

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Melatonin Orion 3 mg comprimés

Melatonin Orion 5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 3 mg de mélatonine.

Chaque comprimé contient 5 mg de mélatonine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

3 mg : Comprimés ronds, biconvexes (dimension d'environ 6,0 x 2,5 mm) blancs ou blanchâtres.

5 mg : Comprimés ronds, biconvexes (dimension d'environ 7,0 x 3,2 mm) blancs ou blanchâtres et dotés d'une barre de cassure sur les deux faces. La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Melatonin Orion est indiqué pour :

- le traitement à court terme du syndrome du décalage horaire (jet lag) chez les adultes
- l'insomnie d'endormissement 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 standard est d'un comprimé de 3 mg par jour, au moment du coucher (heure locale), dès l'arrivée à destination, pendant une durée maximale de 4 jours. Si la dose standard de 3 mg ne soulage pas convenablement les symptômes, un comprimé de 5 mg peut être pris à la place du comprimé de 3 mg, au moment du coucher. Le comprimé de 5 mg ne doit pas être pris en complément du comprimé de 3 mg, mais la dose pourra être augmentée les jours suivants. La dose journalière maximale est de 5 mg, une fois par jour, et la durée totale du traitement est de 4 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, la mélatonine ne doit pas être prise avant 20h:00 ou après 04h:00, heure de la destination.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Melatonin Orion chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans

atteints d'un décalage horaire n'ont pas été établies.

Insomnie d'endormissement 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.

Le traitement par la mélatonine doit être augmenté progressivement jusqu'à la dose efficace la plus faible. Pour l'augmentation jusqu'à la dose efficace la plus faible, d'autres produits ayant un dosage de 1-2 mg doivent être utilisés. Melatonin Orion peut être utilisé si la dose efficace la plus faible a été établie à 3 ou 5 mg, 30-60 minutes avant l'heure du coucher. Pour d'autres dosages, d'autres produits pourraient être plus appropriés.

La dose journalière maximale est de 5 mg. La dose peut être ajustée individuellement jusqu'au maximum de 5 mg par jour, indépendamment de l'âge de l'enfant.

La dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la période la plus courte possible.

Des données limitées sont disponibles pour une durée de traitement allant jusqu'à 3 mois. Le médecin doit évaluer l'effet du traitement à intervalles réguliers et envisager d'arrêter le traitement si aucun effet significatif sur le plan clinique n'est constaté.

Pendant le traitement, en particulier si l'effet du traitement est incertain, des tentatives d'arrêt doivent être effectuées régulièrement.

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.

Enfants de moins de 6 ans

Les comprimés de mélatonine ne sont pas recommandés chez les enfants de moins de 6 ans atteints de TDAH. La sécurité et l'efficacité de la mélatonine chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été établies.

Populations spéciales

Patients âgés

Comme la pharmacocinétique de la mélatonine exogène (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 fournie (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

On ne dispose que d'une expérience limitée concernant l'utilisation de la mélatonine chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il convient de faire preuve de prudence si la mélatonine est utilisée chez des patients atteints d'une insuffisance rénale. La mélatonine n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

On ne dispose d'aucune expérience concernant l'utilisation de la mélatonine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Des données limitées indiquent que la clairance plasmatique de la mélatonine est considérablement réduite chez les patients atteints de cirrhose hépatique. La mélatonine n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

Voie orale.

Le comprimé peut être écrasé et mélangé avec de l'eau froide 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 de Melatonin Orion 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

Somnolence

La mélatonine peut entraîner une 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.

Maladies immunitaires

Les données cliniques concernant l'utilisation de la mélatonine chez les patients atteints de maladies auto-immunes sont limitées. Des rapports de cas occasionnels ont décrit une exacerbation de maladie auto-immune chez des patients prenant de la mélatonine. Par conséquent, la mélatonine n'est pas recommandée 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 personnes atteintes d'épilepsie ou d'affections neurologiques multiples ou prenant des médicaments concomitants pouvant augmenter la fréquence des crises.

Taux sanguin de 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.

Insuffisance hépatique et rénale

On ne dispose que d'une expérience limitée concernant la sécurité et l'efficacité de l'utilisation de la mélatonine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. La mélatonine n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère ou d'insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Affections cardiovasculaires

Des données limitées indiquent que la mélatonine peut affecter la pression artérielle et la fréquence cardiaque chez des populations présentant des affections cardiovasculaires et prenant des médicaments antihypertenseurs en concomitance. Même si la pertinence clinique de cette observation reste incertaine, la prudence est recommandée chez les patients traités par des antagonistes du calcium, en particulier la nifédipine. La surveillance de la tension artérielle peut être considérée.

Utilisation concomitante d'anticoagulants

Il est recommandé de faire preuve de prudence lors de l'utilisation de mélatonine avec des médicaments anticoagulants, y compris la warfarine, car la mélatonine peut renforcer l'effet de ces médicaments, en augmentant le risque de saignement (voir rubrique 4.5). Une surveillance régulière est recommandée.

Utilisation à long terme chez les enfants et les adolescents

Il existe des données limitées sur la sécurité à long terme de la mélatonine chez la population pédiatrique. Les effets de l'utilisation à long terme sur l'homéostasie glucidique, le développement pubertaire et la maturation sexuelle sont actuellement inconnus.

Pour le traitement de l'insomnie d'endormissement chez les enfants et les adolescents, la mélatonine ne

doit être administrée qu'après l'exclusion d'autres causes traitables de l'insomnie d'endormissement par une investigation spécialisée appropriée et si les mesures non pharmacologiques ont été insuffisantes.

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

Des études d'interaction n'ont été réalisées que chez les adultes.

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. Le traitement concomitant par la mélatonine et la fluvoxamine, un inhibiteur du CYP1A2 (et aussi du CYP2C19), doit être évité. Il convient de faire preuve de prudence lors d'utilisation de la mélatonine concomitamment avec les inhibiteurs du CYP1A2 tels que la ciprofloxacine.

Il convient de faire preuve de prudence chez les patientes traitées par des contraceptifs oraux combinés ou une hormonothérapie de substitution, car les concentrations de mélatonine peuvent augmenter par l'inhibition de sa biotransformation par CYP1A1 et CYP1A2.

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.

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. L'alcool peut altérer le sommeil et potentiellement aggraver certains symptômes du jet lag (par exemple céphalées, fatigue matinale, concentration altérée).

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.

Anticoagulants

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 renforcer l'anticoagulation. L'association de warfarine avec la mélatonine peut nécessiter un ajustement de la dose de l'anticoagulant et 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.

Thioridazine et imipramine

Dans le cadre d'études, la mélatonine a été administrée en concomitance avec la thioridazine et l'imipramine, des substances actives qui affectent le système nerveux central. Aucune interaction pharmacocinétique significative sur le plan clinique n'a été observée dans ces deux cas. Cependant, l'administration de la mélatonine en concomitance a entraîné une augmentation des sensations de calme et de la difficulté à réaliser des tâches par rapport à l'administration de l'imipramine en monothérapie, ainsi qu'une augmentation des sensations de confusion par rapport à l'administration de la thioridazine seule.

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 n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects 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 la mélatonine n'est pas recommandé pendant la grossesse ou 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.

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 et altérer la vigilance pendant plusieurs heures ; la mélatonine 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.

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.

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 ($\geq 1/10$) ; 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 être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<i>Infections et infestations</i>				Zona	
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>				Leucopénie, thrombopénie	
<i>Affections du système immunitaire</i>					Réaction d'hypersensibilité
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>				Hypertriglycéridémie, hypocalcémie, hyponatrémie	Hyperglycémie
<i>Affections psychiatriques</i>			Irritabilité, nervosité, impatiences, insomnie, rêves anormaux, cauchemars, anxiété	Altération de l'humeur, agressivité, agitation, pleurs, symptômes du stress, désorientation, réveil matinal précoce, libido augmentée, humeur dépressive, dépression	
<i>Affections du système nerveux</i>		Céphalée, somnolence	Migraine, léthargie, hyperactivité psychomotrice, sensation vertigineuse	Syncope, atteinte de la mémoire, perturbations de l'attention, état de rêve, syndrome des jambes sans repos, sommeil de mauvaise qualité, paresthésie	
<i>Affections oculaires</i>				Baisse de l'acuité visuelle, vision trouble, augmentation de la sécrétion lacrymale	
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>				Vertige positionnel, vertige	
<i>Affections cardiaques</i>				Angine de poitrine, palpitations	
<i>Affections vasculaires</i>			Hypertension	Bouffées de chaleur	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<i>Affections gastro-intestinales</i>			Douleur abdominale, douleur abdominale haute, dyspepsie, ulcères buccaux, bouche sèche, nausée	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	
<i>Affections hépatobiliaire</i>			Hyperbilirubinémie		
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>			Dermatite, sueurs nocturnes, prurit, rash, prurit généralisé, sécheresse cutanée	Eczéma, érythème, dermatite de la main, psoriasis, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée prurigineuse, troubles unguéaux	Angioœdème, bouche gonflée, langue gonflée
<i>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</i>			Douleur dans les membres	Arthrite, contractures musculaires, cervicalgie, crampes nocturnes	
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>			Glycosurie, protéinurie	Polyurie, hématurie, nycturie	
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>			Symptômes de la ménopause	Priapisme, prostatite	Galactorrhée
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>			Asthénie, douleur thoracique	Fatigue, douleur, soif	
<i>Investigations</i>			Tests hépatiques anormaux, poids augmenté	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 :

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

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

Des doses quotidiennes jusqu'à 300 mg de mélatonine ont été rapportées dans la littérature, sans aucun effet indésirable cliniquement significatif.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psycholeptiques, 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, MT2 et MT3 est considérée comme contribuant à son effet sur le sommeil car ces récepteurs (principalement MT1 et MT2) 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 plus de fuseaux horaires traversés et est

généralement plus important après un voyage vers l'est. 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 les symptômes généraux du décalage horaire évalués par les patients et diminuait la durée du syndrome du décalage horaire. 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.

Population pédiatrique

Le traitement par la mélatonine a été évalué dans une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo de 4 semaines menée auprès de 105 enfants ne prenant pas de médicaments et âgés entre 6 et 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).

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'événements indésirables.

Une étude ouverte (Checa-Ros A *et al.* 2023) auprès de 27 enfants âgés de 7 à 15 ans suggère que de faibles doses (1 mg) peuvent prolonger la durée de sommeil chez les enfants atteints de TADH et traités par des psychostimulants. L'augmentation de la durée de sommeil après un mois de traitement était d'environ 20 minutes (463 (49) min à 485 (41) min, p < 0,040). On a observé une amélioration non-significative de la latence de sommeil, de l'éveil nocturne et de l'efficacité du sommeil. Des troubles d'estomac légers et transients et une anorexie ont très souvent été rapportés. Aucun effet indésirable sévère n'a été rapporté.

Dans une étude randomisée et contrôlée (Weiss MD *et al.* 2006) auprès des enfants atteints de TADH et prenant du méthylphénidate ou de la dextro-amphétamine, pour les non-répondeurs aux mesures d'hygiène du sommeil, la latence de sommeil moyenne selon le dispositif Somnolog (documentation des parents sur la durée entre le moment où l'enfant est mis(e) au lit et le moment où il/elle s'endort) était de 46,4 minutes (SD 26,4) pour la mélatonine (5 mg) et de 62,1 minutes (SD 26,6) pour le placebo. Des tests t à deux échantillons comparant la différence temporelle moyenne entre les latences de sommeil et les différences entre les traitements croisés par la mélatonine vs. le placebo, montraient une différence significative entre ces latences de sommeil (p < 0,01) et un effet significatif dans le temps (différence temporelle dans 2 séquences de traitement croisé) (p < 0,05). En ce qui concerne le temps de sommeil total pendant la nuit, les sujets dormaient plus (15 minutes) lors du traitement par la mélatonine, (p < 0,01) sur le moniteur du dispositif Somnolog, tandis que l'analyse actigraphique ne montrait pas de différence significative de traitement. Un suivi ouvert ne montrait pas d'amélioration significative de la latence de sommeil ; l'amélioration du temps de sommeil total par 23 minutes se poursuivait (p < 0,01)

cependant lors du traitement par la mélatonine.

Très peu de données sont disponibles sur la sécurité à long terme des médicaments contenant de la mélatonine à libération immédiate, en particulier chez les enfants et les adolescents atteints de TADH.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de la mélatonine ingérée par voie orale est complète chez l'adulte. La biodisponibilité absolue de la mélatonine a été estimée à une moyenne de 15 % de la dose administrée. Il existe un effet de premier passage significatif avec un métabolisme de premier passage estimé à 80-90 %. Le t_{max} a généralement lieu 50 minutes (plage normale : 15 à 90 minutes) après l'administration.

La concentration maximale et l'exposition à la mélatonine après administration orale de comprimés augmentent proportionnellement à la dose, entre 0,1 et 5 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 Melatonin Orion, 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.

La mélatonine se lie principalement à l'albumine, cependant elle se lie aussi à l'alpha-1-glycoprotéine acide ; la liaison aux autres protéines plasmatiques est limitée. La mélatonine se distribue rapidement à partir du plasma dans et hors de la plupart des tissus et des organes, et traverse facilement la barrière hémato-encéphalique.

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.

Élimination et accumulation

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. En moyenne, la demi-vie est similaire ou légèrement plus courte chez les enfants par rapport aux adultes. Une administration une fois par jour associée à une demi-vie courte correspond à une accumulation minimale de mélatonine lors d'un traitement régulier.

Populations particulières

Patients âgés

Le métabolisme de la mélatonine diminue avec l'âge. La concentration plasmatique endogène nocturne de la mélatonine est plus faible chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes. Les données limitées concernant le t_{max} , la C_{max} , la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) et l'ASC suite à une ingestion de mélatonine à libération immédiate dans le plasma/sérum n'indiquent pas de différences significatives entre les jeunes adultes et les personnes âgées en général, bien que la fourchette de valeurs (variabilité entre les individus) de chaque paramètre (en particulier du t_{max} et de l'ASC) ait tendance à être plus grande chez les personnes âgées.

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 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

Les données publiées indiquent qu'il n'y a pas d'accumulation de mélatonine après des doses répétées chez les patients sous hémodialyse stable. Comme la mélatonine est principalement excrétée sous forme de métabolites dans les urines, on peut s'attendre à une augmentation des niveaux sériques/plasmatiques des métabolites de la mélatonine chez les patients présentant une insuffisance rénale plus avancée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie après une seule administration et en administration répétée, de mutagénicité, de génotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour les sujets humains. Des effets ont été observés uniquement à des doses nettement supérieures à la dose maximale chez l'homme, suggérant une faible pertinence clinique chez ce dernier.

Après l'administration intrapéritonéale d'une seule dose, élevée, de mélatonine à des souris gravides, le poids corporel fœtal et la longueur du fœtus ont été généralement inférieurs, peut-être en raison d'une toxicité maternelle. On a observé un retard de maturation sexuelle chez la progéniture mâle et femelle du rat et du spermophile après exposition à la mélatonine pendant la gestation et après la mise-bas. Ces données indiquent que la mélatonine traverse le placenta et est sécrétée dans le lait, et qu'elle peut influencer l'ontogénèse et l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique. En raison du caractère saisonnier de la reproduction du rat et du spermophile, les implications de ces résultats pour les sujets humains sont incertaines.

Aucune étude de sécurité n'a été réalisée sur de jeunes animaux.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Stéarate de magnésium (E470b)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Cellulose microcristalline (E460)
Croscarmellose sodique (E468)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.
Plaquette : Conserver la plaquette dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Pot en PEHD : A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Melatonin Orion 3 mg et 5 mg comprimés est disponible dans une boîte contenant des plaquettes en PVC/PE/PVDC/AL de 10, 20 (uniquement 3 mg comprimés), 30, 50, 60 et 100 comprimés et dans un pot en PEHD contenant 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 MARCHÉ

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlande

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

Melatonin Orion 3 mg comprimés, plaquette : BE665634
Melatonin Orion 3 mg comprimés, pot en PEHD : BE665635
Melatonin Orion 5 mg comprimés, plaquette : BE665636
Melatonin Orion 5 mg comprimés, pot en PEHD : BE665637

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

Date de première autorisation : 22/01/2026

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 01/2026