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 des troubles neurogénétiques avec une sécrétion diurne atypique de mélatonine et/ou des réveils nocturnes, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.
- le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans, présentant un trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou des troubles neurogénétiques avec une sécrétion diurne atypique de mélatonine et/ou des réveils nocturnes
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.

Insomnie chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans, présentant un TDAH
La dose initiale recommandée est de 1 à 2 mg. La dose peut être ajustée au cas par cas à 5 mg par jour, quel que soit l'âge de l'enfant. En cas de besoin sur le plan clinique, la dose maximale par jour peut être augmentée à 10 mg. Le plus faible niveau de dose efficace doit être pris pendant la période la plus courte possible.
Slenyto doit être pris une fois par jour, 30 min-1 heure avant le coucher, pendant ou après le repas.

Après environ 3 mois de traitement, le médecin doit évaluer l'effet du traitement et envisager l'arrêt du traitement si aucun effet de traitement cliniquement pertinent n'est observé. 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. Pendant la prise du traitement, en particulier si l'effet du traitement est incertain, des tentatives d'arrêt du traitement doivent être faites régulièrement, au moins une fois par an.

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
La sécurité et l'efficacité de Slenyto chez les enfants de moins de 6 ans présentant un TDAH n'a pas encore été établie.

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 et des effets résiduels, tels que de la fatigue pendant la journée, peuvent survenir. Ces effets doivent être pris en considération, en particulier chez les enfants et les adolescents présentant un TDAH, car des symptômes tels que l'inattention, l'hyperactivité ou des troubles du comportement peuvent être exacerbés chez eux pendant la journée. Les aidants et les professionnels de santé doivent surveiller les signes de fatigue en journée chez ces patients et ajuster la fréquence d'administration ou arrêter le traitement si de tels effets entravent le bon déroulement des activités quotidiennes. 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 et avec l'alcool

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 et la consommation d'alcool ne sont pas recommandées (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 zaléplon, 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 (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100 à < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100); rare (≥ 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 = 926), 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

TSA et syndrome de Smith-Magenis
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.

TDAH
Dans l'étude sur Slenyto décrite ci-dessus, 36 participants présentaient, en plus d'un TSA, un diagnostic de TDAH dans leurs antécédents médicaux. L'analyse des effets de Slenyto sur le critère d'évaluation principal, le temps de sommeil total (TST), a démontré le même niveau d'amélioration chez les participants présentant ou non le TDAH comme comorbidité.

Le traitement à base de mélatonine a été étudié dans le cadre d'une étude de 4 semaines randomisée, en double insu et contrôlée versus placebo chez 105 enfants âgés de 6 à 12 ans, présentant un TDAH et une insomnie d'endormissement chronique, n'ayant pas reçu de médicament contre le TDAH ou de thérapie comportementale (van der Heijden KB et al. 2007). Lors de cette étude, un complément à base de mélatonine à libération immédiate a été utilisé à une dose de 3 mg ou 6 mg pendant 4 semaines. Le traitement à base de mélatonine a avancé le rythme veille-sommeil et raccourci la latence d'endormissement chez les enfants présentant un TDAH et une insomnie d'endormissement chronique. La latence d'endormissement moyenne a diminué de 21,3 minutes dans le groupe mélatonine et a augmenté de 3 minutes dans le groupe placebo. Le temps de sommeil total a augmenté de 19,8 minutes dans le groupe mélatonine et a diminué de 13,6 minutes dans le groupe placebo. La mélatonine à libération immédiate n'a pas eu d'effet sur les problèmes comportementaux, la performance cognitive ou la qualité de vie.

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 α1-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 ($t_{½}$) 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 microsome 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-acétylsérotonine. La 6-hydroxymélatonine et la N-acétylsérotonine sont finalement conjuguées au sulfate et à l'acide glucoronique, et excrétées dans l'urine sous la forme de leurs dérivés 6-sulfatoxy et 6-glucoronide correspondants.

L'élimination se fait par l'excrétion rénale des métabolites, 89 % sous la forme de sulfoconjugués et glucuronoconjugués 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

Slenyto 1 mg, comprimés à libération prolongée

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

Slenyto 5 mg, comprimés à libération prolongée

Plaquette thermoformée opaque en PVC/PVDC avec film en aluminium. Présentation: 30 comprimés ou 100 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
EU/1/18/1318/006

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

Date de première autorisation: 20 septembre 2018
Date du dernier renouvellement : 5 juin 2023

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 https://www.ema.europa.eu

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;

- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE (PLAQUETTE) – 1 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Slenyto 1 mg, comprimés à libération prolongée
Mélatonine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient 1 mg de mélatonine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.
Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés à libération prolongée
60 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale
Avaler entier. Ne pas casser, écraser ou mâcher le comprimé.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température inférieure à 30°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU 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

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

EU/1/18/1318/005: 30 comprimés à libération prolongée
EU/1/18/1318/001: 60 comprimés à libération prolongée

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Slenyto 1 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE DE 30 COMPRIMÉS – 1 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Slenyto 1 mg, comprimés à libération prolongée
Mélatonine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE (PLAQUETTE) – 5 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Slenyto 5 mg, comprimés à libération prolongée
Mélatonine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient 5 mg de mélatonine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.
Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés à libération prolongée
100 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale
Avaler entier. Ne pas casser, écraser ou mâcher le comprimé.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température inférieure à 30°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU 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

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

EU/1/18/1318/003: 30 comprimés à libération prolongée
EU/1/18/1318/006: 100 comprimés à libération prolongée

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Slenyto 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE ALVÉOLÉE DE 25 OU 30 COMPRIMÉS – 5 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Slenyto 5 mg, comprimés à libération prolongée
Mélatonine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

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

- **Veuillez lire attentivement cette notice avant que vous ou votre enfant ne preniez ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.**
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament a été personnellement prescrit pour vous ou votre enfant uniquement. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres ou à ceux de votre enfant.
- Si vous ou votre enfant ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Slenyto et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que vous ou votre enfant ne preniez Slenyto
3. Comment prendre Slenyto
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Slenyto
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Slenyto et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Slenyto
Slenyto est un médicament contenant la substance active mélatonine. La mélatonine est une hormone naturellement produite par le corps.

Dans quels cas est-il utilisé

Slenyto est utilisé pour le traitement de l'**insomnie** (difficulté à dormir) chez :
- les **enfants et adolescents** (âgés de 2 à 18 ans) présentant un **trouble du spectre de l'autisme (TSA)** et/ou des **maladies neurogénétiques** (maladies héréditaires affectant les nerfs et le cerveau) associées à des niveaux anormaux de mélatonine et/ou des réveils nocturnes, lorsque d'autres routines de sommeil saines (comme le coucher à des heures fixes et un environnement de sommeil apaisant) n'ont pas été assez efficaces.
- les **enfants et adolescents** (âgés de 6 à 17 ans) présentant un **trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH)** lorsque d'autres routines de sommeil saines (comme le coucher à des heures fixes et un environnement de sommeil apaisant) n'ont pas été assez efficaces.

Slenyto réduit le temps d'endormissement et prolonge la durée du sommeil. Le médicament peut vous aider, ou aider votre enfant, à trouver le sommeil et à prolonger votre temps de sommeil nocturne.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que vous ou votre enfant ne preniez Slenyto

NE JAMAIS prendre Slenyto si vous ou votre enfant
- êtes allergiques à la mélatonine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6).

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Slenyto si vous ou votre enfant:

- souffrez de problèmes hépatiques ou rénaux. Vous devez consulter votre médecin avant de prendre/d'administrer Slenyto, car son utilisation n'est pas recommandée dans ces cas.
- souffrez d'une maladie auto-immune (dans laquelle le propre système immunitaire (défense) du corps attaque des parties du corps). Vous devez consulter votre médecin avant de prendre/d'administrer Slenyto, car son utilisation n'est pas recommandée dans ces cas.

Slenyto peut entraîner une somnolence et de la fatigue pendant la journée. Les aidants doivent surveiller les signes de fatigue en journée chez l'enfant et contacter leur médecin pour un avis médical si ces symptômes surviennent.
En particulier, les enfants et les adolescents présentant un TDAH peuvent présenter des symptômes exacerbés au cours de la journée tels que l'inattention, l'hyperactivité ou des troubles du comportement.

Enfants

La sécurité et l'efficacité de Slenyto chez les enfants de moins de 6 ans présentant un TDAH n'a pas encore été établie.

N'administrez pas ce médicament aux enfants de moins de 2 ans, car il n'a pas été étudié chez eux et ses effets sont inconnus.

Autres médicaments et Slenyto

Informez votre médecin ou pharmacien si vous ou votre enfant prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, la prise de Slenyto avec les médicaments suivants peut augmenter le risque d'effets secondaires, ou nuire à l'efficacité de Slenyto ou des autres médicaments:

- La **fluvoxamine** (utilisée pour le traitement de la dépression et du trouble obsessionnel compulsif).
- Les **méthoxypsoralènes** (utilisés dans le traitement des troubles de la peau, par exemple le psoriasis).
- La **cimétidine** (utilisée dans le traitement des problèmes gastriques tels que les ulcères).
- Les **quinolones** (par exemple la ciprofloxacine et la norfloxacine) et la **rifampicine** (utilisés dans le traitement des infections bactériennes).
- Les **œstrogènes** (utilisés dans les contraceptifs ou les traitements hormonaux substitutifs).
- La **carbamazépine** (utilisée dans le traitement de l'épilepsie).
- Les **médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens** tels que l'aspirine et l'ibuprofène (utilisés pour traiter la douleur et l'inflammation). Ces médicaments sont à éviter, notamment le soir.
- Les **bêta-bloquants** (utilisés pour contrôler la tension artérielle). Ces médicaments doivent être pris le matin.
- Les **benzodiazépines et hypnotiques autres que les benzodiazépines** tels que le zaléplon, le zolpidem et le zopiclone (utilisés pour induire le sommeil).
- La **thioridazine** (utilisée dans le traitement de la schizophrénie).
- L'**imipramine** (utilisée dans le traitement de la dépression).

Tabagisme
Le tabagisme peut entraîner une plus grande dégradation de la mélatonine par le foie, ce qui peut rendre le médicament moins efficace. Veuillez indiquer à votre médecin si vous ou votre enfant commencez ou arrêtez la consommation de tabac pendant le traitement.

Slenyto avec de l'alcool
Ne consommez pas d'alcool avant, pendant ou après la prise de Slenyto, car l'alcool amoindrit l'effet du médicament.

Grossesse et allaitement
Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Indiquez à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Slenyto si vous ou votre fille:
- Êtes enceinte ou susceptibles de l'être. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la mélatonine pendant la grossesse.
- Allaitez ou prévoyez d'allaiter. Il est possible que la mélatonine passe dans le lait maternel humain. Votre médecin décidera donc si vous ou votre fille pouvez allaiter pendant la prise de mélatonine.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Slenyto peut entraîner une somnolence. Après avoir pris ce médicament, vous ou votre enfant ne devez pas conduire de véhicule, faire du vélo ou utiliser des machines jusqu'à rétablissement complet.

Si vous ou votre enfant présentez une somnolence en permanence, consultez votre médecin.

Slenyto contient du lactose
Slenyto contient du lactose monohydraté. Si vous ou votre enfant avez été informé(e) par votre médecin que vous présentez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Slenyto

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant scrupuleusement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Slenyto est disponible en deux dosages : 1 mg et 5 mg.

Insomnie chez les enfants et adolescents (âgés de 2 à 18 ans) présentant un TSA et/ou des maladies neurogénétiques (maladies héréditaires affectant les nerfs et le cerveau) associées à des niveaux anormaux de mélatonine et/ou des réveils nocturnes

La dose initiale recommandée est de 2 mg (deux comprimés de 1 mg) une fois par jour. Si aucune amélioration de vos symptômes ou de ceux de votre enfant ne se produit, votre médecin peut augmenter la dose de Slenyto afin de trouver la dose la plus appropriée pour vous/votre enfant. La dose quotidienne maximale que vous/votre enfant recevrez est de 10 mg (deux comprimés de 5 mg).

Vous ou votre enfant devez être surveillés par votre médecin à intervalles réguliers (recommandé tous les 6 mois) afin de vérifier que Slenyto est toujours le traitement correct pour vous/votre enfant.

Insomnie chez les enfants et adolescents (âgés de 6 à 17 ans) présentant un TDAH

La dose initiale recommandée est de 1 à 2 mg (un à deux comprimés de 1 mg) une fois par jour. S'il n'y a pas d'amélioration des symptômes pour vous/votre enfant, la dose peut être ajustée au cas par

cas à 5 mg par jour, quel que soit l'âge du patient. Si le médecin le juge nécessaire, la dose maximale peut être augmentée à 10 mg (deux comprimés de 5 mg) par jour.

Le plus faible niveau de dose efficace doit être pris pendant la période la plus courte possible.
Vous ou votre enfant devez être surveillé par un médecin à intervalles réguliers (il est recommandé de le faire tous les 6 mois) afin de vérifier que Slenyto est toujours le traitement le plus approprié pour vous/votre enfant.
Le traitement doit être interrompu une fois par an pour voir s'il est toujours nécessaire.

À quel moment prendre Slenyto
Slenyto doit être pris le soir, 30 à 60 minutes avant le coucher. Les comprimés doivent être pris après le repas du soir, le ventre plein.

Comment prendre Slenyto
Slenyto est destiné à une utilisation orale. **Les comprimés doivent être avalés entiers et NE DOIVENT PAS être cassés, écrasés ou mâchés**. Le fait d'écraser et de mâcher les comprimés nuit à leurs propriétés particulières et empêche leur bon fonctionnement.

Les comprimés entiers peuvent être mis dans la nourriture (yaourt, jus d'orange ou glace, par exemple) pour aider à les avaler. Si les comprimés sont mélangés avec ces aliments, ils doivent être donnés immédiatement et ne doivent pas être laissés ou conservés, car cela peut nuire au fonctionnement des comprimés. Si les comprimés sont mélangés à d'autres types d'aliments, ils risquent de ne pas fonctionner correctement.

Si vous ou votre enfant avez pris plus de Slenyto que vous n'auriez dû
Si vous ou votre enfant avez accidentellement dépassé la posologie, contactez votre médecin ou pharmacien dès que possible.

Une prise supérieure à la dose quotidienne recommandée risque d'entraîner, chez vous ou votre enfant, un état de somnolence.

Si vous ou votre enfant oubliez de prendre Slenyto
Si vous ou votre enfant oubliez de prendre un comprimé, il peut être pris avant le coucher le soir même. Toutefois, après ce délai, aucun autre comprimé ne doit être pris avant le lendemain soir.
Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous ou votre enfant arrêtez de prendre Slenyto
Avant que vous/votre enfant n'arrêtiez de prendre Slenyto, parlez-en à votre médecin. Il est important de continuer à prendre ce médicament pour traiter la maladie.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des modifications inattendues du comportement telles que de l'agressivité, peuvent survenir fréquemment (affectant entre 1 personne sur 100 et 1 personne sur 10). **Si ces modifications du comportement se produisent, informez-en votre médecin. Le médecin vous demandera peut-être, à vous ou votre enfant, de cesser de prendre ce médicament.**

Si l'un des effets indésirables suivants devient grave ou gênant, contactez votre médecin ou demandez un avis médical:

Fréquents: pouvant toucher entre 1 personne sur 100 et 1 personne sur 10

- Sautes d'humeur
- Agressivité
- Irritabilité
- Somnolence
- Maux de tête
- Endormissement soudain
- Gonflement et inflammation des sinus associés à des douleurs et des congestions nasales (sinusite)
- Fatigue
- Sensation de malaise physique

Peu fréquents : pouvant toucher entre 1 personne sur 1 000 et 1 personne sur 100

- Dépression
- Cauchemars
- Agitation
- Maux d'estomac

Fréquence indéterminée (effets signalés sous une forme pharmaceutique et une concentration différentes)

- Crises (épilepsie)
- Déficience visuelle
- Essoufflement/souffle court (dyspnée)
- Saignements de nez (épistaxis)
- Constipation
- Perte d'appétit
- Gonflement du visage
- Lésion cutanée
- Sensation d'état anormal
- Comportement anormal
- Faibles taux de globules blancs (neutropénie)

Déclaration des effets secondaires
Si vous ou votre enfant ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Slenyto

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et sur la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température inférieure à 30°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Slenyto

Concentration 1 mg

- La substance active est la mélatonine. Chaque comprimé contient 1 mg de mélatonine.
- Les autres composants sont le copolymère d'ammonio-méthacrylate de type B, l'hydrogénophosphate de calcium dihydraté, le lactose monohydraté, la silice (anhydre colloïdale), le talc, le stéarate de magnésium, la carmellose sodique (E466), la maltodextrine, le glucose monohydraté, la lécithine (E322), le dioxyde de titane (E171), l'oxyde de fer rouge (E172) et l'oxyde de fer jaune (E172).

Concentration 5 mg

- La substance active est la mélatonine. Chaque comprimé contient 5 mg de mélatonine.
- Les autres composants sont le copolymère d'ammonio-méthacrylate de type A, l'hydrogénophosphate de calcium dihydraté, le lactose monohydraté, la silice (anhydre colloïdale), le stéarate de magnésium, la carmellose sodique (E466), la maltodextrine, le glucose monohydraté, la lécithine (E322), le dioxyde de titane (E171) et l'oxyde de fer jaune (E172).

Comment se présente Slenyto et contenu de l'emballage extérieur

Concentration 1 mg

Les comprimés à libération prolongée de Slenyto 1 mg, sont roses, pelliculés, ronds, biconvexes et de 3 mm de diamètre.

Disponibles en plaquettes thermoformées de 30 / 60 comprimés.

Concentration 5 mg

Les comprimés à libération prolongée de Slenyto 5 mg, sont jaunes, pelliculés, ronds, biconvexes et de 3 mm de diamètre.

Disponibles en plaquettes thermoformées de 30 / 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

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

Danmark
Takeda Pharma A/S
email: medinfoEMEA@takeda.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Norge
Takeda AS
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

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

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

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

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

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

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

Italia
InfectoPharm S.r.l.
Tel: +39 02 0070661
e-mail: info-ita@infectopharm.com

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

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

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

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

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

Sverige
Takeda Pharma AB
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois/AAAA}.

Autres sources d'informations

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