Melatonin Orifarm

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Melatonin Orifarm 2 mg comprimés pelliculés
Melatonin Orifarm 3 mg comprimés pelliculés
Melatonin Orifarm 4 mg comprimés pelliculés
Melatonin Orifarm 5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 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 pelliculé.

2 mg : Comprimé pelliculé blanc/blanc cassé à beige, rond, biconvexe, avec une barre de cassure, portant l'inscription « 2 » sur une face.
Diamètre : 8 mm.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

3 mg : Comprimé pelliculé blanc/blanc cassé à beige, rond, biconvexe, avec une barre de cassure sur une face.
Diamètre : 8 mm.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4 mg : Comprimé pelliculé blanc/blanc cassé à beige, rond, biconvexe, avec une barre de cassure, portant l'inscription « 4 » sur une face.
Diamètre : 8 mm.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

5 mg : Comprimé pelliculé blanc/blanc cassé à beige, rond, biconvexe, avec une barre de cassure, portant l'inscription « 5 » sur une face.
Diamètre : 8 mm.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Melatonin Orifarm 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 n'ont pas été suffisantes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Adultes avec syndrome du décalage horaire
La dose recommandée est de 1–5 mg pendant un maximum de 5 jours.

La dose doit être prise à l'heure du coucher du lieu de destination (heure locale) lors des déplacements correspondant à la traversée de 5 fuseaux horaires ou plus, en particulier lors des voyages vers l'est.

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, Melatonin Orifarm ne doit pas être pris avant 20h:00 ou après 04h:00, 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 d'Melatonin Orifarm.

Il est possible de suivre un maximum de 16 cycles 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 dose initiale recommandée d'Melatonin Orifarm est : 1–2 mg 30–60 minutes avant l'heure du coucher.

Indépendamment de l'âge, la dose de mélatonine peut être augmentée progressivement d'1 mg chaque semaine jusqu'à l'obtention d'un effet et jusqu'à une dose maximale de 5 mg par jour. Il convient de rechercher la dose efficace la plus faible.

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 en évaluer l'effet et envisager d'arrêter le traitement si aucun effet significatif sur le plan clinique n'est constaté. Le patient doit être surveillé à intervalles réguliers (au moins tous les 6 mois) pour vérifier qu'Melatonin Orifarm reste le traitement le plus approprié. Pendant le traitement, en particulier en cas de doute sur son effet, 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 personnes âgées en général ; aucune recommandation posologique spécifique pour les personnes âgées n'est donc proposée (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale
L'effet de l'insuffisance rénale, quel que soit le stade, sur la pharmacocinétique de la mélatonine n'a pas été étudié. Il convient de faire preuve de prudence lorsque la mélatonine est administrée à des patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique
Des données limitées indiquent que la clairance plasmatique de la mélatonine est significativement diminuée chez les patients atteints de cirrhose hépatique.
La mélatonine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

Enfants âgés de moins de 6 ans
Melatonin Orifarm n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 6 ans atteints de TDAH.

Mode d'administration
Voie orale.
Le comprimé peut être écrasé et mélangé avec de l'eau juste avant l'administration.

Les aliments peuvent amplifier l'augmentation de 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 d'aliments pendant les deux heures qui précèdent la prise d'Melatonin Orifarm et pendant les deux heures qui suivent la prise.

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. La mélatonine doit être utilisée 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. On ne sait pas si les personnes significativement plus âgées présentent une sensibilité particulière à la mélatonine exogène. Des précautions doivent donc être prises lors du traitement de patients de cette classe d'âge, et il est recommandé d'utiliser une posologie individualisée.

Maladies immunitaires
Des rapports de cas ont quelquefois 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. La mélatonine est déconseillée 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'une utilisation chez les épileptiques.

Diabète
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 deux heures avant et au moins deux heures après un repas ; idéalement au moins trois heures après le repas pour les personnes présentant une intolérance significative au glucose ou un diabète.

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
Les inhibiteurs du CYP1A2 peuvent considérablement augmenter la concentration plasmatique de la mélatonine. Il convient de faire preuve de prudence chez les patients traités par fluvoxamine car ce médicament augmente la teneur en mélatonine (ASC augmentée d'un facteur 17 et C_{max} sérique augmentée d'un facteur 12) en inhibant son métabolisme par le CYP1A2 et le CYP2C19. Cette association doit être évitée.

Il convient de faire preuve de prudence chez les patientes traitées par des œstrogènes (par exemple, sous contraceptifs hormonaux ou hormonothérapie de substitution) car ces derniers augmentent la concentration de mélatonine (augmentation d'un facteur 4–5 pour les contraceptifs contenant de l'éthinylestradiol et un progestagène).

Une augmentation de la concentration plasmatique de mélatonine devrait se produire du fait d'une interaction avec des inhibiteurs modérés du CYP1A2. Il convient donc de faire preuve de prudence chez les patients qui prennent du 5- ou 8-méthoxypsoralène (5- ou 8-MOP), de la cimétidine ou de la caféine.

Il convient de faire preuve de prudence chez les patients qui prennent de la cimétidine car cet agent augmente la concentration plasmatique de la mélatonine en inhibant son métabolisme.

Inducteurs du CYP1A2
Les inducteurs du CYP1A2 peuvent diminuer la concentration plasmatique de mélatonine.
Un ajustement de la dose de 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 ce qui est mesuré 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 ont une importance sur la plan clinique.

Alcool
L'alcool ne doit pas être consommé concomitamment avec la mélatonine car il peut réduire l'effet de la mélatonine sur le sommeil.

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 de l'association de la mélatonine avec d'autres antagonistes du calcium.

Warfarine
Dans des rapports de cas, il a été observé 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 inhiber la production de mélatonine endogène et doivent donc être administrés le matin.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la mélatonine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur les effets sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition et le développement postnatal (voir rubrique 5.3). La mélatonine exogène traverse facilement le placenta humain. Etant donné le manque de données cliniques, le traitement par Melatonin Orifarm n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement
Les données issues des études effectuées chez l'animal indiquent qu'il y a un passage de la mélatonine de la mère au fœtus par le placenta ou à la progéniture par le lait. La mélatonine endogène a également été mesurée dans le lait de mères allaitantes. La mélatonine exogène devrait donc selon toute vraisemblance être également excrétée dans le lait maternel. La mélatonine n'est donc pas recommandée chez les femmes qui allaitent.

Fertilité
On ne dispose pas de suffisamment de données concernant l'effet de la mélatonine sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur ses effets sur la fertilité. Des doses élevées de mélatonine et une utilisation pendant des périodes plus longues qu'indiquées pourraient compromettre la fertilité humaine.

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 entraîner une 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 mélatonine a peu d'effets indésirables sur le court terme (jusqu'à trois mois) et aucun de ces effets n'est grave.
Les effets à long terme sont peu étudiés. Les effets indésirables de la mélatonine qui ont été rapportés sont principalement des céphalées, des nausées et de la fatigue, à la fois chez les adultes et chez les enfants. Cela étant, ces effets indésirables sont également fréquents chez les patients recevant un placebo dans les études cliniques qui sont présentées, et dans ces études, il n'y a pas de différence significative entre les patients qui ont reçu le traitement actif et ceux qui ont reçu le placebo.
Aucun effet indésirable fréquent ou très fréquent n'a été rapporté.

Les effets indésirables chez les adultes ont été regroupés en fonction de la classification MedDRA des systèmes d'organes et sont présentés en utilisant la convention de fréquence suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations Rare	Zona
Affections hématologiques et du système lymphatique Rare	Leucopénie, thrombopénie
Affections du système immunitaire Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	Réaction d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	

Rare	Hypertriglycéridémie, hypocalcémie, hyponatrémie
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	Hyperglycémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Irritabilité, nervosité, impatiences, insomnie, rêves anormaux, cauchemars, anxiété
Rare	Altération de l'humeur, agressivité, agitation, pleurs, symptômes du stress, désorientation, éveil anticipé, libido augmentée, humeur dépressive, dépression
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	Hallucinations
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée, somnolence
Peu fréquent	Migraine, léthargie, hyperactivité psychomotrice, sensation vertigineuse
Rare	Syncope, atteinte de la mémoire, perturbations de l'attention, état de rêve, syndrome des jambes sans repos, sommeil de mauvaise qualité, paresthésie
Affections oculaires	
Rare	Baisse de l'acuité visuelle, vision trouble, augmentation de la sécrétion lacrymale
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Rare	Vertige positionnel
Affections cardiaques	
Rare	Angine de poitrine, palpitations
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypertension
Rare	Bouffées de chaleur au visage et au cou
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Douleur abdominale, douleur abdominale haute, dyspepsie, ulcères buccaux, bouche sèche, nausée
Rare	Reflux gastro-œsophagien, troubles gastro-intestinaux, phlyctènes de la muqueuse buccale, ulcérations linguales, dérangement gastro- intestinal, vomissement, bruits intestinaux anormaux, flatulence, hypersalivation, halitose, gêne abdominale, troubles gastriques, gastrite
Affections hépatobiliaire	
Peu fréquent	Hyperbilirubinémie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Dermatite, sueurs nocturnes, prurit, rash, prurit généralisé, sécheresse cutanée
Rare	Eczéma, érythème, dermatite de la main, psoriasis, rash généralisé, rash prurigineux, troubles unguéaux
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	Angioedème, bouche gonflée, langue gonflée
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Peu fréquent	Douleur dans les membres
Rare	Arthrite, contractures musculaires, cervicalgie, crampes nocturnes
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Glycosurie, protéinurie
Rare	Polyurie, hématurie, nycturie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Symptômes de la ménopause
Rare	Priapisme, prostatite
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	Galactorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie, douleur thoracique
Rare	Fatigue, douleur, soif
Investigations	
Peu fréquent	Tests hépatiques anormaux, poids augmenté
Rare	Enzymes hépatiques élevés, ionogramme sanguin anormal, tests de laboratoire anormaux

Population pédiatrique
Des effets indésirables généraux bénins ont été rapportés à une faible fréquence dans la population pédiatrique.
Le nombre d'effets indésirables n'était pas significativement différent entre les enfants qui recevaient de la mélatonine et ceux qui recevaient le 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 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 l'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

Les signes et symptômes les plus fréquemment signalés lors d'un surdosage en mélatonine par voie orale sont la somnolence, des maux de tête, des vertiges et des nausées.

D'après la littérature, l'administration de doses quotidiennes de 20–50 mg, ainsi que de 300 mg pendant au maximum 2 ans, n'a pas entraîné d'effets indésirables cliniquement significatifs.

Il a simplement été rapporté que la prise d'une dose de 250 mg 4 fois par jour pendant 25–30 jours entraînait une somnolence/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 3,0–6,6 grammes pendant 15–36 jours, 6 patients sur 11ont signalé des épisodes de somnolence diurne, et 4 patients sur 11 ont signalé des crampes d'estomac, de la diarrhée ou des maux de tête de type migraine.

La substance active devrait être éliminée dans les 12 heures qui suivent l'ingestion. Le médecin doit évaluer si des mesures classiques de traitement d'un 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 a un effet hypnotique/ sédatif et est associée 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 22h:00 et 24h:00, heure de la destination) après un voyage transméridien rapide (en avion) accélère la resynchronisation du rythme circadien de « l'heure de départ » avec « l'heure de la destination » et améliore la récupération des symptômes de décalage horaire qui sont une conséquence de cette désynchronisation.

Efficacité et sécurité cliniques
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 eu de fuseaux horaires traversés et il 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 22h:00 et 24h:00), réduisait le syndrome du décalage horaire après des vols traversant cinq fuseaux horaires ou plus. Le bénéfice est susceptible d'augmenter avec le nombre de fuseaux horaires traversés, et d'être moindre pour les vols vers l'ouest. Des doses quotidiennes de mélatonine comprises entre 0,5 et 5 mg sont tout autant efficaces, à ceci près 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 les patients et diminuait la durée du syndrome du décalage horaire. Dans deux études de vols sur 12 fuseaux horaires, la mélatonine réduisait efficacement la durée du syndrome du 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/le syndrome du décalage horaire, la mélatonine ne doit pas être prise avant 20 :00 h ou après 04 :00 h, heure de la destination.

Les effets indésirables rapportés dans les études sur le syndrome du 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 et des vertiges/une 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 portant sur 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 TADH et d'insomnie chronique d'endormissement (van der Heijden KB *et al.* 2007). 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]) sous forme de comprimés à libération rapide ou un placebo.
L'évaluation moyenne de l'apparition du sommeil, mesurée par actigraphie, progressait de 26,9 ± 47,8 minutes avec la mélatonine alors qu'un retard de 10,5 ± 37,4 minutes était observé avec le placebo (p < 0,0001). 48,8 % des enfants qui recevaient de la mélatonine présentaient une progression de l'apparition du sommeil > 30 minutes par rapport à 12,8 % des enfants recevant le placebo (p = 0,001). On observait une augmentation du temps de sommeil total moyen de 19,8 ± 61,9 minutes avec la mélatonine et une diminution de 13,6 ± 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 ± 1,3 point (35,3 % de la valeur initiale) avec la mélatonine et de 0,1 ± 0,8 point (4,3 % de la valeur initiale) avec le placebo (p < 0,0001).
Il n'y avait pas d'effet significatif sur le comportement, la cognition et la qualité de vie. Il n'y a pas eu d'arrêt du traitement ou de sortie de l'étude à cause d'évènements indésirables.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
La biodisponibilité absolue de la mélatonine a été estimée dans deux études, en moyenne, à 13 % de la dose administrée en solution et à 14–16 % de la dose administrée par comprimé. Le pic de concentration de la mélatonine administrée par voie orale survient après 15–90 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 pour des doses comprises entre 0,25 et 10 mg.

Les données sur l'effet de la consommation d'aliments au moment, ou aux alentours du moment, de la prise de la mélatonine sur sa pharmacocinétique sont limitées, mais elles suggèrent que la prise concomitante de nourriture peut augmenter l'absorption d'un facteur 2 environ. Les aliments semblent avoir un effet limité sur le tmax de la mélatonine à libération immédiate. Cela ne devrait pas affecter l'efficacité ou la sécurité d'Melatonin Orifarm. 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 %.

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

Elimination
La demi-vie d'élimination plasmatique ($t_{½}$) est d'environ 45 minutes (plage normale : environ 30–60 minutes) chez les adultes en bonne santé. En moyenne, la demi-vie est similaire ou légèrement plus courte chez les enfants par rapport aux adultes. Une prise une fois par jour associée à une demi-vie courte correspond à une accumulation minimale de mélatonine lors d'un traitement régulier.

Sexe
Une exposition et une concentration plasmatique maximale plus élevées ont été décrites chez les femmes par rapport aux hommes après une prise de mélatonine par voie orale. Cela étant, une grande variabilité de la pharmacocinétique a été observée. La demi-vie plasmatique de la mélatonine ne semble pas différer significativement entre les hommes et les femmes. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire 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 après un traitement, les concentrations avaient tendance à être plus élevées par rapport aux adultes plus jeunes en bonne santé. 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 $t_{½}$ sérique de la mélatonine exogène chez les patients cirrhotiques était le double de celui des patients 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
Aucune étude sur la pharmacocinétique de la mélatonine en fonction du stade d'insuffisance rénale n'a été réalisée – voir rubrique 4.2 pour les « Populations spéciales ».

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études limitées de toxicologie en administration unique, de génotoxicité et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une étude effectuée chez des rates gravides n'a pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, la survie fœtale ou le développement fœtal.

Les données issues des études effectuées chez l'animal indiquent que la mélatonine est transmise au fœtus via le placenta et passe dans le lait maternel.
Aucune étude de sécurité n'a été réalisée sur de jeunes animaux.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline (E460)
Maltodextrine
Silice colloïdale anhydre (E551)
Stéarate de magnésium (E470b)
Hypromellose (E464)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Récipient en PEHD (flacon en polyéthylène blanc) avec un bouchon en PEHD/PEBD (muni d'une bague de sécurité) contenant un agent dessiccatif.

Présentations
10, 26, 30, 50, 60, 90, 100 comprimés pelliculés.

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

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danemark

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

2 mg: BE663943
3 mg: BE663944
4 mg: BE663945
5 mg: BE663946

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

Date de première autorisation : 26/02/2025

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 09/2025.