

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Slenyto 1 mg comprimidos de libertação prolongada
Slenyto 5 mg comprimidos de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Slenyto 1 mg comprimidos de libertação prolongada

Cada comprimido de libertação prolongada contém 1 mg de melatonina.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido de libertação prolongada contém lactose mono-hidratada equivalente a 8,32 mg de lactose.

Slenyto 5 mg comprimidos de libertação prolongada

Cada comprimido de libertação prolongada contém 5 mg de melatonina.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido de libertação prolongada contém lactose mono-hidratada equivalente a 8,86 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação prolongada.

Slenyto 1 mg comprimidos de libertação prolongada

Comprimido revestido por película, redondo, biconvexo, rosa, com 3 mm de diâmetro e sem qualquer impressão nas faces.

Slenyto 5 mg comprimidos de libertação prolongada

Comprimido revestido por película redondo, biconvexo, amarelo, com 3 mm de diâmetro e sem qualquer impressão nas faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Slenyto é indicado para:

- tratamento da insónia em crianças e adolescentes com idades entre os 2 e 18 anos com Perturbação do Espetro do Autismo (PEA) e/ou doenças neurogenéticas com secreção diurna aberrante de melatonina e/ou despertares noturnos, nos quais as medidas de higiene do sono não foram suficientes.
- tratamento da insónia em crianças e adolescentes com idades entre os 6 e 17 anos com perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA), na qual as medidas de higiene do sono não foram suficientes.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Insónia em crianças e adolescentes com idades entre os 2 e 18 anos com Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) e/ou doenças neurogenéticas com secreção diurna aberrante de melatonina e/ou despertares noturnos

A dose inicial recomendada é de 2 mg de Slenyto. Caso se verifique uma resposta inadequada, a dose deve ser aumentada para 5 mg, com uma dose máxima de 10 mg.

Slenyto deve ser tomado uma vez por dia, 30 minutos a 1 hora antes da hora de deitar e com ou sem alimentos.

Estão disponíveis dados até 2 anos de tratamento. O doente deve ser monitorizado em intervalos regulares (pelo menos de 6 em 6 meses), para verificar se Slenyto ainda é o tratamento mais adequado. Após pelo menos três meses de tratamento, o médico deverá avaliar o efeito do tratamento e considerar a interrupção do mesmo, caso não seja observado qualquer efeito clinicamente relevante. Se for observado um menor efeito de tratamento após o aumento da posologia para uma dose superior, o prescritor deve primeiro considerar uma redução da posologia antes de decidir interromper totalmente o tratamento.

Em caso de esquecimento de tomar um comprimido, este pode ser tomado antes da hora de deitar do doente, mas após este período, não deve ser dado nenhum outro comprimido antes da próxima dose agendada.

Insónia em crianças e adolescentes com idades entre os 6 e 17 anos com PHDA

A dose inicial recomendada é de 1–2 mg. A dose poderá ser ajustada individualmente para 5 mg por dia, independentemente da idade da criança. Se tal for clinicamente necessário, a dose máxima diária poderá ser aumentada para 10 mg. A dose eficaz mais baixa deve ser tomada durante o menor período de tempo possível.

Slenyto deve ser tomado uma vez por dia, 30 minutos a 1 hora antes da hora de deitar e com ou sem alimentos.

Após aproximadamente três meses de tratamento, o médico deverá avaliar o efeito do tratamento e considerar a interrupção do mesmo, caso não seja observado qualquer efeito clinicamente relevante. O doente deve ser monitorizado regularmente (pelo menos de 6 em 6 meses), para verificar se Slenyto ainda é o tratamento mais adequado. Durante o tratamento em curso, sobretudo se o efeito do tratamento for incerto, deverão ser regularmente efetuadas tentativas de interrupção (pelo menos uma vez por ano).

Em caso de esquecimento da toma de um comprimido, este pode ser tomado antes da hora de deitar do doente, mas após este período, não deve ser dado nenhum outro comprimido antes da próxima dose agendada.

Populações especiais

Compromisso renal

O efeito de qualquer estágio de compromisso renal na farmacocinética da melatonina não foi estudado. Deverão ser tomadas precauções quando se administra melatonina a doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

Não há experiência de utilização de melatonina em doentes com compromisso hepático. Por este motivo, não é recomendada a utilização de melatonina em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Slenyto ainda não foram estabelecidas para crianças com idade inferior a 6 anos com PHDA.

Não existe utilização relevante de melatonina em crianças dos 0 aos 2 anos para o tratamento da insónia.

Modo de administração

Via oral. Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros. O comprimido não deve ser partido, esmagado ou mastigado, porque irá perder as propriedades de libertação prolongada.

O comprimido pode ser misturado com alimentos, como iogurte, sumo de laranja ou gelado, para facilitar a deglutição e aumentar a adesão ao tratamento. Se o comprimido for misturado com alimentos ou bebida, deve ser tomado de imediato e a mistura não pode ser guardada.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na Secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Sonolência

A melatonina pode causar sonolência e é possível que ocorram efeitos residuais como a fadiga diurna. Estes efeitos devem ser tidos em consideração, sobretudo em crianças e adolescentes com PHDA, uma vez que poderão exacerbar os sintomas diurnos como a falta de atenção, hiperatividade ou perturbações comportamentais. Os cuidadores e os profissionais de saúde devem monitorizar os doentes quanto a sinais de fadiga diurna e ajustar o plano de dosagem ou interromper o tratamento, se tais efeitos prejudicarem de alguma forma as atividades diárias. Por esse motivo, o medicamento deverá ser utilizado com precaução, caso os efeitos da sonolência possam pôr em risco a segurança (ver secção 4.7).

Doenças autoimunes

Não existem dados clínicos sobre a utilização de melatonina em indivíduos com doenças autoimunes. Por este motivo, não é recomendada a utilização de melatonina em doentes com doenças autoimunes.

Interações com outros medicamentos e com o álcool

Não é recomendado o uso concomitante com fluvoxamina, álcool, benzodiazepinas/hipnóticos não benzodiazepínicos, tioridazina e imipramina (ver secção 4.5).

Lactose

Slenyto contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase total ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos. Na ausência de estudos específicos em crianças, as interações medicamentosas com melatonina correspondem às observadas em adultos.

O metabolismo da melatonina é mediado principalmente pelas enzimas CYP1A. Por este motivo, é possível a ocorrência de interações entre a melatonina e outras substâncias ativas em consequência do seu efeito sobre as enzimas CYP1A.

Uso concomitante não recomendado

O uso concomitante dos seguintes medicamentos e de álcool é contraindicado (ver secção 4.4):

Fluvoxamina

A fluvoxamina aumenta os níveis de melatonina (AUC 17 vezes superior e C_{max} sérica 12 vezes superior) através da inibição do seu metabolismo pelas isoenzimas CYP1A2 e CYP2C19 do citocromo hepático P450 (CYP). Esta combinação deve ser evitada.

Álcool

Não deve ser ingerido álcool com melatonina, uma vez que reduz a eficácia da melatonina no sono.

Benzodiazepinas/hipnóticos não benzodiazepínicos

A melatonina pode aumentar as propriedades sedativas das benzodiazepinas e dos hipnóticos não benzodiazepínicos, tais como o zaleplon, o zolpidem e a zopiclona. Num ensaio clínico, foi clara a evidência de uma interação farmacodinâmica transitória entre a melatonina e o zolpidem uma hora após o uso concomitante. A administração concomitante resultou num aumento da falta de atenção, de memória e de coordenação quando comparado com a administração isolada de zolpidem. Deve ser evitada a combinação com benzodiazepinas e hipnóticos não benzodiazepínicos.

Tioridazina e imipramina

A melatonina foi administrada concomitantemente em estudos com tioridazina e imipramina, substâncias ativas que afetam o sistema nervoso central. Não foram detetadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas em nenhum destes casos. Contudo, a coadministração de melatonina resultou no aumento de sensações de tranquilidade e de dificuldade na realização de tarefas em comparação com administração isolada de imipramina e, no aumento de sensação de «cabeça confusa» em comparação com a tioridazina administrada isoladamente. Deve ser evitada a combinação com tioridazina e imipramina.

Uso concomitante a considerar com precaução

O uso concomitante dos seguintes medicamentos deve ser considerado com precaução:

5 ou 8-metoxipsoraleno

Deve ser tomada precaução em doentes a tomar 5 ou 8-metoxipsoraleno (5 ou 8-MOP), uma vez que aumenta os níveis de melatonina através da inibição do seu metabolismo.

Cimetidina

Deve ser tomada precaução em doentes a tomar cimetidina, uma vez que é um inibidor potente de certas enzimas do citocromo P450 (CYP450), principalmente da CYP1A2 e, por esse motivo, aumenta os níveis plasmáticos de melatonina através da inibição do seu metabolismo.

Estrogénios

Deve ser tomada precaução em doentes a tomar estrogénios (por exemplo, contraceptivos ou terapêutica hormonal de substituição), uma vez que aumenta os níveis de melatonina através da inibição do seu metabolismo pelo CYP1A1 e CYP1A2.

Inibidores do CYP1A2

Os inibidores do CYP1A2, como as quinolonas (ciprofloxacina e norfloxacina) podem dar origem a uma maior exposição à melatonina.

Indutores do CYP1A2

Os indutores do CYP1A2, tais como a carbamazepina e a rifampicina, podem diminuir as concentrações plasmáticas de melatonina. Por conseguinte, quando são administrados concomitantemente indutores do CYP1A2 e melatonina, poderá ser necessário um ajuste da dose.

Tabagismo

É conhecido que o tabagismo induz o metabolismo do CYP1A2, deste modo, se os doentes pararem ou começarem a fumar durante o tratamento com melatonina, poderá ser necessário ajustar a dose.

AINEs

Inibidores da síntese de prostaglandinas (AINEs), como o ácido acetilsalicílico e o ibuprofeno, se forem tomados à noite, podem suprimir os níveis endógenos de melatonina no início da noite até 75 %. Se possível, deve evitar-se a administração de AINEs à noite.

Bloqueadores beta

Os bloqueadores beta podem suprimir a libertação noturna de melatonina endógena e, deste modo, devem ser administrados de manhã.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de melatonina em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de melatonina durante a gravidez.

Amamentação

Foi detetada melatonina endógena no leite materno humano, pelo que a melatonina exógena será possivelmente secretada para o leite humano. Os dados em animais indicam a transferência materna de melatonina para o feto através da placenta ou no leite. É desconhecido o efeito da melatonina em recém-nascidos/lactentes.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com melatonina, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Nos estudos realizados em animais juvenis e adultos, a melatonina não teve qualquer efeito na fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da melatonina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados.

A melatonina pode causar sonolência. Por esse motivo, deverá ser utilizada com precaução, caso os efeitos da sonolência possam pôr em risco a segurança.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Nos estudos clínicos, as reações adversas mais frequentes notificadas com Slenyto foram sonolência, fadiga, alterações do humor, cefaleia, irritabilidade, agressividade e sintomas do tipo ressaca, que ocorreram em 1:100-1:10 crianças.

Tabela de reações adversas

As reações adversas são listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos da MedDRA e com a categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas através da seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); Muito raras ($< 1/10\,000$); Desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	Alterações do humor, agressividade, irritabilidade
Doenças do sistema nervoso	Sonolência, cefaleia, ataques súbitos de sono
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Sinusite
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga, sintomas do tipo ressaca

As seguintes reações adversas (frequência desconhecida) foram notificadas com a utilização *off-label* da formulação para adultos, comprimidos de 2 mg de melatonina de libertação prolongada: epilepsia, perturbações visuais, dispneia, epistaxe, obstipação, diminuição do apetite, edema da face, lesão cutânea, sensação anómala, comportamento alterado e neutropenia.

Além disso, em crianças com transtornos do espectro autista (TEA) e distúrbios neurogenéticos tratadas com 2-6 mg da formulação para adultos sob um programa de Recomendação Temporária para Utilização (RTU) em França (N=926), foram comunicadas as reações adversas (pouco frequentes) adicionais que se seguem: depressão, pesadelos, agitação e dor abdominal.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do **sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, é previsível que o doente sinta sonolência. É expectável a depuração da substância ativa até 12 horas após a ingestão. Não é necessário qualquer tratamento especial.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Psicolépticos, agonistas do recetor da melatonina, código ATC: N05CH01

Mecanismo de ação

Pensa-se que a atividade da melatonina nos recetores de melatonina (MT1, MT2 e MT3) contribui para as suas propriedades promotoras do sono, uma vez que estes recetores (principalmente o MT1 e o MT2) estão envolvidos na regulação dos ritmos circadianos e na regulação do sono.

PEA e síndrome de Smith-Magenis

A eficácia e segurança foram avaliadas num estudo aleatorizado, controlado por placebo, em crianças diagnosticadas com PEA e com deficiências a nível do desenvolvimento neurológico provocadas pela síndrome de Smith-Magenis que não demonstraram melhorias após uma intervenção comportamental no padrão do sono. O tratamento foi administrado durante um máximo de dois anos.

O estudo engloba 5 períodos: 1) período pré-estudo (4 semanas), 2) período inicial, ocultação simples com tratamento por placebo (2 semanas), 3) período de tratamento aleatorizado, controlado por placebo (13 semanas), 4) período de tratamento aberto (91 semanas) e 5) período final, ocultação simples (2 semanas de tratamento com placebo).

Um total de 125 crianças (dos 2 aos 17,0 anos de idade, em que a idade média foi de 8,7 +/- 4,15; 96,8 % com PEA e 3,2 % com síndrome de Smith-Magenis [SSM]), cujo padrão de sono não melhorou com apenas uma intervenção comportamental, foram aleatorizados no estudo. Estão disponíveis os resultados das 112 semanas. 28,8 % dos doentes foram diagnosticados com PHDA antes do início do estudo e 77 % tiveram uma pontuação anormal no SDQ de hiperatividade/falta de atenção (> 7) no período inicial.

Resultados do período de tratamento controlado por placebo e aleatorizado (13 semanas)

O estudo atingiu o objetivo principal, demonstrando efeitos estatisticamente significativos de Slenyto 2/5 mg em comparação com o placebo quanto a alterações dos níveis basais da média do tempo total de sono (TTS) avaliado no diário de sono e sesta (SND, Sleep and Nap Diary) após 13 semanas do tratamento em dupla ocultação. Na linha de base, a média do TTS foi de 457,2 minutos no grupo do Slenyto e de 459,9 minutos no grupo do placebo. Após 13 semanas do tratamento em dupla ocultação, os participantes dormiram em média mais 57,5 minutos à noite com Slenyto em comparação com os 9,1 minutos com placebo, em que a diferença média ajustada no tratamento (Slenyto-placebo) foi de 33,1 minutos em todo o grupo aleatorizado; Imputação Múltipla (IM) ($p = 0,026$).

Na linha de base, a média de latência de sono (LS) foi de 95,2 minutos no grupo com Slenyto e de 98,8 minutos no grupo com placebo. No final do período de tratamento de 13 semanas, as crianças adormeceram em média 39,6 minutos mais rapidamente com Slenyto e 12,5 minutos mais rapidamente com placebo, em que a diferença média ajustada no tratamento foi de -25,3 minutos em todo o grupo aleatorizado; IM ($p = 0,012$) sem antecipar a hora de acordar. A taxa de participantes que obtiveram uma resposta clinicamente significativa em termos de TTS (aumento de 45 minutos da linha de base) e/ou de LS (diminuição de 15 minutos da linha de base) foi significativamente superior com Slenyto do que com placebo (68,9 % versus 39,3 %, respetivamente; $p = 0,001$).

Além da diminuição da LS, também se verificou um aumento no maior episódio de sono (LSE), duração de sono ininterrupto, em comparação com o placebo. No final do período de tratamento de 13 semanas com dupla ocultação, a média de LSE aumentou cerca de 77,9 minutos no grupo tratado com Slenyto em comparação com os 25,5 minutos no grupo tratado com placebo. As diferenças no tratamento, estimadas e ajustadas, foram de 43,2 minutos em todo o grupo aleatorizado (IM, $p = 0,039$). A hora de acordar não foi afetada. Após 13 semanas, a hora de acordar dos doentes atrasou-se insignificativamente em 0,09 horas (0,215) (5,4 minutos) com Slenyto em comparação com o tratamento com placebo.

O tratamento de 2 mg/5 mg de Slenyto resultou numa melhoria significativa face ao tratamento com placebo nos comportamentos exteriorizados pela criança (pontuação em termos de hiperatividade/falta de atenção + comportamento), conforme avaliado no Questionário de Avaliação de Capacidades e Dificuldades (SDQ) após 13 semanas de tratamento em dupla ocultação ($p = 0,021$). Para a pontuação total do SDQ após as 13 semanas do tratamento em dupla ocultação, verificou-se uma tendência favorável do Slenyto ($p = 0,077$). Quanto ao funcionamento a nível social (CGAS), as diferenças entre Slenyto e o placebo foram pequenas e não estatisticamente significativas (Tabela 1).

Tabela 1: COMPORTAMENTO DA CRIANÇA (tratamento de 13 semanas, dupla ocultação)					
Variável	Grupo	Média ajustada do tratamento (EP) [IC a 95 %]	Diferença no tratamento (EP)	IC a 95 %	Valor de p*
SDQ					
Comportamentos exteriorizados	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]			
Pontuação total	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)			

*análise MMRM IC = intervalo de confiança; SDQ = Questionário de Avaliação de Capacidades e Dificuldades; CGAS = Escala do Funcionamento Global da Criança; EP = erro padrão

Os efeitos do tratamento nas variáveis do sono estão associados a um aumento do bem-estar dos pais. Verificou-se uma melhoria significativa com Slenyto em comparação com o placebo no índice de perturbações complexas do sono (CSDI, Composite Sleep Disturbance Index), o qual avalia a satisfação dos pais quanto ao padrão de sono da criança ($p = 0,005$), e no WHO-5, que avalia o bem-estar dos cuidadores, após 13 semanas de tratamento com dupla ocultação ($p = 0,01$) (Tabela 2).

Tabela 2: BEM-ESTAR DOS PAIS (tratamento de 13 semanas, dupla ocultação)					
Variável	Grupo	Média ajustada do tratamento (EP) [IC a 95 %]	Diferença no tratamento (EP)	IC a 95 %	Valor de p*
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)			
Satisfação quanto ao CSDI	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)			

*análise MMRM IC = intervalo de confiança; WHO-5= índice de bem-estar da Organização Mundial de Saúde; CSDI = índice de perturbações complexas do sono; EP = erro padrão

Resultados do período de tratamento aberto (91 semanas)

Os doentes (51 do grupo do Slenyto e 44 do grupo do placebo, idade média de $9 \pm 4,24$ anos, intervalo entre os 2-17,0 anos) receberam 2/5 mg de Slenyto, em ensaio aberto, de acordo com a dose administrada na fase de dupla ocultação durante 91 semanas, com ajuste opcional da dose para 2, 5 ou 10 mg/dia após as primeiras 13 semanas do período de seguimento. 74 doentes concluíram 104 semanas de tratamento, 39 concluíram 2 anos e 35 concluíram 21 meses de tratamento com Slenyto. As melhorias no tempo total de sono (TTS), na latência do sono (LS) e na duração de sono ininterrupto (LSE, maior episódio de sono) observadas na fase de dupla ocultação mantiveram-se durante as 39 semanas do período de seguimento.

Duas semanas após a retirada do placebo, observou-se uma redução descritiva na maioria das pontuações, contudo, os níveis foram significativamente melhores do que os níveis basais, sem quaisquer sinais de efeito *rebound*.

PHDA

No estudo com Slenyto descrito acima, para além de sofrerem de PEA, 36 participantes apresentavam também um diagnóstico de PHDA no respetivo historial médico. A análise dos efeitos de Slenyto no objetivo principal, TTS, demonstrou o mesmo nível de melhoria nos participantes com e sem comorbilidade de PHDA.

O tratamento com melatonina foi analisado num estudo de 4 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo, realizado em 105 crianças com idades entre os 6 e 12 anos, com

PHDA e insónia de início de sono crónica, que não receberam medicamentos para a PHDA nem intervenção comportamental (van der Heijden KB et al. 2007). Neste estudo, foi utilizado um suplemento de melatonina de libertação imediata, numa dose de 3 mg ou 6 mg, durante um período de 4 semanas. O tratamento com melatonina contribuiu para a melhoria dos ritmos circadianos sono-vigília e para a redução da latência do sono em crianças com PHDA e insónia de início de sono crónica. A latência do sono média diminuiu em 21,3 minutos no grupo da melatonina e aumentou em 3 minutos no grupo do placebo. O tempo total de sono aumentou em 19,8 minutos no grupo da melatonina e diminuiu em 13,6 minutos no grupo do placebo. A melatonina de libertação imediata não afetou o comportamento problemático, o desempenho cognitivo nem a qualidade de vida.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Na população pediátrica constituída por 16 crianças com PEA, com idades entre os 7 e 15 anos, a sofrer de insónias, após a administração de 2 mg de Slenyto (2 x comprimidos pequenos de 1 mg) depois de um pequeno-almoço padrão, as concentrações de melatonina atingiram o pico 2 horas após a administração e permaneceram elevadas durante as 6 horas seguintes com uma C_{max} (DP) de 410 pg/ml (210) na saliva.

Em adultos, após a administração de 5 mg de Slenyto (1 x comprimido pequeno de 5 mg) depois da refeição, as concentrações de melatonina atingiram o pico 3 horas após a administração, em que a C_{max} (DP) foi de 3,57 ng/ml (3,64) no plasma. Sob condições de jejum a C_{max} foi inferior (1,73 ng/ml) e o T_{max} foi atingindo em menos tempo (em 2 horas) com um menor efeito na $AUC_{-\infty}$ que foi ligeiramente reduzida (-14 %) face ao estado alimentado.

A absorção da melatonina ingerida oralmente é total nos adultos e poderá diminuir até 50 % nos idosos. A cinética da melatonina é linear no intervalo de 2 a 8 mg.

Os dados dos comprimidos de melatonina de libertação prolongada de 2 mg e os dados dos comprimidos pequenos de 1 mg e 5 mg indicam que não há acumulação de melatonina após dosagem repetida. Este resultado é compatível com a curta semivida da melatonina nos seres humanos.

A biodisponibilidade é da ordem dos 15 %. Existe um efeito de primeira passagem significativo com um metabolismo de primeira passagem de 85 %.

Distribuição

A ligação da melatonina às proteínas plasmáticas *in vitro* é de aproximadamente 60 %. A melatonina liga-se principalmente à albumina, à alfa1-glicoproteína ácida e lipoproteínas de alta densidade.

Biotransformação

A melatonina tem um metabolismo hepático de primeira passagem rápido e é metabolizado predominantemente pelas enzimas CYP1A e, possivelmente, pela CYP2C19 do sistema do citocromo P450 com uma semivida de eliminação de cerca de 40 minutos. As crianças pré-púberes e os jovens metabolizam a melatonina mais rapidamente do que os adultos. No geral, o metabolismo da melatonina diminui com a idade, sendo o metabolismo pré-púbere e púbere mais rápido do que em doentes mais velhos. O metabolito principal é o 6-sulfatoximelatonina (6-S-MT), que é inativo. O local de biotransformação é o fígado. A excreção do metabolito é concluída num prazo de 12 horas após a ingestão.

A melatonina não induz as enzimas CYP1A2 ou CYP3A *in vitro* em concentrações supratrapêuticas.

Eliminação

A semivida terminal ($t_{1/2}$) é de 3,5-4 horas. As duas vias metabólicas mediadas pelo fígado representam cerca de 90 % do metabolismo da melatonina. O fluxo metabólico predominante é a hidroxilação de C6 através do sistema microsomal hepático do citocromo P-450 para produzir 6-hidroxi melatonina. A segunda via, menos significativa, é a desmetilação do C5 para originar um precursor fisiológico da melatonina, a N-acetilserotonina. A 6-hidroxi melatonina e a N-acetilserotonina são conjugadas com o sulfato e com o ácido glucorónico e excretados na urina sob a forma de derivados de 6-sulfatoxi melatonina e 6-glucuronil melatonina.

A eliminação faz-se por excreção renal dos metabolitos, 89 % sob a forma de conjugados sulfatados e glucoronídeos de 6-hidroxi melatonina (mais de 80 % como 6-sulfatoxi melatonina) e 2 % são excretados sob a forma de melatonina (substância ativa inalterada).

Sexo

Verifica-se um aumento de 3-4 vezes da C_{max} nas mulheres em comparação com os homens. Foi também observada uma variabilidade de cinco vezes a C_{max} entre diferentes membros do mesmo sexo. Contudo, não foram detetadas diferenças farmacodinâmicas entre homens e mulheres apesar dessas diferenças nas concentrações sanguíneas.

Populações especiais

Compromisso renal

Não há experiência de utilização de melatonina em doentes pediátricos com compromisso renal (ver secção 4.2). Contudo, uma vez que a melatonina é maioritariamente eliminada através do metabolismo hepático e o metabolito 6-STM está inativo, não é exetável que o compromisso renal influencie a depuração da melatonina.

Compromisso hepático

O fígado é o principal local do metabolismo da melatonina, pelo que o compromisso hepático resulta em níveis endógenos de melatonina mais elevados.

Os níveis plasmáticos de melatonina em doentes com cirrose aumentaram significativamente durante os horários diurnos. Os doentes apresentavam uma excreção total de 6-sulfatoxi melatonina significativamente reduzida em comparação com os controlos.

Não há experiência de utilização de melatonina em doentes pediátricos com compromisso hepático. Os dados publicados demonstram níveis endógenos de melatonina acentuadamente elevados durante os horários diurnos devido à depuração reduzida em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Foi detetado um ligeiro efeito no crescimento pós-natal e na viabilidade em ratos, apenas com doses muito elevadas, equivalentes a aproximadamente 2000 mg/dia nos seres humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Slenyto 1 mg comprimido de liberação prolongada

Núcleo do comprimido

Copolímero tipo B do metacrilato de amônio

Hidrogenofosfato de cálcio di-hidratado

Lactose mono-hidratada

Sílica coloidal anidra

Talco

Estearato de magnésio

Revestimento da película

Carmelose sódica (E466)

Maltodextrina

Glucose mono-hidratada

Lecitina (E322)

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Slenyto 5 mg comprimido de liberação prolongada

Núcleo do comprimido

Copolímero tipo A do metacrilato de amônio

Hidrogenofosfato de cálcio di-hidratado

Lactose mono-hidratada

Sílica coloidal anidra

Estearato de magnésio

Revestimento da película

Carmelose sódica (E466)

Maltodextrina

Glucose mono-hidratada

Lecitina (E322)

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Slentyto 1 mg comprimidos de libertação prolongada

Blisters opacos de PVC/PVDC com forro de folha de alumínio. Embalagem: 30 comprimidos ou 60 comprimidos.

Slentyto 5 mg comprimidos de libertação prolongada

Blisters opacos de PVC/PVDC com forro de folha de alumínio. Embalagem: 30 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de setembro de 2018
Data da última renovação: 5 de junho de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{DD de mês de AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM (EMBALAGENS BLISTER) – 1 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Slenyto 1 mg comprimidos de liberação prolongada
melatonina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de liberação prolongada contém 1 mg de melatonina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.
Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos de liberação prolongada
60 comprimidos de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
Engolir inteiro. Não partir, esmagar ou mastigar os comprimidos.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1318/005: 30 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/18/1318/001: 60 comprimidos de libertação prolongada

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Slentyto 1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER DE 30 COMPRIMIDOS – 1 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Slenyto 1 mg comprimidos de libertação prolongada
melatonina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM (EMBALAGENS BLISTER) – 5 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Slenyto 5 mg comprimidos de liberação prolongada
melatonina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de liberação prolongada contém 5 mg de melatonina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.
Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
Engolir inteiro. Não partir, esmagar ou mastigar os comprimidos.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1318/003: 30 comprimidos de libertação prolongada (embalagem blister)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Slenyto 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

FITA BLISTER DE 30 COMPRIMIDOS – 5 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Slenyto 5 mg comprimidos de libertação prolongada
melatonina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Slenyto 1 mg comprimidos de libertação prolongada Slenyto 5 mg comprimidos de libertação prolongada melatonina

Leia com atenção todo este folheto antes você ou o seu filho começarem a tomar este medicamento, pois contém informação importante.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si ou para o seu filho. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se você ou o seu filho tiverem quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Slenyto e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de você ou o seu filho tomarem Slenyto
3. Como tomar Slenyto
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Slenyto
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Slenyto e para que é utilizado

O que é Slenyto

O Slenyto é um medicamento que contém a substância ativa melatonina. A melatonina é uma hormona produzida naturalmente pelo organismo.

Para que é utilizado

O Slenyto é utilizado para o tratamento da **insónia** (dificuldade em dormir) em:

- **crianças e adolescentes** (com idades entre os 2 e 18 anos) com **Perturbação do Espectro do Autismo (PEA)** e/ou **doenças neurogenéticas** (doenças hereditárias que afetam o sistema nervoso e o cérebro) associadas a níveis anormais de melatonina e/ou despertares noturnos, nos quais outras rotinas saudáveis de sono (por exemplo, uma hora de deitar regular e um ambiente calmo para adormecer) não produziram resultados satisfatórios.
- **crianças e adolescentes** (com idades entre os 6 e 17 anos) com **perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA)**, na qual outras rotinas saudáveis de sono (por exemplo, uma hora de deitar regular e um ambiente calmo para adormecer) não produziram resultados satisfatórios.

Slenyto reduz o tempo que se demora a adormecer e prolonga a duração do sono. O medicamento pode ajudá-lo a si ou ao seu filho a adormecer, bem como a ter um maior período de sono durante a noite.

2. O que precisa de saber antes de você ou o seu filho tomarem Slenyto

NÃO tome Slenyto se você ou o seu filho

- tem alergia à melatonina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Slenyto se você ou o seu filho tiverem:

- problemas do fígado ou dos rins. Deve falar com o seu médico antes de tomar/administrar Slenyto, uma vez que a sua utilização não é recomendada nesses casos.
- uma doença autoimune (em que o organismo é «atacado» pelo próprio sistema imunitário). Deve falar com o seu médico antes de tomar/administrar Slenyto, uma vez que a sua utilização não é recomendada nesses casos.

Slenyto pode causar sonolência e fadiga diurna. Os cuidadores devem monitorizar a criança quanto a sinais de fadiga diurna e contactar o respetivo médico para obter aconselhamento em caso de ocorrência de sintomas.

No caso particular das crianças e adolescentes com PHDA, estes podem manifestar um aumento dos sintomas diurnos como a falta de atenção, hiperatividade ou perturbações comportamentais.

Crianças

A segurança e a eficácia de Slenyto ainda não foram estabelecidas para crianças com idade inferior a 6 anos com PHDA.

Não dê este medicamento a crianças com menos de 2 anos de idade uma vez que ainda não foi testado e os seus efeitos são desconhecidos.

Outros medicamentos e Slenyto

Informe o seu médico ou farmacêutico se você ou o seu filho estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou possa vir a tomar outros medicamentos.

Em particular, a administração de Slenyto com os medicamentos seguintes pode aumentar o risco de efeitos indesejáveis ou afetar a atuação do Slenyto ou do outro medicamento:

- **fluvoxamina** (utilizada no tratamento da depressão e da perturbação obsessivo compulsiva)
- **metoxipsoralenos** (utilizados no tratamento de afeções da pele, por exemplo, psoríase)
- **cimetidina** (utilizada no tratamento de problemas de estômago, como úlceras)
- **quinolonas** (por exemplo, ciprofloxacina e norfloxacina) e **rifampicina** (utilizada no tratamento de infeções bacterianas)
- **estrogénios** (utilizados em contraceptivos ou na terapêutica hormonal de substituição)
- **carbamazepina** (utilizada no tratamento da epilepsia)
- **medicamentos anti-inflamatórios não esteróides** como a aspirina e o ibuprofeno (utilizados no tratamento da dor e inflamação). Estes medicamentos devem ser evitados, especialmente à noite.
- **bloqueadores beta** (utilizados para controlar a tensão arterial). Estes medicamentos devem ser tomados de manhã.
- **benzodiazepinas e hipnóticos não benzodiazepínicos**, tais como o zaleplon, o zolpidem e a zopiclona (utilizados para induzir o sono)
- **tioridazina** (utilizada no tratamento da esquizofrenia)
- **imipramina** (utilizada no tratamento da depressão)

Tabagismo

O tabaco pode aumentar a decomposição da melatonina pelo fígado, o que pode tornar este medicamento menos eficaz. Fale com o seu médico se você ou o seu filho começar a ou parar de fumar durante o tratamento.

Slenyto e álcool

Não beba álcool antes, durante ou após tomar Slenyto, uma vez que reduz a eficácia do medicamento.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Slenyto se você ou a sua filha:

- estiver grávida ou a pensar estar grávida. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de melatonina durante a gravidez.
- estiver a amamentar ou a planejar amamentar. É possível que a melatonina seja excretada para o leite materno humano e, por isso, o seu médico decidirá se você ou a sua filha deve amamentar enquanto toma melatonina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O Slenyto pode causar sonolência. Após tomar este medicamento, não deve conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas até estar totalmente recuperado.

Se você ou o seu filho sofrem de sonolência contínua, consulte o seu médico.

Slenyto contém lactose

Slenyto contém lactose mono-hidratada. Se o seu médico lhe tiver dito que você ou o seu filho é intolerante a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Slenyto

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Slenyto está disponível em duas dosagens: 1 mg e 5 mg.

Insónia em crianças e adolescentes (com idades entre os 2 e 18 anos) com PEA e/ou doenças neurogenéticas (doenças hereditárias que afetam o sistema nervoso e o cérebro) associadas a níveis anormais de melatonina e/ou despertares noturnos.

A dose inicial recomendada é de 2 mg (dois comprimidos de 1 mg) por dia. Caso não se verifique uma melhoria dos seus sintomas/sintomas do seu filho, o seu médico poderá aumentar a dose de Slenyto para conseguir a dose mais adequada para si ou para o seu filho. A dose máxima diária que poderá ser administrada a si/ ao seu filho é de 10 mg (dois comprimidos de 5 mg).

O seu médico deverá monitorizá-lo a si ou ao seu filho em intervalos regulares (recomenda-se uma frequência de 6 em 6 meses), para verificar se Slenyto ainda é o tratamento mais adequado para si/para o seu filho.

Insónia em crianças e adolescentes (com idades entre os 6 e 17 anos) com PHDA

A dose inicial recomendada é de 1–2 mg (um a dois comprimidos de 1 mg) por dia. Caso não se verifique uma melhoria dos seus sintomas/sintomas do seu filho, a dose poderá ser ajustada individualmente para 5 mg por dia, independentemente da idade. Se o seu médico assim o considerar necessário, a dose máxima diária poderá ser aumentada para 10 mg (dois comprimidos de 5 mg) por dia.

Será administrada a dose mais baixa possível, durante o menor período de tempo possível.

O seu médico deverá monitorizá-lo a si ou ao seu filho em intervalos regulares (recomenda-se uma frequência de 6 em 6 meses), para verificar se Slenyto ainda é o tratamento mais adequado para si/para o seu filho.

O tratamento deverá ser interrompido uma vez por ano para verificar se o mesmo ainda é necessário.

Quando tomar Slenyto

Slenyto deve ser tomado à noite, cerca de 30 a 60 minutos antes da hora de dormir. Os comprimidos devem ser tomados após a última refeição do dia, isto é, de estômago cheio.

Como tomar Slenyto

Slenyto destina-se a uso oral. **Os comprimidos devem ser tomados inteiros e NÃO partidos, esmagados ou mastigados.** Se o medicamento for esmagado ou mastigado deixa de ter as suas propriedades especiais, o que implica que não atuará eficazmente.

Os **comprimidos inteiros** podem ser colocados em alimentos, como iogurte, sumo de laranja ou gelado, para ajudar na deglutição. Se os comprimidos forem misturados com estes alimentos, devem ser tomados de imediato e não guardados, uma vez que pode afetar o modo de ação do medicamento. Se os comprimidos forem misturados com outro tipo de alimentos, o medicamento pode não atuar eficazmente.

Se você ou o seu filho tomarem mais Slenyto do que deveriam

Se, acidentalmente, você ou o seu filho tiverem tomado uma dose de medicamento maior do que deveriam, contacte o seu médico ou farmacêutico logo que possível.

Tomar mais do que a dose diária recomendada poderá provocar sonolência a si/ ao seu filho.

Caso você ou o seu filho se tenham esquecido de tomar Slenyto

Caso você ou o seu filho se tenham esquecido de tomar um comprimido, poderão tomá-lo antes de se deitarem mas, a partir daí, não poderão tomar outro comprimido até à noite seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se você ou o seu filho pararem de tomar Slenyto

Fale com o seu médico antes de você ou o seu filho pararem de tomar Slenyto. É importante que continue a tomar este medicamento para tratar esta condição.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alterações de comportamento inesperadas, tais como agressividade, podem ocorrer frequentemente (podem afetar entre 1 em 100 e 1 em 10 pessoas). **Se tiver esta alteração do comportamento, contacte imediatamente o seu médico. O médico poderá decidir parar o tratamento.**

Se algum dos seguintes efeitos indesejáveis for grave ou incómodo, contacte o seu médico ou peça aconselhamento médico:

Frequentes: podem afetar entre 1 em cada 100 a 1 em cada 10 pessoas

- Alterações do humor
- Agressividade
- Irritabilidade
- Sonolência
- Dor de cabeça
- Ataques súbitos de sono
- Inchaço e inflamação dos seios nasais associados a dor e nariz entupido (sinusite)
- Cansaço
- Sintomas do tipo ressaca

Pouco frequentes: podem afetar entre 1 em cada 1000 a 1 em cada 100 pessoas

- Depressão
- Pesadelos
- Agitação
- Dor de estômago

Frequência desconhecida (comunicada com outra forma farmacêutica e dosagem)

- Convulsões (epilepsia)
- Perturbações visuais
- Falta de ar/dificuldade em respirar (dispneia)
- Sangramento do nariz (epistaxe)
- Prisão de ventre
- Diminuição do apetite
- Inchaço da face
- Lesões na pele
- Sensação anormal
- Comportamento alterado
- Níveis baixos de glóbulos brancos (neutropenia)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se você ou o seu filho tiverem quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Slenyto

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30 °C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Slenyto

Dose de 1 mg

- A substância ativa é a melatonina. Cada comprimido contém 1 mg de melatonina.
- Os outros componentes são o copolímero tipo B do metacrilato de amónio, hidrogenofosfato de cálcio di-hidratado, lactose mono-hidratada, sílica (coloidal anidra), talco, estearato de magnésio, carmelose sódica (E466), maltodextrina, glucose mono-hidratada, lecitina (E322), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro amarelo (E172).

Dose de 5 mg

- A substância ativa é a melatonina. Cada comprimido contém 5 mg de melatonina.
- Os outros componentes são o copolímero tipo A do metacrilato de amónio, hidrogenofosfato de cálcio di-hidratado, lactose mono-hidratada, sílica (coloidal anidra), estearato de magnésio, carmelose sódica (E466), maltodextrina, glucose mono-hidratada, lecitina (E322), dióxido de titânio (E171) e óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Slenyto e conteúdo da embalagem

Dose de 1 mg

Slenyto 1 mg comprimido de libertação prolongada está disponível na forma de comprimidos revestidos por película, redondos, biconvexos, rosa com 3 mm de diâmetro.

Está disponível em embalagens blisters de 30/60 comprimidos.

Dose de 5 mg

Slenyto 5 mg comprimido de libertação prolongada está disponível na forma de comprimidos revestidos por película, redondos, biconvexos, amarelos com 3 mm de diâmetro.

Está disponível em embalagens blisters de 30 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Takeda AS
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Laboratórios Azevedos – Indústria Farmacêutica, S.A.
Tel: +351 214 725 900
e-mail: mail@azevedos-sa.pt

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Takeda Pharma AB
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

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

Este folheto foi revisto pela última vez em { mês de AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>