossimetilcellulosa sodica (E466), maltodestrina, glucosio monoidrato, lecitina (E322), titanio diossido (E171) e ferro ossido giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Slenyto e contenuto della confezione

Dosaggio da 1 mg

Slenyto 1 mg compresse a rilascio prolungato è costituito da compresse di colore rosa, rivestite con film, rotonde, biconvesse, dal diametro di 3 mm.

Disponibile in blister da 30/60 compresse.

Dosaggio da 5 mg

Slenyto 5 mg compresse a rilascio prolungato è costituito da compresse di colore giallo, rivestite con film, rotonde, biconvesse, dal diametro di 3 mm.

Disponibile in blister da 30/100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Takeda AS
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

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

Polska

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Kύπρος
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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il { mese/AAAA}.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>