

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pinealin 0,5 mg comprimés  
Pinealin 1 mg comprimés  
Pinealin 2 mg comprimés  
Pinealin 3 mg comprimés  
Pinealin 4 mg comprimés  
Pinealin 5 mg comprimés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 comprimé contient 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg ou 5 mg de mélatonine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Toutes les concentrations : Comprimés blancs à presque blancs, ronds, biconvexes, diamètre 8 mm.

Pinealin 0,5 mg : marqué 0.5 sur une face

Pinealin 1 mg : marqué 1 sur une face

Pinealin 2 mg : marqué 2 sur une face

Pinealin 3 mg : marqué 3 sur une face

Pinealin 4 mg : marqué 4 sur une face

Pinealin 5 mg : marqué 5 sur une face

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Pinealin est indiqué pour :

- le traitement à court terme du syndrome du décalage horaire (jet lag) chez les adultes (voir rubrique 5.1) ;
- l'insomnie chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), quand les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

##### *Adultes avec syndrome du décalage horaire*

La posologie standard de Pinealin est de 3 mg par jour pendant maximum 5 jours. La dose quotidienne de mélatonine, comprise entre 0,5 et 5 mg, peut être ajustée progressivement jusqu'à 5 mg pendant un maximum de 5 jours, si la dose standard ne soulage pas suffisamment les symptômes. Il faut utiliser la dose la plus faible qui permet de soulager les symptômes, pendant la durée la plus brève.

La première dose doit être prise à l'arrivée à destination, à l'heure habituelle du coucher (heure locale).

Comme une prise de mélatonine mal programmée peut n'avoir aucun effet ou même provoquer un effet indésirable sur la resynchronisation après le décalage horaire, les comprimés de Pinealin ne doivent pas être pris avant 20h00 ou après 04h00, heure de la destination.

Comme l'alcool peut altérer le sommeil et potentiellement aggraver certains symptômes du décalage horaire (comme le mal de tête, la fatigue matinale, la diminution de la concentration), il est recommandé de ne pas consommer d'alcool lors de la prise de comprimés de Pinealin (voir rubrique 4.5).

Pinealin peut être pris pendant un maximum de 16 périodes de traitement par an.

#### *Insomnie chez les enfants et les adolescents atteints de TDAH*

Le traitement doit être instauré par des médecins expérimentés dans le TDAH et/ou la médecine du sommeil pédiatrique. Pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents, la mélatonine ne doit être administrée qu'après l'exclusion d'autres causes traitables de l'insomnie par une investigation spécialisée appropriée et si les mesures non pharmacologiques ont été insuffisantes.

La posologie initiale recommandée de Pinealin est, indépendamment de l'âge, de 0,5 à 2 mg une fois par jour, 30 à 60 minutes avant l'heure du coucher souhaitée.

La dose de mélatonine peut être augmentée progressivement chaque semaine jusqu'à l'obtention d'un effet suffisant. Il faut utiliser la posologie la plus faible efficace. La dose maximale ne doit pas dépasser 5 mg.

Des données limitées sont disponibles pour une durée de traitement allant jusqu'à 3 ans. Après au moins 3 mois de traitement, le médecin doit évaluer l'effet du traitement et envisager l'arrêt du traitement si aucun effet cliniquement pertinent n'est constaté. Le patient doit être surveillé à intervalles réguliers (au moins tous les 6 mois) pour vérifier que Pinealin reste le traitement le plus approprié. Pendant le traitement, en particulier si l'effet du traitement est incertain, des tentatives d'arrêt doivent être effectuées régulièrement, par exemple une fois par an.

Si le trouble du sommeil a commencé pendant le traitement par des médicaments pour le TDAH, un ajustement de la dose ou le passage à un autre médicament doit être envisagé.

#### Populations spéciales

##### *Patients âgés*

La pharmacocinétique de la mélatonine (à libération immédiate) est comparable chez les jeunes adultes et les adultes légèrement plus âgés en général ; aucune recommandation posologique spécifique pour les personnes âgées n'est donc proposée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Des précautions doivent être prises lors de traitement des patients significativement plus âgés et une posologie individualisée est recommandée.

##### *Insuffisance rénale*

L'expérience sur l'utilisation de la mélatonine chez les patients atteints d'insuffisance rénale est limitée. La prudence est recommandée lors d'administration de mélatonine à cette population de patients. La mélatonine est déconseillée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

##### *Insuffisance hépatique*

Des données limitées indiquent que la clairance plasmatique de la mélatonine est significativement diminuée chez les patients atteints de cirrhose hépatique. Pinealin comprimés sont déconseillés chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

##### *Intolérance au glucose*

La prise de mélatonine avec des repas riches en glucides peut altérer le contrôle de la glycémie pendant plusieurs heures (voir rubrique 4.4).

#### *Population pédiatrique*

L'efficacité et la sécurité de la mélatonine pour le syndrome de décalage horaire n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans.

La sécurité et l'efficacité de la mélatonine chez les enfants avec TDAH âgés de 0 à 6 ans n'ont pas été établies.

#### Mode d'administration

Voie orale.

Le comprimé peut être écrasé et dispersé dans l'eau juste avant l'administration.

Les aliments peuvent amplifier l'augmentation de la concentration plasmatique de mélatonine. Il est recommandé de ne pas consommer d'aliments 2 h avant la prise de Pinealin et 2 h après la prise de Pinealin (voir rubrique 5.2). La prise de mélatonine avec des repas riches en glucides peut altérer le contrôle de la glycémie pendant plusieurs heures (voir rubrique 4.4).

### **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**

La mélatonine peut entraîner de la somnolence. Les comprimés de mélatonine doivent être utilisés avec prudence si les effets de la somnolence sont susceptibles d'être associés à un risque pour la sécurité des patients.

#### Patients âgés

Les niveaux d'exposition à la mélatonine après administration orale chez les adultes jeunes et modérément âgés sont similaires. Il n'est pas clairement déterminé que les personnes significativement plus âgées sont particulièrement sensibles à la mélatonine exogène. Des précautions doivent donc être prises lors de traitement de patients de cette classe d'âge, et une posologie individualisée est recommandée.

#### Maladies immunitaires

Des rapports de cas occasionnels ont décrit une exacerbation de maladie auto-immune chez des patients prenant de la mélatonine. On ne dispose pas de données concernant l'utilisation des comprimés de mélatonine chez les patients atteints d'une maladie auto-immune. Les comprimés de mélatonine sont déconseillés chez les patients atteints d'une maladie auto-immune.

#### Epilepsie

Il a été rapporté que la mélatonine augmentait, diminuait et n'avait aucun effet sur la fréquence des crises. En raison de l'incertitude concernant l'effet de la mélatonine sur les crises d'épilepsie, il convient d'être assez prudent lors d'utilisation chez les épileptiques.

#### Intolérance au glucose

Des données limitées suggèrent que la mélatonine prise à un moment proche de l'ingestion de repas riches en glucides peut altérer le contrôle de la glycémie pendant plusieurs heures. Les comprimés de mélatonine doivent être pris au moins 2 heures avant et au moins 2 heures après un repas, idéalement au moins 3 heures après le repas par les personnes présentant une intolérance significative au glucose ou un diabète.

#### Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

### Interactions pharmacocinétiques

La mélatonine est principalement métabolisée par les enzymes du CYP1A. Des interactions entre la mélatonine et d'autres substances actives qui affectent les enzymes du CYP1A sont donc possibles.

#### *Inhibiteurs du CYP1A2 :*

Le traitement concomitant par la mélatonine et la fluvoxamine, un inhibiteur du CYP1A2 (et aussi du CYP2C19), augmentait l'exposition à la mélatonine d'un facteur 17. Cette association doit être évitée.

Il convient de faire preuve de prudence lors d'utilisation de la mélatonine concomitamment avec les inhibiteurs du CYP1A2 suivants : ciprofloxacine, norfloxacine et vérapamil.

Œstrogénothérapie : Les œstrogènes augmentent le taux de mélatonine en inhibant sa biotransformation, principalement via l'inhibition du CYP1A2. La coadministration de contraceptifs contenant de l'éthinylestradiol et un progestagène entraîne une augmentation de 4-5 fois de la concentration de mélatonine. Cela peut nécessiter une réduction de la posologie.

L'interaction avec des inhibiteurs modérés du CYP1A2 devrait entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de mélatonine. La prudence est donc indiquée chez les patients qui prennent du 5- ou 8-méthoxyypsoralène (5- ou 8-MOP), de la cimétidine ou de la caféine.

Les inhibiteurs du CYP1A2 (comme les quinolones) peuvent augmenter les taux systémiques de mélatonine.

#### *Inducteurs du CYP1A2*

Les inducteurs du CYP1A2 peuvent diminuer la concentration plasmatique de mélatonine.

Un ajustement posologique de la mélatonine peut être nécessaire en cas d'administration concomitante des inducteurs du CYP1A2 suivants : carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, oméprazole et tabagisme (exposition réduite de moitié par rapport à après 7 jours d'abstinence tabagique).

### Interactions pharmacodynamiques

Les agonistes/antagonistes adrénergiques, les agonistes/antagonistes opiacés, les antidépresseurs, les inhibiteurs de la prostaglandine, le tryptophane et l'alcool affectent la sécrétion endogène de mélatonine par l'épiphyse, mais n'affectent pas la biotransformation de la mélatonine. On ignore si ces interactions sont cliniquement significatives.

#### *Alcool*

L'alcool ne doit pas être consommé concomitamment avec la mélatonine, car il peut réduire l'effet de la mélatonine sur le sommeil (voir rubrique 4.2).

#### *Nifédipine*

La mélatonine peut diminuer l'effet hypotenseur de la nifédipine. Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation concomitante de mélatonine, et un ajustement de la dose de nifédipine peut être nécessaire. Comme on ignore s'il s'agit d'un effet de classe, il convient de faire preuve de prudence lors d'association de la mélatonine avec d'autres antagonistes du calcium.

#### *Warfarine*

Des rapports de cas ont signalé que l'utilisation concomitante de mélatonine et d'antagonistes de la vitamine K comme la warfarine peut entraîner une augmentation ou une diminution du taux de prothrombine, et une étude a montré une diminution des taux de facteur VIII C et de fibrinogène. L'association de warfarine ou d'autres antagonistes de la vitamine K avec la mélatonine peut nécessiter un ajustement de la dose de l'anticoagulant ; cette association doit être évitée.

#### *Hypnotiques de la famille des benzodiazépines*

La mélatonine peut augmenter les effets sédatifs des hypnotiques de la famille des benzodiazépines, comme le zolpidem. Un traitement concomitant par la mélatonine doit être évité.

### *AINS*

Les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (AINS) comme l'acide acétylsalicylique et l'ibuprofène, pris le soir, peuvent diminuer le taux de mélatonine endogène. Si possible, l'administration d'AINS doit être évitée le soir.

### *Bêta-bloquants*

Les bêta-bloquants peuvent diminuer la production de mélatonine endogène et doivent donc être administrés le matin.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

On ne dispose pas de données relatives à l'utilisation de la mélatonine chez la femme enceinte. Les études sur l'animal sont insuffisantes en matière de toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). La mélatonine exogène traverse facilement le placenta humain. Etant donné le manque de données cliniques, le traitement par Pinealin est déconseillé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception.

### Allaitement

La mélatonine endogène est excrétée dans le lait humain. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de mélatonine exogène / métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3).

Un risque pour le nourrisson allaité ne peut pas être exclu. Pinealin ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

### Fertilité

Des doses élevées de mélatonine affectent la fertilité masculine et féminine chez l'animal. La pertinence de ces données sur la fertilité humaine est inconnue.

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

La mélatonine affecte de manière modérée l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La mélatonine peut entraîner de la somnolence ; elle doit donc être utilisée avec prudence si les effets de la somnolence sont susceptibles d'être associés à un risque pour la sécurité du patient.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

La somnolence/l'envie de dormir, le mal de tête et les vertiges/la désorientation sont les effets indésirables les plus fréquemment observés lorsque la mélatonine est prise à court terme pour traiter le décalage horaire et l'insomnie primaire. La somnolence, les maux de tête, les vertiges et les nausées sont également les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lorsque des doses cliniques typiques de mélatonine sont prises pendant des périodes de plusieurs jours à plusieurs semaines par des patients et des personnes en bonne santé.

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables chez les adultes sont listés en fonction de la classe de systèmes d'organes MedDRA et présentés en utilisant les catégories fréquence ci-dessous : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations				Herpès zoster (zona)	
Affections hématologiques et du système lymphatique				Leucopénie, thrombocytopénie	
Affections du système immunitaire					Réaction d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Hypertriglycéridémie, hypocalcémie, hyponatrémie	Hyperglycémie
Affections psychiatriques			Irritabilité, nervosité, agitation, insomnie, rêves anormaux, cauchemars, anxiété	Altération de l'humeur, agressivité, agitation, pleurs, symptômes de stress, désorientation, réveil matinal précoce, augmentation de la libido, humeur dépressive, dépression	Hallucinations
Affections du système nerveux		Mal de tête, somnolence	Migraine, léthargie, hyperactivité psychomotrice, vertiges	Syncope, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, rêverie, syndrome des jambes sans repos, sommeil de mauvaise qualité, paresthésie	Somnolence, sédation
Affections oculaires				Diminution de l'acuité visuelle, vision floue, larmoiement	
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Vertige postural, vertige	
Affections cardiaques				Angor, palpitations	
Affections vasculaires			Hypertension	Bouffées de chaleur	
Affections gastro-intestinales			Douleur abdominale, douleur abdominale haute, dyspepsie, ulcération buccale,	Reflux gastro-œsophagien, troubles gastro-intestinaux, aphtes de la muqueuse buccale, ulcération de la langue,	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
			sécheresse buccale, nausées	dérangement gastro-intestinal, vomissements, bruits intestinaux anormaux, flatulences, hypersécrétion salivaire, halitose, gêne abdominale, trouble gastrique, gastrite	
Affections hépatobiliaires			Hyperbilirubinémie		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Dermatite, sudation nocturne, prurit, éruption cutanée, prurit généralisé, sécheresse cutanée	Eczéma, érythème, dermatite des mains, psoriasis, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée prurigineuse, trouble unguéal	Angio-œdème, œdème de la bouche, œdème de la langue
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Douleur dans les membres	Arthrite, spasmes musculaires, douleur cervicale, crampes nocturnes	
Affections du rein et des voies urinaires			Glucosurie, protéinurie	Polyurie, hématurie, nycturie	
Affections des organes de reproduction et du sein			Symptômes de ménopause	Priapisme, prostatite	Galactorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Asthénie, douleur thoracique	Fatigue, douleur, soif	
Investigations			Anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du poids	Augmentation des taux des enzymes hépatiques, anomalies des électrolytes sanguins, anomalies des tests de laboratoire	

#### Population pédiatrique

Une faible fréquence d'effets indésirables généraux bénins a été rapportée dans la population pédiatrique. Le nombre d'effets indésirables n'était pas significativement différent entre les enfants qui recevaient de la mélatonine par rapport au placebo. Les effets indésirables les plus fréquents étaient le mal de tête, l'hyperactivité, les vertiges et la douleur abdominale. Aucun effet indésirable grave n'a été observé.

#### Déclaration des effets indésirables suspects

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUXELLES.

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

#### **4.9 Surdosage**

Les signes et symptômes les plus fréquemment signalés lors de surdosage en mélatonine par voie orale sont la somnolence, le mal de tête, les vertiges et les nausées.

La littérature a rapporté que l'administration de doses quotidiennes de 20-50 mg, ainsi que de 300 mg pendant au plus 2 ans, n'a pas entraîné d'effets indésirables cliniquement significatifs.

On a rapporté que la prise de doses de 250 mg 4 fois par jour pendant 25-30 jours entraînait de la somnolence/l'envie de dormir. En outre, dans plusieurs cas de surdosage rapportés, l'effet indésirable le plus fréquemment signalé était une somnolence légère à modérément sévère.

Après des doses de 3 000–6 600 mg pendant 15-36 jours, on a rapporté des épisodes de somnolence diurne, des crampes abdominales, de la diarrhée, de la migraine maux de tête, un rougissement cutané ou un scotome.

La clairance de la substance active est attendue dans les 12 heures qui suivent l'ingestion. Le médecin doit évaluer si des mesures classiques de traitement de surdosage doivent être prises.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Hypnotiques et sédatifs, agonistes du récepteur de la mélatonine, code ATC : N05CH01

La mélatonine est une hormone produite par l'épiphyse. Elle est structurellement proche de la sérotonine.

La sécrétion de mélatonine augmente peu après la tombée de la nuit, atteignant son pic entre 2 et 4 heures, et diminue pendant la seconde moitié de la nuit. La mélatonine est impliquée dans le contrôle du rythme circadien et l'adaptation au cycle lumière-obscurité. La mélatonine est également associée à un effet sédatif et à une augmentation de la propension au sommeil.

#### Mécanisme d'action

L'activité de la mélatonine sur les récepteurs MT1 et MT2 est considérée comme contribuant à son effet sur le sommeil, car ces récepteurs sont impliqués dans la régulation du rythme circadien et du sommeil.

#### Effets pharmacodynamiques

La mélatonine est également associée à un effet hypnotique/ sédatif et à une augmentation de la propension au sommeil. L'administration de mélatonine avant ou après le pic nocturne de sécrétion de mélatonine peut, respectivement, avancer ou retarder le rythme circadien de la sécrétion de mélatonine. L'administration de mélatonine au coucher (entre 22h00 et 24h00, heure de la destination) après un voyage transmériidien rapide (vol d'avion) accélère la resynchronisation du rythme circadien de « l'heure de départ » avec « l'heure de destination » et améliore la récupération des symptômes de décalage horaire qui sont une conséquence de cette désynchronisation.

#### Efficacité et sécurité cliniques

### *Syndrome de décalage horaire chez les adultes*

Les symptômes typiques du décalage horaire sont les troubles du sommeil et la fatigue diurne ; des troubles cognitifs légers, de l'irritabilité et des troubles gastro-intestinaux peuvent également survenir.

Le décalage horaire est d'autant plus important qu'il y a plus de fuseaux horaires traversés et est généralement plus important après un voyage vers l'est. Huit essais cliniques sur dix ont montré que la mélatonine, prise près de l'heure cible du coucher à la destination (entre 22h00 et minuit), réduisait le syndrome de décalage horaire après des vols traversant six fuseaux horaires ou plus. Le bénéfice est susceptible d'être plus important quand plus de fuseaux horaires sont traversés, et moins pour les vols vers l'ouest. Des doses quotidiennes de mélatonine comprises entre 0,5 et 5 mg sont également efficaces, sauf que les gens s'endorment plus rapidement et dorment mieux après 5 mg qu'après 0,5 mg.

Des essais cliniques ont montré que la mélatonine réduisait d'environ 44 % les symptômes généraux du décalage horaire évalués par le patient et diminuait la durée du syndrome de décalage horaire. Dans 2 études de vols sur 12 fuseaux horaires, la mélatonine réduisait efficacement la durée du syndrome de décalage horaire d'environ 33 %. Comme une prise de mélatonine mal programmée peut n'avoir aucun effet ou même provoquer un effet indésirable sur la resynchronisation du rythme circadien/ syndrome de décalage horaire, il ne faut pas prendre mélatonine avant 20h00 ou après 04h00, heure de la destination.

Les effets indésirables rapportés dans les études sur le syndrome de décalage horaire avec des doses de mélatonine de 0,5 à 8 mg étaient généralement légers et souvent difficiles à distinguer des symptômes du décalage horaire. Une somnolence/sédation passagère, des maux de tête, des vertiges ou de la désorientation ont été signalés ; ces mêmes effets indésirables, ainsi que les nausées, sont ceux généralement associés à l'utilisation à court terme de la mélatonine dans les revues de la sécurité de la mélatonine chez l'humain.

### Population pédiatrique

Le traitement par mélatonine a été évalué dans une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo de 4 semaines menée auprès de 105 enfants âgés de 6-12 ans atteints de TDAH et d'insomnie chronique liée au déclenchement du sommeil. Les participants recevaient de la mélatonine (3 mg pour un poids corporel < 40 kg [n=44] ; ou 6 mg pour un poids corporel > 40 kg [n=9]) en comprimés à libération rapide ou un placebo.

L'évaluation actigraphique moyenne de l'apparition du sommeil progressait de  $26,9 \pm 47,8$  minutes avec la mélatonine, versus un retard de  $10,5 \pm 37,4$  minutes avec le placebo ( $p < 0,0001$ ). 48,8 % des enfants qui recevaient de la mélatonine présentaient une avance de l'apparition du sommeil > 30 minutes par rapport à 12,8 % avec le placebo ( $p=0,001$ ). On observait une augmentation du temps de sommeil total moyen de  $19,8 \pm 61,9$  minutes avec la mélatonine et une diminution de  $13,6 \pm 50,6$  minutes avec le placebo ( $p=0,01$ ). Par rapport au groupe placebo, le groupe mélatonine montrait une diminution de la latence du sommeil ( $p=0,001$ ) et une augmentation de l'efficacité du sommeil ( $p=0,01$ ). Le score moyen de difficulté à s'endormir diminuait de  $1,2 \pm 1,3$  point (35,3 % de la valeur initiale) avec la mélatonine et de  $0,1 \pm 0,8$  point (4,3 % de la valeur initiale) avec le placebo ( $p < 0,0001$ ).

On n'observait pas d'effet significatif sur le comportement, la cognition et la qualité de vie.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

La biodisponibilité absolue de la mélatonine a été estimée dans deux études à une moyenne de 13 % de la dose administrée en solution et de 14 à 16 % de la dose administrée par comprimé. Une variabilité interindividuelle relativement importante a été observée en termes de biodisponibilité absolue de la mélatonine. La biodisponibilité généralement faible pourrait être imputée à la biotransformation de premier passage de la mélatonine.

Le pic de concentration de la mélatonine administrée par voie orale survient après 15 à 90 minutes ( $T_{\max}$  médian=52 min).

La concentration maximale et l'exposition à la mélatonine après administration orale de comprimés augmentent proportionnellement à la dose, entre 0,25 et 10 mg.

Les données sur l'effet de la consommation d'aliments au moment ou autour du moment de la prise de mélatonine sur sa pharmacocinétique sont limitées, mais suggèrent que la prise concomitante de nourriture peut augmenter l'absorption de près de 2-fois. Les aliments semblent avoir un effet limité sur le  $T_{\max}$  de la mélatonine à libération immédiate. Cela ne devrait pas affecter l'efficacité ou la sécurité de Pinealin, il est cependant recommandé de ne pas consommer de nourriture environ 2 heures avant et 2 heures après la prise de mélatonine.

### Distribution

*In vitro*, la liaison de la mélatonine aux protéines plasmatiques est d'environ 60 %. Le volume de distribution pendant la phase d'élimination terminale est proportionnel au poids corporel, en moyenne un peu plus de 1 L/kg.

### Biotransformation

La mélatonine est principalement éliminée par hydroxylation en 6-hydroxymélatonine dans le foie, principalement médiée par le CYP1A2 (dans une moindre mesure par le CYP1A1). Une O-déméthylation quantitativement moins importante en N-acétyl-5-hydroxytryptamine est médiée par le CYP2C19. Les métabolites de la mélatonine sont principalement éliminés via l'urine, environ 90 % sous forme de conjugués sulfate et glucuronide de 6-hydroxymélatonine. Moins d'environ 1 % de la mélatonine est excrété sous forme inchangée dans l'urine.

### Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique ( $t_{1/2}$ ) est d'environ 45 minutes (plage normale : environ 30–60 minutes) chez les adultes en bonne santé. La demi-vie est similaire ou légèrement plus courte chez les enfants (0,67 ± 0,12 h chez les enfants prépubères et 0,78 ± 0,11 h chez les enfants pubères) par rapport aux adultes (0,79 ± 0,10 h). Une prise une fois par jour associée à une demi-vie courte correspond à une accumulation minimale de mélatonine lors de traitement régulier.

### Linéarité

La  $C_{\max}$  et l'ASC de la mélatonine plasmatique augmentent de manière directement proportionnelle et linéaire pour des doses orales de mélatonine à libération immédiate comprises entre 1 et 10 mg, alors que le  $T_{\max}$  et le  $t_{1/2}$  plasmatique restent constants.

### Sexe

Des données limitées suggèrent que la  $C_{\max}$  et l'ASC après l'ingestion de mélatonine à libération immédiate peuvent être plus élevées chez les femmes que chez les hommes (potentiellement environ le double), mais on observe une grande variabilité de la pharmacocinétique. La demi-vie plasmatique de la mélatonine ne semble pas différer significativement entre les hommes et les femmes. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie pour les femmes.

### Populations spéciales

#### *Patients âgés*

Dans une étude comparative sur le taux sérique de mélatonine avec et sans supplémentation exogène, on a observé des concentrations plus faibles chez les adultes modérément âgés sans traitement, mais une tendance à des concentrations plus élevées par rapport aux adultes plus jeunes en bonne santé après un traitement. La différence au cours du traitement n'était pas statistiquement significative ; la même posologie peut être recommandée pour les adultes modérément plus âgés que pour les adultes plus jeunes.

#### *Insuffisance hépatique*

Des données limitées indiquent que la concentration sanguine de mélatonine endogène diurne est nettement élevée chez les patients atteints de cirrhose du foie, probablement en raison d'une diminution de la clairance (biotransformation) de la mélatonine.

Dans une petite étude, le  $T_{1/2}$  sérique de la mélatonine exogène chez les patients cirrhotiques était le double de celui des témoins. Comme le foie est le principal site de biotransformation de la mélatonine, on peut s'attendre à ce qu'une insuffisance hépatique entraîne une augmentation de l'exposition à la mélatonine exogène.

#### *Insuffisance rénale*

Une diminution de la fonction rénale ne devrait pas affecter l'élimination de la mélatonine, car moins de 1 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine après une prise orale.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration unique et administrations répétées, de génotoxicité et de cancérogénicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'humain. Les données relatives à la reprotoxicité sont limitées.

Les études sur le développement embryo-fœtal chez le rat et le lapin n'ont pas montré d'effets nocifs directs ou indirects sur la gestation, la survie fœtale, le poids corporel fœtal ou l'incidence de malformations/ variations fœtales. Les résultats des études sur le développement prénatal et postnatal chez le rat indiquent que l'administration de mélatonine affecte les taux hormonaux et la maturation sexuelle des portées.

Les données des études animales indiquent que la mélatonine est transmise au fœtus via le placenta et passe dans le lait maternel.

On ne dispose d'aucune étude de sécurité sur des animaux juvénile.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Cellulose microcristalline (E460)

Mannitol (E421)

Silice colloïdale anhydre (E551)

Croscarmellose sodique (E468)

Stéarate de magnésium (E470b)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de conditions spéciales de température de conservation. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en PEHD avec bouchon en polyéthylène (scellé), contenant 30 ou 100 comprimés.

Flacon en PEHD avec bouchon en polypropylène (scellé avec sécurité enfant), contenant 30 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 MARCHE**

AGB-Pharma AB  
Scheeletorget 1, Medicon Village  
223 81 Lund  
Suède

### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Pinealin 0,5 mg comprimés :  
Flacon en PEHD bouchon en polyéthylène: BE662260  
Flacon en PEHD bouchon en polypropylène: BE662261  
Pinealin 1 mg comprimés :  
Flacon en PEHD bouchon en polyéthylène: BE662262  
Flacon en PEHD bouchon en polypropylène: BE662263  
Pinealin 2 mg comprimés :  
Flacon en PEHD bouchon en polyéthylène: BE662264  
Flacon en PEHD bouchon en polypropylène: BE662265  
Pinealin 3 mg comprimés :  
Flacon en PEHD bouchon en polyéthylène: BE662266  
Flacon en PEHD bouchon en polypropylène: BE662267  
Pinealin 4 mg comprimés :  
Flacon en PEHD bouchon en polyéthylène: BE662268  
Flacon en PEHD bouchon en polypropylène: BE662269  
Pinealin 5 mg comprimés :  
Flacon en PEHD bouchon en polyéthylène: BE662270  
Flacon en PEHD bouchon en polypropylène: BE662271

### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 22/02/2024

### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte : 02/2024.