

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Slenyto 1 mg comprimidos de liberación prolongada  
Slenyto 5 mg comprimidos de liberación prolongada

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Slenyto 1 mg comprimidos de liberación prolongada

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 1 mg de melatonina.

#### Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene lactosa monohidrato equivalente a 8,32 mg de lactosa.

### Slenyto 5 mg comprimidos de liberación prolongada

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 5 mg de melatonina.

#### Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene lactosa monohidrato equivalente a 8,86 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

### Slenyto 1 mg comprimidos de liberación prolongada

Comprimidos recubiertos con película, de color rosa, redondos, biconvexos, de 3 mm de diámetro y sin inscripciones.

### Slenyto 5 mg comprimidos de liberación prolongada

Comprimidos recubiertos con película, de color amarillo, redondos, biconvexos, de 3 mm de diámetro y sin inscripciones.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Slenyto está indicado para:

- el tratamiento del insomnio en niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad con trastorno del espectro autista (TEA) y/o trastornos neurogenéticos con secreción diurna aberrante de melatonina y/o despertares nocturnos en los que las medidas de higiene del sueño han sido insuficientes.
- el tratamiento del insomnio en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), en los que las medidas de higiene del sueño han sido insuficientes.

## 4.2 Posología y forma de administración

### Posología

#### **Insomnio en niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad con trastorno del espectro autista (TEA) y/o trastornos neurogenéticos con secreción diurna aberrante de melatonina y/o despertares nocturnos**

La dosis inicial recomendada es de 2 mg de Slenyto. Si se ha observado una respuesta insuficiente, la dosis debe aumentarse a 5 mg, con una dosis máxima de 10 mg.

Slenyto debe tomarse una vez al día, de media hora a 1 hora antes de acostarse y con alimentos o después de tomar alimentos.

Se dispone de datos de hasta 2 años de tratamiento. Se debe vigilar al paciente a intervalos regulares (al menos cada 6 meses) para comprobar que Slenyto sigue siendo el tratamiento más apropiado. Después de, al menos, 3 meses de tratamiento, el médico debe evaluar el efecto del tratamiento y considerar su interrupción si no se observa un efecto clínicamente significativo del mismo. Si tras el ajuste posológico a una dosis más alta se observa un efecto menor, el prescriptor debe considerar en primer lugar una reducción de la dosis antes de decidir la interrupción completa del tratamiento.

Si se olvida un comprimido, podrá tomarse antes de que el paciente se acueste esa noche, pero después de ese momento no se debe administrar ningún otro comprimido hasta la siguiente dosis programada.

#### **Insomnio en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad con TDAH**

La dosis inicial recomendada es de 1-2 mg. La dosis puede ajustarse individualmente hasta 5 mg al día, independientemente de la edad del niño. Si resulta necesario clínicamente, la dosis máxima diaria puede aumentarse a 10 mg. Debe tomarse la dosis efectiva más baja durante el periodo más corto.

Slenyto debe tomarse una vez al día, entre media hora y una hora antes de acostarse y con o después de las comidas.

Después de aproximadamente 3 meses de tratamiento, el médico debe evaluar el efecto del tratamiento y sopesar su interrupción si no se observa ningún efecto clínicamente relevante. Se debe controlar regularmente al paciente (al menos cada 6 meses) para comprobar que Slenyto sigue siendo el tratamiento más adecuado. Durante el tratamiento en curso, especialmente si el efecto del tratamiento es incierto, deben hacerse intentos de interrupción regularmente, al menos una vez al año.

Si se olvida un comprimido, podrá tomarse antes de que el paciente se acueste esa noche, pero después de ese momento no se debe administrar ningún otro comprimido hasta la siguiente dosis programada.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

No se ha estudiado el efecto de ningún estadio de insuficiencia renal sobre la farmacocinética de la melatonina. Se debe tener precaución cuando se administre melatonina a pacientes con insuficiencia renal.

#### *Insuficiencia hepática*

No hay experiencia del uso de melatonina en pacientes con insuficiencia hepática. Por consiguiente, no se recomienda el uso de melatonina en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

#### *Población pediátrica*

No se han confirmado la seguridad y la eficacia de Slenyto en menores de 6 años de edad con TDAH.

No existe un uso relevante de melatonina en niños de 0 a 2 años para el tratamiento del insomnio.

## Forma de administración

Vía oral. Los comprimidos deben tragarse enteros. El comprimido no debe romperse, triturarse ni masticarse, ya que perderá las propiedades de liberación prolongada.

Los comprimidos pueden administrarse en alimentos tales como yogur, zumo de naranja o helado para facilitar la deglución y mejorar el cumplimiento terapéutico. Si los comprimidos se mezclan con alimentos o bebidas, deben tomarse inmediatamente y la mezcla no debe conservarse.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Somnolencia

La melatonina puede causar somnolencia y pueden aparecer efectos residuales como la fatiga diurna. Deben tenerse en cuenta dichos efectos, sobre todo en niños y adolescentes con TDAH, ya que pueden exacerbar los síntomas diurnos como la falta de atención, la hiperactividad o las alteraciones del comportamiento. Los cuidadores y los profesionales sanitarios deben vigilar a los pacientes para detectar signos de fatiga diurna y ajustar la pauta posológica o interrumpir el tratamiento si tales efectos alteran su funcionamiento diario. Por consiguiente, el medicamento debe utilizarse con precaución cuando los efectos de la somnolencia puedan asociarse a un riesgo para la seguridad (ver sección 4.7).

#### Enfermedades autoinmunitarias

No existen datos clínicos relativos al uso de melatonina en personas con enfermedades autoinmunitarias. Por consiguiente, no se recomienda el uso de melatonina en pacientes con enfermedades autoinmunitarias.

#### Interacciones con otros medicamentos y alcohol

No se recomienda el uso concomitante con fluvoxamina, alcohol, benzodiacepinas/hipnóticos no benzodiacepínicos, tiroidiazina e imipramina (ver sección 4.5).

#### Lactosa

Slenyto contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos. En ausencia de estudios específicos en niños, las interacciones farmacológicas con la melatonina son las conocidas en adultos.

El metabolismo de la melatonina está mediado principalmente por las enzimas CYP1A. Por consiguiente, es posible que se produzcan interacciones entre la melatonina y otros principios activos como consecuencia de su efecto sobre las enzimas CYP1A.

#### No se recomienda el uso concomitante

No se recomienda el uso concomitante de los siguientes medicamentos y alcohol (ver sección 4.4):

### *Fluvoxamina*

La fluvoxamina aumenta las concentraciones de melatonina (AUC 17 veces mayor y  $C_{max}$  sérica 12 veces mayor) al inhibir su metabolismo por las isoenzimas CYP1A2 y CYP2C19 del citocromo hepático P450 (CYP). Debe evitarse la combinación.

### *Alcohol*

No debe tomarse alcohol con melatonina, ya que reduce la eficacia de la melatonina sobre el sueño.

### *Benzodiacepinas/hipnóticos no benzodiacepínicos*

La melatonina puede potenciar las propiedades sedantes de las benzodiazepinas y de los hipnóticos no benzodiacepínicos, tales como el zaleplón, el zolpidem y la zopiclona. En un ensayo clínico se observaron indicios claros de una interacción farmacodinámica transitoria entre la melatonina y el zolpidem una hora después de la administración concomitante. La administración concomitante provocó un mayor deterioro de la atención, la memoria y la coordinación en comparación con el zolpidem en monoterapia. Debe evitarse la combinación con benzodiacepinas e hipnóticos no benzodiacepínicos.

### *Tioridazina e imipramina*

La melatonina se ha administrado de forma concomitante en estudios con tioridazina e imipramina, principios activos que afectan al sistema nervioso central. No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas en ninguno de los casos. Sin embargo, la administración concomitante de melatonina aumentó la sensación de tranquilidad y la dificultad para realizar tareas en comparación con la imipramina en monoterapia, y aumentó la sensación de «aturdimiento» en comparación con la tioridazina en monoterapia. Debe evitarse la combinación con tioridazina e imipramina.

### Uso concomitante que debe considerarse con precaución

Se debe tener precaución con el uso concomitante de los siguientes medicamentos:

#### *5-metoxipsoraleno u 8-metoxipsoraleno*

Se debe tener precaución en los pacientes tratados con 5-metoxipsoraleno u 8-metoxipsoraleno (5-MOP u 8-MOP), los cuales aumentan las concentraciones de melatonina al inhibir su metabolismo.

#### *Cimetidina*

Se debe tener precaución en los pacientes tratados con cimetidina, la cual es un inhibidor potente de determinadas enzimas del citocromo P450 (CYP450), principalmente la enzima CYP1A2 que aumenta las concentraciones plasmáticas de melatonina al inhibir su metabolismo.

#### *Estrógenos*

Se debe tener precaución en los pacientes tratados con estrógenos (p. ej., anticonceptivos o tratamiento hormonal sustitutivo), los cuales aumentan las concentraciones de melatonina al inhibir su metabolismo por las enzimas CYP1A1 y CYP1A2.

#### *Inhibidores de la enzima CYP1A2*

Los inhibidores de la enzima CYP1A2 tales como las quinolonas (ciprofloxacino y norfloxacino) pueden aumentar la exposición a la melatonina.

#### *Inductores de la enzima CYP1A2*

Los inductores de la enzima CYP1A2 tales como la carbamazepina y la rifampicina pueden reducir las concentraciones plasmáticas de melatonina. Por tanto, puede ser necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma conjunta inductores de la enzima CYP1A2 y melatonina.

## Tabaco

Se sabe que el tabaco induce el metabolismo por la enzima CYP1A2, por lo que puede ser necesario ajustar la dosis si los pacientes dejan de fumar o empiezan a fumar durante el tratamiento con melatonina.

## Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (AINE), como el ácido acetilsalicílico y el ibuprofeno, administrados por la noche pueden suprimir los niveles de melatonina endógena en la primera parte de la noche hasta en un 75 %. Si es posible, debe evitarse la administración de AINE por la noche.

## Betabloqueantes

Los betabloqueantes pueden suprimir la liberación nocturna de melatonina endógena, por lo que deben administrarse por la mañana.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No hay datos relativos al uso de la melatonina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de melatonina durante el embarazo.

### Lactancia

Se ha medido melatonina endógena en la leche materna humana, por lo que es probable que la melatonina exógena se excrete en la leche materna. Los datos obtenidos en animales indican que la melatonina pasa al feto a través de la placenta o de la leche. No se conoce el efecto de la melatonina en recién nacidos/lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

### Fertilidad

En estudios realizados en animales adultos y jóvenes, la melatonina no afectó a la fertilidad masculina ni femenina (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de la melatonina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada.

La melatonina puede causar somnolencia, por lo que debe usarse con precaución cuando los efectos de somnolencia puedan asociarse a un riesgo para la seguridad.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con Slenyto en los estudios clínicos fueron somnolencia, cansancio, cambios de humor, cefalea, irritabilidad, agresividad y resaca en 1:100-1:10 niños.

## Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencias de MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1\,000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1\,000$ ), muy raras ( $< 1/10\,000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden descendente de gravedad.

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuentes</b>
Trastornos psiquiátricos	Cambios de humor, agresividad, irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, cefalea, sueño repentino
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Sinusitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio, resaca

Se han notificado las siguientes reacciones adversas (frecuencia no conocida) con el uso fuera de indicación de la formulación para adultos, comprimidos de liberación prolongada de melatonina de 2 mg: epilepsia, afectación visual, disnea, epistaxis, estreñimiento, pérdida de apetito, tumefacción facial, lesión cutánea, sensación anómala, comportamiento anómalo y neutropenia.

Además, en el marco del programa para la autorización temporal de utilización del medicamento (RTU), llevado a cabo en Francia, en niños con TEA y enfermedades neurogenéticas, tratados con 2-6 mg de la formulación para adultos (N= 926), se han notificado las siguientes reacciones adversas (poco frecuentes): depresión, pesadillas, agitación y dolor abdominal.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

En caso de sobredosis, cabe esperar somnolencia. Se prevé la eliminación del principio activo en las 12 horas siguientes a la ingestión. No se requiere un tratamiento especial.

# **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

## **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Psicolépticos, agonistas del receptor de la melatonina, código ATC: N05CH01

### Mecanismo de acción

Se cree que la actividad de la melatonina en los receptores de la melatonina (MT1, MT2 y MT3) contribuye a sus propiedades inductoras del sueño, ya que estos receptores (principalmente MT1 y MT2) intervienen en la regulación de los ritmos circadianos y del sueño.

## Eficacia clínica y seguridad en la población pediátrica

### **TEA y síndrome de Smith-Magenis**

La eficacia y la seguridad se han evaluado en un estudio aleatorizado y controlado con placebo en niños con un diagnóstico de TEA y discapacidades del neurodesarrollo causadas por el síndrome de Smith-Magenis que no habían mostrado mejoría tras una intervención convencional sobre la conducta en relación con el sueño. El tratamiento se administró durante dos años.

El estudio consta de cinco períodos: 1) periodo previo al estudio (4 semanas), 2) periodo basal con placebo con enmascaramiento simple (2 semanas), 3) periodo de tratamiento aleatorizado controlado con placebo (13 semanas), 4) periodo de tratamiento sin enmascaramiento (91 semanas) y 5) periodo de salida con enmascaramiento simple (2 semanas con placebo).

Se aleatorizó a un total de 125 niños (2-17,0 años de edad, media de 8,7 +/- 4,15 años; 96,8 % con TEA, 3,2 % con síndrome de Smith-Magenis [SSM]) cuyo sueño no mejoró con la intervención sobre la conducta y se dispone de sus resultados de 112 semanas. El 28,8 % de los pacientes tenía un diagnóstico TDAH previo al inicio del estudio y el 77 % tenía una puntuación anormal de hiperactividad/falta de atención ( $\geq 7$ ) en el cuestionario de capacidades y dificultades (SDQ, por sus siglas en inglés) en el momento basal.

#### *Resultados del periodo de tratamiento aleatorizado controlado con placebo (13 semanas)*

El estudio cumplió la variable primaria, con la demostración de efectos estadísticamente significativos de Slenyto 2/5 mg en comparación con un placebo sobre la variación con respecto al momento basal del tiempo total de sueño (TTS) medio evaluado mediante un diario de sueño y siesta (DSS) después de 13 semanas de tratamiento con enmascaramiento doble. En el momento basal, el TTS medio era de 457,2 minutos en el grupo de Slenyto y de 459,9 minutos en el grupo del placebo. Después de 13 semanas de tratamiento con enmascaramiento doble, los participantes dormían por término medio 57,5 minutos más por la noche con Slenyto en comparación con 9,1 minutos con el placebo, con una diferencia media ajustada entre los tratamientos para Slenyto–placebo de 33,1 minutos en la población de todos los pacientes aleatorizados, con imputación múltiple (IM) ( $p = 0,026$ ).

En el momento basal, la latencia del sueño (LS) media fue de 95,2 minutos en el grupo de Slenyto y de 98,8 minutos en el grupo del placebo. Al final del periodo de tratamiento de 13 semanas, los niños se quedaban dormidos una media de 39,6 minutos más rápido con Slenyto y 12,5 minutos más rápido con el placebo, con una diferencia media ajustada entre tratamientos de -25,3 minutos en la población de todos los pacientes aleatorizados, con IM ( $p = 0,012$ ), sin causar una hora de despertar más temprana. La tasa de participantes que alcanzaron respuestas clínicamente significativas en el TTS (aumento de 45 minutos con respecto al momento basal) y/o en la LS (disminución de 15 minutos con respecto al momento basal) fue significativamente mayor con Slenyto que con el placebo (68,9 % frente al 39,3 %, respectivamente;  $p = 0,001$ )

Además del acortamiento de la LS, se observó un aumento del episodio de sueño más largo (ESML = duración ininterrumpida del sueño) en comparación con el grupo del placebo. Al final del periodo de enmascaramiento doble de 13 semanas, la media del ESML aumentó en un promedio de 77,9 minutos en el grupo tratado con Slenyto en comparación con 25,5 minutos en el grupo tratado con placebo. Las diferencias estimadas ajustadas entre los tratamientos fueron de 43,2 minutos en la población de todos los pacientes aleatorizados (IM,  $p = 0,039$ ). El tiempo de vigilia no se vio afectado; después de 13 semanas, el tiempo de vigilia de los pacientes se retrasó de forma no significativa en 0,09 horas (0,215) (5,4 minutos) con Slenyto en comparación con el tratamiento con placebo.

El tratamiento con Slenyto 2 mg/5 mg produjo una mejoría significativa en comparación con el placebo en los comportamientos de exteriorización del niño (puntuaciones de hiperactividad/falta de atención + conducta) evaluados mediante el cuestionario de capacidades y dificultades (SDQ) después de 13 semanas de tratamiento con enmascaramiento doble ( $p = 0,021$ ). En cuanto a la puntuación total del SDQ después de 13 semanas de tratamiento con enmascaramiento doble, se observó una tendencia hacia un efecto beneficioso a favor de Slenyto ( $p = 0,077$ ). En cuanto a la función social (valorada

mediante la escala de evaluación global infantil, CGAS [por sus siglas en inglés]), las diferencias entre Slenyto y el placebo fueron pequeñas y no estadísticamente significativas (tabla 1).

**Tabla 1: COMPORTAMIENTO INFANTIL (13 semanas con enmascaramiento doble)**

Variable	Grupo	Medias ajustadas de los tratamientos (EE) [IC del 95 %]	Diferencia entre tratamientos (EE)	IC del 95 %	Valor de p*
<b>SDQ</b>					
Comportamientos de exteriorización	Slenyto	–0,70 (0,244) [–1,19, –0,22]			
	Placebo	0,13 (0,258) [–0,38, 0,64]	–0,83 (0,355)	–1,54, –0,13	0,021
<b>CGAS</b>					
Puntuación total	Slenyto	–0,84 (0,387) [–1,61, –0,07]			
	Placebo	0,17 (0,409) [–0,64, 0,98]	–1,01 (0,563)	–2,12, 0,11	0,077
<b>ICSDI</b>					
Satisfacción (ICSDI)	Slenyto	1,96 (1,328) [–0,67, 4,60]			
	Placebo	1,84 (1,355) [–0,84, 4,52]	0,13 (1,901)	–3,64, 3,89	ns

\*Análisis MMRM (modelos mixtos para medidas repetidas, por sus siglas en inglés). IC = intervalo de confianza; SDQ = Cuestionario de capacidades y dificultades; CGAS = Escala de evaluación global infantil; EE = error estandar.

Los efectos del tratamiento sobre las variables del sueño se asociaron a una mejoría del bienestar de los padres. Se observó una mejoría significativa con Slenyto en comparación con el placebo en la satisfacción de los padres valorada mediante el índice combinado de trastornos del sueño (CSDI, por sus siglas en inglés) en relación con el patrón de sueño del niño ( $p = 0,005$ ) y en el bienestar de los cuidadores valorado mediante el índice de bienestar de la Organización Mundial de la Salud (WHO-5) después de 13 semanas de tratamiento con enmascaramiento doble ( $p = 0,01$ ) (tabla 2).

**Tabla 2: BIENESTAR DE LOS PADRES (13 semanas con enmascaramiento doble)**

Variable	Grupo	Medias ajustadas de los tratamientos (EE) [IC del 95 %]	Diferencia entre tratamientos (EE)	IC del 95 %	Valor de p*
WHO-5	Slenyto	1,43 (0,565) [0,31, 2,55]			
	Placebo	–0,75 (0,608) [–1,95, 0,46]	2,17 (0,831)	0,53, 3,82	0,01
Satisfacción (CSDI)	Slenyto	1,43 (0,175) [1,08, 1,78]			
	Placebo	0,71 (0,184) [0,34, 1,07]	0,72 (0,254)	0,22, 1,23	0,005

\*Análisis MMRM. IC = intervalo de confianza; WHO-5 = Índice de bienestar de la Organización Mundial de la Salud; CSDI = Índice combinado de trastornos del sueño; EE = error estándar.

#### *Resultados del periodo de tratamiento sin enmascaramiento (91 semanas)*

Los pacientes (51 en el grupo de Slenyto y 44 en el grupo del placebo, media de edad  $9 \pm 4,24$  años, intervalo 2–17,0 años) recibieron Slenyto 2/5 mg sin enmascaramiento, con la dosis de la fase de enmascaramiento doble, durante 91 semanas con ajuste opcional de la dosis a 2, 5 o 10 mg/día después de las primeras 13 semanas del periodo de seguimiento. Setenta y cuatro pacientes completaron 104 semanas de tratamiento, 39 completaron 2 años y 35 completaron 21 meses de tratamiento con Slenyto. Las mejorías del tiempo total de sueño (TTs), la latencia del sueño (LS) y la duración del sueño ininterrumpido (ESML, episodio de sueño más largo) observadas en la fase de enmascaramiento doble se mantuvieron durante todo el periodo de seguimiento de 39 semanas.

Después de 2 semanas de retirada con placebo, se observó una reducción descriptiva de la mayoría de las puntuaciones, pero los niveles siguieron siendo significativamente mejores que los niveles basales sin signos de efectos de rebote.

## **TDAH**

En el estudio de Slenyto descrito anteriormente, 36 participantes, además de TEA, tenían un diagnóstico de TDAH en su historial clínica. El análisis de los efectos de Slenyto en la variable primaria, el TTS, demostró el mismo nivel de mejoría en los participantes con y sin comorbilidad de TDAH.

El tratamiento con melatonina se ha estudiado en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 4 semanas de duración llevado a cabo en 105 niños de entre 6 y 12 años con TDAH e insomnio crónico de inicio del sueño que no recibían medicación para el TDAH ni intervención conductual (van der Heijden KB *et al.* 2007). En este estudio, se utilizó un suplemento de melatonina de liberación inmediata en dosis de 3 mg o 6 mg durante 4 semanas. El tratamiento con melatonina hizo avanzar los ritmos circadianos de sueño-vigilia y acortó la latencia del sueño en niños con TDAH e insomnio crónico de inicio del sueño. La latencia media del sueño disminuyó 21,3 minutos en el grupo con melatonina y aumentó 3 minutos en el grupo con el placebo. El tiempo total de sueño aumentó en 19,8 minutos en el grupo con melatonina y disminuyó en 13,6 minutos en el grupo con el placebo. La melatonina de liberación inmediata no tuvo ningún efecto sobre los problemas de conducta, el rendimiento cognitivo o la calidad de vida.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

En la población pediátrica formada por 16 niños con TEA de 7-15 años de edad que sufrían insomnio, tras la administración de Slenyto 2 mg (2 minicomprimidos de 1 mg) después de un desayuno estandarizado, las concentraciones de melatonina alcanzaron su valor máximo en las 2 horas siguientes a la administración y se mantuvieron elevadas durante 6 horas posteriormente, con una  $C_{max}$  (desviación estándar [DE]) de 410 pg/ml (210) en la saliva.

En adultos, tras la administración de Slenyto 5 mg (1 minicomprimido de 5 mg) después de tomar alimentos, las concentraciones de melatonina alcanzaron su valor máximo en las 3 horas siguientes a la administración; la  $C_{max}$  (DE) fue de 3,57 ng/ml (3,64) en el plasma. En ayunas, la  $C_{max}$  fue menor (1,73 ng/ml) y el  $t_{max}$  fue más rápido (en las 2 horas siguientes), con un efecto leve sobre el  $AUC_{-\infty}$  que disminuyó ligeramente (-14 %) en comparación con el estado posprandial.

La absorción de la melatonina ingerida por vía oral es completa en los adultos y puede disminuir hasta en un 50 % en las personas de edad avanzada. La cinética de la melatonina es lineal en el intervalo de 2-8 mg.

Los datos obtenidos con los comprimidos de liberación prolongada de melatonina de 2 mg y los datos obtenidos con los minicomprimidos de 1 mg y 5 mg indican que no se produce acumulación de melatonina tras la administración de dosis repetidas. Este hallazgo es compatible con la corta semivida de la melatonina en el ser humano.

La biodisponibilidad es del orden del 15 %. Existe un efecto de primer paso significativo, con un metabolismo de primer paso estimado del 85 %.

### Distribución

La unión de la melatonina a proteínas plasmáticas *in vitro* es de aproximadamente el 60 %. La melatonina se une principalmente a la albúmina, la glucoproteína ácida  $\alpha_1$  y las lipoproteínas de alta densidad.

### Biotransformación

La melatonina sufre un metabolismo de primer paso hepático rápido y es metabolizada principalmente por las enzimas CYP1A y posiblemente por la enzima CYP2C19 del sistema del citocromo P450, con una semivida de eliminación de aproximadamente 40 minutos. Los niños prepuberales y los adultos

jóvenes metabolizan la melatonina más rápido que los adultos. En conjunto, el metabolismo de la melatonina disminuye con la edad, con un metabolismo prepuberal y puberal más rápido que a una edad avanzada. El metabolito principal es la 6-sulfatoxi-melatonina (6-S-MT), que es inactiva. El lugar de biotransformación es el hígado. La excreción del metabolito se completa en un plazo de 12 horas tras la ingestión.

La melatonina no induce las enzimas CYP1A2 o CYP3A *in vitro* en concentraciones supraterapéuticas.

### Eliminación

La semivida terminal ( $t_{1/2}$ ) es de 3,5-4 horas. Dos vías metabólicas mediadas por el hígado representan aproximadamente el 90 % del metabolismo de la melatonina. El flujo metabólico predominante tiene lugar mediante la hidroxilación en C6 por medio del sistema P450 de los microsomas hepáticos para producir 6-hidroximelatonina. La segunda vía, menos importante, es la 5-desmetilación para producir un precursor fisiológico de la melatonina, la N-acetilserotonina. Tanto la 6-hidroximelatonina como la N-acetilserotonina se conjugan en último término con sulfato y ácido glucurónico y se excretan en la orina como sus derivados 6-sulfatoxi y 6-glucurónido correspondientes.

La eliminación se produce mediante excreción renal de metabolitos, el 89 % en forma de conjugados sulfatados y glucurónidos de la 6-hidroximelatonina (más del 80 % como 6-sulfatoxi-melatonina) y el 2 % se excreta como melatonina (principio activo inalterado).

### Sexo

Se observa una  $C_{max}$  3-4 veces mayor en las mujeres que en los hombres. También se ha observado una variabilidad de cinco veces de la  $C_{max}$  entre diferentes miembros del mismo sexo. Sin embargo, no se observaron diferencias farmacodinámicas entre hombres y mujeres a pesar de las diferencias en las concentraciones sanguíneas.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

No hay experiencia del uso de melatonina en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (ver sección 4.2). Sin embargo, dado que la melatonina se elimina principalmente mediante metabolismo hepático y que el metabolito 6-SMT es inactivo, no cabe prever que la insuficiencia renal influya en el aclaramiento de la melatonina.

#### *Insuficiencia hepática*

El hígado es el lugar principal del metabolismo de la melatonina y, por tanto, la insuficiencia hepática aumenta las concentraciones de melatonina endógena.

Las concentraciones plasmáticas de melatonina en pacientes con cirrosis aumentaron significativamente durante las horas diurnas. Los pacientes presentaron una excreción total significativamente menor de 6-sulfatoxi-melatonina en comparación con los controles.

No hay experiencia del uso de melatonina en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática. Los datos publicados muestran concentraciones de melatonina endógena notablemente elevadas durante las horas diurnas debido a la disminución del aclaramiento en los pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Se observó un leve efecto sobre el crecimiento y la viabilidad posnatales en ratas en dosis muy altas, equivalentes a aproximadamente 2 000 mg/día en el ser humano.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Slenyto 1 mg comprimidos de liberación prolongada

##### *Núcleo del comprimido*

Copolímero de metacrilato de amonio de tipo B  
Hidrogenofosfato de calcio dihidrato  
Lactosa monohidrato  
Sílice coloidal anhidra  
Talco  
Esterato de magnesio

##### *Recubrimiento con película*

Carmelosa sódica (E466)  
Maltodextrina  
Glucosa monohidrato  
Lecitina (E322)  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Óxido de hierro amarillo (E172)

#### Slenyto 5 mg comprimidos de liberación prolongada

##### *Núcleo del comprimido*

Copolímero de metacrilato de amonio de tipo A  
Hidrogenofosfato de calcio dihidrato  
Lactosa monohidrato  
Sílice coloidal anhidra  
Esterato de magnesio

##### *Recubrimiento con película*

Carmelosa sódica (E466)  
Maltodextrina  
Glucosa monohidrato  
Lecitina (E322)  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro amarillo (E172)

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Periodo de validez

3 años

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

### Slenyto 1 mg comprimidos de liberación prolongada

Blíster opaco de PVC/PVDC con lámina de aluminio. Tamaño del envase: 30 comprimidos o 60 comprimidos.

### Slenyto 5 mg comprimidos de liberación prolongada

Blíster opaco de PVC/PVDC con lámina de aluminio. Tamaño del envase: 30 comprimidos o 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL  
4 rue de Marivaux  
75002 Paris  
Francia  
Correo electrónico: regulatory@neurim.com

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 20/septiembre/2018

Fecha de la última renovación: 5/junio/2023

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

{DD/mes/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- Informes periódicos de seguridad (IPSSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

**A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA (BLÍSTER) – 1 MG****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Slenyto 1 mg comprimidos de liberación prolongada  
melatonina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 1 mg de melatonina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato  
Para mayor información consultar el prospecto

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos de liberación prolongada  
60 comprimidos de liberación prolongada

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral  
Tragar los comprimidos enteros. No partir, triturar ni masticar los comprimidos.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL  
4 rue de Marivaux  
75002 Paris  
Francia  
Correo electrónico: regulatory@neurim.com

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Slenyto 1 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS****BLÍSTER DE 30 COMPRIMIDOS – 1 MG****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Slenyto 1 mg comprimidos de liberación prolongada  
melatonina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA (BLÍSTER) – 5 MG****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Slenyto 5 mg comprimidos de liberación prolongada  
melatonina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 5 mg de melatonina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato  
Para mayor información consultar el prospecto

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos de liberación prolongada  
100 comprimidos de liberación prolongada

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral  
Tragar los comprimidos enteros. No partir, triturar ni masticar los comprimidos.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL  
4 rue de Marivaux  
75002 Paris  
Francia  
Correo electrónico: regulatory@neurim.com

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/18/1318/003: 30 comprimidos de liberación prolongada  
EU/1/18/1318/006: 100 comprimidos de liberación prolongada

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Slenyto 5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS****BLÍSTER DE 25 O 30 COMPRIMIDOS – 5 MG****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Slenyto 5 mg comprimidos de liberación prolongada  
melatonina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Slenyto 1 mg comprimidos de liberación prolongada Slenyto 5 mg comprimidos de liberación prolongada melatonina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo empiece a tomar este medicamento, porque contiene información importante.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted o a su hijo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted o que su hijo, ya que puede perjudicarlos.
- Si usted o su hijo experimentan efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Slenyto y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo empiecen a tomar Slenyto
3. Cómo tomar Slenyto
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Slenyto
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Slenyto y para qué se utiliza

##### Qué es Slenyto

Slenyto es un medicamento que contiene el principio activo melatonina. La melatonina es una hormona producida de forma natural por el organismo.

##### Para qué se utiliza

Slenyto se usa para el tratamiento del **insomnio** (incapacidad para conciliar el sueño) en:

- **niños y adolescentes** (de 2 a 18 años de edad) con **trastorno del espectro autista (TEA)** y/o **enfermedades neurogenéticas** (trastornos hereditarios que afectan a los nervios y al cerebro) asociadas a niveles anómalos de melatonina y/o despertares nocturnos, si no han funcionado suficientemente bien otras rutinas saludables para dormir (por ejemplo, una hora regular para acostarse y un ambiente relajante para dormir).
- **niños y adolescentes** (de 6 a 17 años de edad) con **trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)**, si no han funcionado suficientemente bien otras rutinas saludables para dormir (por ejemplo, una hora regular para acostarse y un ambiente relajante para dormir).

Slenyto acorta el tiempo que se tarda en quedarse dormido y prolonga la duración del sueño. El medicamento puede ayudarles a usted o a su hijo a quedarse dormidos y puede ayudarles a usted o a su hijo a dormir más tiempo durante la noche.

#### 2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo empiecen a tomar Slenyto

##### NO tomen Slenyto si usted o su hijo

- son alérgicos a la melatonina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

## Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Slenyto si usted o su hijo:

- padece problemas de hígado o de riñón. Consulte a su médico antes de tomar/administrar Slenyto, ya que no se recomienda su uso en tales casos.
- padece una enfermedad autoinmunitaria (en la que el sistema inmunitario [de defensa] del propio organismo ataca a partes del organismo). Consulte a su médico antes de tomar/administrar Slenyto, ya que no se recomienda su uso en tales casos.

Slenyto puede provocar somnolencia y fatiga diurna. Los cuidadores deben vigilar al niño para detectar signos de fatiga diurna y pedir consejo a su médico si aparecen síntomas.

En particular, los niños y adolescentes con TDAH pueden presentar un aumento de los síntomas diurnos como falta de atención, hiperactividad o alteraciones del comportamiento.

### Niños

No se ha confirmado la seguridad y la eficacia de Slenyto en menores de 6 años de edad con TDAH.

No administre este medicamento a niños menores de 2 años, ya que no se ha probado y se desconocen sus efectos.

### Otros medicamentos y Slenyto

Informe a su médico o farmacéutico si usted o su hijo está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, tomar Slenyto con los siguientes medicamentos puede aumentar el riesgo de efectos adversos o puede afectar a la forma en que actúan Slenyto o el otro medicamento:

- **fluvoxamina** (se utiliza para el tratamiento de la depresión y del trastorno obsesivo compulsivo)
- **metoxipsoraleños** (se utilizan en el tratamiento de trastornos cutáneos como la psoriasis)
- **cimetidina** (se utiliza en el tratamiento de problemas de estómago como las úlceras)
- **quinolonas** (por ejemplo, ciprofloxacino y norfloxacino) y **rifampicina** (se utilizan en el tratamiento de infecciones bacterianas)
- **estrógenos** (se utilizan en anticonceptivos o en el tratamiento hormonal sustitutivo)
- **carbamazepina** (se utiliza en el tratamiento de la epilepsia)
- **antiinflamatorios no esteroideos** como el ácido acetilsalicílico y el ibuprofeno (se utilizan para tratar el dolor y la inflamación). Estos medicamentos deben evitarse, especialmente por la noche.
- **betabloqueantes** (se utilizan para controlar la tensión arterial). Estos medicamentos deben tomarse por la mañana.
- **benzodiacepinas e hipnóticos no benzodiacepínicos** como el zaleplón, el zolpidem y la zopiclona (se utilizan para inducir el sueño)
- **tioridazina** (se utiliza para el tratamiento de la esquizofrenia)
- **imipramina** (se utiliza para el tratamiento de la depresión)

### Tabaco

El tabaco puede aumentar la degradación de la melatonina por el hígado, lo que puede hacer que este medicamento sea menos eficaz. Informe a su médico si usted o su hijo comienza o deja de fumar durante el tratamiento.

### Toma de Slenyto con alcohol

No beba alcohol antes, durante o después de tomar Slenyto, ya que el alcohol debilita el efecto de este medicamento.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Informe a su médico o farmacéutico antes de empezar a utilizar Slenyto si usted o su hija:

- está embarazada o podría estarlo. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de melatonina durante el embarazo.
- está dando el pecho o tiene previsto dar el pecho. Es posible que la melatonina pase a la leche materna humana, por lo que su médico decidirá si usted o su hija debe dar el pecho mientras tome melatonina.

### **Conducción y uso de máquinas**

Slenyto puede causar somnolencia. Después de tomar este medicamento, usted o su hijo no deben conducir un vehículo, montar en bicicleta ni utilizar máquinas hasta que se hayan recuperado por completo.

Si usted o su hijo sufre somnolencia continua, debe consultar a su médico.

### **Slenyto contiene lactosa**

Slenyto contiene lactosa monohidrato. Si el médico le ha indicado a usted o a su hijo que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **3. Cómo tomar Slenyto**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Slenyto está disponible en dos concentraciones: 1 mg y 5 mg.

#### **Insomnio en niños y adolescentes (de 2 a 18 años de edad) con TEA y/o enfermedades neurogenéticas (afecciones hereditarias que afectan a los nervios y el cerebro) asociadas a niveles anómalos de melatonina y/o despertares nocturnos.**

La dosis inicial recomendada es de 2 mg (dos comprimidos de 1 mg) una vez al día. Si los síntomas suyos o de su hijo no mejoran, su médico puede aumentar la dosis de Slenyto para determinar la dosis más adecuada para usted o su hijo. La dosis diaria máxima que usted o su hijo recibirán es de 10 mg (dos comprimidos de 5 mg).

Su médico debe realizarle un seguimiento a usted o a su hijo regularmente (se recomienda cada 6 meses) para comprobar que Slenyto sigue siendo el tratamiento adecuado para usted o su hijo.

#### **Insomnio en niños y adolescentes (de 6 a 17 años de edad) con TDAH**

La dosis inicial recomendada es de 1-2 mg (uno o dos comprimidos de 1 mg) una vez al día. Si no hay mejoría de sus síntomas o los de su hijo, la dosis puede ajustarse de manera individual a 5 mg diarios, independientemente de la edad. Si el médico lo considera necesario, la dosis máxima diaria puede aumentarse a 10 mg (dos comprimidos de 5 mg) al día.

Se administrará la dosis más baja posible, durante el menor tiempo posible.

Su médico debe realizarle un seguimiento a usted o a su hijo regularmente (se recomienda cada 6 meses) para comprobar que Slenyto sigue siendo el tratamiento adecuado para usted o su hijo. El tratamiento debe interrumpirse una vez al año para comprobar si sigue siendo necesario.

#### **Cuándo tomar Slenyto**

Slenyto debe tomarse por la noche, entre 30 y 60 minutos antes de acostarse. Los comprimidos deben tomarse después de la cena, es decir, con el estómago lleno.

### Cómo tomar Slenyto

Slenyto se administra por vía oral. **Los comprimidos deben tragarse enteros, sin partirse, triturarse ni masticarse.** Si se trituran o mastican los comprimidos, se alterarán sus propiedades especiales y no funcionarán correctamente.

Los **comprimidos enteros** se pueden introducir en alimentos tales como yogur, zumo de naranja o helado para ayudar a tragárselos. Si los comprimidos se mezclan con estos alimentos, deben administrarse inmediatamente y no dejarse ni conservarse, ya que esto puede afectar a la forma en que actúan los comprimidos. Si los comprimidos se mezclan con algún otro tipo de alimento, es posible que no funcionen correctamente.

### **Si usted o su hijo toman más Slenyto del que deben**

Si usted o su hijo han tomado accidentalmente una cantidad excesiva de medicamento, póngase en contacto con el médico o farmacéutico lo antes posible.

Tomar una cantidad superior a la dosis diaria recomendada puede hacer que usted o su hijo sientan somnolencia.

### **Si usted o su hijo olvidaron tomar Slenyto**

Si usted o su hijo olvidan tomar un comprimido, pueden tomarlo antes de acostarse esa noche, pero después de ese momento no deben tomar ningún otro comprimido hasta la noche siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si usted o su hijo interrumpen el tratamiento con Slenyto**

Debe consultar a su médico antes de que usted/su hijo interrumpan el tratamiento con Slenyto. Es importante seguir tomando este medicamento para tratar el trastorno.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Pueden producirse con frecuencia cambios imprevistos del comportamiento, como agresividad (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas). **Si se produce este cambio de comportamiento, debe informar a su médico. Es posible que el médico quiera que usted o su hijo dejen de tomar este medicamento.**

Si alguno de los siguientes efectos adversos llega a ser grave o molesto, póngase en contacto con su médico o busque atención médica:

### Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- cambios en el estado de ánimo
- agresividad
- irritabilidad
- somnolencia
- dolor de cabeza
- sueño repentino
- hinchazón e inflamación de los senos asociadas a dolor y obstrucción nasal (sinusitis)
- cansancio
- sensación de resaca

**Poco frecuentes:** pueden afectar desde a 1 de cada 1000 personas hasta 1 de cada 100 personas

- Depresión
- Pesadillas
- Agitación
- Dolor de estómago

**Frecuencia no conocida** (notificada con otra presentación farmacéutica y concentración)

- epilepsia
- afectación visual
- falta de aliento/dificultad para respirar (disnea)
- hemorragia nasal (epistaxis)
- estreñimiento
- pérdida de apetito
- hinchazón de la cara
- lesión en la piel
- sensación anormal
- comportamiento anormal
- niveles bajos de glóbulos blancos (neutropenia)

**Comunicación de efectos adversos**

Si usted o su hijo experimentan cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**5. Conservación de Slenyto**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

**6. Contenido del envase e información adicional**

**Composición de Slenyto**

Dosis de 1 mg

- El principio activo es la melatonina. Cada comprimido contiene 1 mg de melatonina.
- Los demás componentes son copolímero de metacrilato de amonio de tipo B, hidrogenofosfato de calcio dihidrato, lactosa monohidrato, sílice (coloidal anhidra), talco, estearato de magnesio, carmelosa sódica (E466), maltodextrina, glucosa monohidrato, lecitina (E322), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro amarillo (E172).

### Dosis de 5 mg

- El principio activo es la melatonina. Cada comprimido contiene 5 mg de melatonina.
- Los demás componentes son copolímero de metacrilato de amonio de tipo A, hidrogenofosfato de calcio dihidrato, lactosa monohidrato, sílice (coloidal anhidra), estearato de magnesio, carmelosa sódica (E466), maltodextrina, glucosa monohidrato, lecitina (E322), dióxido de titanio (E171) y óxido de hierro amarillo (E172).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

#### Dosis de 1 mg

Slenyto 1 mg comprimidos de liberación prolongada son comprimidos recubiertos con película, de color rosa, redondos, biconvexos y de 3 mm de diámetro.

Disponible en blísteres de 30/60 comprimidos.

#### Dosis de 5 mg

Slenyto 5 mg comprimidos de liberación prolongada son comprimidos recubiertos con película, de color amarillo, redondos, biconvexos y de 3 mm de diámetro.

Disponible en blísteres de 30/100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL  
4 rue de Marivaux  
75002 Paris  
Francia  
Correo electrónico: regulatory@neurim.com

### **Responsable de la fabricación**

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Takeda AS  
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**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

**Fecha de la última revisión de este prospecto: {mes/AAAA}**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.