

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Slenyto 1 mg, comprimés à libération prolongée
Slenyto 5 mg, comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Slenyto 1 mg, comprimés à libération prolongée

Chaque comprimé à libération prolongée contient 1 mg de mélatonine.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé à libération prolongée contient du lactose monohydraté équivalent à 8,32 mg de lactose.

Slenyto 5 mg, comprimés à libération prolongée

Chaque comprimé à libération prolongée contient 5 mg de mélatonine.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé à libération prolongée contient du lactose monohydraté équivalent à 8,86 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Slenyto 1 mg, comprimés à libération prolongée

Comprimés rose, pelliculés, ronds, biconvexes, de 3 mm de diamètre, sans gravure.

Slenyto 5 mg, comprimés à libération prolongée

Comprimés jaunes, pelliculés, ronds, biconvexes, de 3 mm de diamètre, sans gravure.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Slenyto est indiqué pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou un syndrome de Smith-Magenis, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose initiale recommandée est de 2 mg de Slenyto. Si une réponse inadéquate a été observée, la dose doit être augmentée à 5 mg, avec une dose maximale de 10 mg.

Slenyto doit être pris une fois par jour, 30 min-1 heure avant le coucher, pendant ou après le repas.

Des données sont disponibles pour un traitement allant jusqu'à 2 ans. Le patient doit être surveillé à intervalles réguliers (au moins tous les 6 mois) afin de vérifier que Slenyto est toujours le traitement le plus approprié. Après au moins 3 mois de traitement, le médecin doit évaluer son effet et envisager l'arrêt du traitement s'il ne donne lieu à aucun effet cliniquement pertinent. Si un effet amoindri du traitement est constaté après la prescription d'une dose plus élevée, le prescripteur doit d'abord envisager une diminution de la dose avant de décider d'un arrêt complet du traitement.

En cas d'oubli d'un comprimé, il peut être pris avant le coucher du patient le soir même. Toutefois, après ce délai, aucun autre comprimé ne doit être administré avant la prochaine dose prévue.

Populations particulières

Insuffisance rénale

L'effet d'une insuffisance rénale, quel que soit son degré, sur la pharmacocinétique de la mélatonine n'a pas été étudié. La prudence s'impose lors de l'administration de la mélatonine chez des patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est actuellement disponible quant à l'utilisation de mélatonine chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La mélatonine n'est donc pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique (moins de 2 ans)

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de la mélatonine chez les enfants âgés de 0 à 2 ans pour le traitement de l'insomnie.

Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers. Le comprimé ne doit pas être cassé, écrasé ou mâché, car il perdrait ses propriétés de libération prolongée.

Les comprimés peuvent être mis dans la nourriture (yaourt, jus d'orange ou glace, par exemple) pour faciliter la déglutition et améliorer l'observance. Si les comprimés sont mélangés à de la nourriture ou à des boissons, le mélange doit être pris immédiatement et ne doit pas être conservé.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Somnolence

La mélatonine peut entraîner une somnolence. Par conséquent, le médicament doit être utilisé avec prudence si les effets de cette somnolence sont susceptibles de poser un problème de sécurité (voir rubrique 4.7).

Maladies auto-immunes

Aucune donnée clinique n'existe concernant l'utilisation de la mélatonine chez les personnes atteintes de maladies auto-immunes. De ce fait, la mélatonine n'est pas recommandée chez les patients atteints de maladies auto-immunes.

Interactions avec d'autres médicaments

L'utilisation concomitante avec la fluvoxamine, l'alcool, les benzodiazépines et hypnotiques autres que les benzodiazépines, la thioridazine et l'imipramine est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Lactose

Slenyto contient du lactose. Les patients présentant une intolérance héréditaire au galactose, une carence absolue en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. En l'absence d'études spécifiques chez l'enfant, les interactions médicamenteuses avec la mélatonine sont celles connues chez l'adulte.

La mélatonine est principalement métabolisée par les enzymes CYP1A. Par conséquent, des interactions entre la mélatonine et d'autres substances actives sont possibles en raison de leur effet sur les enzymes CYP1A.

Associations déconseillées

L'utilisation concomitante des médicaments suivants n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4):

Fluvoxamine

La fluvoxamine augmente les concentrations de mélatonine (augmentation de 17 fois de l'AUC et de 12 fois de la C_{max} sérique) en inhibant son métabolisme par les isoenzymes CYP1A2 et CYP2C19 du cytochrome hépatique P450 (CYP). Cette association est à éviter.

Alcool

La consommation d'alcool doit être proscrite pendant le traitement avec la mélatonine, en raison d'une diminution de l'efficacité de la mélatonine sur le sommeil.

Benzodiazépines et hypnotiques autres que les benzodiazépines

La mélatonine peut amplifier les propriétés sédatives des *benzodiazépines et hypnotiques autres que les benzodiazépines*, tels que le zolépion, le zolpidem et la zopiclone. Dans un essai clinique, des preuves d'une interaction pharmacodynamique transitoire entre la mélatonine et le zolpidem ont été clairement observées une heure après l'administration concomitante de ces deux produits. Leur administration concomitante s'est traduite par une altération accrue de l'attention, de la mémoire et de la coordination, par rapport au zolpidem utilisé seul. L'association des benzodiazépines et hypnotiques autres que les benzodiazépines est à éviter.

Thioridazine et imipramine

Dans des études, la mélatonine a été administrée de façon concomitante avec la thioridazine et l'imipramine, deux substances actives qui agissent sur le système nerveux central. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée avec l'une ou l'autre de ces substances. Toutefois, l'administration concomitante de mélatonine a majoré la sensation de tranquillité et la difficulté à effectuer des tâches, en comparaison avec l'imipramine utilisée seule, et a entraîné des sensations vertigineuses plus marquées en comparaison avec la thioridazine utilisée seule. L'association avec la thioridazine et l'imipramine est à éviter.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

L'utilisation concomitante des médicaments suivants doit être considérée avec précaution:

5- ou 8-méthoxypsoralène

La prudence s'impose chez les patients traités par le 5- ou 8-méthoxypsoralène (5 ou 8-MOP), qui entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques de mélatonine en inhibant son métabolisme.

Cimétidine

La prudence s'impose chez les patients traités par la cimétidine, un puissant inhibiteur de certaines enzymes du cytochrome P450 (CYP450), notamment le CYP1A2, qui augmente les concentrations plasmatiques de mélatonine en inhibant son métabolisme.

Œstrogènes

La prudence s'impose chez les patientes sous œstrogénothérapie (par ex. contraceptifs ou hormonothérapie de substitution), qui accroît les concentrations plasmatiques de mélatonine en inhibant son métabolisme par les CYP1A1 et CYP1A2.

Inhibiteurs du CYP1A2

Les inhibiteurs du CYP1A2 tels que les quinolones (ciprofloxacine et norfloxacine) sont susceptibles d'accroître l'exposition à la mélatonine.

Inducteurs du CYP1A2

Les inducteurs du CYP1A2 tels que la carbamazépine et la rifampicine sont susceptibles de réduire les concentrations plasmatiques de la mélatonine. Par conséquent, lorsque les inducteurs du CYP1A2 et la mélatonine sont administrés simultanément, un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire.

Tabagisme

Le tabagisme provoque une induction du métabolisme de l'isoenzyme CYP1A2. Ainsi, lorsqu'un patient arrête ou commence la consommation de tabac pendant un traitement par mélatonine, un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire.

AINS

Les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (AINS) tels que l'acide acétylsalicylique et l'ibuprofène, administrés le soir, peuvent réduire jusqu'à 75 % les concentrations endogènes de mélatonine au début de la nuit. Si possible, l'administration d'AINS doit être évitée le soir.

Bêta-bloquants

Les bêta-bloquants peuvent supprimer la sécrétion nocturne de mélatonine endogène et doivent donc être administrés le matin.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la mélatonine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré de toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la mélatonine pendant la grossesse.

Allaitement

De la mélatonine endogène a été retrouvée dans le lait maternel et, de ce fait, la mélatonine exogène est probablement sécrétée dans le lait maternel humain. Des données obtenues de modèles animaux

indiquent que la mélatonine passe de la mère au fœtus par voie placentaire ou lors de l'allaitement. L'effet de la mélatonine sur les nouveau-nés/nourrissons est inconnu.

Une décision doit être prise: soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par la mélatonine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Dans le cadre d'études menées sur des animaux adultes et jeunes, la mélatonine n'a eu aucun effet sur la fertilité masculine ou féminine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La mélatonine a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

La mélatonine peut induire une somnolence. Par conséquent, elle doit être utilisée avec prudence si les effets de cette somnolence sont susceptibles de poser un problème de sécurité.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pour Slenyto lors d'études cliniques étaient : somnolence, fatigue, sautes d'humeur, céphalée, irritabilité, agressivité et obnubilation survenant chez 1/100-1/10 enfants.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont énumérés selon la catégorie de fréquence et la classe de système ou d'organe MedDRA. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante: Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$); fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant dans chaque catégorie de fréquence.

Classe de système ou d'organe	Fréquent
Affections psychiatriques	Sautes d'humeur, agressivité, irritabilité
Affections du système nerveux	Somnolence, céphalée, endormissement soudain
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Sinusite
Troubles généraux et anomalies du site d'administration	Fatigue, obnubilation

Les effets indésirables suivants (fréquence indéterminée) ont été signalés lors d'utilisation en dehors de l'AMM de la formulation pour adultes, en comprimés de 2 mg de mélatonine à libération prolongée: épilepsie, déficit visuel, dyspnée, épistaxis, constipation, perte d'appétit, gonflement du visage, lésions cutanées, sensation d'état anormal, anomalie du comportement et neutropénie.

En outre, chez des enfants présentant un TSA et des troubles neurogénétiques traités avec 2–6 mg de la formulation pour adultes dans le cadre d'un programme de recommandation temporaire d'utilisation (RTU) en France (N = 731), les effets indésirables supplémentaires suivants (fréquence « peu fréquent ») ont été rapportés : dépression, cauchemars, agitation et douleurs abdominales.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, une somnolence est probable. La clairance de la substance active est attendue dans les 12 heures suivant l'ingestion. Aucun traitement particulier n'est requis.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Psycholeptiques, agonistes des récepteurs de la mélatonine, Code ATC: N05CH01

Mécanisme d'action

L'activité de la mélatonine sur les récepteurs de la mélatonine (MT1, MT2 et MT3) est réputée contribuer à ses propriétés de facilitation du sommeil, puisque ces récepteurs (principalement MT1 et MT2) sont impliqués dans la régulation des rythmes circadiens et du sommeil.

Efficacité et sécurité cliniques dans la population pédiatrique

L'efficacité et l'innocuité ont été évaluées dans une étude randomisée contrôlée versus placebo chez des enfants présentant des TSA et des troubles neuro-développementaux causés par le syndrome de Smith-Magenis qui n'avaient pas montré d'amélioration après une intervention comportementale standard sur le sommeil. Le traitement a été administré pendant une période de deux ans.

L'étude comprenait 5 périodes: 1) période de pré-inclusion (4 semaines), 2) période initiale en simple insu avec un placebo (2 semaines), 3) période de traitement randomisé contrôlé par placebo (13 semaines), 4) période de traitement en ouvert (91 semaines), et 5) période de sevrage en simple insu (2 semaines de placebo).

Un total de 125 enfants (de 2 à 17 ans, âge moyen 8,7 +/- 4,15; 96,8 % TSA, 3,2 % syndrome de Smith-Magenis [SMS]) dont le sommeil n'a pas été amélioré par une intervention comportementale, ont été répartis de façon aléatoire et 112 semaines de résultats sont disponibles. Un trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) a été diagnostiqué chez 28,8 % des patients avant le début de l'étude et 77 % présentaient un score anormal d'hyperactivité/inattention SDQ (≥ 7) lors de la période initiale.

Résultats de la période de traitement randomisée contrôlée versus placebo (13 semaines)

L'étude a atteint le critère d'évaluation principal, démontrant les effets statistiquement significatifs de Slenyto 2/5 mg versus placebo par rapport à la valeur initiale moyenne du Temps de sommeil total (TST) mesurée à l'aide de l'Agenda de sieste et de sommeil (ASS) après 13 semaines de traitement en double insu. Au départ, le TST moyen était de 457,2 minutes au sein du groupe Slenyto et de 459,9 minutes au sein du groupe placebo. Après 13 semaines de traitement en double insu, les participants ont dormi en moyenne 57,5 minutes de plus la nuit avec Slenyto, comparé à 9,1 minutes avec le placebo, avec une différence de traitement moyenne ajustée Slenyto-placebo de 33,1 minutes sur l'ensemble randomisé; Imputation multiple (IM) ($p = 0,026$).

Au départ, la Latence d'endormissement (LE) moyenne était de 95,2 minutes au sein du groupe Slenyto et de 98,8 minutes au sein du groupe placebo. À la fin de la période de traitement de

13 semaines, les enfants s'endormaient en moyenne 39,6 minutes plus rapidement avec Slenyto et 12,5 minutes plus rapidement avec le placebo, avec une différence de traitement moyenne ajustée de -25,3 minutes dans l'ensemble randomisé; IM ($p = 0,012$) sans entraîner de réveil précoce. Le taux de réponses cliniquement significatives au niveau du TST (augmentation de 45 minutes par rapport à la période initiale) et/ou de la LE (diminution de 15 minutes par rapport à la période initiale) s'est avéré significativement plus élevé avec Slenyto qu'avec le placebo (68,9 % contre 39,3 % respectivement; $p = 0,001$).

Outre le raccourcissement de la LE, une augmentation de la durée maximale de sommeil ininterrompu (DMSI) par rapport au placebo a été observée. À la fin de la période en double insu de 13 semaines, la valeur moyenne de la DMSI a augmenté en moyenne de 77,9 minutes au sein du groupe traité au Slenyto, comparativement à 25,5 minutes au sein du groupe traité au placebo. Les différences de traitement estimées ajustées ont été de 43,2 minutes dans l'ensemble randomisé (IM, $p = 0,039$). L'heure du réveil n'a pas été affectée; après 13 semaines, l'heure du réveil des patients a été retardée de façon non significative de 0,09 heure (0,215) (5,4 minutes) avec Slenyto par rapport au traitement par placebo.

Le traitement par Slenyto 2 mg/5 mg a entraîné une amélioration significative par rapport au placebo en ce qui concerne les comportements d'extériorisation de l'enfant (scores d'hyperactivité/inattention + conduite) évalués à travers le questionnaire sur les points forts et les points faibles (SDQ) après 13 semaines de traitement en double insu ($p = 0,021$). Pour le score SDQ total après 13 semaines de traitement en double insu, Slenyto a semblé donner de meilleurs résultats ($p = 0,077$). En ce qui concerne le comportement social (CGAS), les différences entre Slenyto et le placebo ont été faibles et non significatives sur le plan statistique (Tableau 1).

Tableau 1: COMPORTEMENT DES ENFANTS (13 semaines en double insu)

Variable	Groupe	Moyennes du traitement ajustées (ES) [IC à 95 %]	Différence de traitement (ES)	IC à 95 %	Valeur p*
SDQ					
Comportements d'extériorisation	Slenyto	-0,70 (0,244) [-1,19; -0,22]	-0,83 (0,355)	-1,54, -0,13	0,021
	Placebo	0,13 (0,258) [-0,38; 0,64]			
Score total	Slenyto	-0,84 (0,387) [-1,61; -0,07]	-1,01 (0,563)	-2,12, 0,11	0,077
	Placebo	0,17 (0,409) [-0,64; 0,98]			
CGAS					
	Slenyto	1,96 (1,328) [-0,67; 4,60]	0,13 (1,901)	-3,64, 3,89	ns
	Placebo	1,84 (1,355) [-0,84; 4,52]			

* Analyse MMRM IC = intervalle de confiance; SDQ = questionnaire sur les points forts et les points faibles; CGAS = échelle d'évaluation globale de l'enfant; ES = erreur standard

Les effets du traitement sur les variables du sommeil étaient associés à l'amélioration du bien-être des parents. Une amélioration significative a été constatée avec Slenyto par rapport au placebo à travers l'évaluation reposant sur l'indice composite de perturbation du sommeil (CSDI) en ce qui concerne la satisfaction des parents quant aux habitudes de sommeil de l'enfant ($p = 0,005$) et en ce qui concerne le bien-être des parents/soignants évalué à travers le WHO-5 après 13 semaines de traitement en double insu ($p = 0,01$) (Tableau 2).

Tableau 2: BIEN-ÊTRE DES PARENTS (13 semaines en double insu)					
Variable	Groupe	Moyennes du traitement ajustées (ES) [IC à 95 %]	Différence de traitement (ES)	IC à 95 %	Valeur p*
WHO-5	Slenyto	1,43 (0,565) [0,31; 2,55]	2,17 (0,831)	0,53, 3,82	0,01
	Placebo	-0,75 (0,608) [-1,95; 0,46]			
Satisfaction CSDI	Slenyto	1,43 (0,175) [1,08; 1,78]	0,72 (0,254)	0,22, 1,23	0,005
	Placebo	0,71 (0,184) [0,34; 1,07]			

* Analyse MMRM IC = intervalle de confiance; WHO-5 = indice de bien-être de l'Organisation Mondiale de la Santé; CSDI = indice composite de perturbation du sommeil; ES = erreur standard

Résultats de la période de traitement en ouvert (91 semaines)

Les patients (51 du groupe Slenyto et 44 du groupe placebo, âge moyen 9 + 4,24 ans, intervalle 2-17 ans) ont reçu Slenyto 2 mg/5 mg en ouvert selon la dose utilisée lors de la phase en double insu, pendant 91 semaines avec ajustement posologique en option à 2, 5 ou 10 mg/jour après la période de suivi des 13 premières semaines. 74 patients ont terminé 104 semaines de traitement, 39 ont atteint 2 ans et 35 ont suivi un traitement de 21 mois avec Slenyto. Les améliorations du temps de sommeil total (TST), de la latence d'endormissement (LE) et de la durée maximale de sommeil ininterrompu (DMSI) ont été maintenues durant la période de suivi de 39 semaines.

Après 2 semaines de sevrage sous placebo, une réduction descriptive de la plupart des scores a été observée, mais les niveaux étaient toujours significativement meilleurs que ceux de référence sans aucun signe d'effet rebond.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Au sein de la population pédiatrique comprenant 16 enfants entre 7 et 15 ans présentant un TSA et souffrant d'insomnie, suite à l'administration de Slenyto 2 mg (2 mini-comprimés de 1 mg) après un petit-déjeuner standardisé, les concentrations de mélatonine ont culminé dans les 2 heures suivant l'administration et sont restées élevées pendant les 6 heures suivantes avec une C_{\max} (SD) de 410 pg/ml (210) dans la salive.

Chez les adultes, suite à l'administration de Slenyto 5 mg (1 mini-comprimé de 5 mg) après un repas, les concentrations de mélatonine ont culminé dans les 3 heures après l'administration; la C_{\max} (SD) étant de 3,57 ng/ml (3,64) dans le plasma. À jeun, la C_{\max} était inférieure (1,73 ng/ml) et le t_{\max} était plus précoce (dans les 2 heures) avec un effet mineur sur l'ASC- ∞ qui était légèrement réduite (-14 %) par rapport à la prise après repas.

L'absorption de la mélatonine ingérée par voie orale est complète chez les adultes et peut être réduite jusqu'à 50 % chez les personnes âgées. La cinétique de la mélatonine est linéaire dans l'intervalle de doses de 2 à 8 mg.

Les données avec les comprimés de 2 mg de mélatonine à libération prolongée et avec les mini-comprimés de 1 mg et de 5 mg indiquent l'absence d'accumulation de mélatonine après administration répétée. Cette observation est compatible avec la courte demi-vie de la mélatonine chez l'homme.

La biodisponibilité est de l'ordre de 15 %. Il se produit un effet important de premier passage avec un taux de métabolisme de premier passage estimé à 85 %.

Distribution

La liaison de la mélatonine aux protéines plasmatiques *in vitro* est d'environ 60 %. La mélatonine est principalement liée à l'albumine, à la glycoprotéine α 1-acide et aux lipoprotéines de haute densité.

Biotransformation

La mélatonine subit un premier métabolisme hépatique rapide et est principalement métabolisée par les enzymes CYP1A, et éventuellement CYP2C19 du système cytochrome P450 avec une demi-vie d'élimination d'environ 40 minutes. Les enfants prépubères et les jeunes adultes métabolisent la mélatonine plus rapidement que les adultes. Dans l'ensemble, le métabolisme de la mélatonine diminue avec l'âge, le métabolisme pré-pubertaire et pubertaire étant plus rapide que celui à un âge avancé. Le principal métabolite est la 6-sulfatoxy-mélatonine (6-S-MT), qui est inactif. Le site de biotransformation est le foie. L'excrétion du métabolite est complète dans les 12 heures suivant l'ingestion.

La mélatonine n'induit pas les enzymes CYP1A2 ou CYP3A *in vitro* à des concentrations dépassant le seuil thérapeutique.

Élimination

La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) est de 3,5 à 4 heures. Deux voies métaboliques à médiation hépatique représentent environ 90 % du métabolisme de la mélatonine. Le flux métabolique prédominant passe par l'hydroxylation à C6 via le système du micrososome hépatique P-450 pour donner de la 6-hydroxymélatonine. La seconde voie, moins significative, est la 5-déméthylation pour donner un précurseur physiologique de la mélatonine, la N-acétylsérotinine. La 6-hydroxymélatonine et la N-acétylsérotinine sont finalement conjuguées au sulfate et à l'acide glucuronique, et excrétées dans l'urine sous la forme de leurs dérivés 6-sulfatoxy et 6-glucuronide correspondants.

L'élimination se fait par l'excrétion rénale des métabolites, 89 % sous la forme de sulfoconjugués et glucuroconjugués de la 6-hydroxymélatonine (plus de 80 % sous forme de 6-sulfatoxy mélatonine), et 2 % sont excrétés sous forme de mélatonine (substance active inchangée).

Sexe

Chez les femmes, une augmentation de 3 à 4 fois de la C_{max} est observée, comparé aux hommes. Un facteur de variabilité de 1 à 5 de la C_{max} a également été observé entre différents membres du même sexe. Cependant, aucune différence pharmacodynamique n'est apparue entre les hommes et les femmes, en dépit des différences observées dans les niveaux sanguins.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune donnée n'est actuellement disponible quant à l'utilisation de mélatonine chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2). Toutefois, étant donné que la mélatonine est principalement éliminée par le métabolisme hépatique, et que le métabolite 6-S-MT est inactif, l'insuffisance rénale ne devrait pas avoir d'influence sur la clairance de la mélatonine.

Insuffisance hépatique

Le foie est le site principal du métabolisme de la mélatonine et, par conséquent, une insuffisance hépatique entraîne des concentrations de mélatonine endogène plus élevées.

Chez des patients présentant une cirrhose, les concentrations plasmatiques de mélatonine étaient significativement augmentées durant les heures diurnes. L'excrétion totale de 6-sulfatoxymélatonine était significativement réduite chez ces patients, comparé aux témoins.

Aucune donnée n'est actuellement disponible quant à l'utilisation de mélatonine chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance hépatique. Les données publiées montrent des concentrations de mélatonine endogène nettement plus élevées en journée en raison d'une diminution de la clairance chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Un léger effet sur la croissance et la viabilité postnatales n'a été observé que chez le rat à des doses très élevées, équivalant à environ 2 000 mg/jour chez l'Homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Slenyto 1 mg, comprimé à libération prolongée

Noyau du comprimé:

Copolymère d'ammonio-méthacrylate, type B
Hydrogénophosphate de calcium dihydraté
Lactose monohydraté
Silice anhydre colloïdale
Talc
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Carmellose sodique (E466)
Maltodextrine
Glucose monohydraté
Lécithine (E322)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)

Slenyto 5 mg, comprimé à libération prolongée

Noyau du comprimé:

Copolymère d'ammonio-méthacrylate, type A
Hydrogénophosphate de calcium dihydraté
Lactose monohydraté
Silice anhydre colloïdale
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Carmellose sodique (E466)
Maltodextrine
Glucose monohydraté
Lécithine (E322)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température inférieure à 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Slentyo 1 mg, comprimés à libération prolongée

Plaquette thermoformée opaque en PVC/PVDC avec film en aluminium. Présentation: 30 comprimés ou 60 comprimés.

Slentyo 5 mg, comprimés à libération prolongée

Plaquette thermoformée opaque en PVC/PVDC avec film en aluminium. Présentation: 30 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 20 septembre 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{JJ mois AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>