

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Melatonine Pharma Nord 3 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 3 mg de mélatonine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimé rond, biconvexe, recouvert d'un enrobage transparent, de couleur blanche ou blanc cassé de 7,5 mm de diamètre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement à court terme du syndrome du décalage horaire chez les adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose standard est de 3 mg (1 comprimé) par jour pendant une période allant jusqu'à 5 jours. La dose peut être augmentée à 6 mg (2 comprimés pris ensemble) si la dose standard ne permet pas de soulager de manière adéquate les symptômes. La dose qui soulage adéquatement les symptômes doit être prise pour la plus courte période possible.

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

En raison du risque de n'obtenir aucun effet si la mélatonine n'est pas prise au juste moment, voir provoquer un effet indésirable, au moment de la resynchronisation suite à un décalage horaire, Melatonine Pharma Nord ne doit pas être pris avant 20h00 ou après 04h00, heures à destination.

Les aliments peuvent augmenter la concentration plasmatique de mélatonine (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). Il est recommandé de ne pas consommer de nourriture 2 h avant et 2 h après la prise de Melatonine Pharma Nord.

Comme l'alcool peut altérer le sommeil et potentiellement aggraver certains symptômes du décalage horaire (par exemple, maux de tête, fatigue matinale, concentration) il est recommandé de ne pas consommer d'alcool lors de la prise Melatonine Pharma Nord.

Melatonine Pharma Nord peut être pris pour un maximum de 16 périodes de traitement par an.

Personnes âgées

Comme la pharmacocinétique de la mélatonine (libération immédiate) est comparable chez les jeunes adultes et les personnes âgées en général, aucune recommandation posologique spécifique pour les personnes âgées n'est prévue (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Il n'y a que peu de données actuellement disponibles concernant l'utilisation de Melatonine Pharma Nord chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. La prudence s'impose lors de l'administration de la mélatonine chez des patients présentant une insuffisance rénale. Melatonine Pharma Nord n'est pas recommandé pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est actuellement disponible sur l'utilisation de Melatonine Pharma Nord chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Des données limitées indiquent que la clairance plasmatique de la mélatonine est réduite de manière significative chez les patients atteints de cirrhose du foie. La mélatonine n'est pas recommandée pour les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Intolérance au glucose

La prise de mélatonine avec des repas riches en glucides pouvant altérer le contrôle de la glycémie pendant plusieurs heures (voir rubrique 4.4), il est recommandé aux personnes qui présentent une forte intolérance au glucose ou qui sont diabétiques de prendre Melatonine Pharma Nord au moins 3 h après un repas.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Melatonine Pharma Nord pour le traitement à court terme du syndrome du décalage horaire chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Melatonine Pharma Nord ne doit pas être utilisé pour le traitement du syndrome du décalage horaire chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans en raison de problèmes de sécurité et d'efficacité (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau.

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 une somnolence. Elle doit donc être utilisée avec prudence si les effets de cette somnolence sont susceptibles de poser un problème de sécurité.

La mélatonine peut augmenter la fréquence des crises chez les patients présentant des convulsions (par exemple les patients épileptiques). Les patients souffrant de convulsions doivent être informés de cette possibilité avant d'utiliser de la mélatonine. La mélatonine peut favoriser ou augmenter la fréquence des convulsions chez les enfants et les adolescents ayant des déficits neurologiques multiples.

Quelques rapports de cas ont décrit l'exacerbation d'une maladie auto-immune chez les patients prenant de la mélatonine. La mélatonine n'est pas recommandée chez les patients atteints de maladies auto-immunes.

Des données limitées suggèrent que la mélatonine prise à proximité de repas riches en glucides peut altérer le contrôle de la glycémie pendant plusieurs heures. Melatonine Pharma Nord doit être pris au moins 2 heures avant ou au moins 2 heures après un repas ; idéalement au moins 3 heures après un repas chez les personnes ayant une intolérance au glucose ou diabétiques.

Seules des données limitées sont disponibles sur la sécurité et l'efficacité de la mélatonine chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. La mélatonine n'est pas recommandée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère ou d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Troubles cardiovasculaires

Des données limitées indiquent que la mélatonine peut avoir des effets indésirables sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque dans les populations souffrant de troubles cardiovasculaires et prenant des médicaments antihypertenseurs concomitamment. On ne sait pas si ces effets indésirables sont attribuables à la mélatonine elle-même ou à des interactions mélatonine-médicaments. L'utilisation de la mélatonine n'est pas recommandée chez les patients souffrant de troubles cardiovasculaires qui prennent des médicaments antihypertenseurs concomitamment (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la mélatonine pour le traitement à court terme du syndrome du décalage horaire chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. La mélatonine n'est par conséquent pas recommandée pour le traitement du syndrome du décalage horaire chez les enfants et les adolescents (voir rubrique 5.1).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, 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 cytochrome hépatique P450 CYP1A plus spécifiquement le CYP1A2 (voir rubrique 4.2). Par conséquent, des interactions entre la mélatonine et d'autres substances actives découlant de leur effet sur les enzymes CYP1A sont possibles.
- La prudence s'impose chez les patients traités par la fluvoxamine, car elle entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de mélatonine (17 fois l'ASC et 12 fois la C_{max}) en inhibant son métabolisme par les isoenzymes CYP1A2 et CYP2C19. Cette association est à éviter.
- La prudence s'impose chez les patients traités par le 5- ou le 8- méthoxypsoralène (5- et 8-MOP), qui entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques de mélatonine en inhibant son métabolisme.
- La prudence s'impose chez les patients traités par la cimétidine, car elle entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de mélatonine en inhibant son métabolisme via le CYP2D.
- La prudence s'impose chez les patientes sous œstrogénothérapie (par ex. contraceptifs ou hormonothérapie de substitution), qui accroît les concentrations plasmatiques de mélatonine en inhibant son métabolisme principalement via l'inhibition du CYP1A2.
- Les inhibiteurs du CYP1A2 tels que les quinolones sont susceptibles d'accroître l'exposition à la mélatonine
- Les inducteurs du CYP1A2 tels que la carbamazépine et la rifampicine sont susceptibles de réduire les concentrations plasmatiques de la mélatonine.
- Le tabagisme est susceptible de réduire le taux de mélatonine en raison de l'induction du CYP1A2.

Interactions pharmacodynamiques

- La mélatonine peut amplifier l'effet sédatif des benzodiazépines (par exemple midazolam, témazépam) et des hypnotiques non benzodiazépines (par exemple zaléplon, zolpidem, zopiclone). Dans une étude sur le traitement du syndrome du décalage horaire, l'association de mélatonine et de zolpidem a entraîné une incidence de la somnolence matinale plus élevée, des nausées, de la confusion et une activité réduite au cours de la première heure après le lever, par rapport à zolpidem seul.
- La mélatonine peut inverser les effets bénéfiques apportés par les médicaments antihypertenseurs, et augmenter la pression artérielle et la fréquence cardiaque chez les patients hypertendus qui sont traités avec ce type de médicament, en particulier les inhibiteurs calciques (tels que la nifédipine).
- La mélatonine peut affecter l'activité anticoagulante de la warfarine.
- L'alcool est un sédatif qui peut altérer les fonctions physiques et mentales. Il existe un risque de somnolence accrue pour les patients en cas de prise d'alcool concomitante à la prise de mélatonine (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de mélatonine chez la femme enceinte.

La mélatonine exogène traverse facilement la barrière placentaire humaine.

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.)

Mélatonine Pharma Nord 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 la mélatonine et de ses métabolites dans le lait maternel. La mélatonine endogène est excrétée dans le lait maternel.

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la mélatonine et de ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Mélatonine Pharma Nord ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Des doses élevées de mélatonine et son utilisation pour des périodes plus longues que celles indiquées peuvent compromettre la fertilité chez l'homme.

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur les effets en matière de fertilité (voir rubrique 5.3).

Mélatonine Pharma Nord n'est pas recommandé chez les femmes et les hommes envisageant une grossesse.

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 provoquer somnolence et peut diminuer la vigilance pendant plusieurs heures, de sorte que Mélatonine Pharma Nord n'est pas recommandé avant de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Somnolence, céphalées et sensations vertigineuses / désorientation sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lorsque la mélatonine est prise pendant une brève période pour traiter le syndrome du décalage horaire. Somnolence, céphalées, sensations vertigineuses et nausées sont aussi les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lorsque des doses cliniques typiques de mélatonine ont été prises sur des périodes allant de plusieurs jours à plusieurs semaines par des personnes en bonne santé et des patients.

Tableau récapitulatif des événements indésirables

Suite à l'administration de mélatonine en général, les événements indésirables suivants ont été rapportés lors d'essais cliniques ou dans des rapports de cas spontanés. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique				leucopénie, thrombopénie	
Affections du système immunitaire					réaction d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition				hypertriglycéridémie	hyperglycémie
Affections psychiatriques			irritabilité, nervosité, impatiences, rêves anormaux, anxiété	humeur modifiée, comportement agressif, désorientation, augmentation de la libido	
Affections du système nerveux		céphalée, somnolence	sensation vertigineuse	syncope, atteinte de la mémoire, syndrome des jambes sans repos, paresthésie	
Affections oculaires				baisse de l'acuité visuelle, vision trouble, augmentation de la sécrétion lacrymale	
Affections cardiaques				palpitations	
Affections vasculaires			hypertension	bouffées de chaleur au visage et au cou	
Affections gastro-intestinales			douleur abdominale, douleur abdominale haute, dyspepsie, ulcération orale, bouche sèche, nausée	vomissements, flatulence, ptyalisme, halitose, gastrite	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			prurit, rash, sécheresse cutanée	trouble unguéal	œdème de la langue, muqueuse buccale gonflée
Affections musculo-squelettiques et systémiques				arthrite, contractures musculaires	
Affections du rein et des voies urinaires			glycosurie, protéinurie	polyurie, hématurie	

Classe de système d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections des organes de reproduction et du sein				priapisme, prostatite	galactorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			douleur thoracique, malaise	soif	
Investigations			poids augmenté	ionogramme sanguin anormal	

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 :

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 Bruxelles Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Endormissement, céphalées, sensations vertigineuses et nausées sont aussi les signes et symptômes de surdosage avec la mélatonine orale les plus fréquemment rapportés.

L'ingestion de doses quotidiennes allant jusqu'à 300 mg de mélatonine n'a provoqué aucun événement indésirable cliniquement significatif.

Bouffées de chaleur, crampes abdominales, diarrhée, céphalées et scotome (*scotoma lucidum*) ont été rapportés après ingestion de doses extrêmement élevées de mélatonine (3 000 à 6 600 mg) pendant plusieurs semaines.

Des mesures standards d'assistance médicale doivent être disponibles.

La clairance de la substance active est attendue dans les 12 heures suivant l'ingestion.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

La mélatonine est une hormone et un antioxydant. La mélatonine, sécrétée par la glande pinéale, est impliquée dans la synchronisation des rythmes circadiens et dans la régulation du rythme jour-nuit. La sécrétion de mélatonine et son taux plasmatique augmentent rapidement après la tombée de la nuit, avec un pic autour de 02h00 à 04h00 du matin puis diminuent jusqu'au nadir à l'aube. Le pic de sécrétion de la mélatonine est pratiquement diamétralement opposé au pic d'intensité lumineuse de la journée, lequel est le principal stimulus pour le maintien de la rythmicité circadienne de la sécrétion de mélatonine.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action pharmacologique de la mélatonine est censé être basé sur son interaction avec les récepteurs MT1-, MT2- et MT3, car ces récepteurs (en particulier MT1 et MT2) sont impliqués dans la régulation du sommeil et des rythmes circadiens en général.

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 la mélatonine. L'administration de mélatonine au coucher (entre 22h00 et 24h00) à destination suite à un rapide voyage transmériidien (en avion) accélère la resynchronisation du rythme circadien de « l'heure du lieu de départ » sur « l'heure à destination », et apaise l'ensemble des symptômes connus comme syndrome du décalage horaire qui sont une conséquence d'une telle désynchronisation.

Efficacité et sécurité clinique

Les symptômes typiques du décalage horaire sont des troubles du sommeil et la fatigue durant la journée, bien qu'un léger déficit cognitif, de l'irritabilité et des troubles gastro-intestinaux peuvent également se produire. Le syndrome du décalage horaire empire avec le nombre de fuseaux horaires traversés et est généralement pire lorsque le voyage est vers l'est car les personnes trouvent généralement plus difficile de faire avancer leur rythme circadien (l'horloge de l'organisme) plutôt que de le retarder, comme nécessaire à la suite d'un voyage vers l'ouest. Les essais cliniques ont montré que la mélatonine réduit l'ensemble des symptômes du décalage horaire évalués par le patient d'environ 44 % et raccourcit la durée du décalage horaire. Lors de 2 études sur des vols traversant 12 fuseaux horaires, la mélatonine a efficacement réduit la durée du décalage horaire d'environ 33 % (Petrie *et al.* 1989, *BMJ*. 298: 705-707 et Petrie *et al.* 1993, *Biol. Psychiatry* 33: 526-530.). En raison du risque de n'obtenir aucun effet si la mélatonine n'est pas prise au juste moment, voir provoquer un effet indésirable, au moment de la resynchronisation de la rythmicité circadienne / décalage horaire, la mélatonine ne doit pas être prise avant 20h00 ou après 04h00, heures à destination.

Les événements indésirables rapportés dans les études portant sur le décalage horaire impliquant des doses de mélatonine allant de 0,5 à 8 mg étaient généralement légers, et souvent difficiles à distinguer des symptômes du décalage horaire. Somnolence / sédation transitoire, céphalées et sensation vertigineuse / désorientation ont été rapportés ; ces mêmes événements indésirables, ainsi que les nausées, sont ceux habituellement associés à l'utilisation à court terme de mélatonine dans les examens de la sécurité de la mélatonine chez l'homme.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la mélatonine pour traiter le syndrome du décalage horaire chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. La mélatonine n'est par conséquent pas recommandée pour le traitement du syndrome du décalage horaire chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans. Plus précisément, cela est dû au fait qu'il ne peut pas être exclu qu'une interférence avec la fonction de la mélatonine endogène puisse altérer le développement de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La mélatonine est une petite molécule amphiphile (poids moléculaire 232 g/mol) active dans sa forme parentale. La mélatonine est synthétisée dans le corps humain à partir du tryptophane par la sérotonine. De petites quantités sont apportées par l'alimentation. Les données résumées ci-dessous proviennent d'études qui, généralement, ont inclus des hommes et des femmes en bonne santé, principalement de jeunes adultes et des adultes d'âge moyen.

Absorption

La mélatonine administrée par voie orale est presque totalement absorbée. La biodisponibilité orale est d'environ 15 %, en raison d'un métabolisme de premier passage d'environ 85 %. Le t_{max} dans le plasma est d'environ 50 minutes. Une dose de 3 mg de mélatonine à libération immédiate élève la C_{max} plasmatique de

mélatonine à environ 3 400 pg/mL, soit environ 60 fois la C_{\max} plasmatique nocturne de mélatonine (endogène), bien que les deux C_{\max} , endogène et exogène, montrent une variabilité inter-individuelle importante.

Les données sur l'effet de l'apport de nourriture au moment, ou proche du moment, d'administration de la mélatonine sur sa pharmacocinétique sont limitées, mais suggèrent que l'apport alimentaire concomitant peut augmenter l'absorption de presque 2 fois. La nourriture semble avoir un effet limité sur le t_{\max} pour la mélatonine à libération immédiate. Ceci ne devrait pas affecter l'efficacité ou la sécurité de Melatonine Pharma Nord ; toutefois, il est recommandé de ne pas consommer de nourriture durant les 2 heures qui précèdent ou qui suivent la prise de mélatonine.

Distribution

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques de la mélatonine est d'environ 50 % à 60 %. La mélatonine se lie principalement à l'albumine, mais elle se lie également à l'alpha1-glycoprotéine acide ; la liaison à d'autres protéines plasmatiques est limitée. La mélatonine se distribue rapidement depuis le plasma dans et hors de la plupart des tissus et des organes, et traverse facilement la barrière hémato-encéphalique. La mélatonine traverse facilement la barrière placentaire. Sa concentration dans le sang ombilical des bébés nés à terme est en corrélation étroite, bien que légèrement inférieure (environ 15 % à 35 %), avec celle de leur mère suite à la prise d'une dose de 3 mg.

Biotransformation

La mélatonine est principalement métabolisée par le foie. Les données expérimentales suggèrent que les enzymes CYP1A1 et CYP1A2 du cytochrome P450 sont les principales responsables du métabolisme de la mélatonine, CYP2C19 ayant une importance mineure. Mélatonine est principalement métabolisée en 6-hydroxymélatonine (représentant environ 80 % à 90 % des métabolites de la mélatonine retrouvés dans l'urine). La N-acétylsérotonine semble être le principal métabolite mineur (représentant environ 10 % de métabolites de la mélatonine retrouvés dans l'urine). Le métabolisme de la mélatonine est très rapide le taux plasmatique de 6-hydroxymélatonine augmentant quelques minutes après l'entrée de la mélatonine exogène dans la circulation systémique. La 6-hydroxymélatonine subit une sulfo-conjugaison (environ 70 %) et une glucurono-conjugaison (environ 30 %) avant l'excrétion.

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique ($t_{1/2}$) est d'environ 45 minutes (plage normale environ 30 à 60 minutes) chez les adultes en bonne santé. Les métabolites de la mélatonine sont principalement éliminés par l'urine, environ 90 % sous forme de conjugués de sulfate et de glucuronide de 6-hydroxymélatonine. Moins d'environ 1 % de la dose de mélatonine est éliminé sous forme inchangée dans les urines.

Linéarité/nonlinéarité

La C_{\max} plasmatique de la mélatonine et l'ASC augmentent d'une manière linéaire directement proportionnelle pour des doses orales de mélatonine à libération immédiate allant de 3 mg à 6 mg alors que le t_{\max} et la $t_{1/2}$ plasmatiques restent constants.

Genre

Des données limitées suggèrent que la C_{\max} et l'ASC suite à l'ingestion de mélatonine à libération immédiate peut être plus élevée (potentiellement environ deux fois plus) chez les femmes par rapport aux hommes, mais une grande variabilité des paramètres pharmacocinétiques est observée. La demi-vie plasmatique de la mélatonine ne semble pas être significativement différente chez les hommes et les femmes.

Populations spéciales

Personnes âgées

La concentration plasmatique nocturne de la mélatonine endogène est plus faible chez les personnes âgées par rapport aux jeunes adultes. Des données limitées pour le t_{\max} , la C_{\max} et la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) plasmatiques, ainsi que pour l'ASC suite à l'ingestion de mélatonine à libération immédiate ne montrent pas de différences significatives entre les jeunes adultes et les personnes âgées en général, bien que la plage des valeurs (variabilité inter-individuelle) pour chaque paramètre ait tendance à être plus élevée chez les personnes âgées.

Insuffisance hépatique

Des données limitées indiquent que, durant la journée, la concentration plasmatique de mélatonine endogène est sensiblement plus élevée chez les patients souffrant d'une cirrhose du foie, probablement en raison de la clairance réduite (métabolisme) de la mélatonine. La $t_{1/2}$ plasmatique pour la mélatonine exogène chez les patients atteints de cirrhose était le double de celle des contrôles dans une petite étude. Comme le foie est le site principal du métabolisme de la mélatonine, il est prévisible qu'une insuffisance hépatique entraîne des concentrations plasmatiques de mélatonine endogène plus élevées.

Insuffisance rénale

Les données de la littérature indiquent qu'il n'y a pas d'accumulation de la mélatonine après administration de doses répétées (3 mg pendant 5 à 11 semaines) chez les patients sous hémodialyse stable. Toutefois, comme la mélatonine est principalement excrétée sous forme de métabolites dans l'urine, une augmentation des taux plasmatiques de ces métabolites est probable chez les patients atteints d'une insuffisance rénale plus avancée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans des études non cliniques, des effets ont été observés chez l'animal uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Après administration intra-péritonéale d'une dose unique, de la mélatonine grande à des souris gravides, du poids corporel et la taille du fœtus ont tendance à être réduits, probablement en raison d'une toxicité maternelle.

Un retard de la maturation sexuelle chez la progéniture mâle et femelle du rat et de l'écureuil palmier indien s'est produit lors de l'exposition à la mélatonine pendant la grossesse et en post-partum. Ces données indiquent que la mélatonine exogène traverse le placenta et est excrétée dans le lait, ce qui peut influencer l'ontogénèse et l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique. Comme le rat et l'écureuil palmier indien sont des reproducteurs saisonniers, les implications de ces données chez l'homme sont incertaines.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre
Maltodextrine
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique

Pelliculage

Hypromellose

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de température pour sa conservation.
À conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger contre la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ou 30 comprimés pelliculés sous plaquettes transparentes en PVC/PVDC/Alu et boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

Pharma Nord Aps
Tinglykke 4-6
6500 Vojens
Danemark

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

BE546053

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

Date de première autorisation : 10.2019

Date de dernier renouvellement : -

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 10/2022

Date d'approbation : 05/2023