

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Slenyto 1 mg compresse a rilascio prolungato

Slenyto 5 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Slenyto 1 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 1 mg di melatonina.

Eccipienti con effetti noti

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

Slenyto 5 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 5 mg di melatonina.

Eccipienti con effetti noti

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato.

Slenyto 1 mg compresse a rilascio prolungato

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

Slenyto 5 mg compresse a rilascio prolungato

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Slenyto è indicato per il trattamento dell'insonnia nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra i 2 e i 18 anni affetti da Disturbi dello Spettro Autistico (DSA) e/o sindrome di Smith-Magenis, laddove le misure di igiene del sonno non siano state sufficienti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose iniziale raccomandata è di 2 mg di Slenyto. Se si riscontra una risposta inadeguata, la dose deve essere aumentata a 5 mg, con una dose massima di 10 mg. Slenyto deve essere assunto una volta al giorno, la sera, 0,5-1 ora prima di coricarsi, durante o dopo la cena. Sono disponibili dati per un massimo di 2 anni di terapia. Il paziente deve essere controllato a intervalli regolari (almeno ogni 6 mesi) per verificare che Slenyto sia ancora il trattamento più adatto. Dopo almeno 3 mesi di trattamento, il medico deve valutarne l'effetto e l'opportunità di interromperlo nel caso in cui non si osservi alcun effetto clinicamente rilevante. Se viene osservato un effetto inferiore in seguito alla titolazione a una dose superiore, il prescrittore deve dapprima considerare una titolazione a scalare a una dose inferiore prima di decidere la completa interruzione del trattamento. In caso di dimenticanza, la compressa può essere assunta prima che il paziente si corichi la notte stessa; oltre tale momento, non deve essere assunta nessun'altra compressa prima della successiva dose prevista.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica (età inferiore ai 2 anni)

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

Modo di somministrazione

Uso orale. Le compresse devono essere degluite intere. La compressa non deve essere frazionata, frantumata o masticata in quanto ciò comporterebbe la perdita delle proprietà di rilascio prolungato. Le compresse possono essere introdotte in alimenti quali yogurt, succo d'arancia o gelato per facilitarne la deglutizione e migliorare l'aderenza alla terapia. Qualora le compresse vengano mescolate con cibi o bevande, devono essere assunte immediatamente e la miscela non deve essere conservata.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sonnolenza

La melatonina può indurre sonnolenza. Il medicinale deve pertanto essere utilizzato con cautela se gli effetti della sonnolenza possono essere associati a un rischio per la sicurezza (vedere paragrafo 4.7).

Malattie autoimmuni

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

Interazioni con altri medicinali

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

Lattosio

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

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti. In assenza di studi specifici sui bambini, le interazioni della melatonina con altri medicinali sono quelle note negli adulti. Il metabolismo della melatonina viene mediato principalmente dagli enzimi CYP1A. È pertanto possibile che si verifichino interazioni tra la melatonina e altri principi attivi a causa del loro effetto sugli enzimi CYP1A.

Usi concomitanti non raccomandati

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

Fluvoxamina

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

Alcol

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

Ipnatici benzodiazepinici/non-benzodiazepinici

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

Tioridazina e imipramina

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

alla tioridazina da sola. Pertanto, l'associazione della melatonina con tioridazina e imipramina deve essere evitata.

Usi concomitanti da considerare con cautela

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

5- o 8-metossipsoralene

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

Cimetidina

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

Estrogeni

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

Inibitori del CYP1A2

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

Induttori del CYP1A2

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

Fumo

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

FANS

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

Beta-bloccanti

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

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

Le seguenti reazioni avverse (frequenza non nota) sono state segnalate con l'uso «off-label» della formulazione per adulti, in compresse di melatonina a rilascio prolungato da 2 mg: epilessia, disturbi della vista, dispnea, epistassi, stipsi, diminuzione dell'appetito, edema del viso, lesioni cutanee, sensazione di anormalità, comportamento anormale e neutropenia. Inoltre, nei bambini con DSA e malattia neurogenetica trattati con 2-6 mg della formulazione per adulti nell'ambito di una Raccomandazione temporanea per l'uso (RTU) in Francia (N = 731), sono state riportate le seguenti reazioni avverse aggiuntive (frequenza non comune): depressione, incubi, agitazione e dolore addominale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicolettici, agonisti dei recettori della melatonina,

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

Melatonina endogena è stata rilevata nel latte materno umano, quindi probabilmente anche la melatonina esogena passa nel latte umano. I dati sugli animali indicano il passaggio della melatonina dalla madre al feto attraverso la placenta o il latte. L'effetto della melatonina sui neonati/lattanti non è noto. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con melatonina tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la madre.

Fertilità

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

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

La melatonina altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. La melatonina può indurre sonnolenza, e deve pertanto essere utilizzata con cautela se gli effetti della sonnolenza possono essere associati a un rischio per la sicurezza.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per frequenza e per classificazione sistemica organica MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite utilizzando le seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

codice ATC: N05CH01

Meccanismo d'azione

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

Efficacia e sicurezza clinica nella popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza sono state valutate in uno studio randomizzato controllato con placebo su bambini con diagnosi di DSA e disturbi dello sviluppo neurologico causati dalla sindrome di Smith-Magenis che non avevano conseguito miglioramenti a seguito di intervento comportamentale standard per disturbi del sonno. Il trattamento è stato somministrato per un periodo massimo di due anni. Lo studio è articolato in 5 periodi: 1) periodo pre-studio (4 settimane); 2) periodo basale con placebo in singolo cieco (2 settimane); 3) periodo di trattamento randomizzato controllato con placebo (13 settimane); 4) periodo di trattamento in aperto (91 settimane); e 5) periodo di run-out in singolo cieco (2 settimane con placebo). Sono stati randomizzati un totale di 125 bambini (di età compresa tra i 2 e i 17,0 anni, età media 8,7 +/- 4,15; DSA 96,8%, sindrome di Smith-Magenis [SMS] 3,2%) il cui sonno non era migliorato con il solo intervento comportamentale; sono disponibili i risultati di 112 settimane. Al 28,8% dei pazienti era stato diagnosticato l'ADHD prima dell'inizio dello studio e il 77% aveva un punteggio SDQ relativo

all'iperattività/disattenzione anomala (≥ 7) all'inizio dello studio.

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

Lo studio ha conseguito l'endpoint primario, dimostrando effetti statisticamente significativi di Slenyto 2/5 mg rispetto al placebo sulla variazione rispetto ai livelli di partenza del tempo di sonno totale (TST) medio valutato mediante il diario del sonno (SND) dopo 13 settimane di trattamento in doppio cieco. Al basale, il TST medio era di 457,2 minuti nel gruppo trattato con Slenyto e di 459,9 minuti nel gruppo trattato con placebo. Dopo 13 settimane di trattamento in doppio cieco, i partecipanti dormivano in media 57,5 minuti in più la notte con Slenyto rispetto ai 9,1 minuti in più con placebo, con una differenza media di trattamento corretta tra Slenyto e placebo di 33,1 minuti in tutta la serie randomizzata; Imputazione multipla (MI) ($p = 0,026$). Al basale, la latenza del sonno (SL) media era di 95,2 minuti nel gruppo trattato con Slenyto e di 98,8 minuti nel gruppo trattato con placebo. Al termine del periodo di trattamento di 13 settimane, i bambini si addormentavano in media 39,6 minuti più velocemente con Slenyto e 12,5 minuti più velocemente con placebo, con una differenza media di trattamento corretta di -25,3 minuti in tutta la serie randomizzata; MI ($p = 0,012$) senza che ciò causasse risveglio anticipato. Il tasso di partecipanti che hanno ottenuto risposte clinicamente significative nel TST (aumento di 45 minuti dal basale) e/o nella SL (diminuzione di 15 minuti dal basale) è stato significativamente

più elevato con Slenyto rispetto al placebo (rispettivamente, 68,9% contro il 39,3%; $p = 0,001$). Oltre alla diminuzione della SL, è stato osservato un aumento nell'episodio di sonno più lungo (LSE) = durata di sonno ininterrotto, rispetto al placebo. Al termine del periodo in doppio cieco di 13 settimane, l'LSE medio è aumentato in media di 77,9 minuti nel gruppo trattato con Slenyto, rispetto ai 25,5 minuti nel gruppo trattato con placebo. Le differenze di trattamento stimate corrette sono state di 43,2 minuti in tutta la serie randomizzata (MI, $p = 0,039$). L'orario di risveglio non è stato interessato; dopo 13 settimane, l'orario di risveglio dei pazienti era lievemente posticipato di 0,09 ore (0,215) (5,4 minuti) con Slenyto rispetto al trattamento con placebo.

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

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

Variabile	Gruppo	Medie di trattamento corrette (SE) [95% IC]	Differenza di trattamento (SE)	95% IC	Valore p*
SDQ					
Comportamenti di esternalizzazione	Slenyto	-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]			
Punteggio totale	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)			

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

Gli effetti della terapia sulle variabili relative al sonno sono stati associati al miglioramento del benessere dei genitori. È stato osservato un miglioramento significativo con Slenyto rispetto al placebo nella soddisfazione dei genitori relativamente al ritmo di sonno del bambino valutato mediante l'Indice compo-

si dei disturbi del sonno (*Composite Sleep Disturbance Index - CSDI*) ($p = 0,005$) e nel benessere degli assistenti valutato con l'indice WHO-5 dopo 13 settimane di trattamento in doppio cieco ($p = 0,01$) (tabella 2).

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

Variabile	Gruppo	Medie di trattamento corrette (SE) [95% IC]	Differenza di trattamento (SE)	95% IC	Valore p*
WHO-5	Slenyto	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)			
Soddisfazione 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)			

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

Risultati del periodo di trattamento in aperto (91 settimane)

I pazienti (51 del gruppo di trattamento con Slenyto e 44 del gruppo di trattamento con placebo, età media $9 \pm 4,24$ anni, intervallo 2-17,0 anni) hanno ricevuto trattamento in aperto con Slenyto 2/5 mg secondo il dosaggio della fase in doppio cieco, per 91 settimane con adeguamenti opzionali della dose a 2, 5 o 10 mg/die dopo le prime 13 settimane del periodo di follow-up. 74 pazienti hanno ricevuto il trattamento con Slenyto per 104 settimane, 39 pazienti per 2 anni e 35 per 21 mesi. I miglioramenti nel Tempo di sonno totale (TST), nella latenza del sonno (SL) e nella durata del sonno ininterrotto (LSE; episodio di sonno più lungo) osservati nella fase in doppio cieco sono stati mantenuti durante il periodo di follow-up di 39 settimane. Dopo 2 settimane di sospensione con placebo, è stata osservata una riduzione descrittiva della maggior parte dei punteggi; tuttavia i livelli si sono comunque mantenuti nettamente migliori rispetto ai livelli basali senza sintomi di effetti rebound.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nella popolazione pediatrica che includeva 16 bambini con DSA di età compresa tra i 7 e i 15 anni affetti da insonnia, a seguito della somministrazione di Slenyto 2 mg (2 x mini-compresse da 1 mg) dopo una colazione standardizzata, le concentrazioni di melatonina hanno raggiunto il picco entro 2 ore dalla somministrazione e sono rimaste elevate per le 6 ore successive con una C_{max} (SD) di 410 pg/ml (210) nella saliva. Negli adulti, a seguito della somministrazione di Slenyto 5 mg (1 x mini-compresa da 5 mg) a stomaco pieno, le concentrazioni di melatonina hanno raggiunto il picco entro 3 ore dalla somministrazione; la C_{max} (SD) è stata di 3,57 ng/ml (3,64) nel plasma. In condizioni di digiuno la C_{max} è stata inferiore (1,73 ng/ml) e la t_{max} è stata anticipata (entro 2 ore) con un effetto minore sull'AUC- ∞ che è stata leggermente ridotta (-14%) rispetto alla condizione di stomaco pieno. L'assorbimento della melatonina

assunta per via orale è completo negli adulti ma può ridursi fino al 50% negli anziani. La cinetica della melatonina è lineare nell'intervallo tra 2 e 8 mg. I dati relativi alle compresse di melatonina a rilascio prolungato da 2 mg e alle mini-compresse da 1 mg e 5 mg indicano l'assenza di accumulo di melatonina a dosi ripetute. Questa constatazione è compatibile con la breve emivita della melatonina nell'uomo. La biodisponibilità è nell'ordine del 15%. È presente un significativo effetto di primo passaggio, con un metabolismo di primo passaggio stimato dell'85%.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

La melatonina subisce un rapido metabolismo epatico di primo passaggio e viene metabolizzata prevalentemente dagli enzimi CYP1A, e forse anche dal CYP2C19 del sistema del citocromo P450, con un'emivita di eliminazione di circa 40 minuti. I bambini in età prepuberale e i giovani adulti metabolizzano la melatonina più rapidamente rispetto agli adulti. Complessivamente, il metabolismo della melatonina diminuisce con l'età: è più rapido nell'età prepuberale e puberale rispetto all'età più avanzata. Il metabolita principale è la 6-solfatossi-melatonina (6-S-MT), che è inattiva. Il sito di biotrasformazione è il fegato. L'escrezione del metabolita si completa entro 12 ore dall'ingestione. La melatonina non induce gli enzimi CYP1A2 o CYP3A *in vitro* se somministrata in concentrazioni sovraterapeutiche.

Eliminazione

L'emivita terminale ($t_{1/2}$) è di 3,5-4 ore. Circa il 90% del metabolismo della melatonina avviene mediante vie metaboliche mediate dal fegato. Il flusso metabolico predominante avviene attraverso l'idrossilazione in C6 attraverso il sistema P-450 del microsoma epatico, che produce la 6-idrossimelatonina. La seconda via, meno significativa, è quella della 5-demetilazione che produce un precursore fisiologico della melatonina, la N-acetilserotonina. Sia la 6-idrossimelatonina sia la N-acetilserotonina vengono infine coniugate con il solfato e l'acido glucuronico ed escrete nelle urine sotto forma dei corrispondenti derivati 6-solfatossi e 6-glucuronide. L'eliminazione avviene mediante escrezione renale dei metaboliti, l'89% come coniugati solfato e glucuronide della 6-idrossimelatonina (oltre l'80% come 6-solfatossi melatonina e il 2% viene escreto come melatonina (principio attivo invariato).

Sesso

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

Il fegato rappresenta la sede primaria del metabolismo della melatonina e pertanto, la compromissione epatica si traduce in livelli più elevati di melatonina endogena. I livelli plasmatici di melatonina nei pazienti con cirrosi sono notevolmente aumentati durante le ore diurne. Tali pazienti presentano una significativa riduzione dell'escrezione totale della 6-solfatossi melatonina rispetto ai soggetti di controllo. Non vi è alcuna esperienza di uso della melatonina nei pazienti pediatrici con compromissione epatica. I dati pubblicati dimostrano livelli di melatonina endogena marcatamente elevati durante le ore diurne a causa della diminuzione della clearance in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità per la riproduzione e per lo sviluppo. È stato osservato un lieve effetto sulla crescita e sulla vitalità post-natale nei ratti solo a dosi molto elevate, pari a circa 2000 mg/die nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Slenyto 1 mg compresse a rilascio prolungato

Nucleo della compressa

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

Film di rivestimento

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

Slenyto 5 mg compresse a rilascio prolungato

Nucleo della compressa

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

Film di rivestimento

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Slenyto 1 mg compresse a rilascio prolungato

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

Slenyto 5 mg compresse a rilascio prolungato

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

4 rue de Marivaux 75002 Paris Francia - e-mail: regulatory@neurim.com

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 settembre 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

18 febbraio 2021

Slenyto 1mg compresse a rilascio prolungato 30 cpr - A.I.C. 047187051/E
Classe C - RR. Prezzo al pubblico € 30,54

Slenyto 5mg compresse a rilascio prolungato 30 cpr - A.I.C. 047187036/E
Classe C - RR. Prezzo al pubblico € 142,84

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