

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Slenyto 1 mg comprimate cu eliberare prelungită

Slenyto 5 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Slenyto 1 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține melatonină 1 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține lactoză monohidrat echivalentă cu 8,32 mg lactoză.

Slenyto 5 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține melatonină 5 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține lactoză monohidrat echivalentă cu 8,86 mg lactoză.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

Slenyto 1 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimate filmate neinscripționate, rotunde, biconvexe, de culoare roz, cu diametrul de 3 mm.

Slenyto 5 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimate filmate neinscripționate, rotunde, biconvexe, de culoare galbenă, cu diametrul de 3 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Slenyto este indicat pentru:

- tratamentul insomniei la copii și adolescenți cu vârsta între 2-18 ani cu tulburări de spectru autist (TSA) și/sau boli neurologice de cauze genetice cu secreție diurnă aberantă de melatonină și/sau treziri nocturne pentru care măsurile de igienă a somnului sunt insuficiente.
- tratamentul insomniei la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6-17 ani, cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD), pentru care măsurile de igienă a somnului sunt insuficiente.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Insomnie la copii și adolescenți cu vârsta între 2-18 ani, cu tulburări de spectru autist (TSA) și/sau boli neurologice de cauze genetice cu secreție diurnă aberantă de melatonină și/sau treziri nocturne.

Doza inițială recomandată este de 2 mg de Slenyto. Dacă se observă un răspuns nesatisfăcător, doza trebuie mărită la 5 mg, până la doza maximă de 10 mg.

Slenyto se administrează o dată pe zi, cu jumătate de oră sau 1 oră înainte de culcare, în timpul mesei sau după masă.

Sunt disponibile date referitoare la o perioadă de până la 2 ani de tratament. Pacientul trebuie monitorizat la intervale regulate (cel puțin o dată la 6 luni) pentru a verifica dacă Slenyto continuă să fie tratamentul cel mai adecvat. La un interval de cel puțin 3 luni de tratament, medicul trebuie să evalueze efectul tratamentului și să aibă în vedere oprirea acestuia, dacă nu se observă niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic. Dacă se observă un efect mai redus al tratamentului după trecerea la o doză mai mare, medicul curant trebuie să aibă în vedere trecerea la o doză mai mică, înainte de a lua decizia de a opri definitiv tratamentul.

În cazul omiterii unei doze, aceasta poate fi administrată înainte de culcare în seara respectivă, însă ulterior nu se va mai administra alt comprimat înainte de următoarea doză planificată.

Insomnie la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6-17 ani, cu ADHD

Doza inițială recomandată este de 1-2 mg. Doza poate fi ajustată individual la 5 mg pe zi, indiferent de vârsta copilului. Dacă este necesar clinic, doza zilnică maximă poate fi crescută la 10 mg. Trebuie administrată cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă durată de timp.

Slenyto trebuie luat o dată pe zi în timpul mesei sau după masă, cu 1 oră sau jumătate de oră înainte de culcare.

După aproximativ 3 luni de tratament medicul trebuie să evalueze efectul tratamentului, și să aibă în vedere oprirea acestuia dacă nu se observă niciun efect semnificativ clinic. Pacientul trebuie monitorizat regulat (cel puțin din 6 în 6 luni) pentru a verifica dacă Slenyto este în continuare cel mai adecvat tratament. Pe durata tratamentului, în special dacă nu se observă efectul tratamentului, încercarea de a opri tratamentul trebuie efectuată în mod regulat, cel puțin o dată pe an.

În cazul omiterii unei doze, aceasta poate fi luată înainte de culcare în seara respectivă, dar apoi nu va fi luat niciun alt comprimat înainte de următoarea doză planificată.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu a fost studiat efectul insuficienței renale, indiferent de gradul acesteia, asupra profilului farmacocinetic al melatoninei. Se recomandă precauție în cazul administrării melatoninei la pacienți cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu există experiență derivată din utilizarea melatoninei la pacienți cu insuficiență hepatică. De aceea, utilizarea de melatonină nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii

Siguranța și eficacitatea Slenyto nu au fost stabilite pentru copii cu vârsta sub 6 ani cu ADHD.

Melatonina nu prezintă utilizare relevantă la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 2 ani în tratamentul insomniei.

Mod de administrare

Administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi. Comprimatul nu trebuie rupt, zdrobit sau mestecat, deoarece își va pierde proprietățile asociate eliberării prelungite.

Comprimatele pot fi adăugate în alimente cum ar fi iaurt, suc de portocale sau înghețată pentru a facilita înghițirea și a crește nivelul de complianță la tratament. Dacă comprimatele sunt amestecate cu alimente sau băuturi, acestea trebuie consumate imediat, fără a lăsa amestecul pentru a fi consumat mai târziu.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Somnolență

Melatonina poate provoca somnolență și pot apărea efecte reziduale precum oboseală diurnă. Aceste efecte trebuie luate în considerare, în special la copii și adolescenți cu ADHD, deoarece pot exacerba simptomele diurne precum lipsa de atenție, hiperactivitatea sau tulburările de comportament. Persoanele care îngrijesc copii și profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să monitorizeze pacienții pentru semne de oboseală diurnă și să ajusteze schema de dozare sau să întrerupă tratamentul dacă astfel de efecte afectează activitățile zilnice. De aceea, medicamentul trebuie utilizat cu precauție dacă este posibil ca efectele somnolenței să se asocieze cu un risc din punct de vedere al siguranței (vezi pct. 4.7).

Boli autoimune

Datele clinice privind utilizarea melatoninei la persoane cu boli autoimune sunt inexistente. De aceea, utilizarea de melatonină nu este recomandată la pacienții cu boli autoimune.

Interacțiuni cu alte medicamente și cu alcool

Utilizarea concomitentă cu fluvoxamină, alcool, hipnotice benzodiazepinice/non-benzodiazepinice, tioridazină și imipramină nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Lactoză

Slenyto conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți. În absența unor studii specifice la copii, interacțiunile medicamentoase ale melatoninei sunt cele cunoscute la adulți.

Metabolizarea melatoninei este mediată în principal pe calea enzimelor CYP1A. Prin urmare, este posibil să apară interacțiuni între melatonină și alte substanțe active, drept consecință a efectului acestora asupra enzimelor CYP1A.

Utilizarea concomitentă nu este recomandată

Nu este recomandată administrarea concomitentă a următoarelor medicamente și consumul de alcool (vezi pct. 4.4):

Fluvoxamină

Fluvoxamina determină creșterea concentrației plasmatice de melatonină (ASC de 17 ori mai mare și valoare serică de 12 ori mai mare a C_{max}) prin inhibarea metabolizării de către izoenzimele citocromului hepatic P450 (CYP) CYP1A2 și CYP2C19. Administrarea concomitentă trebuie evitată.

Alcool

Se va evita consumul de alcool concomitent cu administrarea de melatonină, deoarece reduce eficacitatea melatoninei în inducerea somnului.

Hipnotice benzodiazepinice/non-benzodiazepinice

Melatonina poate potența proprietățile sedative ale hipnoticelor benzodiazepinice și non-benzodiazepinice, cum ar fi zaleplon, zolpidem și zopiclonă. Într-un studiu clinic, au existat dovezi clare ale interacțiunii farmacodinamice tranzitorii dintre melatonină și zolpidem la distanță de o oră după administrarea concomitentă. Administrarea concomitentă a potențat afectarea atenției, memoriei și coordonării, comparativ cu zolpidem administrat singur. Se va evita administrarea concomitentă cu hipnotice benzodiazepinice și non-benzodiazepinice.

Tioridazină și imipramină

În studii, melatonina a fost administrată concomitent cu tioridazină și imipramină, substanțe active care acționează asupra sistemului nervos central. În niciunul dintre cazuri nu s-au identificat interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, administrarea concomitentă de melatonină a potențat senzația de liniștire și dificultatea de îndeplinire a sarcinilor, comparativ cu imipramina utilizată singură și a potențat senzația de confuzie și incapacitate de a gândi clar comparativ cu utilizarea de tioridazină în monoterapie. Se va evita administrarea concomitentă cu tioridazină și imipramină.

Administrarea concomitentă va fi luată în considerare cu precauție

Administrarea concomitentă a următoarelor medicamente trebuie luată în considerare cu precauție:

5- sau 8-metoxipsoralen

Se recomandă precauție la pacienții tratați cu 5- sau 8-metoxipsoralen (5 sau 8-MOP), care determină creșterea concentrațiilor plasmatice de melatonină, deoarece inhibă metabolizarea acesteia.

Cimetidină

Se recomandă precauție la pacienții tratați cu cimetidină, un inhibitor puternic al anumitor enzime ale citocromului P450 (CYP450), în principal CYP1A2, care determină creșterea concentrațiilor plasmatice de melatonină, deoarece inhibă metabolizarea acesteia.

Estrogeni

Se recomandă precauție la pacientele care utilizează estrogeni (de exemplu, cu rol contraceptiv sau ca terapie de substituție hormonală), care determină creșterea concentrațiilor plasmatice de melatonină, deoarece inhibă metabolizarea acesteia pe calea CYP1A1 și CYP1A2.

Inhibitori ai CYP1A2

Inhibitorii CYP1A2, cum ar fi chinolonele (ciprofloxacina și norfloxacina), pot determina creșterea expunerii la melatonină.

Inductori ai CYP1A2

Inductorii CYP1A2, cum ar fi carbamazepina și rifampicina, pot determina scăderea concentrațiilor plasmatice de melatonină. De aceea, atunci când se administrează concomitent inductori ai CYP1A2 și melatonină, poate fi necesară ajustarea dozei.

Fumatul

Se cunoaște faptul că fumatul induce metabolizarea pe calea CYP1A2; de aceea, dacă pacienții renunță la fumat sau încep să fumeze pe durata tratamentului cu melatonină, poate fi necesară ajustarea dozei.

AINS

Inhibitorii sintezei de prostaglandine (AINS), cum ar fi acidul acetilsalicilic și ibuprofenul, administrați seara, pot inhiba cu până la 75 % nivelurile endogene de melatonină în prima parte a nopții. Dacă este posibil, se va evita administrarea de AINS seara.

Beta-blocante

Beta-blocantele pot inhiba eliberarea nocturnă de melatonină endogenă și de aceea trebuie administrate dimineața.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea melatoninei la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale nu evidențiază efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea de melatonină în timpul sarcinii.

Alăptarea

S-a depistat prezența melatoninei endogene în laptele uman, astfel încât melatonina exogenă se excretă probabil în laptele uman. Datele provenite de la animale evidențiază transferul melatoninei de la mamă la fetoș pe cale placentară sau în lapte. Efectul melatoninei asupra nou-născutului/sugarului este necunoscut.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu melatonină având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

În studiile efectuate la animale adulte și tinere, melatonina nu a avut niciun efect asupra fertilității la masculi sau la femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Melatonina are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Melatonina poate provoca somnolență; de aceea, trebuie utilizată cu precauție dacă este posibil ca efectele somnolenței să se asocieze cu un risc din punct de vedere al siguranței.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în asociere cu Slenyto în studiile clinice au fost somnolența, astenia, modificările de dispoziție, cefaleea, iritabilitatea, agresivitatea și mahmureala care au survenit la 1:100-1:10 dintre copii.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasa de aparate, sisteme și organe MedDRA și de categoria de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite folosind convenția următoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Frecvente
Tulburări psihice	Dispoziție schimbătoare, agresivitate, iritabilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență, cefalee, instalare bruscă a somnului
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Sinuzită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie, mahmureală

Următoarele reacții adverse (cu frecvență necunoscută) au fost raportate în asociere cu utilizarea în afara indicațiilor aprobate a formei farmaceutice pentru adulți, comprimate cu eliberare prelungită de melatonină 2 mg: epilepsie, scădere a acuității vizuale, dispnee, epistaxis, constipație, reducere a apetitului alimentar, edem facial, leziuni cutanate, senzație de stare anormală, comportament anormal și neutropenie.

De asemenea, la copiii cu TSA și cu o boală neurologică de cauze genetice, tratați cu 2-6 mg de formulă pentru adulți în cadrul unui program de recomandare de utilizare temporară (RTU) din Franța (N=926), au fost raportate următoarele reacții adverse suplimentare (mai puțin frecvente): depresie, coșmaruri, agitație și dureri abdominale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, este de așteptat să apară somnolența. Este de așteptat ca eliminarea substanței active să se realizeze în interval de 12 ore după ingestie. Nu este necesar un tratament special.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Psiholeptice, agoniști ai receptorilor pentru melatonină, codul ATC: N05CH01

Mecanism de acțiune

Se consideră că acțiunea melatoninei la nivelul receptorilor pentru melatonină (MT1, MT2 și MT3) contribuie la proprietățile sale de inducere a somnului, deoarece acești receptori (în principal MT1 și MT2) sunt implicați în reglarea ritmului circadian și a somnului.

TSA și sindromul Smith-Magenis

Eficacitatea și siguranța au fost evaluate într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, efectuat la copii diagnosticați cu TSA și tulburări de dezvoltare la nivelul sistemului nervos provocate de sindromul Smith-Magenis care nu au prezentat ameliorare după intervenție comportamentală standard asupra somnului. Tratamentul a fost administrat timp de până la doi ani.

Studiul include 5 perioade: 1) perioadă anterioară studiului (4 săptămâni), 2) perioadă de referință „în orb” cu administrare de placebo (2 săptămâni), 3) perioadă de tratament randomizat controlat cu placebo (13 săptămâni), 4) perioadă de tratament în regim deschis (91 de săptămâni) și 5) perioadă „în orb” de ieșire din studiu (2 săptămâni cu administrare de placebo).

În total, au fost randomizați 125 de copii (cu vârsta între 2-17 ani, vârsta medie 8,7 +/- 4,15; 96,8 % cu TSA, 3,2% cu sindrom Smith-Magenis [SMS]), la care somnul nu se ameliorase în urma intervenției comportamentale utilizate singure, rezultatele fiind disponibile la 112 săptămâni. O proporție de 28,8 % dintre pacienți au fost diagnosticați cu tulburare de deficit de atenție și hiperactivitate (ADHD) înainte de inițierea studiului și 77 % au prezentat scor anormal SDQ pentru hiperactivitate/lipsă de atenție (≥ 7) la intrarea în studiu.

Rezultatele perioadei de tratament randomizat, controlat cu placebo (13 săptămâni)

Studiul și-a atins criteriul principal de evaluare, demonstrând efectele semnificative din punct de vedere statistic ale Slenyto 2/5 mg, comparativ cu placebo, asupra modificării față de nivelul inițial de referință a valorii medii a duratei totale a somnului (DTS) evaluate conform Jurnalului de înregistrare a somnului și a episoadelor de ațipire (SND), după 13 săptămâni de tratament în dublu orb. La intrarea în studiu, DTS medie a fost de 457,2 minute în grupul de tratament cu Slenyto și de 459,9 minute în cel cu administrare de placebo. După 13 săptămâni de tratament în dublu orb, la participanții tratați cu Slenyto, durata medie a somnului nocturn a fost cu 57,5 minute mai lungă, comparativ cu o durată de 9,1 minute în cazul administrării de placebo, diferență terapeutică medie ajustată Slenyto–placebo 33,1 minute în tot setul randomizat; suplinire multiplă a datelor (Multiple Imputation, MI) ($p=0,026$).

La intrarea în studiu, durata medie de latență a somnului (LS) a fost de 95,2 minute în grupul de tratament cu Slenyto și de 98,8 minute în cel cu administrare de placebo. Până la finalul perioadei de tratament cu durata de 13 săptămâni, somnul a survenit în medie cu 39,6 minute mai devreme în grupul de tratament cu Slenyto și cu 12,5 minute mai devreme în grupul cu administrare de placebo, diferență terapeutică medie ajustată -25,3 minute în tot setul randomizat; MI ($p=0,012$), fără ca aceasta să aibă drept consecință trezirea mai devreme. Procentul de participanți care au obținut răspunsuri semnificative din punct de vedere clinic asociate DTS (prelungire cu 45 de minute față de nivelul inițial de referință) și/sau LS (scădere de 15 minute față de nivelul inițial de referință) a fost semnificativ mai mare în grupul de tratament cu Slenyto, față de placebo (68,9 %, comparativ cu 39,3 %; $p=0,001$).

În afară de scurtarea LS, s-a observat prelungirea celui mai lung episod de somn (CMLES) = durată neîntreruptă a somnului, comparativ cu placebo. La finalul perioadei în dublu orb cu durata de 13 săptămâni, durata medie a CMLES a crescut, în medie, cu 77,9 de minute în grupul de tratament cu Slenyto, comparativ cu 25,5 de minute în grupul cu administrare de placebo. Diferențele terapeutice ajustate estimate au fost de 43,2 minute în tot setul randomizat (MI, $p=0,039$). Nu a existat niciun impact asupra momentului trezirii; după 13 săptămâni, momentul trezirii pacienților a fost nesemnificativ întârziat, cu 0,09 ore (0,215) (5,4 minute) în grupul de tratament cu Slenyto, comparativ cu placebo.

Tratamentul cu Slenyto 2 mg/5 mg a determinat îmbunătățirea semnificativă față de placebo a comportamentelor de externalizare ale copilului (scoruri pentru hiperactivitate/lipsă de atenție+ comportament) conform evaluării prin chestionarul de determinare a punctelor forte și slabe (SDQ) după 13 săptămâni de tratament în dublu orb ($p=0,021$). În ceea ce privește scorul total SDQ după 13 săptămâni de tratament în dublu orb, a existat o tendință de beneficiu în favoarea Slenyto ($p=0,077$). În

ceea ce privește funcționarea la nivel social (CGAS), diferențele între Slenyto și placebo au fost minore și ne semnificative din punct de vedere statistic (Tabelul 1).

Tabelul 1: COMPORTAMENTUL COPILULUI (13 săptămâni, dublu orb)					
Variabilă	Grup	Medii terapeutice ajustate (ES) [ÎÎ 95%]	Diferența terapeutică (ES)	ÎÎ 95%	Valoare p*
SDQ					
Comportamente de externalizare	Slenyto	-0,70 (0,244)[-1,19 și -0,22]	-0,83 (0,355)	-1,54,-0,13	0,021
	Placebo	0,13(0,258)[-0,38; 0,64]			
Scor total	Slenyto	-0,84 (0,387) [-1,61 și -0,07]	-1,01 (0,563)	-2,12, 0,11	0,077
	Placebo	0,17 (0,409) [-0,64 și 0,98]			
CGAS					
	Slenyto	1,96 (1,328)(-0,67 și 4,60)	0,13(1,901)	-3,64 și 3,89	ns
	Placebo	1,84 (1,355)(-0,84 si 4,52)			

*Analiza MMRM (determinare repetată pe un model cu efecte mixte) ÎI = interval de încredere; SDQ = Chestionar privind punctele forte și cele slabe (Strength and Difficulties Questionnaire); CGAS = Scala de evaluare globală pentru copii (Children's Global Assessment Scale); ES = eroare standard

Efectele tratamentului asupra variabilelor asociate somnului au fost asociate cu îmbunătățirea stării de bine a părinților. A existat o îmbunătățire semnificativă asociată utilizării Slenyto, comparativ cu placebo, corelată cu nivelul de satisfacție a părintelui în ceea ce privește tiparul de somn al copilului ($p=0,005$) evaluată prin Indicele Compozit de evaluare a Tulburărilor de Somn (Composite Sleep Disturbance Index, CSDI) și cu starea de bine a îngrijitorilor conform evaluării prin OMS-5 după 13 săptămâni de tratament în dublu orb ($p=0,01$) (Tabelul 2).

Tabelul 2: STAREA DE BINE A PĂRINȚILOR (13 săptămâni dublu orb)					
Variabilă	Grup	Medii terapeutice ajustate (ES) [ÎI 95 %]	Diferența terapeutică (ES)	ÎI 95 %	Valoare p*
OMS-5	Slenyto	1,43(0,565)(0,31 și 2,55)	2,17(0,831)	0,53 și 3,82	0,01
	Placebo	-0,75(0,608)(-1,95 și 0,46)			
Satisfacție evaluată conform CSDI	Slenyto	1,43(0,175)(1,08 și 1,78)	0,72(0,254)	0,22 și 1,23	0,005
	Placebo	0,71(0,184)(0,34 și 1,07)			

*Analiză MMRM (determinare repetată pe un model cu efecte mixte) ÎI = interval de încredere; OMS-5= Indicele Organizației Mondiale a Sănătății pentru evaluarea Stării de bine; CSDI = Indicele Compozit pentru Evaluarea Tulburărilor de Somn (Composite Sleep Disturbance Index); ES = eroare standard

Rezultatele perioadei de tratament în regim deschis (91 de săptămâni)

Pacienții (51 din grupul Slenyto și 44 din grupul placebo, vârsta medie $9 \pm 4,24$ ani, interval 2-17,0 ani) au utilizat tratament în regim deschis cu Slenyto 2/5 mg, conform dozei utilizate în faza de tratament în dublu orb, timp de 91 de săptămâni, cu ajustarea opțională a dozei la 2, 5 sau 10 mg pe zi după primele 13 săptămâni ale perioadei de urmărire. Un număr de 74 de pacienți au încheiat 104 săptămâni de tratament, 39 au încheiat 2 ani și 35 au încheiat 21 de luni de tratament cu Slenyto. Îmbunătățirile în privința duratei totale a somnului (DTS), latenței somnului (LS) și duratei de somn fără trezire (CMLES; cel mai lung episod de somn) observate în faza de tratament în dublu orb s-au menținut pe durata perioadei de urmărire cu durata de 39 de săptămâni.

După 2 săptămâni de retragere, perioadă în care s-a utilizat placebo, s-a observat reducerea descriptivă a majorității scorurilor, însă nivelurile s-au menținut semnificativ mai bune decât nivelurile inițiale de referință, fără dovezi de manifestare a efectelor de rebound.

ADHD

În studiul Slenyto descris mai sus, 36 dintre participanții cu TSA aveau diagnostic de ADHD în istoricul lor medical. Analiza efectelor Slenyto asupra criteriului principal de evaluare, DTS, a demonstrat același nivel de ameliorare la participanții cu și fără comorbiditatea ADHD.

Tratamentul cu melatonină a fost studiat în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durată de 4 săptămâni, care a inclus 105 copii cu vârsta cuprinsă între 6-12 ani, cu ADHD și insomnie de adormire cronică, fără tratament pentru ADHD sau intervenție comportamentală (van der Heijden KB și colaboratorii, 2007). În acest studiu, s-a utilizat suplimentar melatonină cu eliberare imediată în doză de 3 mg sau 6 mg timp de 4 săptămâni. Tratamentul cu melatonină a accelerat ritmurile circadiene de adormire-trezire și a scurtat latența somnului la copii cu ADHD și insomnie de adormire cronică. Media de latență la adormire a scăzut cu 21,3 minute în grupul tratat cu melatonină și a crescut cu 3 minute în grupul tratat cu placebo. Durata totală a somnului a crescut cu 19,8 minute în grupul tratat cu melatonină și a scăzut cu 13,6 minute în grupul tratat cu placebo. Melatonina cu eliberare imediată nu a avut niciun efect în tulburarea de comportament sau performanța cognitivă și nu a influențat calitatea vieții.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

La populația pediatrică alcătuită din 16 copii și adolescenți cu TSA cu vârste între 7-15 ani care prezentau insomnie, concentrațiile plasmatice ale melatoninei au atins nivelul maxim la 2 ore de la administrarea Slenyto 2 mg (2 x minicomprimate de 1 mg), după ingestia unui mic dejun standardizat și s-au menținut crescute timp de 6 ore cu o valoare a C_{max} (DS) de 410 pg/ml (210) în salivă.

La adulți, concentrațiile melatoninei au atins valoarea maximă la 3 ore de la administrarea Slenyto 5 mg (1 x minicomprimat 5 mg) după ingestia de alimente; valoarea plasmatică a C_{max} (DS) a fost de 3,57 ng/ml (3,64). În cazul utilizării în condiții de repaus alimentar, valoarea C_{max} a fost mai mică (1,73 ng/ml), iar t_{max} a survenit mai devreme (în interval de 2 ore), cu un efect minor asupra ASC_{∞} care s-a redus ușor (-14 %), comparativ cu utilizarea în asociere cu alimente.

Absorbția melatoninei administrate pe cale orală este completă la adulți și poate fi redusă cu până la 50 % la vârstnici. Profilul cinetic al melatoninei este liniar pentru intervalul de doze cuprinse între 2-8 mg.

Datele provenite din utilizarea comprimatelor cu eliberare prelungită de 2 mg melatonină și cele asociate utilizării de minicomprimate de 1 mg și de minicomprimate de 5 mg indică faptul că nu există acumulare de melatonină după administrarea repetată. Această constatare este compatibilă cu timpul scurt de înjumătățire plasmatică al melatoninei la om.

Biodisponibilitatea atinge 15 %. Există un efect semnificativ de prim pasaj, cu o valoare estimată a metabolizării la nivelul primului pasaj de 85 %.

Distribuție

In vitro, legarea melatoninei de proteinele plasmatice se realizează în proporție de aproximativ 60 %. Melatonina se leagă în principal de albumină, de alfa1-acid glicoproteină și de lipoproteine cu densitate înaltă.

Metabolizare

Melatonina este supusă unei faze rapide de metabolizare la nivelul primului pasaj hepatic și este metabolizată predominant de către enzimele CYP1A și posibil CYP2C19 ale sistemului citocromului P450, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 40 de minute. La copiii la care nu s-a instalat pubertatea și la adulții tineri metabolizarea melatoninei este mai rapidă decât la adulți. Per ansamblu, metabolizarea melatoninei scade odată cu înaintarea în vârstă, înainte de

pubertate și la pubertate metabolizarea fiind mai rapidă decât la vârste înaintate. Principalul metabolit este 6-sulfatoxi-melatonina (6-S-MT) și este inactiv. Metabolizarea se produce la nivel hepatic. Excreția metabolitului se încheie la 12 ore de la ingestie.

În concentrații mai mari decât cele terapeutice, melatonina nu are efect inductor asupra enzimelor CYP1A2 sau CYP3A *in vitro*.

Eliminare

Timpul terminal de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) este de 3,5-4 ore. Două căi metabolice mediate hepatic realizează aproximativ 90 % din metabolizarea melatoninei. Procesul metabolic predominant se produce prin hidroxilare la nivelul C6, mediată de sistemul microsomal hepatic P-450, cu formare de 6-hidroximelatonină. A doua cale, mai puțin importantă, este 5-demetilarea, care permite formarea unui precursor fiziologic al melatoninei, N-acetilserotonina. Ambele, 6-hidroximelatonina și N-acetilserotonina, sunt în final supuse conjugării cu formare de sulfat și cu acidul glucuronic și excretate în urină sub formă de 6-sulfatoxi și 6-glucurono- derivați corespunzători.

Eliminarea se realizează prin excreția renală a metabolitelor, 89 % sub formă de sulfat- și glucuronoconjugati ai 6-hidroximelatoninei (peste 80 % sub formă de 6-sulfatoxi-melatonină), iar 2 % se excretă sub formă de melatonină (substanță activă nemodificată).

Sex

Se evidențiază o creștere de 3-4 ori a C_{max} în cazul femeilor, comparativ cu bărbații. S-au observat, de asemenea, valori variabile, cu diferențe de cinci ori mai mari, ale C_{max} între persoane diferite de același sex. Cu toate acestea, în pofida diferențelor dintre concentrațiile plasmatice, nu s-au identificat diferențe farmacodinamice între sexe.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu există experiență derivată din utilizarea melatoninei la copii și adolescenți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2). Cu toate acestea, având în vedere că melatonina este eliminată în principal prin metabolizare hepatică și că metabolitul 6-SMT este inactiv, nu se așteaptă ca insuficiența renală să aibă un impact asupra clearance-ului melatoninei.

Insuficiență hepatică

Metabolizarea melatoninei se realizează în principal la nivel hepatic, ceea ce înseamnă că insuficiența hepatică determină apariția unor concentrații mai mari de melatonină endogenă.

Concentrațiile plasmatice de melatonină la pacienții cu ciroză au fost semnificativ mai mari în timpul zilei. Pacienții au prezentat o reducere semnificativă a excreției totale de 6-sulfatoximelatonină, comparativ cu subiecții martor.

Nu există experiență derivată din utilizarea melatoninei la copii și adolescenți cu insuficiență hepatică. Datele publicate indică concentrații diurne semnificativ crescute de melatonină endogenă, din cauza reducerii clearance-ului la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

S-a observat un efect ușor asupra creșterii și viabilității post-natale la șobolan numai în cazul dozelor foarte mari, echivalente cu aproximativ 2 000 mg/zi la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Slenyto 1 mg comprimat cu eliberare prelungită

Nucleul comprimatului

Copolimer de metacrilat de amoniu tip B
Hidrogenofosfat de calciu dihidrat
Lactoză monohidrat
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Talc
Stearat de magneziu

Învelișul filmat

Carmeloză sodică (E466)
Maltodextrină
Glucoză monohidrat
Lecitină (E322)
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fier (E172)
Oxid galben de fier (E172)

Slenyto 5 mg comprimat cu eliberare prelungită

Nucleul comprimatului

Copolimer de metacrilat de amoniu tip A
Hidrogenofosfat de calciu dihidrat
Lactoză monohidrat
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Învelișul filmat

Carmeloză sodică (E466)
Maltodextrină
Glucoză monohidrat
Lecitină (E322)
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Slentyto 1 mg comprimate cu eliberare prelungită

Blister opac din PVC/PVDC cu folie suport din aluminiu. Mărimea ambalajului: 30 comprimate sau 60 comprimate.

Slentyto 5 mg comprimate cu eliberare prelungită

Blister opac din PVC/PVDC cu folie suport din aluminiu. Mărimea ambalajului: 30 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 septembrie 2018
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 5 iunie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{ZZ luna AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR-ului trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETARE ȘI PROSPECT

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (CUTIE CU BLISTERE) – 1 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Slenyto 1 mg comprimate cu eliberare prelungită
melatonină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține melatonină 1 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat
A se citi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 de comprimate cu eliberare prelungită
60 de comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
Comprimatul se înghite întreg. Comprimatul nu trebuie rupt, zdrobit sau mestecat.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA EXPIRĂRII**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA TITULARULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1318/005: 30 de comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/18/1318/001: 60 de comprimate cu eliberare prelungită

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Slenyto 1 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER DE 30 DE COMPRIMATE – 1 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Slenyto 1 mg comprimate cu eliberare prelungită
melatonină

2. NUMELE TITULARULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. DATA EXPIRĂRII

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (CUTIE CU BLISTERE) – 5 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Slenyto 5 mg comprimate cu eliberare prelungită
melatonină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține melatonină 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat
A se citi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 de comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
Comprimatul se înghite întreg. Comprimatul nu trebuie rupt, zdrobit sau mestecat.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA TITULARULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1318/003: 30 de comprimate cu eliberare prelungită (blistere)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Slentyto 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER DE 30 DE COMPRIMATE – 5 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Slenyto 5 mg comprimate cu eliberare prelungită
melatonină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Slenyto 1 mg comprimate cu eliberare prelungită Slenyto 5 mg comprimate cu eliberare prelungită melatonină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați sau copilul dumneavoastră să înceapă să ia acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Slenyto și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să luați Slenyto
3. Cum să luați Slenyto
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Slenyto
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Slenyto și pentru ce se utilizează

Ce este Slenyto

Slenyto este un medicament care conține substanța activă melatonină. Melatonina este un hormon pe care organismul îl produce în mod natural.

Pentru ce se utilizează

Slenyto este utilizat pentru a trata **insomnia** (lipsa de somn) la:

- **copii și adolescenți** (cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani) cu **tulburare de spectru autist (TSA)** și/sau **boli neurologice de cauze genetice** (boli moștenite care afectează nervii și creierul) asociate cu niveluri anormale de melatonină și/sau trezire repetată pe timpul nopții, la care măsurile de rutină pentru un somn sănătos (cum ar fi culcarea la aceeași oră și un mediu liniștit care induce somnul) nu au avut rezultate suficient de bune.
- **copii și adolescenți** (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani) cu **tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD)**, la care măsurile de rutină pentru un somn sănătos (cum ar fi culcarea la aceeași oră și un mediu liniștit care induce somnul) nu au avut rezultate suficient de bune.

Slenyto scurtează timpul necesar pentru adormire și prelungește durata somnului. Medicamentul vă poate ajuta pe dumneavoastră sau pe copilul dumneavoastră să adormiți și să aveți o durată mai lungă a somnului în timpul nopții.

2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să luați Slenyto

NU luați Slenyto în cazul în care dumneavoastră sau copilul dumneavoastră

- sunteți sau este alergic la melatonină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Slenyto, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră:

- aveți probleme cu rinichii sau cu ficatul. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră înainte să luați/să dați Slenyto deoarece utilizarea acestuia nu este recomandată în astfel de cazuri.
- aveți/are o boală autoimună (caz în care sistemul imunitar (de apărare) propriu al organismului atacă anumite zone ale corpului). Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră înainte să luați/să dați Slenyto deoarece utilizarea acestuia nu este recomandată în astfel de cazuri.

Slenyto poate induce somnolență și oboseală în timpul zilei. Persoanele care îngrijesc copiii trebuie să îi monitorizeze pe aceștia pentru semne de oboseală în timpul zilei și să solicite recomandări medicului dacă apar simptome.

În mod deosebit copiii și adolescenții cu ADHD pot prezenta în timpul zilei accentuarea simptomelor precum lipsa de atenție, hiperactivitatea sau tulburările de comportament.

Copii

Siguranța și eficacitatea Slenyto nu au fost stabilite la copii cu vârsta sub 6 ani cu ADHD.

Nu dați acest medicament copiilor cu vârsta sub 2 ani deoarece nu a fost studiat și efectele acestuia nu sunt cunoscute.

Slenyto împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Mai precis, administrarea Slenyto împreună cu următoarele medicamente poate crește riscul de apariție a reacțiilor adverse sau poate afecta modul în care acționează Slenyto sau celălalt medicament:

- **fluvoxamină** (utilizată pentru tratamentul depresiei sau al tulburării obsesiv-compulsive)
- **metoxipsoraleni** (utilizați în tratamentul bolilor de piele, cum ar fi psoriazis)
- **cimetidină** (utilizată pentru tratamentul problemelor cu stomacul, cum ar fi ulcerele)
- **chinolone** (de exemplu, ciprofloxacină și norfloxacină) și **rifampicină** (utilizate pentru tratamentul infecțiilor provocate de bacterii)
- **estrogeni** (utilizați în pastile contraceptive sau în terapia de substituție hormonală)
- **carbamazepină** (utilizată în tratamentul epilepsiei)
- **medicamente antiinflamatorii non-steroidiene** cum ar fi acid acetilsalicilic și ibuprofen (utilizate pentru tratamentul durerii și inflamației). Se va evita utilizarea acestor medicamente, mai ales seara.
- **beta-blocante** (utilizate pentru a controla tensiunea arterială). Aceste medicamente trebuie luate dimineața.
- hipnotice din clasa de medicamente **benzodiazepine** și **din alte clase, diferite de benzodiazepine**, cum ar fi zaleplon, zolpidem și zopiclonă (utilizate pentru a provoca somnul)
- **tioridazină** (utilizată pentru tratamentul schizofreniei)
- **imipramină** (utilizată pentru tratamentul depresiei)

Fumatul

Fumatul poate spori descompunerea melatoninei de către ficat, ceea ce ar putea scădea eficacitatea acestui medicament. Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră începeți să fumați sau vă opriți din fumat în timpul tratamentului.

Slenyto împreună cu alcool

Nu consumați alcool înainte, în timpul sau după ce luați Slenyto, deoarece alcoolul scade efectul medicamentului.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Înainte să utilizați Slenyto, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau fiica dumneavoastră:

- sunteți sau ați putea să fiți gravidă sau este sau ar putea să fie gravidă. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea de melatonină în timpul sarcinii.
- alăptați sau intenționați să alăptați. Este posibil ca melatonina să treacă în lapte, de aceea medicul dumneavoastră va decide dacă dumneavoastră sau fiica dumneavoastră puteți alăpta în timpul tratamentului cu melatonină.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Slenyto poate provoca somnolență. După ce luați acest medicament, dumneavoastră sau copilul dumneavoastră nu trebuie să conduceți un vehicul, să mergeți pe bicicletă sau să folosiți utilaje decât după ce vă reveniți în totalitate.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră vă confrunțați cu somnolență continuă, trebuie să luați legătura cu medicul dumneavoastră.

Slenyto conține lactoză

Slenyto conține lactoză monohidrat. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți intoleranță la unele categorii de glucide, luați legătura cu acesta înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Slenyto

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Slenyto este disponibil în două concentrații: 1 mg și 5 mg.

În insomnia la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani) cu TSA și/sau boli neurologice de cauze genetice (boli moștenite care afectează nervii și creierul) asociate cu niveluri anormale de melatonină și/sau trezire repetată pe timpul nopții.

Doza inițială recomandată este de 2 mg (două comprimate de 1 mg) o dată pe zi. Dacă nu apare nicio îmbunătățire în ceea ce privește simptomele dumneavoastră/copilului dumneavoastră, medicul dumneavoastră poate crește doza de Slenyto pentru a identifica doza cea mai potrivită. Doza zilnică maximă pe care dumneavoastră/copilul dumneavoastră o veți lua este de 10 mg (două comprimate de 5 mg).

Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră trebuie să fiți monitorizați de către medicul dumneavoastră la intervale regulate de timp (este recomandat din 6 în 6 luni) pentru a verifica dacă tratamentul cu Slenyto este în continuare adecvat pentru copil/dumneavoastră.

Insomnie la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani) cu ADHD

Doza inițială recomandată este de 1-2 mg (una sau două comprimate a câte 1 mg) o dată pe zi. Dacă nu apare nicio ameliorare în cazul simptomelor dumneavoastră/copilului dumneavoastră, doza poate fi ajustată individual la 5 mg zilnic, indiferent de vârstă. Dacă medicul consideră că este necesar, doza zilnică maximă poate fi crescută la 10 mg (două comprimate a câte 5 mg) zilnic.

Veți face tratament cu cea mai mică doză posibilă, pentru cea mai scurtă durată de timp posibilă. Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră trebuie să fiți monitorizați de către medicul dumneavoastră la intervale regulate (este recomandat din 6 în 6 luni) pentru a verifica dacă tratamentul cu Slenyto este în continuare adecvat pentru copil/dumneavoastră. Tratamentul trebuie întrerupt o dată pe an, pentru a vedea dacă tratamentul mai este necesar.

Când să luați Slenyto

Slenyto trebuie luat seara, cu 30 - 60 de minute înainte de culcare. Comprimatele trebuie luate după cină, adică după masă.

Cum să luați Slenyto

Slenyto se administrează pe cale orală. **Comprimatele trebuie înghițite întregi și NU trebuie rupte, zdrobite sau mestecate.** Zdrobirea și mestecatul acestora afectează proprietățile speciale ale comprimatului, ceea ce înseamnă că nu vor funcționa așa cum trebuie.

Comprimatele întregi pot fi introduse în alimente cum ar fi iaurt, suc de portocale sau înghețată pentru a ajuta înghițirea. În cazul în care comprimatele sunt amestecate cu aceste alimente, trebuie consumate imediat și nu trebuie lăsate pentru mai târziu, deoarece aceasta poate afecta efectul comprimatelor. În cazul în care comprimatele sunt amestecate cu orice alt tip de aliment, este posibil ca efectul comprimatelor să fie mai redus.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați mai mult Slenyto decât trebuie

Dacă dumneavoastră/copilul dumneavoastră ați luat accidental o doză prea mare de medicament, luați cât mai repede legătura cu medicul sau cu farmacistul.

O doză mai mare decât doza zilnică recomandată vă poate provoca somnolență.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră uitați să luați Slenyto

Dacă dumneavoastră/copilul dumneavoastră uitați să luați un comprimat, acesta trebuie luat înainte de culcare în seara respectivă, însă după aceea nu se va mai lua alt comprimat înainte de comprimatul din seara următoare.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră încetați să luați Slenyto

Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să încetați să luați Slenyto. Este important să continuați să luați acest medicament pentru tratamentul problemei.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele

Modificările neașteptate de comportament, cum ar fi agresivitatea, pot apărea frecvent (afectând între 1 persoană din 100 și 1 persoană din 10). **Dacă apare această modificare de comportament, trebuie**

să vă adresați medicului dumneavoastră. Este posibil ca medicul dumneavoastră să recomande ca dumneavoastră/copilul dumneavoastră să încetați să luați acest medicament.

Dacă oricare dintre următoarele reacții adverse devin grave sau sunt deranjante, luați legătura cu medicul dumneavoastră sau solicitați asistență medicală:

Frecvente: pot afecta între 1 persoană din 100 și 1 persoană din 10

- Modificări de dispoziție
- Agresivitate
- Iritabilitate
- Somnolență
- Durere de cap
- Instalare bruscă a somnului
- Umflare și inflamație a sinusurilor, asociate cu durere și nas înfundat (sinuzită)
- Oboseală
- Senzație de mahmureală

Mai puțin frecvente: pot afecta între 1 persoană din 1 000 și 1 persoană din 100

- Depresie
- Coșmaruri
- Agitație
- Dureri de stomac

Cu frecvență necunoscută (raportate cu o formă farmaceutică și cu concentrație diferite)

- Convulsii (epilepsie)
- Afectare a vederii
- Senzația de lipsă de aer/scurtarea respirației (dispnee)
- Sângerări nazale (epistaxis)
- Constipație
- Scădere a poftei de mâncare
- Umflare a feței
- Leziuni pe piele
- Senzație de stare anormală
- Comportament anormal
- Scădere a numărului de celule albe (neutropenie)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Slenyto

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Slenyto

Concentrație de 1 mg

- Substanța activă este melatonină. Fiecare comprimat conține melatonină 1 mg.
- Celelalte componente sunt copolimer de metacrilat de amoniu tip B, hidrogenofosfat de calciu dihidrat, lactoză monohidrat, dioxid de siliciu (coloidal anhidru), talc, stearat de magneziu, carmeloză sodică (E466), maltodextrină, glucoză monohidrat, lecitină (E322), dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172) și oxid galben de fer (E172).

Concentrație de 5 mg

- Substanța activă este melatonină. Fiecare comprimat conține melatonină 5 mg.
- Celelalte componente sunt copolimer de metacrilat de amoniu tip A, hidrogenofosfat de calciu dihidrat, lactoză monohidrat, dioxid de siliciu (coloidal anhidru), stearat de magneziu, carmeloză sodică (E466), maltodextrină, glucoză monohidrat, lecitină (E322), dioxid de titan (E171) și oxid galben de fer (E172).

Cum arată Slenyto și conținutul ambalajului

Concentrație de 1 mg

Slenyto 1 mg comprimate cu eliberare prelungită sunt comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare roz, cu diametrul de 3 mm.

Ambalate în blistere cu câte 30/60 de comprimate.

Concentrație de 5 mg

Slenyto 5 mg comprimate cu eliberare prelungită sunt comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galbenă, cu diametrul de 3 mm.

Ambalate în blistere cu câte 30 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Takeda AS
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

BIOCODEX

Tél: +33 (0)1 41 24 30 00

e-mail: medinfo@biocodex.com

Portugal

Laboratórios Azevedos – Indústria Farmacêutica, S.A.

Tel: +351 214 725 900

e-mail: mail@azevedos-sa.pt

Hrvatska

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

Tel: +33 185149776 (FR)

e-mail: neurim@neurim.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

Tel: +33 185149776 (FR)

e-mail: neurim@neurim.com

Italia

Fidia Farmaceutici S.p.A.

Tel: +39 049 8232222

e-mail: info@fidiapharma.it

Suomi/Finland

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

Puh/Tel: +33 185149776 (FR)

e-mail: neurim@neurim.com

Κύπρος

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

Τηλ: +33 185149776 (FR)

e-mail: neurim@neurim.com

Sverige

Takeda Pharma AB

e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

Tel: +33 185149776 (FR)

e-mail: neurim@neurim.com

Acest prospect a fost revizuit în { luna/AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>