

Journal of the Italian Society of Psychiatry www.evidence-based-psychiatric-care.org

XXIX Congresso Nazionale Associazione Italiana Medicina del Sonno (AIMS)

Genova, 13-15 settembre 2019

#### Corso pre-congressuale

Approccio clinico e gestione dei disturbi del sonno in età evolutiva

#### **Simposio**

Fasi critiche e disturbi del sonno in età evolutiva



Journal of the Italian Society of Psychiatry SUPPLEMENTO 2 | Vol. 06 | 1\_2020



1

15

#### **Editors-in-Chief**

Enrico Zanalda Massimo Di Giannantonio

#### **Deputy Editors**

Bernardo Carpiniello Giancarlo Cerveri Massimo Clerici Domenico De Berardis Guido Di Sciascio Paola Rocca Antonio Vita

#### **International Scientific Board**

Arango Celso, Madrid
Fleischhacker Wolfgang, Innsbruck
Fountoulakis Konstantinos N, Thessaloniki
Grunze Heinz, Newcastle upon Tyne
Leucht Stefan, Munchen
Rihmer Zoltan, Budapest
Jakovljevic Miro, Zagabria
Gorwood Philip, Paris
Demyttenaere Koen, Leuven
Höschl Cyril, Praga
Tiihonen Jari, Stockholm

#### Editorial coordinator and secretary

Lucia Castelli - Icastelli@pacinieditore.it Tel. +39 050 3130224 - Fax +39 050 3130300

© Copyright by Pacini Editore Srl - Pisa

#### **Managing Editor**

Patrizia Alma Pacini

#### **Publisher**

Pacini Editore Srl via Gherardesca1 - 56121 Pisa, Italy Tel. +39 050 313011 - Fax +39 050 313000 www.pacinimedicina.it

Journal registered at "Registro pubblico degli Operatori della Comunicazione" (Pacini Editore Srl registration n. 6269 - 29/8/2001)

ISSN 2421-4469 (online)

Registration in progress at the Tribunal of Pisa

Il contenuto del fascicolo rispecchia esclusivamente l'esperienza degli Autori.

Nel presente report sono riportate le citazioni bibliografiche prodotte dai singoli relatori. Le affermazioni non referenziate esprimono opinioni o esperienze personali.

Tutti i diritti riservati. È vietato riprodurre, archiviare in un sistema di riproduzione o trasmettere sotto qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per fotocopia, registrazione o altro, qualsiasi parte di questa pubblicazione senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

La massima cura possibile è stata prestata per la corretta indicazione dei dosaggi dei farmaci eventualmente citati nel testo, ma i lettori sono ugualmente pregati di consultare gli schemi posologici contenuti nelle schede tecniche approvate dall'Autorità competente.

#### **Contents**

#### Intervista al Presidente dell'AIMS

Oliviero Bruni, Lino Nobili, Athanasios Maras

Giuseppe Plazzi

#### Simposio: Fasi critiche e disturbi del sonno in età evolutiva

Modalità di presentazione dell'insonnia in età evolutiva Oliviero Bruni	2
ADHD e disturbi del sonno Silvia Milano	5
Disturbi del sonno in adolescenza Lino Nobili	7
Efficacia a lungo termine e sicurezza della melatonina a rilascio prolungato per l'insonnia dei bambini con disturbi dello spettro autistico Athanasios Maras	10
Interviste ai Relatori	

www.evidence-based-psychiatric-care.org

Journal of the Italian Society of Psychiatry

#### Intervista al Presidente dell'AIMS

Giuseppe Plazzi

Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Settore scientifico disciplinare: MED/26 Neurologia; Presidente Associazione Italiana di Medicina del Sonno (AIMS)

#### "Ricerca" e "Medicina integrata" sono le due parole chiave del Congresso: qual è lo stato dell'arte nell'ambito della Medicina del sonno?

La medicina del sonno è una branca non accademica, che mette in contatto diverse specialità mediche impegnate nello studio dei processi fisiopatologici che avvengono durante il sonno. L'Associazione Italiana di Medicina del Sonno (AIMS) si occupa anche della ricerca di base sui processi cognitivi legati al sonno e abbraccia tutte le discipline mediche che hanno un interesse specifico sul sonno, quali neurologia, pneumologia, chirurgia, cardiologia e pediatria.

#### Quali sono gli orientamenti futuri della Società?,

L'Associazione Italiana di Medicina del Sonno (AIMS) vuole occuparsi del trattamento dei disturbi del sonno e, in ambito italiano, dell'accesso alle cure dei pazienti che ne soffrono e si prefigge come obiettivo quello di stimolare la ricerca scientifica nel prossimo triennio, all'insegna della massima collaborazione tra le diverse branche della Medicina.

#### L'impressione è che i disturbi del sonno stiano sempre più acquisendo la connotazione di entità nosologiche a tutti gli effetti. È così?

Sì certo, il sonno, infatti, è fondamentale per la salute psico-fisica e i disturbi del sonno rappresentano un fattore di rischio per numerose patologie. È importante promuovere informazioni atte a sensibilizzare la popolazione sull'importanza di un buon sonno e i rischi legati a una cattiva igiene del sonno. Inoltre, è fondamentale promuovere un corretto approccio clinico ai disturbi del sonno, che altrimenti si potrebbe ripercuotere su qualità e durata di vita dei nostri pazienti.





Giuseppe Plazzi

#### Address for correspondence:

Giuseppe Plazzi

giuseppe.plazzi@unibo.it

This is an open access article distributed in accordance with the CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International) license. The article can be used by giving appropriate credit and mentioning the license, but only for non-commercial purposes and only in the original version. For further information: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en



© Copyright by Pacini Editore Srl



Oliviero Bruni

Journal of the Italian Society of Psychiatry

# Modalità di presentazione dell'insonnia in età evolutiva

Oliviero Bruni

Dipartimento Psicologia dei Processi di Sviluppo e Socializzazione, Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma

Nel corso del tempo la definizione di insonnia è stata ormai ben codificata. Recentemente l'insonnia del bambino è stata inglobata in quella dell'adulto per quanto, tuttavia, sia nella classificazione internazionale sia nel DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*), essa venga tuttora connotata attraverso caratteristici elementi comportamentali, si incomincia a ritenere che nel bambino essa sia legata a tratti comportamentali che sono, a loro volta, influenzati da condizioni genetiche.

#### Differenze dei disturbi del sonno tra bambino e adulto

La differenza fondamentale tra bambino e adulto è che nel primo tutti i disturbi del sonno si evolvono nel tempo (Fig. 1): a 0-3 anni le forme principali sono l'insonnia comportamentale e il disturbo con movimenti ritmici del sonno; a 3-6 anni prevalgono i cosiddetti disturbi dell'arousal o le apnee ostruttive; a 6-12 anni le parasonnie o insonnie iniziali con paura all'addormentamento, mentre nell'adolescenza predominano le problematiche legate a una cattiva igiene del sonno. Durante lo sviluppo, quindi, sono diversi i tipi di insonnia in cui ci si può imbattere <sup>1</sup>.

#### Il lattante

Le coliche sono considerate un disturbo intestinale e vengono trattate spesso con probiotici, ma poiché si manifestano tra il primo e il terzo mese sono probabilmente correlate a un'alterazione del ritmo con cui serotonina e melaton-



#### 0-3 anni

 Insonnia comportamentale, disturbo con movimenti ritmici del sonno (RMD)



#### 3-6 anni

 Disturbi dell'arousal, incubi, sindrome dell'apnea ostruttiva (OSA)



#### 6-12 anni

• Parasonnie, paure al momento di andare a letto



#### > 12 anni

- · Aumento fisiologico della sonnolenza
- Insonnia da cattiva igiene del sonno o sindrome da ritardo di fase, TV o social network



Oliviero Bruni

oliviero.bruni@uniroma1.it

© Copyright by Pacini Editore Srl

Address for correspondence:

This is an open access article distributed in accordance with the CC-BY-NC-ND (Creative Commons

Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0

International) license. The article can be used by giving appropriate credit and mentioning the license,

but only for non-commercial purposes and only in the

original version. For further information: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en

Figure 1

Cambiamento dei disturbi del sonno in relazione all'età.

- In adolescenza (aumento fisiologico sonnolenza + deprivazione)
- Criteri per definire una cattiva igiene del sonno:
  - ora addormentamento dopo le 23.00; ora risveglio dopo le 8.00; sonnellini diurni; schemi irregolari di sonno (difficoltà orario di addormentamento e risvegli > 1 ora nei giorni di scuola); bere sostanze eccitanti nel tardo pomeriggio e la sera; uso di droghe
- Possono determinare: inversione ritmo S-V, eccessiva sonnolenza, iperattività, problemi a scuola e difficoltà di rapporto con i coetanei
- Spia di depressione maggiore o schizofrenia

**Figura 2.** Igiene del sonno inadeguata in adolescenza.

na vengono secrete. Va tra l'altro ricordato che la prima induce contrazione della muscolatura liscia intestinale, mentre la melatonina ne determina il rilassamento: questo elemento, alla luce del riscontro nei lattanti con coliche di un incremento dell'acido 5-idrossi-indolacetico <sup>2</sup>, metabolita principale della serotonina, suggerisce la possibilità che alla base della patogenesi delle coliche sia in gioco uno squilibrio tra questi due neuromediatori <sup>3</sup> e prospetta un razionale di impiego della melatonina anche per un loro eventuale trattamento. Un'altra condizione importante è l'allergia alle proteine del latte vaccino, descritta per la prima volta nel 1986 e responsabile di insonnia resistente, che si normalizza dopo la rimozione dell'allergene e l'adozione di una dieta lattopriva.

#### L'età scolare

Durante l'età scolare il sonno, di solito, si stabilizza e migliora di qualità. Per quanto le problematiche tendano a ridursi, spesso emergono disturbi di tipo ossessivo: al momento di andare a letto i bambini chiudono porte e finestre e chiedono ai genitori di non addormentarsi prima di loro o addirittura di rimanere vicino. L'esordio di queste manifestazioni è classicamente a 8-10 anni, epoca in cui si consolida il concetto di morte come punto di non ritorno: potrebbe essere proprio il pensiero della morte l'elemento in grado di scatenare queste paure, che vengono riportate da un'elevata percentuale di bambini 4.

#### L'adolescenza

Gli adolescenti notoriamente non rispettano le regole di igiene del sonno (Fig. 2): faticano a resettare i ritmi, non si svegliano al mattino e spesso interrompono o abbandonano la frequenza scolastica, fino addirittura a compromettere il proprio percorso accademico.

È opportuno evidenziare che l'insonnia nell'adolescenza è in aumento e si continua a rilevare una netta differenza del tempo di sonno tra weekend e giorni di scuola <sup>5</sup>: in altre parole l'assetto dell'adolescente è assimilabile a quello di un individuo costantemente sottoposto a una deprivazione di sonno <sup>6</sup>.

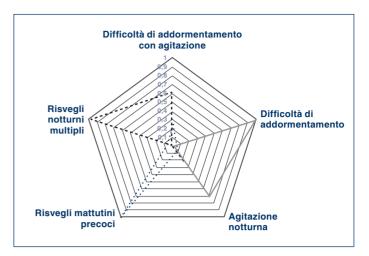


Figura 3. Le tre classi di insonnia (da Bruni et al., 2018) 8.

Va ricordato che la melatonina è inibita dalla luce blu emessa dallo schermo degli smartphone, ma nei ragazzi è soprattutto l'attivazione cognitiva associata all'uso dei dispositivi tecnologici a determinare il cambiamento delle abitudini e quindi l'insonnia. A tale riguardo uno studio ha posto a confronto preadolescenti e adolescenti, dimostrando che il passaggio all'adolescenza comporta un net to aumento delle mobile *phone activities* (social network), mentre in preadolescenza vengono maggiormente utilizzati videogiochi e televisione <sup>7</sup>.

#### L'importanza dei descrittori del sonno

L'insonnia in età evolutiva è quasi sempre riportata dai genitori, che usano descrittori comuni. Proprio su cinque di questi descrittori si è basato uno studio su 338 bambini <sup>8</sup> per definire le caratteristiche dell'insonnia e "clusterizzare" tre gruppi (Fig. 3): insonnia con iperattività motoria (I), insonnia con risveglio precoce al mattino (II) e, infine, insonnia con difficoltà all'addormentamento e numerosi risvegli notturni (III).

In questi tre gruppi, tra i quali possono esserci sovrapposizioni, sono state anche caratterizzate differenze in base ai disturbi familiari. I bambini con iperattività motoria (tipo I). infatti, hanno spesso una storia familiare positiva per anemia e sindrome delle gambe senza riposo, quelli con insonnia di tipo II, una storia di depressione, emicrania o disturbi dell'umore, e quelli del terzo gruppo una familiarità per intolleranze o allergie alimentari. Per il tipo I sono utili ferro, gabapentin e dopaminoagonisti, per il tipo II si impiega solitamente il 5-idrossitriptofano, mentre per il III tipo sono indicati gli antistaminici di prima generazione e la melatonina. Relativamente a quest'ultima, va precisato che la melatonina a rilascio immediato interviene sull'addormentamento ma non sui risvegli notturni e sulla continuità del sonno, sui quali è efficace la melatonina a rilascio prolungato 9, che simula il profilo della secrezione fisiologica del neurormone endogeno.

In conclusione, è fondamentale inquadrare l'insonnia, le caratteristiche del bambino e il suo assetto genetico per risalire ai possibili meccanismi patofisiologici e di conseguenza procedere con un trattamento specifico.

#### **Bibliografia**

- Bruni, O, Angriman. M. L'insonnia in età evolutiva. Medico Bambino 2015;34:224-33.
- <sup>2</sup> Kurtoglu S, Uzüm K, Hallac IK, et al. 5-Hydroxy-3-indole acetic acid levels in infantile colic: is serotoninergic tonus responsible for this problem? Acta Paediatr 1997;86:764-5.
- Weissbluth L, Weissbluth M. Infant colic: the effect of serotonin and melatonin circadian rhythms on the intestinal smooth muscle. Med Hypotheses 1992;39:164-7.
- Muris P, Merckelbach H, Mayer B, et al. How serious are common childhood fears? Behav Res Ther 2000;38:217-28.
- Gradisar M, Gardner G, Dohnt H. Recent worldwide sleep patterns and problems during adolescence: a review and meta-

- analysis of age, region, and sleep. Sleep Med 2011;12:110-8.
- <sup>6</sup> Crowley SJ, Acebo C, Carskadon MA. *Sleep, circadian rhythms, and delayed phase in adolescence.* Sleep Med 2007;8:602-12.
- <sup>7</sup> Bruni O, Sette S, Fontanesi L, et al. *Technology use and sleep quality in preadolescence and adolescence*. J Clin Sleep Med 2015;11:1433-41.
- Bruni O, Sette S, Angriman M, et al. Clinically oriented subtyping of chronic insomnia of childhood. J Pediatr 2018;196:194-200.
- <sup>9</sup> Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, et al. Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations. Eur J Paediatr Neurol 2015;19:122-33.

Journal of the Italian Society of Psychiatry

#### ADHD e disturbi del sonno

Silvia Miano

Centro del Sonno, Neurocentro della Svizzera Italiana, Ospedale Regionale di Lugano

Già nella seconda metà degli anni '50 era stata evidenziata l'associazione tra ADHD (disturbo dell'attenzione e iperattività) e alterazioni del sonno, al punto che Laufer e Denhoff scrivevano "I genitori dei bambini ipercinetici sono così disperati per i problemi di sonno che quelli diurni passano in secondo piano" 1.

#### Ipotesi eziologica ed epidemiologia

In tempi recenti alcuni studi longitudinali hanno suggerito che i disturbi del sonno possano essere una manifestazione precoce e iniziale dell'ADHD, oppure essere un fattore causale, soprattutto se il disturbo del sonno persiste <sup>2</sup>. Per esempio in uno studio longitudinale su 514 bambini cinesi seguiti per 3 anni, fin dalla scuola materna, gli autori hanno trovato che i bambini con un tempo di sonno minore di 8 ore per notte, avevano un rischio di sviluppare ADHD del 15,5% <sup>3</sup>. Un altro studio prospettico <sup>4</sup> ha invece documentato una relazione significativa tra la persistenza dell'insonnia di mantenimento dall'età scolare ai 18 anni, soprattutto per aumento dell'attività motoria, e la diagnosi di ADHD a 18 anni, e tra la persistenza dell'insonnia iniziale fino ai 18 anni e i disturbi d'ansia. Questi dati dimostrano che è dunque la persistenza dei disturbi del sonno e non la loro sola presenza a incidere sull'insorgenza dell'ADHD.

Un'altra indagine longitudinale di coorte inglese su 173 bambini seguiti dal sesto mese di vita fino all'età scolare, ha evidenziato una riduzione media, presente in tutte le fasce di età indagate, di circa 10-20 minuti, sia per un orario di addormentamento più tardivo, sia per la presenza di risvegli notturni, nei bambini che hanno sviluppato un ADHD <sup>5</sup>. La perdita di sonno, in effetti, si correla non soltanto alla riduzione della durata, ma anche alla frammentazione del sonno stesso, che si ripercuote sulla memoria, sul controllo inibitorio, sulla flessibilità cognitiva e sulla sfera affettiva <sup>6</sup>. L'età pre-scolare è un momento critico per lo sviluppo della corteccia prefrontale, e i disturbi del sonno in questo periodo possono determinare alterazioni nella maturazione sviluppo cerebrale che possono evidenziarsi col tempo <sup>7</sup>. Si può dunque affermare che un disturbo neurocognitivo osservato in età scolare può essere legato ad alterazioni dello sviluppo cerebrale subentrate negli anni precedenti: dagli studi di RMN funzionale, infatti, è emersa un'associazione tra deprivazione di sonno e ipoattivazione delle aree deputate al controllo delle funzioni esecutive con iperattivazione compensatoria a livello talamico <sup>18</sup>.

#### Dalle indagini di imaging allo studio della slow wave activity

Un marker utilizzabile per la perdita di sonno è la misurazione del numero dei risvegli e microrisvegli (arousal). Per lo sviluppo della corteccia in età evolutiva non è importante solo il numero degli arousal, ma l'attività a onde lente che si sviluppa durante il sonno profondo sotto forma della cosiddetta slow wave activity (SWA; percentuale, potenza, ampiezza e localizzazione delle onde lente sono un marker di sviluppo della corteccia cerebrale), che aumenta in relazione all'apprendimento durante la veglia e registra un cambiamento significativo in età adolescenziale con il fenomeno del synaptic pruning (la cosiddetta "potatura delle sinapsi").

Il mapping della potenza di SWA dei bambini con ADHD mostra una localizzazione nelle regioni centrali, della SWA nel sonno profondo, diversa da quella nelle regioni anteriori, osservata nei bambini con sviluppo tipico, come a documentare una sorta di ritardo maturativo. L'alterazione dei ritmi circadiani o un debito di sonno possono ripercuotersi sulla SWA ed è stato ipotizzato che un disturbo del sonno persistente nei primi anni di vita è in grado di compromettere questo normale processo di sviluppo.

#### La relazione tra sonno e ADHD

I disturbi del sonno specifici possono essere considerati una forma cronica di stress indotta dall'aumento della risposta di arousal che altera il processo omeostatico e la





Silvia Miano

#### Address for correspondence:

Silvia Miano

silvia.miano@eoc.ch

This is an open access article distributed in accordance with the CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International) license. The article can be used by giving appropriate credit and mentioning the license, but only for non-commercial purposes and only in the original version. For further information: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en



© Copyright by Pacini Editore Srl

maturazione della SWA <sup>9</sup>. L'insonnia con ipercinesia notturna, la sindrome delle gambe senza riposo (RLS), l'apnea ostruttiva nel sonno (OSA) o la presenza di anomalie epilettiche in sonno, nei primi anni di vita possono causare una frammentazione cronica del sonno e quindi un debito di sonno. Oltre a questi disturbi del sonno, la letteratura riporta che circa un terzo dei bambini con ADHD, non in terapia, soffre di insonnia iniziale. In questa forma di insonnia è stato dimostrato un ritardo della secrezione di melatonina <sup>10</sup>, che causa una posticipazione del ritmo circadiano (SDPS).

#### Principi di terapia

Sia le linee guida europee sia quelle americane raccomandano una valutazione del sonno prima di iniziare una terapia dell'ADHD <sup>11</sup>. Va ricordato che gli stimolanti possono ridurre il tempo totale di sonno (TTS), aumentarne la latenza, ridurre l'efficienza del sonno, indurre una posticipazione del ritmo e aumentare l'attività motoria durante il sonno <sup>12</sup>. Inoltre il trattamento con stimolanti espone a un maggior rischio di effetti collaterali, soprattutto nei bambini che hanno una storia preesistente di disturbi del sonno anche associati ad ansia e depressione <sup>13</sup>.

Per i disturbi del sonno, oltre al trattamento tempestivo dell'OSA, le evidenze più recenti raccomandano come prima linea di intervento la terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia, associata a trattamenti farmacologici quali ferro, gabapentin e Vitamina D, se è presente una sindrome delle gambe senza riposo, e la somministrazione di melatonina nell'insonnia da posticipazione del ritmo <sup>14</sup>.

#### **Bibliografia**

- Laufer MW, Denhoff E. Hyperkinetic behavior syndrome in children. J Pediatr 1957;50:463-74.
- <sup>2</sup> Cassoff J, Wiebe ST, Gruber R. Sleep patterns and the risk for ADHD: a review. Nat Sci Sleep 2012;4:73-80.
- 3 Tso W, Chan M, Ho FK, et al. Early sleep deprivation

- and attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatr Res 2019;85:449-55.
- <sup>4</sup> Armstrong JM, Ruttle PL, Klein et al. Associations of child insomnia, sleep movement, and their persistence with mental health symptoms in childhood and adolescence. Sleep 2014;37:901-9.
- Scott N, Blair PS, Emond AM, et al. Sleep patterns in children with ADHD: a population-based cohort study from birth to 11 years. J Sleep Res 2013;22:121-8.
- <sup>6</sup> Tesfaye R, Gruber R. The Association between Sleep and Theory of Mind in School Aged Children with ADHD. Med Sci (Basel).2017;5(3).
- Kidwell KM, Hankey M, Nelson JM, et al. Child Executive Control as a Moderator of the Longitudinal Association Between Sleep Problems and Subsequent Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms. J Pediatr Psychol 2017;42:1144-55.
- <sup>8</sup> Jan YW, Yang CM, Huang YS. Comorbidity and confounding factors in attention-deficit/hyperactivity disorder and sleep disorders in children. Psychol Res Behav Manag 2011;4:139-50.
- Miano S, Parisi P, Villa MP. The sleep phenotypes of attention deficit hyperactivity disorder: the role of arousal during sleep and implications for treatment. Med Hypotheses 2012;79:147-53.
- Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, et al. Idiopathic chronic sleep onset insomnia in attention-deficit/hyperactivity disorder: a circadian rhythm sleep disorder. Chronobiol Int 2005;22:559-70.
- Hvolby A. Associations of sleep disturbance with ADHD: implications for treatment. Atten Defic Hyperact Disord 2015;7:1-18.
- Ironside S, Davidson F, Corkum P. Circadian motor activity affected by stimulant medication in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Sleep Res 2010;19:546-51.
- Stein MA, Weiss M, Hlavaty L. ADHD treatments, sleep, and sleep problems: complex associations. Neurotherapeutics 2012;9:509-17.
- Bruni O, Angriman M, Calisti F, et al. Practitioner Review: treatment of chronic insomnia in children and adolescents with neurodevelopmental disabilities. J Child Psychol Psychiatry. 2018; 59:489-508.

Journal of the Italian Society of Psychiatry

# Società Italiana di Psichiatria

#### Disturbi del sonno in adolescenza

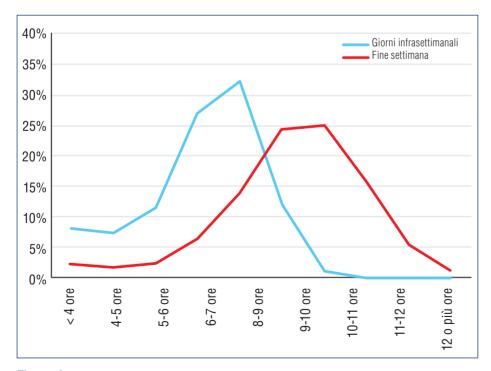
#### Lino Nobili

Istituto Gaslini, Genova

Le indicazioni della Sleep Foundation relativamente al fabbisogno di sonno sono di 9-12 ore a 6-12 anni e 8-10 ore a 13-18 anni <sup>1</sup>. Soltanto una netta minoranza di ragazzi, però, raggiunge l'obiettivo delle raccomandazioni come dimostrato da una recente metanalisi <sup>2</sup> che ha esaminato i dati ricavati mediante actigrafia degli adolescenti impiegati in vari studi come gruppo di controllo. È stato dimostrato che la loro tendenza attuale è di andare a letto alle 23.30 e svegliarsi alle 7.30 circa: le ore di sonno per notte sono quindi 8 al massimo, corrispondenti al limite inferiore delle raccomandazioni poc'anzi citate. Un dato da considerare riguarda il cambiamento dello stile di vita della popolazione, giovani inclusi, nel corso degli ultimi decenni: un'indagine svedese <sup>3</sup>, ad esempio, ha posto a confronto le abitudini nel 1985 con quelle del 2013, dimostrando, in piena sintonia con le osservazioni emerse da altri studi <sup>4</sup>, che in questo intervallo temporale si è verificata una riduzione del tempo totale di sonno e si è posticipato l'orario dell'addormentamento (Fig. 1), mentre quello del risveglio si è mantenuto stabile o in alcuni casi tende a essere anticipato.

# L'adolescenza: un periodo a rischio per i disturbi del rimo sonno-veglia

Durante il periodo dell'adolescenza si osserva un fisiologico e transitorio spostamento del ritmo circadiano <sup>5</sup>. La secrezione e il picco della melatonina si verificano più tardi (60-90 minuti) determinando un ritardo dell'addormentamento e un conseguente accorciamento della durata del sonno notturno (dovendo al-



**Figura 1.**Durata del sonno degli adolescenti in settimana e nel weekend (da Taylor et al., 2005, mod.) <sup>6</sup>.



Lino Nobil

#### Address for correspondence:

Lino Nobili

lino.nobili@unige.it

This is an open access article distributed in accordance with the CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International) license. The article can be used by giving appropriate credit and mentioning the license, but only for non-commercial purposes and only in the original version. For further information: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en



© Copyright by Pacini Editore Srl

zarsi per andare a scuola). Inoltre, un'abitudine tipica degli adolescenti è la tendenza al recupero nel weekend: infatti, i ragazzi vanno a letto ancor più tardi il sabato sera, si alzano tardi il giorno dopo e la domenica sera non riescono a prender sonno, innescando così un circolo vizioso che crea una sorta di jet-lag (ritardo di fase), responsabile talvolta di conflitti familiari e problemi scolastici. Questa tendenza a ritardare il momento dell'addormentamento in adolescenza è legata sia fattori biologici (ad es. una maggior sensibilità all'effetto della luce nell'inibire la secrezione di melatonina) che ad aspetti comportamentali, come l'abitudine di connettersi a internet nelle ore notturne. Infatti, la luce (radiazioni blu) emessa dagli schermi (oggi fortunatamente sempre più dotati di filtri) di smartphone, tablet, televisori e computer, sposta il ritmo circadiano inibendo il rilascio di melatonina 7,8.

#### La maturazione neuro-psichica dell'adolescente

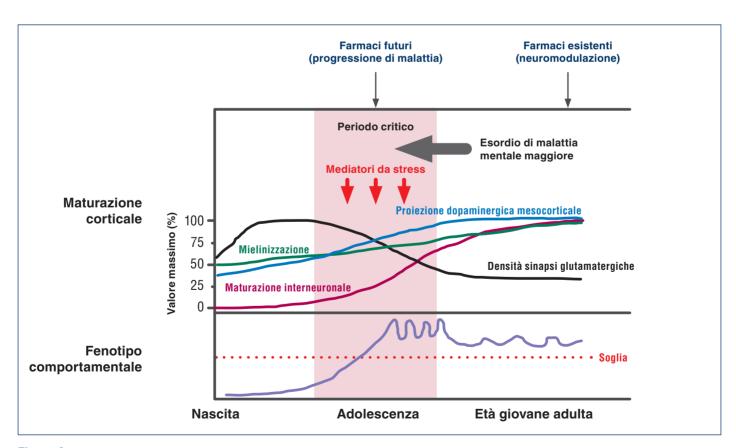
L'adolescenza segna una fase particolare di maturazione, in cui si verificano una variazione della mielinizzazione e un aumento dell'attività dopaminergica, ed è anche il momento di crescita in cui più probabilmente emergono disturbi psichiatrici (Fig. 2).

Questo aspetto è molto importante in quanto l'alterazione dei ritmi circadiani comporta effetti generali anche sul tono dell'umore e non solo sulla sonnolenza. Uno studio <sup>9</sup> su 419 adolescenti ha, infatti, dimostrato che il tono dell'umore è buono quando il sonno è di 9 ore per notte. La deprivazione di sonno negli adolescenti genera uno sbi-

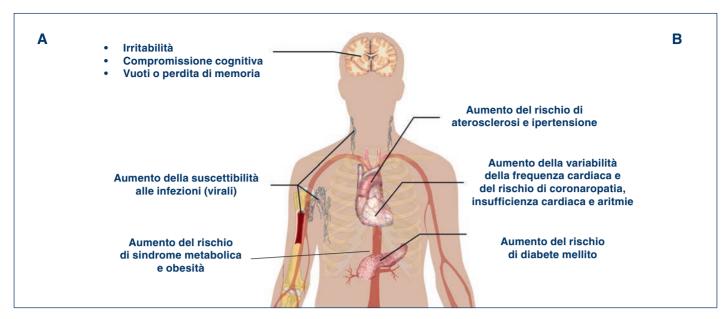
lanciamento di maturazione tra sistema limbico, responsabile della generazione delle emozioni e azioni istintive, e corteccia frontale, sede del controllo razionale 10. La deprivazione di sonno può dunque creare quella che si potrebbe definire una "disconnessione funzionale" tra lobo frontale e circuito limbico, con predominanza dell'affettività e dell'impulsività rispetto al controllo razionale. È quanto dimostra un altro studio 11 che ha evidenziato che negli adolescenti con alterazione del ritmo sonno/veglia è inferiore il reclutamento della corteccia prefrontale e maggiore risulta invece l'attivazione delle regioni limbiche e insulari, con un minore accoppiamento tra queste regioni e la corteccia prefrontale: la deprivazione di sonno induce una maggiore attivazione delle regioni striatali, che sono più correlate ai meccanismi di ricompensa. Questi dati di neurofisiologia trovano riscontro anche nella realtà quotidiana: uno studio 12 ha, infatti, rilevato una relazione inversa tra ore di sonno (in particolare meno di 6 ore per notte) e comportamenti a rischio, come guida pericolosa, uso di tabacco, aggressività e rapporti sessuali non protetti. La deprivazione di sonno si associa anche a un incremento di depressione 13 e ansia ed è un fattore di rischio per suicidio e consumo di sostanze 14.

# Rapporto tra sonno, alimentazione e performance scolastiche

Un'altra importante relazione si instaura tra alterazione del ritmo sonno/veglia e condotta alimentare, con sviluppo di dipendenza da cibi più ricchi di calorie, aumento del ri-



**Figura 2.** Vulnerabilità del periodo adolescenziale (da Lockhart et al., 2018, mod.) <sup>17</sup>.



**Figura 3.** Impatto di un sonno di breve durata a livello sistemico (A) e sul sistema nervoso autonomo (B) (da Tobaldini et al., 2019, mod.) <sup>15</sup>.

schio cardiometabolico e impatto sistemico <sup>15</sup> (Fig. 3), che richiama ancora una volta l'attenzione alla prevenzione attraverso uno stile corretto di vita. Un'esperienza interessante, infine, è quella di un recente studio americano <sup>16</sup>: il confronto tra l'anno scolastico 2016 e il 2017, in cui era stato posticipato di un'ora l'inizio delle lezioni scolastiche al mattino, ha dimostrato che i ragazzi che avevano avuto l'opportunità di dormire un'ora in più hanno registrato migliori performance e minore assenteismo.

#### **Bibliografia**

- Hirshkowitz M, et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. Sleep Health 2015;1:40-3.
- <sup>2</sup> Galland BC, Short MA, Terrill P, et al. Establishing normal values for pediatric nighttime sleep measured by actigraphy: a systematic review and meta-analysis. Sleep 2018;41(4).
- Norell-Clarke A, Hagquist C. Changes in sleep habits between 1985 and 2013 among children and adolescents in Sweden. Scand J Public Health 2017;45:869-77.
- <sup>4</sup> Hysing M, Pallesen S, Stormark KM, et al. Sleep patterns and insomnia among adolescents: a population-based study. J Sleep Res 2013;22:549-56.
- Hagenauer MH, Perryman JI, Lee TM, et al. Adolescent changes in the homeostatic and circadian regulation of sleep. Dev Neurosci. 2009;31:276-84.
- Taylor DJ, Jenni OG, Acebo C, et al. Sleep tendency during extended wakefulness: insights into adolescent sleep regulation and behavior. J Sleep Res 2005;14:239-44.
- Hale L, Guan S. Screen time and sleep among school-aged children and adolescents: a systematic literature review. Sleep Med Rev 2015;21:50-8.
- 8 Cajochen C. Alerting effects of light. Sleep Med Rev 2007;11:453-64.

- Fuligni AJ, Bai S, Krull JL, et al. Individual differences in optimum sleep for daily mood during adolescence. J Clin Child Adolesc Psychol 2019;48:469-79.
- Telzer EH, Fuligni AJ, Lieberman MD, et al. The effects of poor quality sleep on brain function and risk taking in adolescence. Neuroimage 2013;71:275-83.
- Hasler BP, Sitnick SL, Shaw DS, et al. An altered neural response to reward may contribute to alcohol problems among late adolescents with an evening chronotype. Psychiatry Res 2013;214:357-64.
- Weaver MD, Barger LK, Malone SK, et al. Dose-Dependent Associations Between Sleep Duration and Unsafe Behaviors Among US High School Students. JAMA Pediatr 2018;172:1187-9.
- Yeo SC, Jos AM, Erwin C, et al. Associations of sleep duration on school nights with self-rated health, overweight, and depression symptoms in adolescents: problems and possible solutions. Sleep Med 2019;60:96-108.
- Kim SY, Sim S, Choi HG. High stress, lack of sleep, low school performance, and suicide attempts are associated with high energy drink intake in adolescents. PLoS One 2017;12:e0187759.
- Tobaldini E, Fiorelli EM, Solbiati M, et al. Short sleep duration and cardiometabolic risk: from pathophysiology to clinical evidence. Nat Rev Cardiol 2019;16:213-24.
- Nahmod NG, Lee S, Master L, et al. Later high school start times associated with longer actigraphic sleep duration in adolescents. Sleep 2019;42(2).
- Lockhart S, Sawa A, Niwa M. Developmental trajectories of brain maturation and behavior: relevance to major mental illnesses. J Pharmacol Sci 2018;137:1-4.
- Tesfaye R, Gruber R. The Association between Sleep and Theory of Mind in School Aged Children with ADHD. Med Sci (Basel) 2017;5:18.



Athanasios Maras

Journal of the Italian Society of Psychiatry

### Efficacia a lungo termine e sicurezza della melatonina a rilascio prolungato per l'insonnia dei bambini con disturbi dello spettro autistico

**Athanasios Maras** 

Dordrecht (Olanda)

Quasi tutte le specie animali, dai grandi mammiferi ai moscerini della frutta, presentano uno stato comportamentale che viene assimilato al sonno, che sembra essere un bisogno fondamentale, al pari di mangiare e bere, fino al punto che la sua deprivazione, come osservato nei ratti, determina nel cervello alterazioni cellulari e molecolari tali da portare a morte nell'arco di qualche settimana <sup>1</sup>.

Nei pazienti affetti da disturbi dello spettro autistico (DSA) sono presenti fino all'80% disturbi del sonno caratterizzati da difficoltà di addormentamento, risvegli notturni frequenti e alterazione dell'architettura del sonno stesso, che si ripercuotono sul comportamento diurno, sulle performance scolastiche e sulle abilità neurocognitive, gravando sulla qualità di vita dell'intero nucleo familiare <sup>2</sup>. I primi studi su questa popolazione avevano già dimostrato che i bambini con più accentuata compromissione del sonno (ad es. risvegli notturni, parasonnie) hanno maggiori problemi di attenzione e iperattività come pure più marcati sintomi di aggressività <sup>3</sup> e una riduzione delle ore di sonno dormite è correlata a un peggioramento dei sintomi principale dell'autismo (Veatch 2017).

#### Il ruolo della melatonina

I disturbi del sonno nei DSA possono essere correlati ad anomalie della secrezione della melatonina che svolge una funzione centrale nella regolazione del ritmo sonno-veglia: l'alterazione della sua via metabolica è un carattere di frequente riscontro nei DSA, con aumento del livello plasmatico della serotonina, suo precursore, e riduzione di quello della melatonina <sup>4</sup> (Fig. 1). È stato ipotizzato che questo assetto sia correlato a un deficit funzionale dell'enzima chiave, l'acetilserotonina N-metiltransferasi (AANAT), il cui polimorfismo, secondo alcuni autori, in aggiunta a possibili variazioni recettoriali, potrebbe essere addirittura considerato alla stregua di un biomarker di DSA (nella patogenesi dei DSA sembrano coinvolti oltre un centinaio di geni).

È stata altresì documentata una correlazione tra escrezione urinaria di 6-sulfatossimelatonina, il principale metabolita della serotonina endogena, e alterazione dell'architettura del sonno <sup>5</sup> (Fig. 2).

#### Address for correspondence:

Athanasios Maras

a.maras@yulius.nl

This is an open access article distributed in accordance with the CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International) license. The article can be used by giving appropriate credit and mentioning the license, but only for non-commercial purposes and only in the original version. For further information: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en



© Copyright by Pacini Editore Srl

# Razionale di impiego e profilo di efficacia e sicurezza della melatonina a rilascio prolungato

È importante evidenziare il ruolo terapeutico che la melatonina esogena può avere nel trattamento dei disturbi del sonno e degli aspetti comportamentali a essi correlati. La disponibilità di una formulazione di melatonina a rilascio prolungato a uso pediatrico (PedPRM) consente di mimare il profilo circadiano della melatonina endogena. Mentre la melatonina a rilascio immediato genera un picco plasmatico nell'arco di 3-4 ore dalla somministrazione, al quale corrisponde un declino altrettanto rapido, la PedPRM assicura il mantenimento di un livello plasmatico costante in un intervallo di 8 ore (Fig. 3) e offre il vantaggio di una formulazione in minicompresse che possono essere assunte facilmente anche

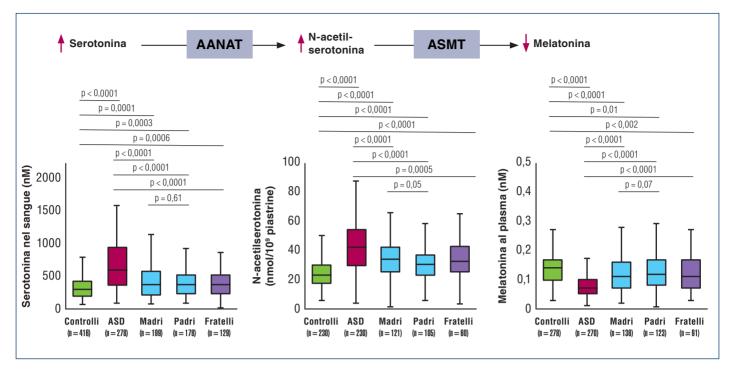
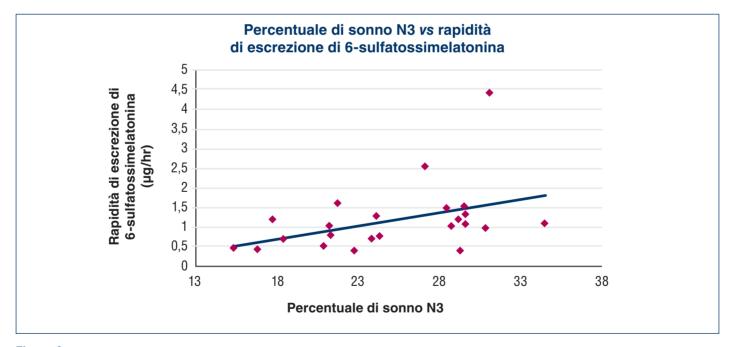


Figura 1.
Via metabolica che porta alla sintesi della melatonina: la serotonina viene convertita in NAS (N-acetilserotonina) dalla AANAT (aralchilammina N-acetiltransferasi) e poi in melatonina dalla ASMT (acetilserotonina N-metiltransferasi). La figura illustra il range del livello ematico di tali composti in individui di controllo, in pazienti con DSA e nei loro genitori, mostrando che più alti sono i livelli di serotonina e NAS più basso è il livello di melatonina (da Pagan et al., 2014, mod.) <sup>4</sup>.



**Figura 2.** Relazione tra escrezione urinaria di 6-sulfatossimelatonina (6-SM) e sonno N3 (A) e N2 (da Leu et al., 20011, mod.) <sup>5</sup>.

dai bambini più piccoli, grazie al diametro di 3 soli millimetri. Il profilo di efficacia e sicurezza della PedPRM è stato ben delineato da uno studio multicentrico di fase III iniziato con un periodo di 13 settimane in doppio cieco controllato con placebo e seguito da un periodo di follow-up a lungo termine in aperto fino a 2 anni (Fig. 4), in cui sono stati randomizzati 125 bambini e adolescenti (età compresa tra

2 e 17,5 anni) affetti da DSA o disturbi del neurosviluppo (NGD) <sup>6</sup> e comorbidità con disturbi del sonno non corretti dalla terapia comportamentale o dall'adozione di corrette misure di igiene del sonno o altri trattamenti come melatonina integratore. La dose iniziale di trattamento è stata di 2 mg, aumentata a 5 mg in caso di risposta inadeguata, sino a una dose massima di 10 mg.

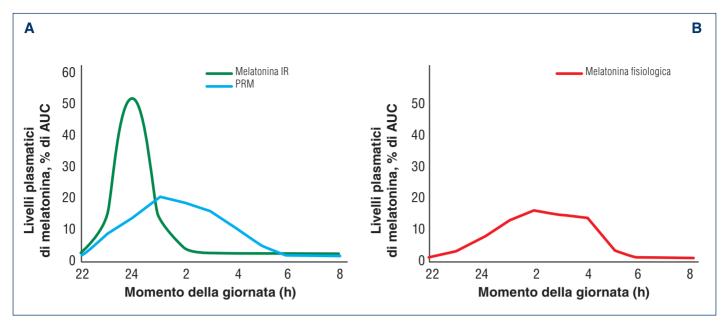


Figura 3.
Livelli plasmatici medi di melatonina ingerita (A) ed endogena (B). (A) Farmacocinetica della formulazione di melatonina 2 mg a rilascio prolungato (PRM) rispetto a melatonina 2 mg a rilascio immediato (IR). I risultati rappresentano i livelli plasmatici medi di melatonina dopo l'assunzione di melatonina IR e PRM e sono espressi in % dell'AUC. (B) Livelli plasmatici medi di melatonina endogena (da Zisapel, 2010, e Zisapel, 2018, mod.) 9,10.

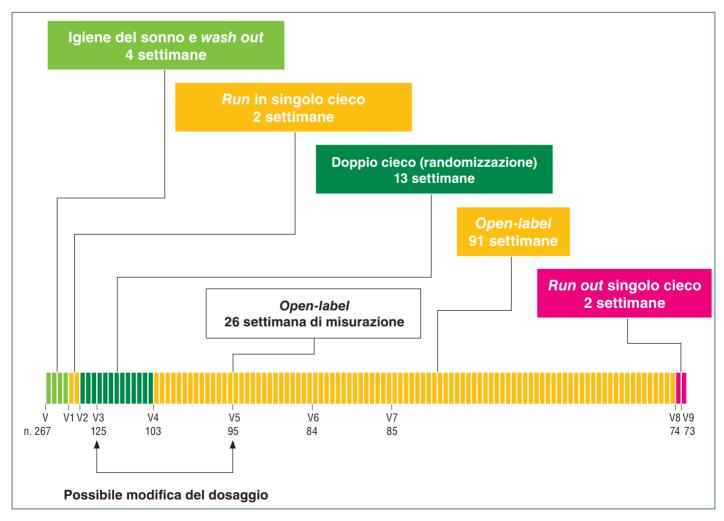


Figura 4.

Protocollo dello studio di fase III di PedPRM <sup>6</sup>. All'inizio il dosaggio della PedPRM era di 2 mg. In caso di risposta inadeguata era possibile un incremento del dosaggio a 5 mg (a 3 settimane) o a 10 mg (a 26 settimane).

Lo studio ha superato l'endpoint primario, con aumento significativo a 13 settimane di quasi un'ora del tempo totale di sonno (*Total Sleep Time*, TST) che si è mantenuto e migliorato anche nel lungo termine fino alla conclusione dello studio (Fig. 5A); inoltre la PedPRM ha dimostrato di essere efficace anche su altri parametri del sonno tipici dell'autismo, quali la latenza del sonno (*Sleep Latency*, SL) (Fig. 5B) e i risvegli notturni, con una riduzione del 50% del numero di risvegli dopo un anno di trattamento (Fig. 5C). La PedPRM ha dimostrato anche di migliorare la qualità del sonno valutata con *Composite Sleep Disturbance Index* (CSDI) e la qualità di vita dei genitori.

Al termine delle 52 settimane di follow-up, il 76% dei pazienti hanno risposto al trattamento, secondo i parametri definiti per i responder, quali l'incremento di almeno 45 minuti del tempo totale di sonno (TST) e/o la riduzione della latenza del sonno (LS) di almeno 15 minuti rispetto al basale. Il dosaggio medio di PedPRM è stato di 5,3 mg/die (29% hanno impiegato la dose di 2 mg/die, il 47% di 5 mg/die e il 24% di 10 mg/die).

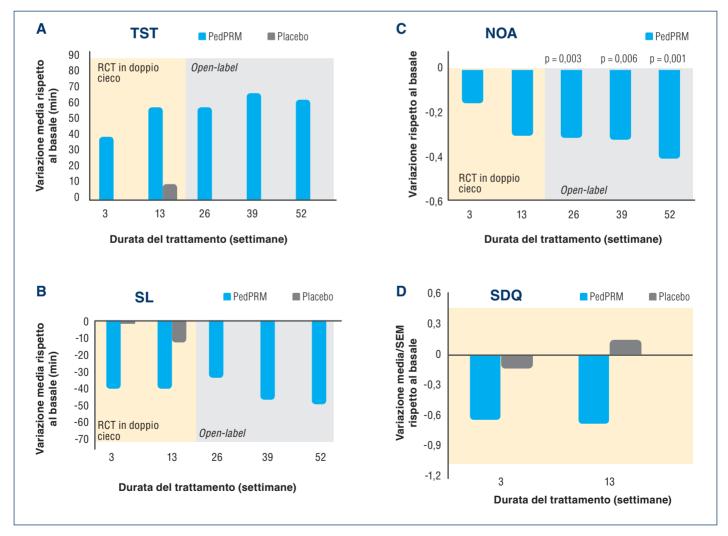
Come documentato da altre evidenze <sup>7</sup>, la diagnosi (DSA con o senza ADHD o NGD), l'età e l'eventuale co-somministrazioni di farmaci al momento della diagnosi (ad es.

stimolanti) non hanno influenzato i risultati di efficacia della PedPRM, che ha migliorato anche i comportamenti di esternalizzazione, valutati mediante il questionario SDQ (*Strengths and Difficulties Questionnaire*; Fig. 5D), e la qualità di vita dei genitori <sup>8</sup>.

La PedPRM è risultata anche sicura nel lungo termine, dopo il follow-up di 2 anni. Gli effetti avversi più frequenti sono stati sonnolenza, infezioni delle alte vie respiratorie e sbalzi di umore, ma comunque non statisticamente superiori al gruppo trattato con placebo.

La compliance è risultata eccellente per l'intera durata dello studio con un valore vicino al 100%: tutti i soggetti sono stati in grado di deglutire le mini-compresse senza masticarle, sputarle o rifiutarle e senza rischi di soffocamento.

In conclusione, si può affermare che la PedPRM è un'opzione efficace e sicura anche nel lungo termine nel trattamento dei bambini con DSA che soffrono di insonnia, non solo in grado di migliorare durata e qualità del sonno, ma anche di avere un effetto significativo sui comportamenti esternalizzanti dei bambini e conseguentemente di migliorare il benessere dei loro genitori.



**Figura 5.** Effetto della PedPRM su: (A) tempo totale di sonno - TST (da Gringas et al., 2017, mod.) <sup>6</sup>; (B) riduzione della latenza di sonno - SL (da Gringas et al., 2017, mod.) <sup>6</sup>; (C) sui risvegli notturni - NOA (da Maras et al., 2018, mod.) <sup>7</sup>; (D) sui comportamenti di esternalizzazione (da Schroder et al., 2019, mod.) <sup>8</sup>.

#### **Bibliografia**

- Gorgoni M, D'Atri A, Lauri G, et al. Is sleep essential for neural plasticity in humans, and how does it affect motor and cognitive recovery? Neural Plast 2013; 2013:103949.
- Tordjman S, Anderson GM, Bellissant E, et al. Day and nighttime excretion of 6-sulphatoxymelatonin in adolescents and young adults with autistic disorder. Psychoneuroendocrinology 2012;37:1990-7.
- <sup>3</sup> Valicenti-McDermott M, Lawson K, Hottinger K, et al. *Sleep problems in children with autism and other developmental disabilities: a brief report.* J Child Neurol 2019;34:387-93.
- Pagan C, Delorme R, Callebert J, et al. The serotonin-N-acetylserotonin-melatonin pathway as a biomarker for autism spectrum disorders. Transl Psychiatry 2014;4:e479.
- Leu RM, Beyderman L, Botzolakis EJ, et al. Relation of melatonin to sleep architecture in children with autism. J Autism Dev Disord 2011;41:427-33.

- <sup>6</sup> Gringras P, Nir T, Breddy J, et al. Efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2017;56:948-57.e4.
- Maras A, Schroder CM, Malow BA, et al. Long-term efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 2018;28:699-710.
- Schroder CM, Malow BA, Maras A, et al. Pediatric prolongedrelease melatonin for sleep in children with autism spectrum disorder: impact on child behavior and caregiver's quality of life. J Autism Dev Disord 2019;49:3218-30.
- <sup>9</sup> Zisapel N. *Melatonin and sleep*. The Open Neuroendocrinol 2010;3:85-95.
- Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. Br J Pharmacol 2018;175:3190-9.

Journal of the Italian Society of Psychiatry



#### Interviste ai relatori

#### Oliviero Bruni

#### Come e perché misurare l'insonnia nei disturbi dello spettro autistico?

L'insonnia è strettamente correlata all'andamento dei sintomi nei disturbi dello spettro autistico (DSA) (ad es. movimenti ripetitivi, isolamento sociale, alterazioni comportamentali) ed è pertanto un elemento prezioso per l'inquadramento clinico. La sua misurazione dovrebbe essere effettuata attraverso strumenti oggettivi, come ad esempio un diario compilato dai genitori e l'actigrafo, che valuta non soltanto la durata del sonno ma anche eventuali addormentamenti nelle ore diurne e risvegli notturni. Un'altra risorsa è il BEARS, un questionario del sonno che esplora cinque aree diverse, dall'addormentamento alla sonnolenza diurna: è stato impiegato in molti bambini autistici in quanto è semplice e fornisce indicazioni reale delle problematiche del sonno.

#### Perché è fondamentale prestare attenzione alla scelta dei farmaci per i bambini?

Oggi per il trattamento dell'insonnia sono molto diffusi sul mercato prodotti da banco, ma per il bambino, in particolare, è fondamentale fare riferimento a preparati appositamente studiati per lui. Alcuni studi, per citare un caso pratico sugli integratori alimentari, hanno dimostrato che il contenuto in melatonina può variare dal 70-80% in meno a quattro volte in più: è necessaria, in altri termini, una certificazione del dosaggio. E non solo. Occorre una garanzia di sicurezza della formulazione anche per quanto riguarda la presenza di possibili contaminanti: dopo l'assunzione di preparati a base di melatonina, ad esempio, sono stati riportati casi di sindrome serotoninergica, con aumento di movimenti distonici. Un ulteriore aspetto riguarda la farmacocinetica. La melatonina a rilascio immediato comporta un picco plasmatico iniziale che però torna rapidamente ai livelli di base, a causa della rapida metabolizzazione e conseguente breve emivita del neurormone. Questo andamento è utile per favorire l'addormentamento ma può far peggiorare i risvegli notturni, che per i genitori rappresentano il problema principale. Ecco perché è importante rispettare l'andamento fisiologico della melatonina somministrandola in formulazioni in grado di controllarne il rilascio.

#### In definitiva cosa devono sapere i pediatri sui disturbi del sonno?

I pediatri vengono spesso consultati per i disturbi del sonno e devono per primi essere al corrente di cosa prescrivono o viene somministrato ai bambini. Il trattamento con melatonina non comporta effetti collaterali, ma deve essere impiegato in maniera appropriata, facendo riferimento a formulazioni prive di contaminanti e tali da intervenire favorevolmente sia sull'addormentamento sia sui risvegli notturni.

#### Address for correspondence:

Oliviero Bruni

oliviero.bruni@uniroma1.it

Lino Nobili

lino.nobili@unige.it

Athanasios Maras

a.maras@yulius.nl

This is an open access article distributed in accordance with the CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International) license. The article can be used by giving appropriate credit and mentioning the license, but only for non-commercial purposes and only in the original version. For further information: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en



© Copyright by Pacini Editore Srl

15

#### Lino Nobili

#### Come si affrontano i disturbi del sonno nei DSA?

Una volta escluso che i disturbi del sonno non sono dovuti a epilessia, la terapia si basa principalmente su ipno- e cronoterapia, e cioè su regole di gestione del ritmo sonno-veglia che vengono fornite alla famiglia, su terapia cognitivo-comportamentale, praticata con il supporto degli psicologi e sul trattamento farmacologico. Relativamente a quest'ultimo va sottolineato che la melatonina a rilascio prolungato è l'unico farmaco approvato per l'insonnia nei pazienti pediatrici dai 2 ai 18 anni con DSA che determina effetti importanti non soltanto nel ridurre la latenza dell'addormentamento, ma anche nel migliorare la qualità del sonno, controllando i risvegli infrasonno che notoriamente si ripresentano nel lungo termine con la melatonina a rilascio immediato.

# Quali sono le prerogative della melatonina a rilascio prolungato nel trattamento dell'insonnia pediatrica e specificamente nei DSA?

È ormai noto che i pazienti con DSA hanno molto frequentemente un deficit della secrezione della melatonina. La supplementazione con melatonina a rilascio immediato favorisce l'addormentamento con attività ipnotica, ma data la sua breve emivita i livelli plasmatici si riducono velocemente senza modificare la qualità complessiva del sonno. La melatonina a rilascio prolungato può sopperire alla carenza di melatonina secreta con livelli esogeni che mimano il rilascio endogeno del neurormone e quindi conferiscono, nel lungo termine, un effetto cronobiologico che migliora coordinamento luce/buio.

#### Di cosa si deve preoccupare il pediatra di famiglia relativamente al trattamento farmacologico dell'insonnia con melatonina?

Il pediatra deve innanzitutto verificare l'aderenza. Il trattamento dell'insonnia impone un "contratto" con il paziente o con i suoi genitori: è necessario fornire informazioni e indicazioni di igiene e terapia cognitivo-comportamentale; nella fase iniziale della terapia farmacologia è inoltre opportuna la titolazione della melatonina, la cui efficacia presuppone la compliance, soprattutto nei primi giorni. Servono dunque direttive per i pazienti e controlli periodici. A livello generale, poi, è importante che le informazioni siano uniformi e coerenti nei vari ambiti della medicina e che si consolidi la consapevolezza di quanto dormire bene sia determinante per il mantenimento dello stato di salute complessivo e per i risvolti sul comportamento.

#### **Athanasios Maras**

# Quali sono le prerogative di farmacocinetica e farmacodinamica della melatonina a rilascio prolungato a uso pediatrico?

Le caratteristiche principali del farmaco possono essere così riassunte: il principio attivo è melatonina, in una formulazione in minicompressa a rilascio prolungato che mima il profilo endogeno del neurormone, garantendo livelli plasmatici terapeutici nell'arco di circa 8-10 ore. È importante evidenziare che la melatonina a rilascio prolungato non favorisce soltanto l'addormentamento, ma mantiene anche il sonno. La forma farmaceutica della minicompressa da soli 3 millimetri, di facile assunzione, è stata sviluppata per rispondere in maniera specifica alle esigenze dei bambini con DSA, che hanno spesso difficoltà di deglutizione.

#### Cosa si può dire in tema di efficacia?

È importante sottolineare la necessità di individuare il dosaggio più indicato per il singolo paziente: alcuni bambini traggono beneficio in termini di aumento del tempo totale di sonno (TST) dal dosaggio iniziale di 2 mg di PedPRM, altri invece possono necessitare di un incremento di dose a 5 mg, sino a un massimo di 10 mg. La personalizzazione della terapia garantisce una migliore risposta. Gli effetti si traducono in un addormentamento più rapido, in 15-30 minuti, e nell'aumento di circa un'ora della durata totale del sonno, che nei bambini con DSA si associa a un miglioramento della funzione diurna e della qualità di vita, con ripercussioni positive anche sui loro genitori. Il risultato è quindi importante: un'ora di sonno in più al giorno significa sette ore in più nella settimana e oltre 350 ore di guadagno in un anno.

#### Qual è la compliance nel lungo termine?

La compliance è elevata; i genitori sono soddisfatti dei risultati e pertanto molto attenti nel monitorare il trattamento. La sicurezza è elevata: nell'arco di due anni di osservazione gli effetti collaterali di più comune riscontro sono stati sonnolenza, per lo più al mattino, e sbalzi di umore ma per un periodo limitato a qualche settimana, senza costituire un problema.

#### Può dare un consiglio pratico per il medico?

Le aspettative di efficacia dei pazienti sono spesso elevate ed è opportuno saperle gestire. È quindi fondamentale per il medico cercare di capire se il paziente che ha di fronte stia rispondendo al trattamento e quale sia il dosaggio da impiegare: in mancanza di una risposta adeguata nell'arco di 2-3 settimane può essere indicato aumentarlo. Il controllo e il monitoraggio del paziente nel corso del tempo è infatti essenziale per ottimizzare i risultati.



Per bambini e adolescenti dai 2 ai 18 anni



#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Slenyto 1 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 1 mg di melatonina.

Eccipienti con effetti noti

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

Slenyto 5 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 5 mg di melatonina.

Eccipienti con effetti noti

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

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

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

Slenyto 1 mg compresse a rilascio prolungato

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

Slenyto 5 mg compresse a rilascio prolungato

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

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### <u>Posologia</u>

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

#### 4.3 Controindicazioni

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

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Sonnolenz

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<sub>max</sub> sierico) inibendone il metabolismo da parte degli isoenzimi CYP1A2 e CYP2C19 del citocromo P450 (CYP). Tale associazione deve essere evitata.

#### Alco.

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

#### Ipnotici benzodiazepinici/non-benzodiazepinici

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

#### Tioridazina e imipramina

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

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

#### Usi concomitanti da considerare con cautela

L'uso concomitante dei seguenti medicinali deve essere considerato con cautela: 5- o 8-metossipsoralene

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

#### Cimetidina

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

#### 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.

#### 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.

#### Fertilit<sup>2</sup>

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 ( $\geq$ 1/10000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

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

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

#### 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, 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 anomalo (≥7) all'inizio dello studio. *Risultati del periodo di trattamento randomizzato controllato con placebo (13 settimane)* 

Lo studio ha conseguito l'endpoint primario, dimostrando effetti statisticamente significativi di Slenyto 2/5 mg rispetto al placebo sulla variazione rispetto ai livelli di partenza del tempo di sonno totale (TST) medio valutato mediante il diario del sonno (SND) dopo 13 settimane di trattamento in doppio cieco. Al basale, il TST medio era di 457,2 minuti nel gruppo trattato con Slenyto e di 459,9 minuti nel gruppo trattato con placebo. Dopo 13 settimane di trattamento in doppio cieco, i partecipanti dormivano in media 57,5 minuti in più la notte con Slenyto rispetto ai 9,1 minuti in più con placebo, con una differenza media di trattamento corretta tra Slenyto e placebo di  $3\dot{3}$ .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 se	- termane in aoppio cicco,		
Variabile	Gruppo	Medie di trattamento corrette (SE) [95% IC]	Differenza di trattamento (SE)	95% IC	Valore p*
		SDQ			
Comportamenti di esternalizzazione	Slenyto Placebo	-0,70 (0,244) [-1,19; -0,22] 0,13 (0,258) [-0,38; 0,64]	-0,83 (0,355)	-1,54, -0,13	0,021
Punteggio totale	Slenyto Placebo	-0,84 (0,387) [-1,61; -0,07] 0,17 (0,409) [-0,64; 0,98]	-1,01 (0,563)	-2,12,0,11	0,077
		CGAS			
	Slenyto Placebo	1,96 (1,328) (-0,67; 4,60) 1,84 (1,355) (-0,84, 4,52)	0,13 (1,901)	-3,64, 3,89	ns

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 composi-

to 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*			
WH0-5	Slenyto Placebo	1,43 (0,565) (0,31, 2,55) -0,75 (0,608) (-1,95, 0,46)	2,17 (0,831)	0,53, 3,82	0,01			
Soddisfazione CSDI	Slenyto Placebo	1,43 (0,175) (1,08, 1,78) 0,71 (0,184) (0,34, 1,07)	0,72 (0,254)	0,22, 1,23	0,005			

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

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

I dati relativi alle compresse di melatonina a rilascio prolungato da 2 mg e alle mini-compresse da 1 mg e 5 mg indicano l'assenza di accumulo di melatonina a dosi ripetute. Questa constatazione è compatibile con la breve emivita della melatonina nell'uomo. La biodisponibilità è nell'ordine del 15%. È presente un significativo effetto di primo passaggio, con un metabolismo di primo passaggio stimato dell'85%.

#### Distribuzione

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

#### Biotrasformazione

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

#### Eliminazione

L'emivita terminale (t<sub>½</sub>) 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).

#### <u>Sesso</u>

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 enatica

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

Slenyto 1 mg compresse a rilascio prolungato 3 anni (blister in PVC/PVDC e flacone in HDPE)

Slenyto 5 mg compresse a rilascio prolungato

3 anni (blister in PVC/PVDC), 18 mesi (flacone in HDPE)

#### 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. Flaconi in HDPE chiusi con tappi in polipropilene sigillati a induzione. Numero di unità posologiche: 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. Flaconi in HDPE chiusi con tappi in polipropilene sigillati a induzione. 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/1/18/1318/002, EU/1/18/1318/003, EU/1/18/1318/004 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**

13 marzo 2020

Classe di rimborsabilità: Cnn (classe C non negoziata, classe provvisoria dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità)

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – neuropsichiatra infantile (RRL)

#### Prezzo al pubblico:

51,50 € Slenyto 1 mg compresse a rilascio prolungato, 30 compresse Blister (PVC/PVDC/alluminio)

257,00 € Slenyto 5 mg compresse a rilascio prolungato, 30 compresse Blister (PVC/PVDC/alluminio)

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





# 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.



Dormire di più. Riposare meglio. Vivere più sereni.

Farmaco di fascia **Cnn - RRL •** 1 mg 30 compresse, € 51,50 - 5 mg 30 compresse, € 257,00 1. Slenyto. Riassunto Caratteristiche del Prodotto



Cod. 99001106 - Dep. AIFA in data 30/03/2020