

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

Pr SLENYTO^{MC}

Mélatonine en comprimés à libération prolongée

Pour utilisation orale

1 mg et 5 mg de mélatonine

Agoniste du récepteur de la mélatonine

Neurim Pharmaceuticals Itée
27 Habarzel St.
Tel-Aviv, Israël
6971039

Date d'approbation :
2025-09-08

Importé et distribué par :
Kye Pharmaceuticals Inc.
2233 Argentia Road, Suites 302 & 302A
Mississauga, (Ontario)
L5N 2X7

Numéro de contrôle : 287534

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Aucune au moment de la plus récente autorisation.

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie..... 2

Table des matières 2

Partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 5

1	Indications.....	5
1.1	Pédiatrie.....	5
1.2	Gériatrie.....	5
2	Contre-indications.....	5
4	Posologie et administration.....	5
4.1	Considérations posologiques.....	5
4.2	Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.2.1	Arrêt du traitement.....	6
4.4	Administration.....	6
4.5	Dose oubliée.....	6
5	Surdose.....	7
6	Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....	7
7	Mises en garde et précautions.....	8
	Généralités.....	8
	Cancérogenèse et génotoxicité.....	8
	Dépendance, tolérance et risque d'abus.....	8
	Conduite et utilisation de machines.....	8
	Système endocrinien et métabolisme.....	9
	Système immunitaire.....	9
	Système nerveux.....	9
	Santé reproductive.....	9
7.1	Populations particulières.....	9
7.1.1	Grossesse.....	9

7.1.2	Allaitement.....	10
7.1.3	Enfants et adolescents.....	10
7.1.4	Personnes âgées	10
8	Effets indésirables.....	10
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	10
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents	10
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	13
8.3.1	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents	13
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	13
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	13
9	Interactions médicamenteuses	14
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	14
9.3	Interactions médicament-comportement.....	14
9.4	Interactions médicament-médicament.....	14
9.5	Interactions médicament-aliment	16
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	16
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	16
10	Pharmacologie clinique	16
10.1	Mode d'action.....	16
10.2	Pharmacodynamie	17
10.3	Pharmacocinétique.....	17
11	Conservation, stabilité et mise au rebut.....	19
Partie 2 : Renseignements scientifiques		20
13	Renseignements pharmaceutiques	20
14	Études cliniques	21
14.1	Études cliniques par indication	21
	Insomnie chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à moins de 18 ans atteints d'un TSA et/ou du SSM	21

16	Toxicologie non clinique.....	24
	Renseignements destinés aux patient·e·s.....	27

Partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

SLENYTO^{MC} (mélatonine en comprimés à libération prolongée) est indiqué pour :

- le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à moins de 18 ans atteints d'un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou du syndrome de Smith-Magenis (SSM), lorsque les mesures d'hygiène du sommeil sont insuffisantes.

1.1 Pédiatrie

Enfants (moins de 2 ans) : SLENYTO n'a pas été évalué chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Il n'y a pas d'utilisation pertinente de SLENYTO chez les enfants âgés de 0 à 2 ans pour le traitement de l'insomnie (voir section [7.1.3 Enfants et adolescents](#)). Par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

L'utilisation de la mélatonine est autorisée comme produit de santé naturel chez les adultes, y compris les personnes âgées (voir section [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 Contre-indications

SLENYTO est contre-indiqué pour les patients ayant déjà manifesté une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un de ses composants, y compris les ingrédients non médicinaux et les composants de son enrobage. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

- Les données de l'étude clinique menée chez des enfants ont démontré que le poids corporel et l'âge étaient des prédicteurs faibles de la dose optimale. Un ajustement individuel de la dose est recommandé.
- SLENYTO contient du lactose et ne doit pas être pris par les patients atteints de maladies ayant un impact sur la capacité du corps à digérer ou absorber le galactose/lactose (voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme, [Lactose](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

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.

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) pour vérifier que SLENYTO est toujours le traitement le plus approprié. Après au moins 3 mois de traitement, le médecin doit évaluer l'effet du traitement et envisager d'interrompre le traitement si aucun effet

thérapeutique significatif n'est observé sur le plan clinique. Si l'effet du traitement diminue après une augmentation graduelle de la dose, le prescripteur doit d'abord envisager une diminution graduelle de la dose avant de décider d'interrompre complètement le traitement.

Populations particulières

Insuffisance rénale

L'effet d'une insuffisance rénale, peu importe le stade, sur les propriétés pharmacocinétiques de la mélatonine n'a pas été étudié. Des précautions doivent être prises lorsque la mélatonine est administrée à des patients atteints d'insuffisance rénale (voir section 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, [Insuffisance rénale](#)).

Insuffisance hépatique

Il n'y a aucune expérience d'utilisation de la mélatonine chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Par conséquent, l'utilisation de la mélatonine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir section 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, [Insuffisance hépatique](#)).

Enfants (âgés de moins de 2 ans)

Il n'y a pas d'utilisation pertinente de la mélatonine chez les enfants âgés de 0 à 2 ans pour le traitement de l'insomnie (voir section [7.1.3 Enfants et adolescents](#)). Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans cette population de patients.

4.2.1 Arrêt du traitement

Il n'y a aucun effet connu à l'arrêt du traitement par SLENYTO. Après une période de traitement de 91 semaines, une période de traitement de 2 semaines par le placebo n'a révélé aucun symptôme de sevrage ou d'aggravation de l'insomnie.

4.4 Administration

- SLENYTO doit être pris une fois par jour, 30 à 60 minutes avant le coucher.
- SLENYTO doit être pris avec un aliment ou après avoir mangé.

Méthode d'administration

Les comprimés doivent être avalés entiers. Les comprimés ne doivent pas être brisés, écrasés ou mâchés, car ils perdraient leurs propriétés de libération prolongée.

Les comprimés peuvent être mélangés avec des aliments comme le yogourt, le jus d'orange ou la crème glacée pour faciliter la déglutition et améliorer l'observance. Si les comprimés sont mélangés avec des aliments ou un breuvage, ils doivent être pris immédiatement et le mélange ne peut pas être conservé.

4.5 Dose oubliée

Si un comprimé est oublié, il peut être pris avant que le patient ne s'endorme cette nuit-là. Mais après ce délai, aucun autre comprimé ne doit être pris avant la prochaine dose prévue.

5 Surdose

SLENYTO a été administré à des doses quotidiennes allant jusqu'à 10 mg dans le cadre de l'étude clinique menée chez des enfants sur une période de 18 mois, sans changement significatif dans la nature des effets indésirables signalés.

La littérature rapporte que l'administration de doses quotidiennes de mélatonine allant jusqu'à 300 mg n'entraîne pas d'effets indésirables significatifs sur le plan clinique.

En cas de surdosage, il faut s'attendre à de la somnolence. La clairance de la substance active est prévue dans les 12 heures suivant l'ingestion. Aucun traitement particulier n'est requis.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1 844 POISON-X (1 844 764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 : Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
orale	Comprimés à libération prolongée, 1 mg et 5 mg	SLENYTO 1 mg : Noyau du comprimé copolymère de méthacrylate d'ammonium de type B, phosphate de calcium dibasique dihydraté, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, dioxyde de silicium, talc Pellicule d'enrobage de SLENYTO 1 mg : carboxyméthylcellulose sodique, dextrose monohydraté, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, lécithine de soja, maltodextrine, dioxyde de titane SLENYTO 5 mg : Noyau du comprimé copolymère de méthacrylate d'ammonium de type A, phosphate de calcium dibasique dihydraté, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, dioxyde de silicium Pellicule d'enrobage de SLENYTO 5 mg : carboxyméthylcellulose sodique, dextrose monohydraté, oxyde de fer jaune, lécithine de soja, maltodextrine, dioxyde de titane

Description

Comprimés à libération prolongée à 1 mg

Comprimés roses, pelliculés, ronds et biconvexes de 3 mm de diamètre sans marquage.

Système de fermeture du contenant : plaquette alvéolée opaque en PVC/PVDC supportée par une feuille d'aluminium.

Taille d'emballage : 30 ou 60 comprimés.

Comprimés à libération prolongée à 5 mg

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

Système de fermeture du contenant : plaquette alvéolée opaque en PVC/PVDC supportée par une feuille d'aluminium.

Taille d'emballage : 30 comprimés.

7 Mises en garde et précautions

Généralités

Interactions avec l'alcool et d'autres dépresseurs du SNC

Une utilisation concomitante avec l'alcool, des benzodiazépines/non-benzodiazépines hypnotiques, des opioïdes, des antihistaminiques, certains antidépresseurs, comme la fluvoxamine, l'imipramine ou l'amitriptyline, le cannabis ou d'autres substances déprimant le système nerveux central n'est pas recommandée (voir section [9.4 Interactions médicament-médicament](#) et [9.3 Interactions médicament-comportement](#)). Une somnolence accrue, une altération de la fonction cognitive et/ou l'amplification d'autres effets peuvent être observées.

Cancérogenèse et génotoxicité

Voir la section 16 Toxicologie non clinique, [Cancérogénicité](#).

Dépendance, tolérance et risque d'abus

Dans les études cliniques d'une durée allant jusqu'à 104 semaines, aucun signe de tolérance ou de dépendance n'a été observé après une période de sevrage de 2 semaines. Aucun signe d'insomnie de rebond n'a été observé après une utilisation à court ou à long terme.

Conduite et utilisation de machines

La mélatonine peut provoquer une somnolence. Par conséquent, elle peut nuire à l'exécution d'une tâche nécessitant de l'attention, de la coordination physique ou des temps de réaction et de prise de décision non altérés, y compris la conduite et l'utilisation de machines. Pour les enfants, cela peut comprendre l'utilisation d'une bicyclette ou d'une trottinette, y compris des appareils de transport électriques.

La mélatonine doit être utilisée avec prudence si les effets de la somnolence sont susceptibles de comporter un risque pour la sécurité.

Système endocrinien et métabolisme

Lactose

SLENYTO contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience totale en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Système immunitaire

Maladies auto-immunes

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation de la mélatonine chez les personnes atteintes de maladies auto-immunes. Par conséquent, l'utilisation de SLENYTO n'est pas recommandée chez les patients atteints de maladies auto-immunes.

Système nerveux

Somnolence

La mélatonine peut causer une somnolence et des effets résiduels, comme la fatigue diurne. Ces effets doivent être pris en compte, en particulier chez les enfants et les adolescents atteints d'un trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (THDA) comorbide, car ils peuvent exacerber les symptômes diurnes, comme l'inattention, l'hyperactivité ou les troubles de comportement. Les aidants et les professionnels de la santé doivent surveiller les patients pour détecter tout signe de fatigue diurne et ajuster le schéma posologique ou arrêter le traitement si ces effets altèrent le fonctionnement quotidien. SLENYTO doit être utilisé avec prudence si les effets de la somnolence sont susceptibles de comporter un risque pour la sécurité (voir section 7 Mises en garde et précautions, [Conduite et utilisation de machines](#)).

Santé reproductive

- **Fertilité**

Aucun effet significatif sur la fertilité ou les performances de reproduction n'a été observé chez des rats ayant reçu de la mélatonine par voie orale, avant l'accouplement et jusqu'au début de la gestation, à des doses supérieures à 700 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 10 mg pour les enfants et les adolescents, d'après l'exposition basée sur l'aire sous la courbe (ASC) (voir section 16 Toxicologie non clinique, [Toxicité pour la reproduction et le développement](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de la mélatonine chez les femmes enceintes. Toutefois, les données des études menées sur des animaux indiquent un transfert maternel de la mélatonine au fœtus par le placenta.

Aucun effet significatif sur le développement embryofœtal n'a été observé chez des rats ayant reçu de la mélatonine par voie orale, pendant la période d'organogenèse, à des doses

supérieures à 700 fois la DMRH de la dose clinique de 10 mg chez les enfants et les adolescents, d'après l'exposition basée sur l'ASC (voir section 16 Toxicologie non clinique, [Toxicité pour la reproduction et le développement](#)). Par mesure de précaution, l'utilisation de la mélatonine pendant la grossesse doit être évitée.

7.1.2 Allaitement

La mélatonine endogène a été détectée dans le lait maternel humain, ce qui suggère que la mélatonine exogène est probablement sécrétée dans le lait maternel. Les données obtenues chez des animaux indiquent un transfert maternel de la mélatonine au fœtus via le lait. Les effets de la mélatonine sur les nouveau-nés/nourrissons allaités sont inconnus. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé chez les patientes qui suivent un traitement par la mélatonine.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants (moins de 2 ans) : Il n'y a pas d'utilisation pertinente de SLENYTO chez les enfants âgés de 0 à 2 ans pour le traitement de l'insomnie. Par conséquent, SLENYTO n'est pas recommandé pour les enfants âgés de moins de 2 ans.

7.1.4 Personnes âgées

SLENYTO est indiqué uniquement pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 ans à moins de 18 ans) atteints d'un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou du syndrome de Smith-Magenis (SSM). L'utilisation de la mélatonine est autorisée comme produit de santé naturel chez les adultes, y compris les personnes âgées.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans les études cliniques sur SLENYTO, les événements indésirables les plus fréquemment signalés (signalés chez ≥ 10 % des patients) étaient la somnolence, la fatigue, les sautes d'humeur, les maux de tête, l'infection des voies respiratoires supérieures, les vomissements, l'agitation, la toux, la dyspnée et l'éruption cutanée.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés dans les essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Voir la section [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents](#).

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Les études ayant évalué SLENYTO chez des enfants comprenaient une étude de phase 3 sur l'innocuité et l'efficacité et une étude pharmacocinétique, et les données sur l'innocuité ont

été recueillies pendant 104 semaines de traitement. Dans l'étude de phase 3, 125 patients diagnostiqués avec un TSA (121 patients) ou un SSM (4 patients), âgés de 2 ans à moins de 18 ans, ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir SLENYTO (N = 60) ou le placebo (N = 65) pendant une période à double insu de 13 semaines, avant de passer à une période ouverte de 91 semaines pendant laquelle tous les patients ont reçu SLENYTO.

Le Tableau 2 présente les événements indésirables survenus en cours de traitement (EIST) (≥5 %) signalés dans le cadre de l'étude, peu importe la cause.

Tableau 1 : Effets indésirables survenus en cours de traitement observés chez ≥5 % des patients atteints d'un TSA ou du SSM traités par SLENYTO dans l'étude NEU_CH_7911*

Classe de système ou d'organe/terme privilégié	Période à double insu de 13 semaines		Période ouverte de 91 semaines
	SLENYTO N = 60 n (%)	Placebo N = 65 n (%)	SLENYTO N = 95 n (%)
Affections gastro-intestinales			
Vomissements	8 (13,3)	10 (15,4)	20 (21,1)
Nausées	4 (6,7)	1 (1,5)	9 (9,5)
Constipation	3 (5,0)	1 (1,5)	8 (8,4)
Diarrhée	3 (5,0)	3 (4,6)	3 (3,2)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue	15 (25,0)	12 (18,5)	25 (26,3)
Pyrexie	5 (8,3)	4 (6,2)	7 (7,4)
Symptômes post-intoxication alcoolique	3 (5,0)	3 (4,6)	7 (7,4)
Infections et infestations			
Infection des voies respiratoires supérieures	9 (15,0)	7 (10,8)	14 (14,7)
Otite moyenne	5 (8,3)	3 (4,6)	7 (7,4)
Rhinopharyngite	4 (6,7)	1 (1,5)	6 (6,3)
Influenza	-	-	8 (8,4)
Gastroentérite	-	-	6 (6,3)
Sinusite	-	-	5 (5,3)
Affections du système nerveux			
Somnolence	17 (28,3)	8 (12,3)	24 (25,3)
Maux de tête	8 (13,3)	4 (6,2)	12 (12,6)
Étourdissements	-	-	6 (6,3)
Affections psychiatriques			
Agitation	11 (18,3)	7 (10,8)	8 (8,4)
Variations de l'humeur	10 (16,7)	11 (16,9)	17 (17,9)
Anxiété	-	-	6 (6,3)
Agressivité	-	-	5 (5,3)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			

Classe de système ou d'organe/terme privilégié	Période à double insu de 13 semaines		Période ouverte de 91 semaines
	SLENYTO N = 60 n (%)	Placebo N = 65 n (%)	SLENYTO N = 95 n (%)
Toux	7 (11,7)	5 (7,7)	16 (16,8)
Dyspnée	6 (10,0)	4 (6,2)	10 (10,5)
Asthme	-	-	6 (6,3)
Rhinorrhée	-	-	5 (5,3)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Éruption cutanée	3 (5,0)	3 (4,6)	10 (10,5)

* Dose et durée de l'étude : période à double insu (DI) – les patients répartis aléatoirement ont reçu 2 mg de SLENYTO ou un placebo. Après 3 semaines de traitement à DI, une augmentation de la dose à 5 mg a été autorisée pour les 10 dernières semaines de la période à DI de 13 semaines. Période ouverte – les patients traités par SLENYTO pendant la période à DI ont continué de recevoir leur dose pendant 13 semaines. Les patients ayant reçu le placebo pendant la période à DI ont reçu 2 mg de SLENYTO pendant 13 semaines. Après ces 13 premières semaines de la période ouverte, la dose a été ajustée (augmentée à 5 mg pour les patients ayant reçu 2 mg et à 10 mg pour les patients ayant reçu 5 mg). La dose ajustée a été maintenue jusqu'à la fin de la période ouverte (78 semaines), pour une durée totale de 91 semaines.

TSA = trouble du spectre de l'autisme; SSM = syndrome de Smith-Magenis

Pendant la période à double insu, des événements indésirables (EI) liés au traitement ont été signalés par 12 (20,0 %) patients (28 événements) dans le groupe SLENYTO et 11 (16,9 %) patients (17 événements) dans le groupe placebo. Parmi eux, la somnolence a été signalée plus souvent dans le groupe SLENYTO (11,7 %) que dans le groupe placebo (3,1 %), tandis que la fatigue et les variations de l'humeur ont été signalées plus souvent dans le groupe placebo que dans le groupe SLENYTO (4,6 % vs 3,3 % et 6,2 % vs 1,7 %, respectivement).

Il n'y a eu aucun événement indésirable grave dans le groupe SLENYTO pendant la période à double insu.

Pendant la période à double insu, un patient du groupe SLENYTO a abandonné l'étude définitivement en raison de la fatigue, de l'agitation et de la stéréotypie, mais aucun événement n'a été grave.

Au cours de l'étude pharmacocinétique menée chez des enfants atteints de troubles neurodéveloppementaux et de troubles du sommeil, les événements indésirables possiblement ou probablement liés à l'administration d'une dose unique de SLENYTO (2 x 1 mg et 10 x 1 mg) comprenaient la fatigue, une sensation de lourdeur, la somnolence, l'endormissement, les maux de tête et les nausées. Les nausées, la fatigue et les maux de tête ont été signalés plus souvent après une dose de 10 mg de SLENYTO qu'après une dose de 2 mg de SLENYTO.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Les événements indésirables suivants liés au traitement ont été observés dans l'étude pharmacocinétique et/ou l'étude de phase 3 sur l'innocuité et l'efficacité :

Troubles gastro-intestinaux : douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, hématochézie

Investigations : réduction de la production d'urine

Troubles du système nerveux : augmentation de l'excitabilité, hyperactivité psychomotrice, endormissement soudain

Troubles psychiatriques : énurésie, affect inapproprié, irritabilité, insomnie de milieu de nuit, stéréotypie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : sinusite

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Conclusion des essais cliniques

Aucun changement significatif induit par la mélatonine dans les résultats de laboratoire n'a été observé dans les études à court terme (3 semaines) ou à long terme (jusqu'à 18 mois) menées chez des adultes.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants (fréquence inconnue) ont été signalés chez des enfants pendant une utilisation hors indication d'une formulation pour adulte de mélatonine à libération prolongée (similaire à SLENYTO) : épilepsie, déficience visuelle, dyspnée, épistaxis, constipation, diminution de l'appétit, enflure du visage, lésions cutanées, sensation anormale, comportement anormal et neutropénie.

De plus, chez des enfants atteints d'un TSA ou d'un trouble neurogénétique ayant reçu 2 à 6 mg de la formulation pour adulte, dans le cadre d'un programme de recommandation temporaire d'utilisation (RTU) en France (N = 926), les effets indésirables supplémentaires suivants (fréquence $\geq 0,1\%$ à $< 1\%$) ont été signalés : dépression, cauchemars, somnolence, hyperphagie, crises de panique, réveils nocturnes, bouche sèche, phobie, halitose et tachycardie.

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les études sur les interactions ont été réalisées uniquement chez les adultes. En l'absence d'études spécifiques chez les enfants, les interactions médicamenteuses avec la mélatonine sont celles connues chez les adultes.

La mélatonine ne semble pas induire les enzymes CYP1A *in vitro* à des concentrations supratherapeutiques. Par conséquent, les interactions possibles entre la mélatonine et d'autres substances actives en raison de son effet sur les enzymes CYP1A ne sont pas susceptibles d'être significatives.

Le métabolisme de la mélatonine est principalement médié 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 (voir section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Il a été observé que la mélatonine induit le CYP3A *in vitro* à des concentrations supratherapeutiques. Toutefois, on ignore la pertinence de ce résultat sur le plan clinique. En cas d'induction, les concentrations plasmatiques des médicaments administrés de manière concomitante pourraient être réduites.

9.3 Interactions médicament-comportement

Tabagisme

Le tabagisme est connu pour induire le métabolisme du CYP1A2, ce qui peut diminuer les taux de mélatonine. Par conséquent, si les patients cessent de fumer ou commencent à fumer pendant un traitement par la mélatonine, un ajustement posologique peut être nécessaire.

Alcool

L'alcool doit être évité, y compris les médicaments contenant de l'alcool (p. ex. les médicaments contre la toux). L'alcool inhibe la sécrétion de la mélatonine endogène, réduisant ainsi son efficacité sur le sommeil. De plus, l'alcool affecte le profil de dissolution de SLENYTO *in vitro*, de sorte que les caractéristiques de libération prolongée de SLENYTO peuvent être modifiées, entraînant une libération immédiate de la mélatonine.

Cannabis

Le cannabis et d'autres substances sédatives récréatives doivent être évités pendant l'utilisation de la mélatonine, car des effets synergiques ou contraires pourraient se produire.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments énumérés dans le tableau 3 sont tirés d'études sur les interactions médicamenteuses ou les interactions potentielles et sont inclus en raison de l'ampleur et la gravité prévues de l'interaction.

Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre	Source des preuves	Effet	Commentaire clinique
Bêta-bloquants	T	Interaction PK - La concentration plasmatique de mélatonine peut être réduite. Les bêta-bloquants peuvent diminuer la libération nocturne de mélatonine endogène.	Si possible, l'administration des bêta-bloquants doit avoir lieu le matin.
Carbamazépine et rifampicine	T	Interaction PK - Diminution possible de la concentration plasmatique de mélatonine par les inducteurs du CYP1A2.	Révision/augmentation de la dose de mélatonine.
Cimétidine	EC	Interaction PK – La cimétidine est un puissant inhibiteur de certaines enzymes du cytochrome P450 (CYP450), principalement le CYP1A2. Ainsi, elle entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de mélatonine en inhibant son métabolisme. Augmentation significative de la concentration plasmatique de mélatonine en termes de C_{max} et d'ASC, mais aucun effet observé sur la réponse PD. Il n'y a eu aucun effet sur la PK de la cimétidine.	Révision/réduction de la dose de mélatonine.
Ciprofloxacine et autres quinolones	T	Interaction PK - Augmentation possible de la concentration plasmatique de mélatonine par les inhibiteurs du CYP1A2.	Surveillance. Révision/réduction de la dose de mélatonine en cas de traitement à long terme.
Œstrogènes	T	Interaction PK – Les œstrogènes (p. ex. traitement contraceptif ou hormonal substitutif) peuvent augmenter les niveaux de mélatonine en inhibant son métabolisme par le CYP1A1 et le CYP1A2. Augmentation possible de la concentration plasmatique de mélatonine.	Révision/réduction de la dose de mélatonine.
Fluvoxamine	T	Interaction PK - Augmentation significative de la concentration plasmatique de mélatonine (ASC 17 fois plus élevée et C_{max} sérique 12 fois plus élevée) en inhibant son métabolisme par le CYP1A2 et le CYP2C19.	Par conséquent, il convient d'éviter cette association.

Nom propre	Source des preuves	Effet	Commentaire clinique
Imipramine	EC	Aucune interaction significative sur le plan clinique avec la PK. Cependant, son administration concomitante avec la mélatonine a entraîné une augmentation de la sensation de tranquillité et de la difficulté à effectuer des tâches, par rapport à l'imipramine seule.	Par conséquent, il convient d'éviter cette association.
Benzodiazépines / Hypnotiques autres que les benzodiazépines	EC	Interaction avec la PD - Aggravation des troubles de l'attention, de la mémoire et de la coordination, en particulier une heure après son administration. La mélatonine peut améliorer les propriétés sédatives des benzodiazépines et hypnotiques autres que les benzodiazépines, comme le zaleplon, le zolpidem et le zopiclone. Un EC a clairement démontré une interaction transitoire avec la PD une heure après l'administration concomitante de la mélatonine et du zolpidem.	Par conséquent, son association avec des benzodiazépines et des hypnotiques autres que les benzodiazépines doit être évitée.

Légende : EC = essai clinique; T = Théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration d'une dose unique de 5 mg de SLENYTO à des sujets adultes en bonne santé après avoir consommé des aliments riches en graisses et en calories a doublé la C_{max} et multiplié par un facteur de 1,2 l'ASC par rapport à une administration à jeun (voir section [10.3 Pharmacocinétique](#)). De plus, une dose administrée après avoir consommé des aliments a retardé le T_{max} d'environ 1 heure par rapport à une dose administrée à jeun. SLENYTO doit être pris avec ou après avoir consommé des aliments (voir section [4.4 Administration](#)).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec les tests de laboratoire n'a été établie.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

On pense que l'activité de la mélatonine au niveau des récepteurs de la mélatonine (MT1, MT2 et MT3) contribue à ses propriétés favorisant le sommeil, car ces récepteurs (principalement

MT1 et MT2) sont impliqués dans la régulation des rythmes circadiens et du sommeil.

10.2 Pharmacodynamie

La mélatonine est une hormone naturelle produite par la glande pinéale et sa structure ressemble à celle de la sérotonine. Du point de vue physiologique, la sécrétion de la mélatonine augmente peu de temps après le début de l'obscurité, culmine entre 2 et 4 heures du matin et diminue pendant la deuxième moitié de la nuit. La mélatonine est associée au contrôle des rythmes circadiens et à l'entraînement au cycle lumière-obscurité. Elle possède également un effet hypnotique et favorise le sommeil.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 4 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques^a de la mélatonine (comprimés à libération prolongée) chez des enfants atteints d'un TSA et des adultes en bonne santé

Dose unique moyenne	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	ASC _{0-∞} ng h/mL	CL (L/h)	Vd (L)
2 mg ^b (2 x 1 mg)	410	2	4,9	2,2	1 110	7 980
1 mg ^c	620	2,3	1,6	2,1	639,1	1 551,9
5 mg ^c	3 570	3,1	1,3	10,99	788,1	1 330,4

^a avec aliments; ^b dans la salive des enfants; ^c dans la salive des adultes

Absorption

Un groupe de 16 enfants âgés de 7 à 15 ans atteints de TSA et d'insomnie ont reçu 2 mg de SLENYTO (2 comprimés de 1 mg) après un déjeuner standardisé. Les analyses ont démontré que les concentrations de mélatonine ont atteint leur pic dans les 2 heures suivant l'administration et elles sont demeurées élevées pendant les 6 heures suivantes, avec une C_{max} (É.-T.) de 410 pg/mL (210) dans la salive.

Chez des adultes ayant pris 5 mg de SLENYTO (1 comprimé de 5 mg) après avoir consommé des aliments, les concentrations de mélatonine ont atteint leur pic dans les 3 heures suivant l'administration et la C_{max} (É.-T.) était de 3,57 ng/mL (3,64) dans le plasma. À jeun, la C_{max} (1,73 ng/mL) était inférieure, le T_{max}, devancé (dans les 2 heures) et l'ASC_{0-∞} était légèrement réduite (-16 %), comparativement à l'état nourri.

Chez des adultes ayant reçu une dose unique de 1 mg de SLENYTO, la C_{max}, l'ASC_{0-∞} et l'ASC_{0-der} ont présenté une corrélation positive entre les mesures réalisées dans des échantillons de salive et de plasma, avec des coefficients de corrélation de Spearman de 0,660 (C_{max}), de 0,929 (ASC_{0-∞}) et de 0,825 (AUC_{0-der}), ce qui indique que les concentrations de mélatonine dans la salive pourraient être utilisées comme substitut aux concentrations de mélatonine dans le plasma chez les enfants.

L'absorption de la mélatonine par voie orale est complète chez l'adulte, mais elle peut diminuer jusqu'à 50 % chez les personnes âgées. La cinétique de la mélatonine est linéaire sur une plage de 2 à 8 mg.

Les données obtenues avec des comprimés de mélatonine de 2 mg à libération prolongée et avec des comprimés de mélatonine de 1 et 5 mg démontrent l'absence d'accumulation de la mélatonine après des doses répétées. Ce résultat est compatible avec la demi-vie courte de la mélatonine chez les humains.

La biodisponibilité est de l'ordre de 15 %. Il y a un effet de premier passage significatif avec un métabolisme de premier passage estimé de 85 %.

Distribution

Le taux de liaison de la mélatonine aux protéines plasmatiques *in vitro* est d'environ 60 %. La mélatonine est principalement liée à l'albumine, à l'alpha₁-glycoprotéine acide et aux lipoprotéines de haute densité.

La liaison aux autres protéines sériques n'est pas significative. Le taux de liaison de la mélatonine était cohérent dans la plage des concentrations étudiées dans le sérum. Les données de la littérature indiquent que la mélatonine est distribuée dans tous les liquides corporels et qu'elle est accessible à tous les tissus.

Métabolisme

La mélatonine subit un métabolisme de premier passage rapide dans le foie. Elle est métabolisée principalement par les enzymes CYP1A, et possiblement par le CYP2C19 du système du cytochrome P450, avec une demi-vie d'élimination d'approximativement 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 étant plus rapide avant (prépubère) et pendant la puberté (pubertaire) qu'à un âge plus avancé. Le métabolite principal est la 6-sulfatoxymélatonine (6-SMT), qui est inactive. Le site de biotransformation est le foie. L'excrétion du métabolite est terminée dans les 12 heures après l'ingestion.

La mélatonine n'induit pas les enzymes CYP1A2 ou CYP3A *in vitro* à des concentrations supratherapeutiques.

Élimination

La demi-vie ($t_{1/2}$) terminale est de 3,5 à 4 heures. Deux voies métaboliques dans le foie sont responsables d'environ 90 % du métabolisme de la mélatonine. La voie métabolique principale est une hydroxylation en C6 par le système du cytochrome P450 des microsomes hépatiques, pour produire la 6-hydroxymélatonine. La deuxième voie, moins importante, est la 5-déméthylation pour produire un précurseur physiologique de la mélatonine, la N-acétylsérotinine. Finalement, la 6-hydroxymélatonine et la N-acétylsérotinine sont conjuguées au sulfate et à l'acide glucoronique, puis excrétées dans l'urine sous la forme des dérivés 6-sulfatoxy et 6-glucoronide correspondants.

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

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : Une grande variabilité dans les propriétés pharmacocinétiques de la mélatonine après ingestion par voie orale est documentée dans la littérature. Elle peut être expliquée par des petites différences dans le métabolisme de premier passage rapide dans le foie. Une étude sur les propriétés pharmacocinétiques de SLENYTO menée chez des enfants suggère que la variabilité l'emporte sur les différences PK qui peuvent exister en raison de l'âge, du poids ou du stade pubertaire.
- **Sexe** : On constate une $C_{\max}$ 3 à 4 fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Une variabilité de la $C_{\max}$ de 5 fois a également été observée entre différents membres du même sexe. Cependant, aucune différence pharmacodynamique n'a été observée entre les hommes et les femmes, malgré des différences dans les taux sanguins.
- **Insuffisance hépatique** : Le foie est le site principal du métabolisme de la mélatonine. Par conséquent, une insuffisance hépatique entraîne une augmentation des taux de mélatonine endogène. Chez les patients atteints de cirrhose, les taux plasmatiques de mélatonine sont significativement plus élevés pendant la journée. Ces patients présentent une diminution significative de l'excrétion totale de la 6-sulfatoxymélatonine, comparativement au groupe témoin. Il n'y a aucune expérience d'utilisation de la mélatonine chez des enfants atteints d'insuffisance hépatique. Les données publiées sur les patients atteints d'insuffisance hépatique montrent des taux de mélatonine endogène considérablement élevés pendant la journée, en raison d'une diminution de la clairance (voir section 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Populations particulières, [Insuffisance hépatique](#)).
- **Insuffisance rénale** : Il n'y a aucune expérience d'utilisation de la mélatonine chez des enfants atteints d'insuffisance rénale (voir section 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Populations particulières, [Insuffisance rénale](#)). Cependant, comme la mélatonine est principalement éliminée par le foie, et le métabolite 6-SMT est inactif, une insuffisance rénale ne devrait pas modifier la clairance de la mélatonine.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver le médicament à température ambiante (15 °C à 30 °C) dans un endroit frais et sec, à l'abri de l'humidité, de la chaleur ou de la lumière du soleil.

Les comprimés de SLENYTO doivent être conservés dans leur emballage alvéolé d'origine.

Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses : mélatonine

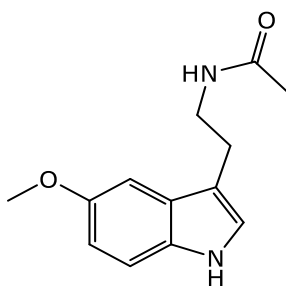
Noms chimiques : N-[2-(5-méthoxy-indol-3-yl)éthyl]acétamide (Ph.Eur.)

N-acétyl-5-méthoxytryptamine (USP)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{13}H_{16}N_2O_2$

232,28

Structure :



Propriétés physicochimiques : La mélatonine est une poudre cristalline blanche à blanc cassé, inodore. La mélatonine est très légèrement soluble en solution aqueuse à un pH de 1,0 à 10,0.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Insomnie chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à moins de 18 ans atteints d'un TSA et/ou du SSM

Tableau 5 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients pour les essais cliniques menés chez des enfants ayant reçu un diagnostic de TSA ou de troubles du neurodéveloppement causés par le SSM

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
NEU_CH_7911	Étude de phase 3 à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	<u>Double insu</u> : 2 ou 5 mg, voie orale 13 semaines	<u>SLENYTO</u> : n = 60 <u>Placebo</u> : n = 65 (Nombre total de sujets : n = 125)	<u>SLENYTO</u> : 9,0 (2 à < 18) ans <u>Placebo</u> : 8,4 (2 à < 18) ans	<u>SLENYTO</u> : Masculin : 45 (75,0 %) Féminin : 15 (25,0 %) <u>Placebo</u> : Masculin : 47 (72,3 %) Féminin : 18 (27,7 %)
		<u>Prolongation ouverte</u> : 2 ou 5 mg, voie orale 13 semaines 2, 5 ou 10 mg, voie orale >13 à 78 semaines (Durée total en ouvert : 91 semaines)	N = 95		

L'efficacité et l'innocuité ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase 3, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo, menée chez des enfants ayant reçu un diagnostic de TSA (n = 121) ou de troubles du neurodéveloppement causés par le SSM (n = 4), et qui n'avaient montré aucune amélioration après une intervention comportementale standard sur le sommeil. Le traitement a été administré pendant une période maximale de deux ans.

L'étude comprenait cinq périodes : 1) période de pré-inclusion (4 semaines), 2) période d'inclusion à simple insu avec placebo (2 semaines), 3) période de traitement à double insu, contrôlée par placebo et à répartition aléatoire (13 semaines), 4) période de traitement

ouverte (91 semaines) et 5) période de sevrage par placebo à simple insu (2 semaines).

Tous les patients ont été répartis de manière aléatoire dans le groupe de traitement par 2 mg de SLENYTO ou le groupe de traitement par placebo correspondant. Après les 3 premières semaines de la période à double insu et/ou les 13 premières semaines de la période ouverte, la dose pouvait être augmentée de 2 mg à 5 mg ou de 5 mg à 10 mg, lorsque cela s'est avéré nécessaire selon les critères de l'étude : absence d'événement indésirable grave et de fatigue diurne liés au traitement à l'étude, observance du journal du sommeil et de la sieste (JSS) et du traitement à l'étude, maximum de 6 heures de sommeil continu et/ou minimum de 0,5 heure de délai avant le sommeil à partir de l'extinction de la lumière pendant au moins 3 nuits sur 5, ou maximum de 6 heures de sommeil continu et/ou minimum de 0,5 heure de délai avant le sommeil à partir de l'extinction de la lumière pendant au plus 2 nuits sur 5, et sans amélioration d'au moins 1 heure par rapport à l'évaluation initiale, tel que mesuré par une diminution du délai avant le sommeil ou une augmentation de la durée du sommeil, ou les deux. Une réduction de la dose était autorisée à tout moment si le patient présentait un événement indésirable lié au traitement à l'étude (en particulier, une aggravation inacceptable de la fatigue diurne ou un changement de comportement) ou si le patient cessait de répondre au traitement à l'étude (c'est-à-dire que le sommeil s'améliorait avec la dose initiale, puis se détériorait avec une dose plus élevée).

Le critère d'évaluation principal était la durée totale du sommeil (DTS). Les principaux critères d'évaluation secondaires comprenaient le délai avant le sommeil (DS) et la plus longue période de sommeil (PLPS). D'autres analyses ont été réalisées sur le comportement au domicile et à l'école selon le questionnaire sur les forces et les difficultés (Strength and Difficulties Questionnaire, SDQ).

Au total, 125 enfants (âgés de 2 à moins de 18 ans, âge moyen de $8,7 \pm 4,15$ ans; 96,8 % atteints d'un TSA et 3,2 % atteints du SSM), dont le sommeil ne s'était pas amélioré avec une intervention comportementale, ont été répartis de manière aléatoire dans différents groupes de traitement et des résultats sont disponibles pour une période de 104 semaines. Parmi les participants à l'étude, 28,8 % avaient reçu un diagnostic de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) avant le début de l'étude et 77 % avaient un score anormal d'hyperactivité/inattention du SDQ (≥ 7) à l'évaluation initiale. Les caractéristiques cliniques sont résumées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Caractéristiques cliniques documentées à la visite de sélection pour l'ensemble des patients répartis aléatoirement

Caractéristique	Ensemble des patients répartis aléatoirement		
	SLENYTO (n = 60)	Placebo (n = 65)	Total (n = 125)
Diagnostic			
TSA	58 (96,7 %)	63 (96,9 %)	121 (96,8 %)
SSM	2 (3,3 %)	2 (3,1 %)	4 (3,2 %)
Comorbidités			
TDAH	16 (26,7 %)	20 (30,8 %)	36 (28,8 %)

Caractéristique	Ensemble des patients répartis aléatoirement		
	SLENYTO (n = 60)	Placebo (n = 65)	Total (n = 125)
Épilepsie	10 (16,7 %)	6 (9,2 %)	16 (12,8 %)

Résultats de la période de traitement à répartition aléatoire et contrôlée par placebo (13 semaines)

Après 13 semaines de traitement à double insu, l'étude avait atteint le critère d'évaluation principal en démontrant les effets statistiquement significatifs de 2 mg et 5 mg de SLENYTO sur le changement par rapport à l'évaluation initiale dans la DTS moyenne, basée sur l'examen du journal du sommeil et de la sieste (JSS), par rapport au placebo. À l'évaluation initiale, la DTS moyenne était de 507,8 minutes dans le groupe SLENYTO et de 487,9 minutes dans le groupe placebo. Après 13 semaines de traitement à double insu, les participants dormaient en moyenne 57,4 minutes de plus la nuit avec SLENYTO, par rapport à 9,1 minutes avec le placebo. La différence moyenne ajustée entre les traitements par SLENYTO et par le placebo était de 32,3 minutes pour l'ensemble d'analyse complet; modèle à effets mixtes à mesures répétées (MEMMR) ($p = 0,035$).

À l'inclusion, le DS moyen était de 95,2 minutes dans le groupe SLENYTO et de 98,8 minutes dans le 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. La différence moyenne ajustée entre les traitements par SLENYTO et par le placebo était de -25,2 minutes pour l'ensemble d'analyse complet; MEMMR ($p = 0,011$), sans se réveiller plus tôt.

Mis à part la diminution du DS, une augmentation de la PLPS (qui équivaut à une durée de sommeil ininterrompue) a été observée par rapport au placebo. À la fin de la période de 13 semaines à double insu, la PLPS moyenne avait augmenté en moyenne de 77,7 minutes dans le groupe SLENYTO, par rapport à 25,5 minutes dans le groupe placebo. La différence moyenne estimée ajustée entre les traitements était de 42 minutes pour l'ensemble d'analyse complet (MEMMR, $p = 0,053$). Après 13 semaines, l'heure de réveil n'avait pas changé de manière significative, avec un retard de 0,09 heure (5,4 minutes) pour le groupe SLENYTO, par rapport au groupe placebo.

Tableau 2 : Changement par rapport à l'inclusion (minutes) après 13 semaines de traitement à double insu chez des patients atteints d'un TSA ou du SSM dans l'étude NEU_CH_7911 (EAC)

	SLENYTO (N = 58)	Placebo (N = 61)	Différence entre les traitements (ET) [IC à 95 %] Valeur de p
	Moyenne ajustée des traitements (ET)		
Critère d'évaluation principal			
TST	51,03 (10,456)	18,71 (10,816)	32,32 (15,100) [2,38, 62,26] 0,035

	SLENYTO (N = 58)	Placebo (N = 61)	Différence entre les traitements (ET) [IC à 95 %] Valeur de p
	Moyenne ajustée des traitements (ET)		
Critères d'évaluation secondaires			
DS	-37,77 (6,816)	-12,57 (7,005)	-25,20 (9,787) [-44,61, -5,80] 0,011
PLPS	71,99 (14,763)	30,01 (15,492)	41,98 (21,431) [-0,57, 84,53] 0,053

Analyse réalisée sur l'ensemble d'analyse complet à l'aide d'un MEMMR avec la valeur à la semaine 5 (3 semaines de traitement à double insu [DI]) et à la semaine 15 (13 semaines de traitement à DI) comme variable dépendante, avec des effets fixes pour la visite, la valeur initiale moyenne, le traitement assigné de manière aléatoire, ainsi que la valeur initiale moyenne et le traitement assigné de manière aléatoire tous deux imbriqués dans la visite.

TSA = trouble du spectre de l'autisme; IC = intervalle de confiance; EAC = ensemble d'analyse complet; PLPS = plus longue période de sommeil ; MEMMR = modèle à effets mixtes à mesures répétées; ET = erreur type; DS = délai avant le sommeil; SSM = syndrome de Smith-Magenis; DTS = durée totale du sommeil.

Après 13 semaines de traitement à double insu, le traitement par SLENYTO à 2 mg ou 5 mg a aussi entraîné une amélioration des comportements d'externalisation de l'enfant (scores d'hyperactivité/inattention + conduite), par rapport au placebo, selon le questionnaire SDQ.

Résultats sur la période de traitement ouverte (91 semaines)

Les patients (51 du groupe SLENYTO et 44 du groupe placebo; âge moyen de $9 \pm 4,24$ ans; plage de 2 à 17 ans) ont reçu 2 mg ou 5 mg de SLENYTO pendant une période de traitement ouverte de 91 semaines, selon la dose utilisée pendant la période de traitement à double insu, avec un ajustement facultatif de la dose à 2, 5 ou 10 mg/jour après les 13 premières semaines de la période de suivi. Au total, 74 patients ont terminé les 104 semaines de l'étude, 39 patients initialement assignés de manière aléatoire au groupe SLENYTO ont terminé 13 semaines de la période à double insu et 91 semaines de la période de traitement ouvert (c.-à-d., 104 semaines de traitement par SLENYTO). D'autre part, 35 patients initialement assignés de manière aléatoire au groupe placebo ont terminé 13 semaines de la période à double insu de traitement par placebo et 91 semaines de la période ouverte de traitement par SLENYTO. Les améliorations du TST, du DS et de la PLPS ininterrompue observées pendant la période à double insu se sont maintenues tout au long de la période de suivi de 39 semaines.

Après 2 semaines de sevrage par placebo, une réduction qualitative de la plupart des scores a été observée, mais ils sont demeurés significativement meilleurs que ceux obtenus lors de l'évaluation initiale, sans aucun signe d'effet de rebond.

16 Toxicologie non clinique

Les données non cliniques n'ont révélé aucun danger particulier pour les humains sur la base d'études de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de cancérogénicité et de toxicité pour la reproduction et le développement.

Toxicologie générale

Dans l'étude menée chez des rats adultes évaluant des doses orales (par gavage) répétées à long terme de mélatonine de 15 à 150 mg/kg/jour, pendant 13 ou 26 semaines, la mélatonine était associée à des signes mineurs, des observations du bac de la cage et une légère augmentation de la consommation alimentaire après la dose et du poids corporel chez les mâles du groupe ayant reçu la dose élevée. Ces constatations ont disparu pendant la période de 4 semaines sans traitement. Aucun de ces effets n'a été considéré indésirable. Le foie présentait une hypertrophie centrolobulaire chez la moitié des mâles ayant reçu la dose élevée. Toutefois, le foie a été identifié comme étant un organe de changement histopathologique adaptatif. Par conséquent, la dose sans effet nocif observé (DSENO) chez le rat après 26 semaines d'administration orale a été établie à 150 mg/kg/jour, avec une exposition correspondante (ASC) de 25 654 ng.h/mL, soit 621 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 10 mg pour les enfants et les adolescents.

De plus, aucun changement lié à la mélatonine n'a été observé chez des chiens prépubères après l'administration orale (par gavage) à long terme de la DSENO de 8 mg/kg/jour. À cette dose, l'ASC était de 3 424 ng.h/mL, ce qui représentait une marge de sécurité de 83 fois supérieure à la DMRH.

Génotoxicité

Les résultats d'une série de tests standards *in vitro* et *in vivo* n'ont montré aucune preuve d'un potentiel génotoxique de la mélatonine.

Cancérogénicité

Une étude évaluant la cancérogénicité de la mélatonine administrée par voie orale à des rats a montré une incidence accrue d'adénomes des cellules folliculaires de la thyroïde chez les mâles à des doses de 150 mg/kg/jour, soit 621 fois la DMRH basée sur l'ASC de 25 654 mg.h/mL. Aucune histopathologie de tissu néoplasique n'a été examinée à des doses plus faibles. Par conséquent, la DSENO n'a pas pu être déterminée. L'apparition d'adénomes thyroïdiens a été associée à l'induction d'enzymes hépatiques chez cette espèce, mais il est peu probable qu'elle soit pertinente pour les humains.

L'administration de la mélatonine par voie orale pendant 26 semaines consécutives à des souris hémizygotés Tg.rasH2 n'était pas cancérogène jusqu'à la dose testée de 180 mg/kg de poids corporel, soit environ 713 fois supérieure à la DMRH de 10 mg pour les enfants et les adolescents, sur la base d'une ASC de 29 450 ng.h/mL.

Toxicité pour la reproduction et le développement

L'étude portant sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce menée chez des rats a mis en évidence des preuves d'aversion au goût de la mélatonine administrée (par gavage) à des doses de 200 mg/kg/jour, qui était plus légère à 55 mg/kg/jour. Cependant, aucune preuve de toxicité n'a été observée par un changement de poids corporel ou de consommation alimentaire, ou par des observations de nécropsie macroscopique, à l'exception de deux occurrences (sur 24 animaux) de kystes ovariens à la dose élevée de 200 mg/kg/jour. Aucun effet sur la capacité d'accouplement, la fertilité ou la survie de

l'embryon (perte post-implantaire) jusqu'au 13^e jour de gestation n'a été observé à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour, mais le taux de perte péri-implantaire avait légèrement augmenté à ce niveau de dose. La sémiologie n'a démontré aucun effet.

Dans une étude définitive portant sur le développement embryofœtal chez des rats femelles Sprague-Dawley gravides, une légère toxicité maternelle (aversion au goût, léthargie et réduction du gain de poids corporel) a été observée à des doses de mélatonine égales ou supérieures à 100 mg/kg/jour administrées par gavage, mais aucune anomalie embryofœtale n'a été observée aux doses testées (jusqu'à 200 mg/kg/jour). Par conséquent, la dose de 10 mg/kg/jour était considérée la DSENO pour la toxicité maternelle. Chez des lapins blancs femelles de Nouvelle-Zélande gravides, aucune toxicité maternelle, tératogénicité ou mortalité embryonnaire, ou aucun retard embryonnaire n'a été observé aux doses de mélatonine testées (jusqu'à 150 mg/kg/jour par gavage). Sur la base de ces résultats, la DSENO pour le développement embryofœtal était de 200 mg/kg/jour chez le rat et de 150 mg/kg/jour chez le lapin.

Chez des rats Sprague-Dawley, le développement prénatal et postnatal jusqu'au sevrage n'a pas été affecté par la mélatonine administrée par gavage à des doses allant jusqu'à 55 mg/kg/jour. À la dose de 200 mg/kg/jour, une salivation excessive et des mouvements de pédalage des membres antérieurs ont été signalés, mais il n'y avait aucun effet sur la parturition, le nombre de descendants ou leur développement postnatal initial. Mais pendant la dernière semaine de lactation, la croissance et la survie des descendants étaient légèrement inférieures à celles des groupes témoins. Un retard léger de maturité (p. ex. orifice vaginal) a été observé dans tous les groupes de traitement au moment du sevrage. Toutefois, le développement physique, fonctionnel et sexuel ultérieur de la génération F1 n'a pas été affecté.

Toxicité juvénile

Lors d'une étude de toxicité de 70 jours menée chez des rats juvéniles (âgés de 23 à 26 jours au début du traitement avec 20, 80 ou 160 mg/kg/jour par gavage oral), le taux de mortalité, les signes cliniques, le poids corporel, la cyclicité œstrale, la maturité sexuelle, les paramètres des spermatozoïdes et les résultats macroscopiques n'ont pas été affectés. Une augmentation réversible du nombre de réticulocytes et du taux de bilirubine totale a été observée à une dose de mélatonine de 160 mg/kg/jour. De plus, une augmentation réversible du poids du foie a été observée chez les mâles ayant reçu une dose égale ou supérieure à 80 mg/kg/jour et chez les femelles ayant reçu la dose de 160 mg/kg/jour. Une augmentation non réversible du poids de la rate a également été observée chez les femelles ayant reçu la dose de 160 mg/kg/jour. Une hématopoïèse extramédullaire minime, mais non réversible, de la rate a été observée chez les femelles ayant reçu une dose de 160 mg/kg/jour. La DSENO a été considérée comme étant de 80 mg/kg/jour, ce qui correspondait à une ASC de 22 150 ng.h/mL représentant une marge de sécurité de 536 fois supérieure à la DMRH.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **SLENYTO**^{MC}

mélatonine en comprimés à libération prolongée

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **SLENYTO**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **SLENYTO**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert **SLENYTO** :

SLENYTO est utilisé pour traiter les problèmes de sommeil (insomnie) :

- chez les enfants et les adolescents âgés de 2 ans à moins de 18 ans atteints d'un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou du syndrome de Smith-Magenis (SSM); et
- lorsqu'une routine de sommeil saine (comme une heure de coucher régulière et un environnement de sommeil apaisant) n'a pas bien fonctionné.

Comment fonctionne **SLENYTO** :

SLENYTO est un médicament qui contient l'ingrédient actif mélatonine. Cette hormone régule le cycle de veille-sommeil. Elle est naturellement produite par le cerveau au crépuscule et pendant la nuit. **SLENYTO** aide à réduire le temps nécessaire pour s'endormir et à améliorer la qualité du sommeil chez les enfants et les adolescents atteints d'un TSA et/ou du SSM qui ont souvent de la difficulté à dormir.

Les ingrédients de **SLENYTO** sont :

Ingrédient médicinal : mélatonine

Ingrédients non médicinaux : copolymère de méthacrylate d'ammonium de type B (comprimés de 1 mg seulement), copolymère de méthacrylate d'ammonium de type A (comprimés de 5 mg seulement), carboxyméthylcellulose sodique, dextrose monohydraté, phosphate de calcium dibasique dihydraté, oxyde de fer rouge (comprimés de 1 mg seulement), oxyde de fer jaune, lactose monohydraté, lécithine de soja, stéarate de magnésium, maltodextrine, dioxyde de silicium, talc (comprimés de 1 mg seulement) et dioxyde de titane.

SLENYTO se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés à libération prolongée; 1 mg et 5 mg

N'utilisez pas **SLENYTO** dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique à la mélatonine ou à l'un des autres ingrédients de **SLENYTO**.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser SLENYTO, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si vous :

- prenez d'autres médicaments;
- consommez de l'alcool;
- fumez;
- avez l'une des rares maladies héréditaires suivantes :
 - Intolérance au galactose,
 - Déficience totale en lactase,
 - Malabsorption du glucose-galactose,SLENYTO contient du lactose;
- avez une maladie auto-immune;
- avez des problèmes hépatiques ou rénaux;
- souffrez d'un trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (THDA);
- êtes enceinte, pensez être enceinte ou envisagez de le devenir. SLENYTO n'est pas recommandé pendant une grossesse. Informez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant un traitement par SLENYTO;
- allaitez ou prévoyez d'allaiter. SLENYTO peut passer dans le lait maternel et affecter votre bébé allaité. SLENYTO n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

Autres mises en garde :

Conduire et utiliser des machines : SLENYTO peut vous causer de la somnolence. Cela peut affecter votre capacité à conduire, faire de la bicyclette ou de la trottinette, utiliser des outils ou de la machinerie. Avant d'effectuer des tâches nécessitant une attention particulière, attendez de savoir comment SLENYTO vous affecte. Si vous souffrez de somnolence persistante, informez-en votre professionnel de la santé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec SLENYTO :

- la cimétidine (utilisée pour traiter les problèmes d'estomac, tels que les brûlures d'estomac et les ulcères);
- la rifampicine et les quinolones telles que la ciprofloxacine et la norfloxacine (utilisées pour traiter les infections bactériennes);
- les œstrogènes (utilisés dans les contraceptifs ou l'hormonothérapie substitutive);
- les médicaments qui peuvent causer de la somnolence, ralentir la respiration ou induire le sommeil, tels que :

- l'alcool. Évitez de consommer de l'alcool ou de prendre des médicaments contenant de l'alcool pendant un traitement par SLENYTO, car cela réduit son efficacité,
- les antihistaminiques (utilisés pour traiter les allergies),
- les opioïdes (utilisés pour soulager la douleur),
- les benzodiazépines et les non-benzodiazépines hypnotiques, tels que le zaleplon, le zolpidem et la zopiclone (utilisés pour induire le sommeil),
- certains médicaments utilisés pour traiter la dépression (p. ex. imipramine, amitriptyline),
- la fluvoxamine (utilisée pour traiter la dépression et les troubles obsessionnels compulsifs),
- les bêta-bloquants (utilisés pour contrôler la pression artérielle); ils doivent être pris le matin,
- la carbamazépine (utilisée pour traiter l'épilepsie),
- le cannabis ou toute autre drogue récréative;
- le tabac. Informez votre professionnel de la santé si vous commencez à fumer ou si vous cessez de fumer pendant le traitement. Il pourrait être nécessaire d'ajuster votre dose de SLENYTO.

Comment utiliser SLENYTO :

- Prenez toujours SLENYTO en suivant exactement les instructions de votre professionnel de la santé. Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des doutes.
- SLENYTO doit être pris une fois par jour, 30 à 60 minutes avant l'heure du coucher.
- Les comprimés doivent être pris avec ou après avoir consommé des aliments.
- Avalez les comprimés entiers. Vous ne devez **PAS** casser, écraser ou mâcher les comprimés.
- Les comprimés entiers peuvent être mélangés à des aliments comme le yogourt, le jus d'orange ou la crème glacée pour aider à les avaler. Si les comprimés sont mélangés à ces aliments, ils doivent être administrés immédiatement et non laissés ou rangés, car cela peut affecter l'efficacité des comprimés. Si les comprimés sont mélangés à tout autre type d'aliment, les comprimés pourraient ne pas fonctionner correctement.

Dose habituelle :

- La dose initiale recommandée est de 2 mg (deux comprimés de 1 mg) une fois par jour. Si vos symptômes ne s'améliorent pas, votre professionnel de la santé peut augmenter la dose de SLENYTO pour trouver la dose la plus appropriée pour vous.
- La dose quotidienne maximale est de 10 mg (deux comprimés de 5 mg).
- Vous serez suivi(e) régulièrement (tous les 6 mois) par votre professionnel de santé, afin de vous assurer que SLENYTO est toujours un traitement approprié pour vous.
- Consultez votre professionnel de la santé avant d'arrêter de prendre SLENYTO. Il est important de continuer à prendre ce médicament pour traiter la maladie.

Surdose :

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez pris trop de SLENYTO, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, avant l'heure du coucher ce soir-là. Cependant, si la dose a été oubliée après l'heure du coucher, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante le lendemain soir comme d'habitude.

Effets secondaires possibles de l'utilisation SLENYTO :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez SLENYTO. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires de SLENYTO peuvent comprendre les suivants :

- douleur abdominale
- mauvaise haleine
- incontinence nocturne
- sang dans les selles
- changements dans l'appétit
- changements d'humeur
- mouvements incessants et/ou agitation, tapotement ou conversation excessive (hyperactivité)
- constipation
- toux
- diminution de la production d'urine
- dépression
- diarrhée
- difficulté à se rendormir
- étourdissements
- bouche sèche
- otite
- sensation d'irritabilité, d'agressivité ou d'agitation
- somnolence et manque d'énergie pendant la journée, même après un sommeil adéquat
- fièvre
- sensation de gueule de bois
- maux de tête
- émotions inappropriées
- accélération du rythme cardiaque

- peur irrationnelle
- nausées
- cauchemars
- mouvements, postures ou paroles répétitifs
- écoulement nasal
- éruption cutanée
- gastroentérite
- un fort désir de dormir, dormir pendant des périodes inhabituellement longues ou s'endormir soudainement
- enflure et inflammation des sinus (sinusite)
- infection des voies respiratoires supérieures
- vomissements

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Inconnue			
Réaction allergique : essoufflement, enflure de la langue, des lèvres et du visage, difficulté à avaler, éruption cutanée, démangeaisons et urticaire			✓
Épistaxis (saignement de nez)		✓	
Neutropénie (diminution du nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudo-grippaux		✓	
Épilepsie (convulsions) tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience			✓
Trouble oculaire			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document, ou d'aggravation d'un symptôme ou effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web des déclarations des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://www.canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Conservez SLENYTO à température ambiante (15 °C à 30 °C).
- Conservez dans un endroit frais et sec, à l'abri de l'humidité, de la chaleur et de la lumière du soleil (p. ex. pas dans la salle de bain, près d'un évier, dans la voiture ou sur le rebord d'une fenêtre).
- Conservez vos comprimés dans la plaquette alvéolée jusqu'à ce qu'il soit temps de les prendre. Si vous sortez les comprimés de la plaquette alvéolée, ils risquent de ne pas se conserver aussi bien.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur SLENYTO :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-822-7126.

Le présent feuillet a été rédigé par Neurim Pharmaceuticals Itée.

Importé et distribué par Kye Pharmaceuticals Inc.

Date d'approbation : 2025-09-08