

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Melatonin Unimedic Pharma 1 mg/ml solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Mélatonine 1 mg pour 1 ml.

Excipient à effet notoire :

1 ml de solution buvable contient 1 mg de parahydroxybenzoate de méthyle.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

Solution transparente, incolore à jaunâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Melatonin Unimedic Pharma est indiqué pour:

- Le traitement de courte durée du décalage horaire chez l'adulte. Le médicament est recommandé aux voyageurs adultes voyageant à travers ≥ 5 fuseaux horaires, en particulier en direction de l'est, et notamment s'ils ont présenté des symptômes de décalage horaire lors de voyages précédents. Les voyageurs traversant 2 à 4 fuseaux horaires peuvent également l'utiliser si besoin.
- L'insomnie d'endormissement chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans présentant un TDAH lorsque les mesures d'hygiène de sommeil ont été insuffisantes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Population adulte avec décalage horaire

La dose recommandée est de 1 à 5 mg une heure avant l'heure du coucher à destination.

Dose initiale recommandée :

2 ml (équivalent à 2 mg).

En raison du risque qu'une prise de mélatonine mal programmée n'ait aucun effet, ou ait un effet indésirable, sur la resynchronisation suite au décalage horaire, la solution buvable MelatoninUnimedic Pharma ne doit pas être prise avant 20h00 ou après 04h00 à destination.

Dose maximale recommandée par jour :

5 ml (équivalent à 5 mg) pour une durée maximum de 5 jours.

Un maximum de 16 cycles de traitement peut avoir lieu par an.

Population pédiatrique atteinte de TDAH

Le traitement doit être initié par des médecins expérimentés dans le domaine du TDAH et/ou de la médecine du sommeil pédiatrique. Lors du traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents, la mélatonine ne doit être administrée qu'après que d'autres causes traitables de l'insomnie ont été exclues par une évaluation spécialisée appropriée et que les mesures non pharmacologiques se sont révélées insuffisantes.

Dose initiale recommandée :

1 à 2 ml (équivalent à 1 à 2 mg) 30 à 60 minutes avant l'heure du coucher.

La dose peut être ajustée au cas par cas à un maximum de 5 ml (équivalent à 5 mg) par jour, quel que soit l'âge. La dose efficace la plus faible doit être recherchée.

Dose maximale recommandée par jour :

5 ml (équivalent à 5 mg).

Des données limitées sont disponibles pour un 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 s'il ne donne lieu à aucun effet cliniquement pertinent. Le patient doit être surveillé à intervalles réguliers (au moins tous les 6 mois) afin de vérifier que Melatonin Unimedic Pharma est toujours le traitement le plus approprié. Pendant le traitement, en particulier si l'effet du traitement est insuffisant, des tentatives d'arrêt du traitement doivent être faites régulièrement, par ex. une fois par an.

Si les troubles du sommeil ont débuté pendant un traitement par des médicaments contre le TDAH, un ajustement de la dose ou un changement de médicament doit être envisagé.

Populations particulières

Sujets âgés

La pharmacocinétique de la mélatonine (libération immédiate) étant comparable chez les jeunes adultes et les personnes âgées en général, aucune recommandation spécifique sur la posologie n'est donnée pour les personnes âgées (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

L'effet d'un quelconque degré d'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la mélatonine n'a pas été étudié. Les données publiées montrent des taux de mélatonine endogène élevés chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. La prudence s'impose donc lors de l'administration de la mélatonine à des patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Il n'existe aucune étude connue sur l'utilisation de la mélatonine chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les données publiées montrent des taux de mélatonine endogène nettement élevés chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Par conséquent, Melatonin Unimedic Pharma n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de la mélatonine chez les enfants atteints de TDAH n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 6 ans.

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

Mode d'administration

Voie orale.

La mélatonine doit être prise au moins 2 heures avant et au moins 2 heures après un repas; idéalement au moins 3 heures après un repas chez les personnes présentant une tolérance au glucose fortement altérée ou un diabète (voir section 4.4).

Un dispositif doseur, une seringue orale, est emballé avec la forme posologique liquide orale. La capacité de la seringue est de 5 ml avec une graduation de 0,2 ml d'intervalle.

Instructions d'utilisation

1. Retirer le bouchon du flacon.
2. Insérer la seringue dans le trou de l'adaptateur intégré dans l'ouverture du flacon et retourner le flacon. Mesurez la dose en tirant lentement le piston jusqu'au volume requis. Lire la dose sur le dessus du piston. Retourner le flacon en position verticale et retirer la seringue.
3. L'enfant doit s'asseoir bien droit. Diriger le bout de la seringue vers l'intérieur de la joue. Enfoncer lentement le piston et laisser l'enfant avaler naturellement. Une administration trop rapide du médicament dans la gorge peut provoquer une gêne.
4. Nettoyer l'intérieur de la seringue après chaque utilisation.

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

Les effets possibles à long terme de la mélatonine n'ont pas été suffisamment étudiés. Il existe des risques théoriques basés sur les effets biologiques de la mélatonine, par ex. régulation immunologique, effets sur le seuil de convulsions et effets endocrinologiques, qui pourraient affecter respectivement le développement de la puberté et la fertilité.

Épilepsie

La prudence s'impose lorsqu'elle est utilisée chez les personnes épileptiques, car il a été rapporté que la mélatonine augmente et diminue à la fois la fréquence des convulsions.

Maladies immunologiques

Des cas occasionnels d'exacerbation de maladie auto-immune ont été décrits chez les patients prenant de la mélatonine. Il n'existe aucune donnée quant à l'utilisation de la mélatonine chez les patients présentant une maladie auto-immune. La mélatonine n'est pas recommandée chez les patients présentant une maladie auto-immune.

Somnolence

La mélatonine peut provoquer de la somnolence. Par conséquent, le médicament doit être utilisé avec prudence si les effets de la somnolence sont susceptibles d'être associés à un risque pour la sécurité.

Diabète

Des données limitées suggèrent que la mélatonine prise à proximité immédiate de l'ingestion de repas riches en glucides peut altérer le contrôle de la glycémie pendant plusieurs heures. La mélatonine doit être prise au moins 2 heures avant et au moins 2 heures après un repas ; idéalement au moins 3 heures après le repas pour les personnes présentant une forte intolérance au glucose ou un diabète.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle qui peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

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

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

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. La mélatonine est métabolisée principalement par l'enzyme CYP1A2. Par conséquent, des interactions entre la mélatonine et d'autres substances actives découlant de leur effet sur les enzymes CYP1A sont possibles.

Interactions pharmacocinétiques

Agents susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de mélatonine

Inhibiteurs du CYP1A

L'administration concomitante de mélatonine avec des inhibiteurs du CYP1A2, tels que la fluvoxamine, les quinolones, la cimétidine et le 5- et 8-méthoxy-psoralène (5- et 8-MOP), peut entraîner une augmentation de l'exposition à la mélatonine par inhibition du métabolisme de la mélatonine.

Fluvoxamine

La fluvoxamine est un puissant inhibiteur du CYP1A2 et, dans une moindre mesure, du CYP2C. Il a été démontré que la fluvoxamine augmente les concentrations sériques de mélatonine administrée par voie orale (une ASC 17 fois supérieure et une C_{\max} 12 fois supérieure). L'association est à éviter.

Cimétidine

La cimétidine est un faible inhibiteur du CYP1A2. Il a été rapporté que la cimétidine augmente les concentrations plasmatiques de mélatonine. La prudence s'impose chez les patients traités par la cimétidine.

Œstrogènes

Il a été démontré que les œstrogènes augmentent les concentrations de mélatonine en inhibant le CYP1A1 et le CYP1A2 (augmentation de 4 à 5 fois les concentrations de mélatonine lorsqu'ils sont utilisés en association avec des contraceptifs hormonaux combinés). La prudence s'impose chez les patientes sous œstrogénothérapie (par ex. contraceptifs hormonaux ou hormonothérapie de substitution).

Caféine

La caféine est un substrat du CYP1A2. Il a été démontré que la caféine augmente les concentrations sériques de mélatonine administrée par voie orale (une ASC 2,2 fois supérieure et C_{\max} 2,4 fois supérieure).

Agents susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de mélatonine

Inducteurs du CYP1A

L'administration concomitante de mélatonine avec des inducteurs du CYP1A2, tels que la carbamazépine, la rifampicine et la phénytoïne, peut entraîner une réduction de l'exposition à la mélatonine en raison d'une augmentation du métabolisme de la mélatonine. Un ajustement de la dose peut être nécessaire.

Tabagisme

Le métabolisme de la mélatonine peut être induit par le tabagisme, ce qui peut entraîner une réduction des concentrations de mélatonine. L'ASC de la mélatonine a été significativement plus faible pendant le tabagisme qu'après un arrêt du tabac (une ASC 2,9 fois inférieure).

Interactions pharmacodynamiques

Les agonistes/antagonistes adrénergiques, les agonistes/antagonistes des opiacés, les antidépresseurs, les inhibiteurs des prostaglandines, le tryptophane et l'alcool affectent la sécrétion endogène de mélatonine dans l'épiphyse. On ne sait pas si ces interactions ont une signification clinique.

Alcool

L'alcool ne doit pas être pris avec de la mélatonine car cela pourrait réduire l'effet de la mélatonine sur le sommeil.

Benzodiazépines et hypnotiques autres que les benzodiazépines

La mélatonine peut amplifier les propriétés sédatives des benzodiazépines et des hypnotiques autres que les benzodiazépines tels que le zolpidem et la zopiclone. Au cours d'un essai clinique,

des preuves d'une interaction pharmacodynamique transitoire entre le comprimé à libération prolongée de mélatonine et le zolpidem ont été observées une heure après une administration concomitante. L'administration concomitante s'est traduite par une altération accrue de l'attention, de la mémoire et de la coordination par rapport au zolpidem utilisé seul.

Nifédipine

La mélatonine peut réduire l'effet hypotenseur de la nifédipine, la prudence s'impose donc dans cette association et un ajustement de la dose de nifédipine peut être requis.

Warfarine

Des rapports de cas ont rapporté que des patients traités par mélatonine et warfarine présentaient des modifications simultanées de l'INR et du temps de prothrombine. L'association de la warfarine ou autre antagoniste de la vitamine K avec la mélatonine peut nécessiter un ajustement de la dose des médicaments anticoagulants et doit être évitée.

Thioridazine / Imipramine

La mélatonine peut renforcer la somnolence et la difficulté à accomplir certaines tâches lorsqu'elle est administrée avec la thioridazine ou l'imipramine.

Bêta-bloquants

Les bêta-bloquants peuvent supprimer la mélatonine endogène, mais la pertinence clinique de cet effet est inconnue lors de l'administration de mélatonine exogène.

AINS (Anti-inflammatoires non stéroïdiens)

Certains AINS, comme l'aspirine ou l'ibuprofène, peuvent réduire la sécrétion endogène de mélatonine, mais la pertinence clinique de cet effet est inconnue lors de l'administration de mélatonine exogène.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la mélatonine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). La mélatonine exogène traverse facilement le placenta humain. Melatonin Unimedica Pharma n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de mélatonine/métabolites dans le lait maternel. La mélatonine endogène a été mesurée dans le lait maternel humain, ce qui suggère que la mélatonine exogène est probablement sécrétée dans le lait maternel. Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu. Melatonin Unimedica Pharma ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les données cliniques sont limitées sur les effets de la mélatonine sur la fertilité. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur les effets sur la fertilité.

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

La mélatonine a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La mélatonine peut induire une somnolence, et par conséquent le médicament doit être utilisé avec prudence si les effets de la somnolence sont susceptibles d'être associés à un risque pour la sécurité.

4.8 Effets indésirables

La mélatonine provoque peu ou pas d'effets indésirables graves à court terme, jusqu'à trois mois. Les données sur le traitement à long terme par la mélatonine sont limitées. Les effets indésirables rapportés sont principalement de la fatigue, des étourdissements et des maux de tête. Cependant, ces effets secondaires sont également fréquents chez les patients traités par placebo.

Tableau listant les effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables par classes de systèmes d'organes et fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Rare	Herpès zoster
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Leucopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Réaction d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Hypertriglycéridémie, hypocalcémie, hyponatrémie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Irritabilité, nervosité, impatience, insomnie, rêves anormaux, cauchemars, anxiété
	Rare	Troubles de l'humeur, agressivité, agitation, pleurs, stress, désorientation, réveil tôt le matin, augmentation de la libido, humeur dépressive, dépression
Affections du système nerveux	Fréquent	Maux de tête, somnolence
	Peu fréquent	Migraine, léthargie, hyperactivité psychomotrice, étourdissement
	Rare	Syncope (évanouissement), trouble de la mémoire, trouble de l'attention, état rêveur, syndrome des jambes sans repos, sommeil de qualité médiocre, paresthésie
Affections de la vue	Rare	Baisse de l'acuité visuelle, vision trouble, larmoiement accru
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Rare	Vertige positionnel, vertige
Affections cardiaques	Rare	Angine de poitrine, palpitations
Affections vasculaires	Peu fréquent	Hypertension
	Rare	Bouffées de chaleur
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Douleurs abdominales, douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen, dyspepsie, ulcères buccaux, sécheresse buccale, nausées
	Rare	Reflux gastro-œsophagien,

		troubles gastro-intestinaux, cloques au niveau de la muqueuse buccale, ulcération de la langue, douleurs gastro-intestinales, vomissements, bruits intestinaux anormaux, flatulences, hypersécrétion salivaire, halitose, gêne abdominale, trouble gastrique, gastrite
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Dermatite, sueurs nocturnes, prurit, éruptions cutanées, prurit généralisé, sècheresse cutanée
	Rare	Eczéma, érythème, dermatite des mains, psoriasis, éruption cutanée généralisée, éruptions cutanées pruriteuses, affection des ongles
	Fréquence indéterminée	Angio-œdème, œdème de la langue, œdème buccal
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Douleurs aux extrémités
	Rare	Arthrite, spasmes musculaires, douleurs cervicales, crampes nocturnes
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Glycosurie, protéinurie
	Rare	Polyurie, hématurie, nycturie
Affections du système reproductif et de la poitrine	Peu fréquent	Symptômes de la ménopause
	Rare	Priapisme, prostatite
	Fréquence indéterminée	Galactorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Asthénie, douleurs dans la poitrine
	Rare	Fatigue, douleurs, soif
Investigations	Peu fréquent	Test hépatique anormal, prise de poids
	Rare	Augmentation des enzymes hépatiques, ionogramme sanguin anormal, tests biologiques anormaux

Population pédiatrique

Chez la population pédiatrique, une fréquence plus basse des effets indésirables généralement modérés a été signalée. Les effets indésirables ne variaient pas de manière significative entre les enfants ayant reçu un placebo et les enfants ayant reçu de la mélatonine. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les maux de tête, l'hyperactivité, l'étourdissement et les douleurs abdominales. Aucun effet indésirable grave n'a été observé.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

D'après la littérature, l'administration de doses répétées allant jusqu'à 300 mg de mélatonine par jour n'a provoqué aucun effet indésirable cliniquement significatif.

En cas de surdosage, une somnolence est probable. En raison de la courte demi-vie de la mélatonine, l'élimination complète de la mélatonine de l'organisme est attendue dans les 12 heures suivant l'ingestion. Les médecins doivent évaluer si des mesures courantes de surdosage doivent être prises.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: psycholeptiques, agonistes des récepteurs de la mélatonine, code ATC: N05CH01.

La mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) est une hormone endogène produite par la glande pinéale et sa structure est voisine de celle de la sérotonine. La mélatonine participe au contrôle des rythmes circadiens et à la régulation du rythme jour-nuit. Elle est aussi associée à un effet hypnotique et à une propension accrue au sommeil.

La concentration sérique de mélatonine endogène varie au cours de la journée. Les taux de mélatonine augmentent après la tombée de la nuit, avec un pic entre 2 et 4 heures du matin (Srinivasan 2009; Tordjman 2017). Puis les taux sériques de mélatonine diminuent graduellement. Seule une petite quantité de mélatonine est excrétée pendant les heures de clarté de la journée.

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

La mélatonine a un effet hypnotique/sédatif et augmente la propension au sommeil. La mélatonine administrée plus tôt ou plus tard que le pic nocturne de sécrétion de la mélatonine peut, respectivement, anticiper ou retarder la rythmicité circadienne de la sécrétion de mélatonine. L'administration de mélatonine au coucher (entre 22h00 et 24h00) à destination après un voyage trans-méridien rapide (vol en avion) accélère la resynchronisation de la rythmicité circadienne de « l'heure de départ » à « l'heure de destination » et améliore l'ensemble des symptômes connus sous le nom de décalage horaire qui sont une conséquence de cette désynchronisation.

Efficacité et sécurité clinique

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

Le décalage horaire est pire à mesure que les fuseaux horaires sont traversés et est généralement pire après un voyage vers l'est. Huit des dix essais cliniques ont révélé que la mélatonine, prise à proximité de l'heure de coucher prévue à destination (22h00 à minuit), réduisait le décalage horaire dû aux vols traversant cinq fuseaux horaires ou plus. Le bénéfice sera probablement d'autant plus important que les fuseaux horaires sont traversés, et d'autant plus faible pour les vols vers l'ouest. Des doses quotidiennes de mélatonine comprises entre 0,5 et 5 mg sont tout aussi efficaces, cependant les personnes s'endorment plus rapidement et dorment mieux après 5 mg plutôt qu'avec 0,5 mg.

Des essais cliniques ont montré que la mélatonine réduisait d'environ 44 % les symptômes globaux du décalage horaire évalués par les patients et raccourcissait la durée du décalage horaire. Dans 2 études

portant sur des vols sur 12 fuseaux horaires, la mélatonine a effectivement réduit la durée du décalage horaire d'environ 33 %. En raison du risque qu'une prise de mélatonine mal programmée n'ait aucun effet, ou provoque un effet indésirable, sur la resynchronisation de la rythmicité circadienne/décalage horaire, la mélatonine ne doit pas être prise avant 20h00 ou après 04h00 à destination.

Les effets indésirables rapportés dans les études sur le décalage horaire impliquant 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 transitoire, des maux de tête et des étourdissements/désorientation ont été rapportés ; ces mêmes effets indésirables, ainsi que les nausées, sont ceux généralement associés à l'utilisation à court terme de la mélatonine d'après la revue de la tolérance de la mélatonine chez l'homme.

Population pédiatrique

Des traitements à base de mélatonine ont été étudiés dans une étude de 4 semaines, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo chez 105 enfants âgés de 6 à 12 ans, présentant un TDAH et une insomnie d'endormissement chronique (van der Heijden KB et al. 2007). Les participants ont reçu de la mélatonine (3 mg lorsque le poids corporel était de < 40 kg [n = 44] ; ou 6 mg lorsque le poids corporel était > 40 kg [n = 9]) par comprimés à libération rapide ou ont reçu un placebo.

Les estimations moyennes par actimétrie de l'endormissement ont montré un avancement de $26,9 \pm 47,8$ minutes avec la mélatonine, et au contraire un retard de $10,5 \pm 37,4$ minutes avec le placebo ($p < 0,0001$). 48,8 % des enfants ayant reçu de la mélatonine ont montré un avancement de l'endormissement de > 30 minutes par rapport à 12,8 % avec le placebo ($p = 0,001$). Il a été observé une augmentation de la durée moyenne de sommeil 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 placebo, le groupe mélatonine a montré une diminution de la latence à l'endormissement ($p = 0,001$) et une augmentation de l'efficacité du sommeil ($p = 0,01$). Le score moyen sur la partie « difficultés à s'endormir » de l'échelle d'évaluation du sommeil a diminué de $1,2 \pm 1,3$ points (35,3 % par rapport à la valeur de référence) avec la mélatonine et de $0,1 \pm 0,8$ points (4,3 % par rapport à la valeur de référence) avec le placebo ($p < 0,0001$).

Aucun effet significatif sur le comportement, les facteurs cognitifs ni la qualité de vie n'a été observé. Il n'y a eu aucun arrêt ou retrait causé par des effets indésirables.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques ci-dessous sont basés sur des données chez l'adulte.

Absorption

L'absorption de la mélatonine orale est presque complète chez l'adulte. La biodisponibilité est de 10 à 35 % en raison d'un métabolisme important de premier passage de la mélatonine. La concentration maximale de mélatonine administrée par voie orale apparaît après 15 à 90 minutes (T_{max} médian = 52 min). Sur la base de données limitées présentant une forte variabilité inter-sujet, la prise alimentaire peut augmenter l'exposition et la concentration plasmatique maximale de mélatonine, probablement pas à un niveau cliniquement pertinent.

Distribution

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques de la mélatonine in vitro est d'environ 60 %. Le volume moyen de distribution est de 1,2 et 1,8 L/kg (84 et 126 L pour un sujet de 70 kg) pour les sujets recevant respectivement 10 mg et 0,5 µg/kg de mélatonine par voie intraveineuse.

Biotransformation

La mélatonine est principalement éliminée par hydroxylation en 6-hydroxymélatonine dans le foie, principalement par le CYP1A2 (dans une moindre mesure par le CYP1A1). Une O-déméthylation en N-acétyl-5-hydroxytryptamine par le CYP2C19 est quantitativement moins importante. Les métabolites de la mélatonine sont principalement éliminés par l'urine, ~ 90 % sous forme de

sulfoconjugués et glucuronoconjugués de la 6-hydroxymélatonine. Moins de 1 % de la dose de mélatonine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

Élimination

La mélatonine a une courte demi-vie ($t_{1/2}$) comprise entre 30 et 60 minutes. La demi-vie, en moyenne, est comparable ou légèrement plus courte chez les enfants par rapport aux adultes.

Sexe

Une exposition plus élevée et des concentrations plasmatiques maximales ont été rapportées chez les femmes par rapport aux hommes ayant reçu de la mélatonine par voie orale, cependant une grande variabilité de la pharmacocinétique est observée. La demi-vie plasmatique de la mélatonine ne semble pas être significativement différente chez les hommes et les femmes. Un ajustement de la dose pour les femmes n'est pas nécessaire.

Linéarité/non-linéarité

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

Populations particulières

Insuffisance rénale

L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la mélatonine administrée n'a pas été étudié. Cependant, les données publiées montrent des taux de mélatonine endogène élevés chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la mélatonine administrée n'a pas été étudié. Les données publiées montrent des taux de mélatonine endogène élevés chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La mélatonine étant en grande partie éliminée via le métabolisme hépatique, l'exposition à la mélatonine est susceptible d'être plus élevée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

Sujets âgés

Dans une étude comparative des taux sériques de mélatonine avec et sans administration de mélatonine exogène, des concentrations plus faibles ont été observées chez des adultes moyennement âgés sans traitement, tandis qu'une tendance vers des concentrations plus élevées a été observée par rapport aux jeunes adultes en bonne santé après traitement. La différence observée entre les groupes d'âge n'était pas statistiquement significative. La même dose de mélatonine peut être recommandée aux personnes âgées et aux jeunes adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études actuelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie générale, génotoxicité et cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans les études toxicologiques, les effets ont été observés uniquement à des expositions élevées/à des expositions significativement supérieures aux expositions cliniques. Ces effets sont donc considérés comme n'ayant aucune pertinence clinique.

Dans les études de toxicologie reproductive, l'administration orale de mélatonine à des rats femelles gravides n'a entraîné aucun effet sur la progéniture, en ce qui concerne la survie fœtale, les anomalies squelettiques et viscérales ou le poids à la naissance. L'administration de mélatonine à des souris au début de leur grossesse n'a généré aucune toxicité apparente sur la reproduction.

Il n'existe pas d'études de sécurité chez les jeunes animaux

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glycérol (E 422)
Acide sorbique
Parahydroxybenzoate de méthyle (E 218)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois. Durée de conservation après première ouverture : 6 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre brun de 30 ml, 100 ml ou 150 ml, avec un bouchon de sécurité enfant en polypropylène/polyéthylène blanc avec adaptateur pour seringue intégré (30 ml, 100 ml et 150 ml). Une seringue orale est emballée avec le flacon. La capacité de la seringue est de 5 ml avec une graduation tous les 0,2 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination <et manipulation>

Pas d'exigences particulières pour l'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

Unimedic Pharma AB
P. O. Box 6216
102 34 Stockholm
Suède

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

BE663648

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

Date de première autorisation : 12/12/2024
Date de renouvellement de l'autorisation : 03/04/2025

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 11/2025