

Traitements à court terme en monothérapie de l'**insomnie primaire** caractérisée par un **sommeil de mauvaise qualité** chez des **patients de 55 ans ou plus.**¹

circadin® 2 mg

Mélatonine, comprimé LP

Meilleures nuits...
...bonnes journées

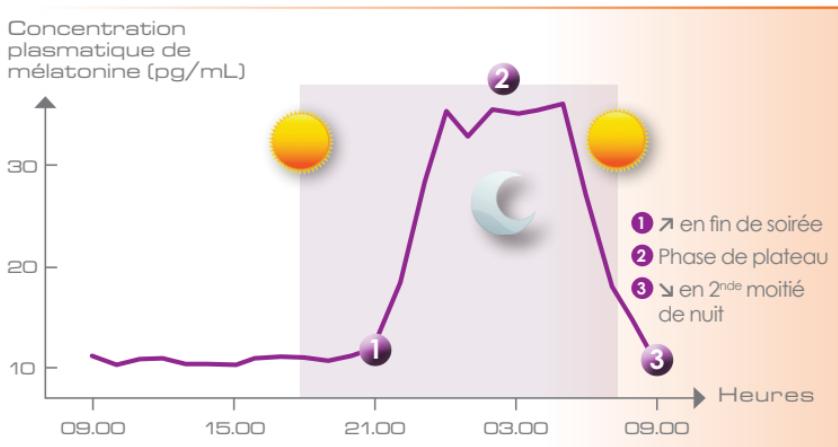
En pratique



Régulateur
du rythme
Veille / Sommeil

De la mélatonine à

- Une **neuro-hormone physiologique** impliquée dans la régulation **du rythme veille/sommeil**¹
- Sécrétée selon un **rythme circadien**¹

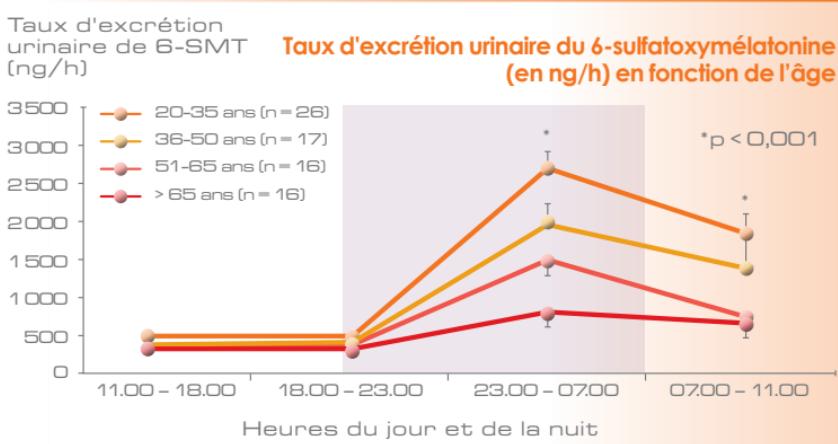


Adapté de Arendt J et al, 1985.²

Avec l'âge,

- **Réduction** de la production de mélatonine endogène¹

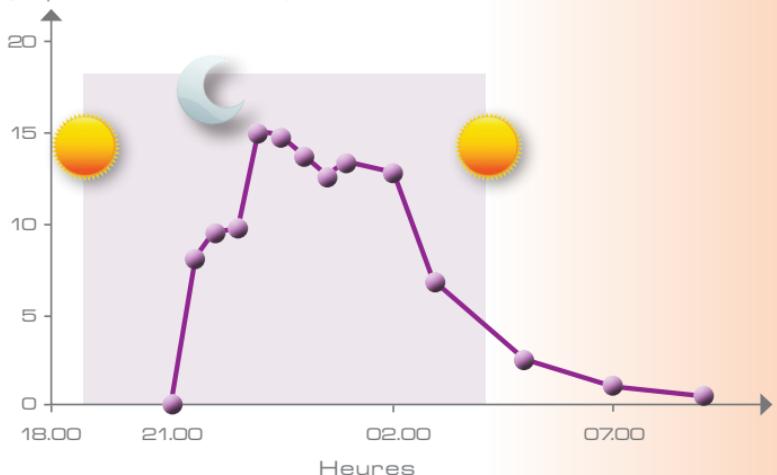
traduite par la diminution du taux d'excrétion urinaire de son principal métabolite 6-sulfatoxymélatonine (6-SMT)³



Adapté de Mahlberg R et al.⁴

Mélatonine, comprimé à libération prolongée, formulation développée pour:^{1,5}

Concentration plasmatique moyenne de mélatonine (exprimée en % ASC*)



* Aire Sous la Courbe = 2405 ± 1469 pg.h/mL (moyenne ± écart-type)

Adapté de Kitzes et al. 1994. et de EMEA. Assessment report for Circadin®. 2007^{6,7}

- **Pallier la diminution de production de mélatonine endogène liée à l'âge⁵**

Efficacité sur l'insomnie primaire (1/2)

La mélatonine à libération prolongée améliore la qualité du sommeil chez les patients de 55 ans et plus présentant une insomnie primaire, et n'entraîne pas d'effets indésirables.

Méthodologie de l'étude^{1,8} :

- Étude multicentrique internationale, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo réalisée sur une population de **170 patients** ambulatoires de plus de 55 ans présentant une insomnie primaire.
- Pré-inclusion de 2 semaines sous placebo puis période de traitement de 3 semaines.
- Critère principal : variation des scores LSEQ-QOS* et LSEQ-BFW**.

Critère principal

• La qualité du sommeil⁸

mesurée par le score LSEQ-QOS* (moyenne et écart-type de la moyenne)

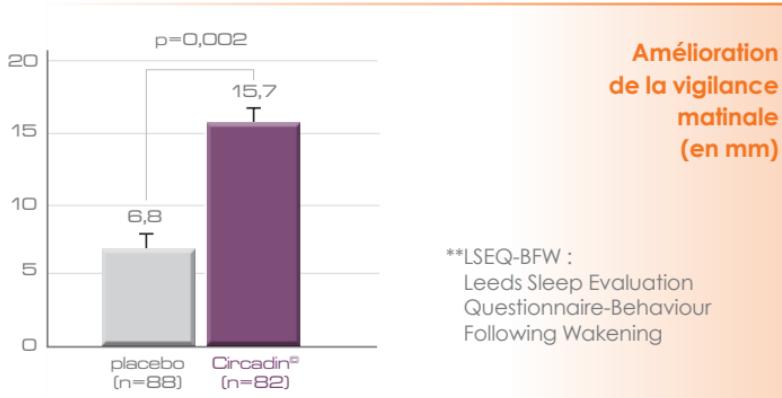


s sommeil et la vigilance matinale, chez les patients de symptôme de sevrage. Lemoine et al. 2007. ⁸

Critère principal

• La vigilance matinale ⁸

mesurée par le score LSEQ-BFW** (moyenne et écart-type de la moyenne)



Critère secondaire

• Pourcentage de patients répondeurs*⁸

* Patient répondeur : amélioration concomitante d'au moins 10 mm du score LSEQ-QOS, relatif à la qualité du sommeil, et du score LSEQ-BFW, relatif à la vigilance matinale.

- **47%** de répondeurs dans le groupe Circadin® versus 27% dans le groupe placebo ($p<0,01$)

Tolérance de l'étude ⁸ :

- L'incidence des effets indésirables était faible et aucune différence significative versus placebo n'a été observée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la diarrhée (1 patient dans chaque groupe), l'hématurie et l'infection urinaire (2 patients dans le groupe placebo).

Efficacité sur l'insomnie primaire (2/2)

Efficacité de la mélatonine à libération prolongée dans résultats en termes de qualité du sommeil et de vigilance

Méthodologie de l'étude^{1,9} :

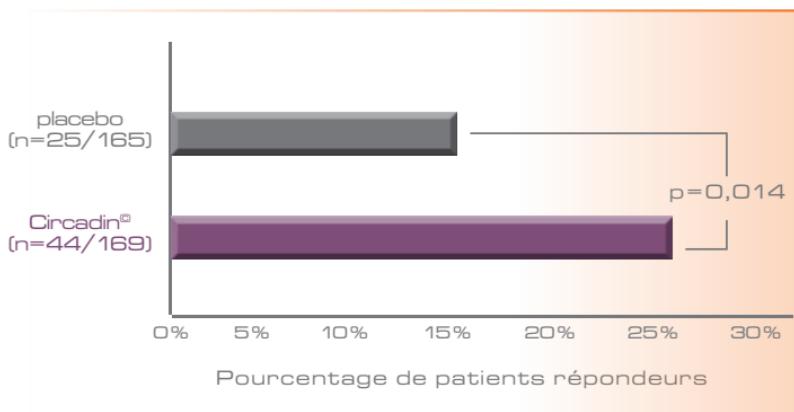
- Étude randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles.
- Population de **354 patients** ambulatoires de plus de 55 ans présentant une insomnie primaire parmi lesquels 8 patients (Circadin) + 12 patients (placebo) sont sortis de l'étude pendant la période de double-aveugle et n'ont pas été évalués à 3 semaines.
- Période initiale de pré-inclusion de 2 semaines sous placebo puis période de traitement de 3 semaines par la mélatonine à libération prolongée 2 mg (n=177) ou par placebo (n=177).
- Critère principal : pourcentage de patients répondeurs (amélioration concomitante d'au moins 10 mm du score LSEQ-QOS, relatif à la qualité du sommeil, et du score LSEQ-BFW, relatif à la vigilance matinale).

Critère principal

• Pourcentage de patients répondeurs⁹

Pour la population FAS (Full Analysis Set) (n=334), évaluation sur :

- **La qualité du sommeil**
- **La vigilance matinale**



I l'insomnie des patients âgés de 55 à 80 ans:
matinale. Wade *et al.* 2007. ⁹

Critères secondaires

• **Les paramètres du sommeil** ⁹

Évalués par les échelles LSEQ* et PSQI °

• **Amélioration de**

– **la qualité de l'endormissement**

EET = -3,3 (-5,8 ; -0,7) p = 0,013*

– **la qualité du sommeil**

EET = -4,0 (-7,2 ; -0,8) p = 0,014*

EET = -0,2 (-0,3 ; -0,0) p = 0,036°

– **la vigilance matinale**

EET = -3,0 (-5,9 ; -0,2) p = 0,038*

– **délai d'endormissement**

EET = -8,8 (-16,7 ; -1,0) p = 0,028°

• **La qualité de vie** ⁹

Évaluée par l'index WHO-5 Well Being Index □

• **Amélioration significative** du score de la **qualité de vie** dans le groupe Circadin® versus placebo (p=0,034)

• **70%** des patients répondeurs à Circadin® présentent une **amélioration cliniquement significative de la qualité de vie**

* LSEQ = The Leeds Sleep Evaluation Questionnaire

° PSQI = The Pittsburgh Sleep Quality Index

□ Well Being Index – 5 = indice (en 5 points) de bien-être de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé)

EET = Effet Estimé du Traitement

Tolérance de l'étude ⁹ :

• 24% des patients du groupe Circadin® versus 21 % du groupe placebo ont rapporté des effets indésirables, les plus fréquents étant des rhinopharyngites, des maux de tête et des migraines.

Données de sécurité¹

Tolérance

- Sur l'ensemble des essais cliniques, 9,5% des patients recevant Circadin® ont rapporté un effet indésirable, comparés à 7,4% de ceux recevant le placebo.

Dans des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : céphalées, rhinopharyngites, mal de dos et arthralgies.

L'administration de doses allant jusqu'à 300 mg de mélatonine par jour n'a provoqué aucun effet indésirable cliniquement significatif.

Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit Circadin®.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr

- **Pas d'insomnie de rebond** après l'arrêt du traitement.
- **Sans dépendance.**
- **Sans accoutumance.**
- **Pas de syndrome de sevrage.**

Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Mises en garde et précautions d'emploi

- Circadin® peut entraîner une **somnolence**.
- Circadin® est déconseillé chez les patients présentant une **maladie auto-immune**.
- Circadin® contient du lactose. Il ne doit pas être administré en cas **d'hypersensibilité** à la substance active ou à l'un des excipients, ou en cas **d'intolérance** héréditaire au **galactose**, de déficit en lactase de Lapp ou de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose.

Populations particulières

- La sécurité et l'efficacité de Circadin® chez les **enfants âgés de 0 à 18 ans** n'a pas encore été établie.
- La prudence s'impose lors de l'administration de mélatonine chez des patients présentant une **insuffisance rénale**.
- Circadin® est déconseillé chez les **insuffisants hépatiques**, en raison d'une clairance réduite entraînant une augmentation du taux de mélatonine endogène durant les heures du jour.

Grossesse et allaitement

- En l'absence de données cliniques, par mesure de précaution, il est déconseillé d'utiliser ce médicament chez la femme enceinte ou qui désire le devenir.
- Des données obtenues de modèles animaux indiquent que la mélatonine passe de la mère au fœtus par voie placentaire ou lors de l'allaitement, son effet sur les nouveau-nés/nourrissons est inconnu. En conséquence, une décision doit être prise : soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par la mélatonine selon le bénéfice attendu pour l'enfant et pour la mère.

Données de sécurité¹

Interactions médicamenteuses et autres interactions

- Circadin® est principalement métabolisé par les **enzymes CYP1A**. Par conséquent, des interactions entre la mélatonine et d'autres substances actives découlant de leur effet sur les enzymes CYP1A sont possibles.
- Il est possible que Circadin® amplifie les propriétés sédatives des **benzodiazépines** et des **hypnotiques** autres que les benzodiazépines, tels que le zoléplon, le zolpidem et la zopiclone.

Substances susceptibles de modifier les concentrations plasmatiques et/ou l'efficacité de Circadin®.

↗ Circadin®	↘ Circadin®
Fluvoxamine*	Tabagisme
5-méthoxypsoralène	Carbamazépine
8-méthoxypsoralène	Rifampicine
Cimétidine	Alcool**
Œstrogénothérapie	
Quinolones	

* L'association de Circadin® avec la fluvoxamine est à éviter.

** La consommation d'alcool doit être proscrite pendant le traitement par Circadin®.

Pour une information complète, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit Circadin®.¹

Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Circadin®.
2. Arendt J et al. Immunoassay of 6-hydroxymelatonin sulfate in human plasma and urine: abolition of the urinary 24-hour rhythm with atenolol*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60(6):1166-73.
3. Claustro B. Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil. *Médecine du sommeil.* 2009;6:12-24.
4. Mahlberg R et al. Normative data on the daily profile of urinary 6-sulfoxy melatonin in healthy subjects between the ages of 20 and 84. *Psychoneuroendocrinology.* 2006;31:634-641.
5. EMA. Résumé EPAR à l'intention du public. 2010.
6. Kitzes et al. Report for melatonin pharmacokinetic study. 1994. Dossier d'enregistrement.
7. EMEA. Assessment report for Circadin®. Procedure EMEA/H/C/695. 2007.
8. Lemoine P et al. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res.* 2007;16:372-380.
9. Wade AG et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:2597-605.
10. HAS. Bon usage du médicament. Quelle place pour la mélatonine (Circadin®) dans le traitement de l'insomnie ? 2009.

En pratique^{1,10}

Dans tous les cas d'insomnie¹⁰

- S'assurer que le patient observe les **règles essentielles d'hygiène du sommeil** :
 - horaires de coucher et de lever,
 - conditions d'environnement,
 - temps passé au lit,
 - activité physique,
 - prise inopportunne de stimulants...

Avant de prescrire Circadin[®], vérifier¹ :

- **L'absence d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients**
(Copolymère d'ammonio-méthacrylate, type B, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, talc, stéarate de magnésium)
- **L'absence d'intolérance héréditaire au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose**
- L'absence de **maladie auto-immune**

Conditions de prescription et de délivrance

- Médicament de prescription (liste II)
- Non remboursé par la Sécurité Sociale

S'assurer du bon usage de Circadin®¹

- **Posologie recommandée :**



- 1 comprimé /jour,
- Après le dîner
- 1 à 2 heures avant le coucher pendant une période allant jusqu'à **13 semaines**

- **Administration par voie orale :**



- Avaler les **comprimés entiers** pour préserver leurs propriétés de libération prolongée
- **Ne pas les écraser ni les mâcher** pour en faciliter leur prise



- Il est préférable de **proscrire la consommation d'alcool** en raison d'une diminution de l'efficacité de Circadin®

- **En cas de surdosage,**

- Clairance de la substance active attendue dans les **12 heures** suivant l'ingestion
- **Aucun traitement** particulier n'est requis

- Conservation à l'abri de la lumière à une température ne dépassant pas 25°C

Mentions légales

CIRCADIN® 2 mg, comprimé à libération prolongée

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : CIRCADIN 2 mg, comprimés à libération prolongée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé à libération prolongée contient 2 mg de mélatonine. Excipients : Copolymère d'ammonio-méthacrylate type B, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, talc, stéarate de magnésium. Excipient à effet notoire : chaque comprimé à libération prolongée contient 80 mg de lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé à libération prolongée. Comprimé rond, biconvexe de couleur blanche ou blanc cassé. **DONNÉES CLINIQUES :** INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES : Circadin est indiqué, en monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus. POSOLOGIE : La posologie recommandée est de 2 mg une fois par jour, 1 à 2 heures avant le coucher et après le repas. Cette posologie peut être poursuivie pendant une période allant jusqu'à 13 semaines. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Circadin chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies, aucune donnée n'est disponible. Utilisation chez l'insuffisant rénal : L'effet d'une insuffisance rénale, quel que soit son degré, sur la pharmacocinétique de la mélatonine n'a pas été étudié. La prudence s'impose lors de l'administration de la mélatonine chez des patients présentant une insuffisance rénale. Utilisation chez l'insuffisant hépatique : Aucune donnée n'est actuellement disponible sur l'utilisation de Circadin chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les données publiées montrent que le taux de mélatonine endogène augmente de façon marquée durant les heures diurnes en raison d'une clairance réduite chez les insuffisants hépatiques. De ce fait, Circadin est déconseillé chez les insuffisants hépatiques. MODE D'ADMINISTRATION : Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers pour préserver leurs propriétés de libération prolongée. Ne pas les écraser ni les mâcher pour en faciliter leur prise. CONTRE-INDICATIONS : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (cf composition). MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Circadin peut entraîner une somnolence. Ce médicament doit donc être utilisé avec prudence si les effets de cette somnolence sont susceptibles de poser un problème de sécurité. Il n'existe aucune donnée clinique concernant l'emploi de Circadin chez des individus présentant une maladie auto-immune. De ce fait, Circadin est déconseillé chez les patients présentant une maladie auto-immune. Circadin contient du lactose. Les patients présentant une intolérance héréditaire au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament. INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION : Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. Interactions pharmacocinétiques : • *In vitro*, la mélatonine est un inducteur des enzymes CYP3A à des concentrations supratherapéutiques. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue. En cas d'induction, une diminution des concentrations plasmatiques des médicaments administrés simultanément est possible. • *In vitro* et à des concentrations supratherapéutiques, la mélatonine n'est pas un inducteur des enzymes CYP1A. Il est par conséquent peu probable d'observer des interactions notables, entre la mélatonine et d'autres substances actives, découlant de l'effet de la mélatonine sur les enzymes CYP1A. • La mélatonine est principalement métabolisée par les enzymes CYP1A. 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, qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de mélatonine (augmentation de 17 fois de l'ASC et de 12 fois de la Cmax) en inhibant son métabolisme par les isoenzymes CYP1A2 et CYP2C19 du cytochrome hépatique P450 (CYP). 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, un inhibiteur des CYP2D, qui augmente les concentrations plasmatiques de mélatonine en inhibant son métabolisme. • Le tabagisme est susceptible de réduire le taux de mélatonine en raison de l'induction du CYP1A2. • La prudence s'impose chez les patientes sous cestrogénothérapie (par ex. contraceptifs ou hormonothérapie de substitution), qui accroît les concentrations plasmatiques de mélatonine en inhibant son métabolisme par les CYP1A1 et 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. • La littérature contient une multitude de données concernant l'effet des agonistes/antagonistes adrénergiques, des agonistes/antagonistes des opiacés, des antidépresseurs, des inhibiteurs de la prostaglandine, des benzodiazépines, du tryptophane et de l'alcool, sur la sécrétion de la mélatonine endogène. Aucune étude n'a été réalisée pour déterminer si ces substances actives interfèrent ou non avec les effets dynamiques ou cinétiques du Circadin ou vice versa. Interactions pharmacodynamiques : • La consommation d'alcool doit être proscrite pendant le traitement par Circadin en raison d'une diminution de l'efficacité de Circadin sur le sommeil. • Il est possible que Circadin amplifie les propriétés sédatives des benzodiazépines et des hypnotiques autres que les benzodiazépines, tels que le zoléplon, le zolpidem et la zopiclone. Dans un essai clinique, des preuves d'une interaction pharmacodynamique transitoire entre Circadin et le zolpidem ont été observées une heure après l'administration concomitante de ces deux produits. Leur administration concomitante s'est traduite par une altération accrue de l'attention, de la mémoire et de la coordination, comparé au zolpidem utilisé seul. • Dans des études, Circadin a été administré de façon concomitante avec la thioridazine et l'imipramine, deux substances actives qui agissent sur le système nerveux central. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée avec l'une ou l'autre de ces substances. Toutefois, l'administration concomitante de Circadin a majoré la sensation de tranquillité et la difficulté à effectuer des tâches, comparé à l'imipramine utilisée seule, et a entraîné des sensations vertigineuses plus marquées comparé à la thioridazine utilisée seule. GROSSESSE : Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Circadin chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet délétère direct ou indirect sur la gestation, le développement embryonnaire ou foetal, l'accouchement ou le développement post-natal. En l'absence de données cliniques, il est déconseillé d'utiliser ce médicament chez la femme enceinte ou qui désire le devenir. ALLAITEMENT : De la mélatonine endogène a été retrouvée dans le lait maternel et, de ce fait, la mélatonine exogène est probablement sécrétée dans le lait maternel humain. Des données obtenues de modèles animaux, dont les rongeurs, les ovins, les bovins et les primates, indiquent que la mélatonine passe de la mère au fœtus par voie placentaire ou lors de l'allaitement. De ce fait, l'allaitement est déconseillé chez la femme traitée par la mélatonine. EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES : Circadin a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Circadin peut induire une somnolence ; de ce fait, ce médicament doit être utilisé avec prudence si les effets de cette somnolence sont susceptibles de poser un problème de sécurité. EFFETS INDÉSIRABLES : • Résumé du profil de sécurité : Dans des essais cliniques (dans le cadre desquels un total de 1931 patients ont pris Circadin et 1642 patients un placebo), 48,8 % des patients recevant Circadin ont rapporté un effet indésirable, alors que ce pourcentage était de 37,8 % chez ceux ayant reçu un placebo. La comparaison des pourcentages de patients ayant eu des effets indésirables par 100 semaines-patients a montré un pourcentage supérieur pour le placebo que pour Circadin (5,743 – placebo vs. 3,013 – Circadin). Les effets indésirables les plus fréquents étaient : céphalées, rhinopharyngite, mal de dos et arthralgies, qui étaient fréquentes,

Mentions légales

d'après la définition MedDRA, dans le groupe sous Circadin comme dans celui sous placebo. • **Liste des effets indésirables** : Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans les essais cliniques et lors de notifications spontanées dans le cadre de la pharmacovigilance. Dans les essais cliniques, un total de 9,5 % des sujets recevant Circadin a rapporté un effet indésirable, comparé à 7,4 % de ceux sous placebo. Seuls les effets indésirables étant survenus chez les patients à une fréquence au moins égale à celle rapportée sous placebo figurent ci-dessous. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$) ; Très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). • **Rares** : *Infections et infestations* : herpès zoster - *Affections hématologiques et du système lymphatique* : leucopénie, thrombocytopénie - *Affections cardiaques* : angine de poitrine, palpitations - *Problèmes du métabolisme et de la nutrition* : hypertriglycéridémie, hypocalcémie, hyponatrémie - *Affections psychiatriques* : troubles de l'humeur, agressivité, agitation, pleurs, symptômes de stress, désorientation, réveil tôt le matin, augmentation de la libido, humeur dépressive, dépression - *Affections du système nerveux* : syncope, altération de la mémoire, état de rêve, syndrome des jambes sans repos, troubles de l'attention, sommeil de qualité médiocre, paresthésie - *Affections oculaires* : baisse de l'acuité visuelle, vue trouble, larmoiement accru - *Affections de l'oreille et du labyrinthe* : vertige positionnel, vertige - *Affections vasculaires* : bouffées de chaleur - *Affections gastro-intestinales* : reflux gastro-œsophagien, troubles gastro-intestinaux, cloques au niveau de la muqueuse buccale, ulcération de la langue, gêne gastro-intestinale, vomissements, bruits intestinaux anormaux, flatulence, hypersécrétion salivaire, halitose, gêne abdominale, trouble gastrique, gastrite - *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : eczéma, érythème, dermatite des mains, psoriasis, rash généralisé, rash prurigineux, affections unguéales - *Affections musculo-squelettiques et systémiques* : arthrite, spasmes musculaires, douleur cervicale, crampes nocturnes - *Affections des organes de reproduction et du sein* : priapisme, prostate - *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* : fatigue, douleur, soif - *Affections du rein et des voies urinaires* : polyurie, hématurie, nycturie - *Investigations* : augmentation des enzymes hépatiques, ionogramme sanguin anormal, tests biologiques anormaux • **Peu fréquents** : *Affections psychiatriques* : irritabilité, nervosité, impatience, insomnie, rêves anormaux, cauchemars, anxiété - *Affections du système nerveux* : migraine, céphalée, léthargie, hyperactivité psychomotrice, sensations vertigineuses, somnolence - *Affections vasculaires* : hypertension artérielle - *Affections gastro-intestinales* : douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes, dyspepsie, ulcérations buccales, sécheresse buccale, nausées - *Affections hépatobiliaires* : hyperbilirubinémie - *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : dermatite, sueurs nocturnes, prurit, rash, prurit généralisé, sécheresse cutanée - *Affections musculo-squelettiques et systémiques* : extrémités douloureuses - *Affections des organes de reproduction et du sein* : symptômes de ménopause - *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* : asthénie, douleur thoracique - *Affections du rein et des voies urinaires* : glycosurie, protéinurie - *Investigations* : anomalies du bilan hépatique, prise de poids. • **Fréquence indéterminée** : *Affections du système immunitaire* : réaction d'hypersensibilité - *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : angio-oedème, oedème buccal, oedème de la langue - *Affections du rein et des voies urinaires* : galactorrhée. 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 à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, Site internet : www.ansm.sante.fr. SURDOSAGE : Plusieurs cas de surdosage ont été rapportés après la mise sur le marché. L'événement indésirable le plus

fréquent était la somnolence. La plupart des cas étaient d'intensité légère à modérée. Dans des essais cliniques de plus de 12 mois, des doses de 5 mg par jour de Circadin ont été administrées sans qu'il y ait eu de changement significatif de la nature des effets indésirables rapportés. D'après la littérature, l'administration de doses allant jusqu'à 300 mg de mélatonine par jour n'a provoqué aucun effet indésirable cliniquement significatif. En cas de surdosage, une somnolence est probable. La clairance de la substance active est attendue dans les 12 heures suivant l'ingestion. Aucun traitement particulier n'est requis. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES** : **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES** : Classe pharmacothérapeutique : psycholeptique, agonistes des récepteurs de la mélatonine, Code ATC : N05CH01. La mélatonine est une hormone naturelle produite par la glande pinéale et sa structure est voisine de celle de la sérotonine. Au plan physiologique, la sécrétion de mélatonine augmente peu après la tombée de la nuit, est à son maximum entre 2 et 4 heures du matin et diminue durant la seconde moitié de la nuit. La mélatonine participe au contrôle des rythmes circadiens et à la régulation du rythme jour-nuit. Elle est aussi associée à un effet hypnotique et à une propension accrue au sommeil. •**Mécanisme d'action** : L'activité de la mélatonine sur les récepteurs MT1, MT2 et MT3 est réputée contribuer à ses propriétés de facilitation du sommeil, puisque ces récepteurs (principalement MT1 et MT2) sont impliqués dans la régulation des rythmes circadiens et du sommeil. •**Rationnel de l'utilisation** : En raison du rôle de la mélatonine sur le sommeil et la régulation des rythmes circadiens, ainsi que de la réduction de la production de mélatonine endogène associée à l'âge, la mélatonine peut efficacement améliorer la qualité du sommeil, en particulier chez les patients de plus de 55 ans qui souffrent d'insomnie primaire. •**Efficacité et sécurité clinique** : Dans les essais cliniques dans lesquels des patients présentant une insomnie primaire ont reçu 2 mg de Circadin tous les soirs pendant 3 semaines, des bénéfices ont été notés chez les patients traités, comparés à ceux sous placebo, sur la latence d'endormissement (mesurée par des moyens objectifs et subjectifs), et sur la qualité subjective du sommeil et du fonctionnement durant la journée (sommeil réparateur) sans altération de la vigilance diurne. Dans une étude polysomnographique (PSG) comportant une période de préinclusion de 2 semaines (sous traitement par un placebo en simple insu), suivie d'une période de traitement de 3 semaines (en double insu, contrôlée versus placebo et en groupes parallèles) puis d'une période d'interruption sur 3 semaines, le temps de latence d'endormissement a été raccourci de 9 minutes, comparé au placebo. L'architecture du sommeil n'a pas été modifiée par Circadin, qui n'a pas non plus affecté la durée du sommeil paradoxal ou phase de mouvements oculaires (PMO). Circadin 2 mg n'a induit aucune modification du fonctionnement diurne. Dans une étude chez des patients ambulatoires comportant une période initiale de préinclusion de 2 semaines avec un placebo, une période de traitement de trois semaines randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, et une période de sevrage de deux semaines sous placebo, le pourcentage de patients présentant une amélioration cliniquement significative de la qualité du sommeil et de la vigilance matinale était de 47 % dans le groupe sous Circadin versus 27 % dans le groupe sous placebo. En outre, la qualité du sommeil et la vigilance matinale se sont améliorées de façon significative avec Circadin, comparé au placebo. Les variables du sommeil sont progressivement revenues aux valeurs initiales sans effet rebond, sans augmentation des effets indésirables ni des symptômes de sevrage. Dans une seconde étude chez des patients ambulatoires, comportant une période initiale de préinclusion de 2 semaines sous placebo et une période de traitement de trois semaines, randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo et en groupes parallèles, le pourcentage de patients présentant une amélioration cliniquement significative de la qualité du sommeil et de la vigilance matinale était de 26 % dans le groupe sous Circadin et de 15 % dans le groupe sous placebo. Circadin a raccourci de 24,3 minutes le temps de latence d'endormissement rapporté par les patients, comparé à un raccourcissement de 12,9 minutes dans le groupe sous placebo. En outre, la qualité du sommeil, le nombre

Mentions légales

de réveils nocturnes et la vigilance matinale se sont, de l'avis des patients, améliorés significativement avec Circadin, comparé au placebo. La qualité de vie a été significativement améliorée avec Circadin 2 mg, comparé au placebo. Un autre essai clinique randomisé ($n = 600$) a comparé les effets de Circadin et du placebo pendant six mois. Les patients ont été à nouveau randomisés au bout de 3 semaines. L'étude a montré des améliorations de la latence du sommeil, de la qualité du sommeil et de la vigilance le matin, sans symptôme de sevrage ni insomnie de rebond. L'étude a montré que le bénéfice observé après 3 semaines était maintenu pendant 3 mois mais n'était pas présent lors de l'analyse principale effectuée au bout de 6 mois. Au bout de 3 mois, environ 10 % de répondre supplémentaires étaient observés dans le groupe sous Circadin. **PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES** : Absorption : L'absorption de la mélatonine ingérée est complète chez l'adulte et peut être réduite de jusqu'à 50 % chez les personnes âgées. La cinétique de la mélatonine est linéaire dans l'intervalle de doses de 2 à 8 mg. La biodisponibilité est de l'ordre de 15 %. Il se produit un important effet de premier passage avec un métabolisme de premier passage estimé de 85 %. Le T_{max} est obtenu 3 heures après le repas. Le taux d'absorption de la mélatonine et la C_{max} après administration orale de 2 mg de Circadin sont affectés par la prise d'aliments. La présence d'aliments a retardé l'absorption de la mélatonine, ce qui a retardé ($T_{max} = 3,0$ h versus $T_{max} = 0,75$ h) l'obtention du pic plasmatique et réduit la concentration plasmatique maximale après le repas ($C_{max} = 1020$ versus $C_{max} = 1176$ pg/ml). Distribution : In vitro, la liaison de la mélatonine aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 60 %. Circadin se fixe principalement à l'albumine, à la alpha 1-glycoprotéine acide et à la lipoprotéine haute densité. Biotransformation : Les données expérimentales suggèrent que les isoenzymes CYP1A1, CYP1A2, voire CYP2C19, du système du cytochrome P450 sont impliquées dans le métabolisme de la mélatonine. Le principal métabolite est la 6-sulfatoxy-mélatonine (6-S-MT), qui est inactive. Le site de biotransformation est le foie. L'excrétion du métabolite est complète dans les 12 heures suivant l'ingestion. Elimination : La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) est de 3,5 à 4 heures. Les métabolites sont éliminés par voie rénale, 89 % sous la forme de sulfoconjugués et glucuronoconjugués de la 6-hydroxymélatonine et 2 % sont excrétés sous forme de mélatonine inchangée (principe actif inchangé). Sexe : Chez les femmes, une augmentation de 3 à 4 fois de la C_{max} est observée, comparé aux hommes. Un facteur de variabilité de 1 à 5 de la C_{max} a également été observé entre différents membres du même sexe. Cependant, aucune différence pharmacodynamique n'est apparue entre les hommes et les femmes, en dépit des différences de concentrations plasmatiques observées. Populations particulières : • Personnes d'un âge plus avancé : Le métabolisme de la mélatonine est connu pour diminuer avec l'âge. Pour différentes doses, une ASC plus importante et une C_{max} plus élevée ont été rapportées chez des patients plus âgés, comparés à des patients plus jeunes, ce qui reflète le métabolisme plus faible de la mélatonine chez les personnes âgées : C_{max} de l'ordre de 500 pg/ml chez les adultes (18-45 ans) versus 1200 pg/ml chez les personnes âgées (55-69 ans) ; ASC de l'ordre de 3000 pg*h/ml chez les adultes versus 5000 pg*h/ml chez les personnes âgées. • Insuffisance rénale : Les données internes indiquent l'absence de phénomène d'accumulation après des doses répétées de mélatonine. Cette observation est compatible avec la demi-vie brève de la mélatonine chez l'homme. Les concentrations plasmatiques mesurées chez des patients à 23 h (2 heures après l'administration) après 1 et 3 semaines d'administration quotidienne étaient de $411,4 \pm 56,5$ et $432,00 \pm 83,2$ pg/ml respectivement, valeurs similaires à celles trouvées chez des volontaires sains après une dose unique de 2 mg de Circadin. Insuffisance hépatique : Le foie est le site principal du métabolisme de la mélatonine et, par conséquent, une insuffisance hépatique entraîne des concentrations plasmatiques de mélatonine endogène plus élevées. Chez des patients présentant une cirrhose, les concentrations plasmatiques de mélatonine étaient significativement augmentées durant les heures diurnes. L'excrétion totale de 6-sulfatoxymélatonine était

significativement réduite chez ces patients, comparé aux témoins. **DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE** : Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique. L'étude de cancérogénèse chez le rat n'a pas révélé d'effets pouvant avoir une signification clinique chez l'homme. En toxicologie de la reproduction, l'administration orale de mélatonine à la souris femelle, à la rate ou à la lapine n'a provoqué aucun effet indésirable chez les nouveau-nés, selon les mesures de la viabilité des fœtus, des anomalies squelettiques et viscérales, du rapport des sexes, du poids de naissance et du développement physique, fonctionnel et sexuel ultérieur. Un léger effet sur la croissance et la viabilité post-natales est apparu chez le rat avec des doses très élevées, équivalant à approximativement 2 000 mg/jour chez l'homme. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES** : **DURÉE DE CONSERVATION** : 3 ans **PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION** : À conserver à une température ne dépassant pas 25° C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière. **DATE D'APPROBATION/RÉVISION** : 21 Mai 2015 **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. Liste II. **DONNÉES ÉCONOMIQUES ET SOCIALES** : MA N° EU/1/07/392/003 - CIP 3400922499857 (30 comprimés sous plaquettes thermoformées opaques en PVC/PVDC avec film en aluminium). Non remboursé par la Sécurité sociale dans les indications de l'AMM. Dans le cadre d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU), médicament pris en charge à titre dérogatoire par l'Assurance Maladie dans la limite de 800 euros par année civile et par patient dans l'indication « Traitement du trouble du rythme veille-sommeil, chez l'enfant de plus de 6 ans, associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome de Smith-Magenis, le syndrome d'Angelman, la sclérose tubéreuse de Bourneville ou des troubles autistiques ». Pour plus d'informations, voir le site internet : <http://rtucircadin.fr>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited, 4 rue de Marivaux - 75002 Paris - France - e-mail : regulatory@neurim.com **EXPLOITANT** : BIOCODEX 7, avenue Gallieni 94250 GENTILLY – Tél : 01 41 24 30 00. Révision Février 2019. (CI.111)

BIOCODEX met à votre disposition, sur son site internet (www.biocodex.fr), un espace exclusivement réservé au corps médical permettant de poser toute question concernant les produits et l'information médicale du laboratoire. Pour y accéder, cliquez sur l'icône « Dialogue avec les prescripteurs », entrez votre numéro d'inscription à l'Ordre, puis le mot de passe : « *dap0105* ».

Conformément à la réglementation applicable en matière de protection des données à caractère personnel, vous pouvez à tout moment exercer votre droit d'accès et obtenir une copie des données vous concernant, demander leur rectification ou leur effacement, demander la limitation du traitement ou vous y opposer (liste non exhaustive).

Pour exercer vos droits ou pour toute question sur le traitement de vos données, vous pouvez contacter notre délégué à la protection des données (DPO), par voie électronique à l'adresse dpo@biocodex.com ou par courrier postal : DPO BIOCODEX, 7 avenue Gallieni, 94250 GENTILLY (France).

Si vous estimez, après nous avoir contactés, que vos droits sur vos données ne sont pas respectés, vous pouvez adresser une réclamation à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

De par son engagement à respecter la Charte et le Référentiel, BIOCODEX applique les règles de déontologie de la profession. Pour toute question à ce sujet, votre délégué médical est à votre disposition.

Pour une information complète se reporter à www.HAS-sante.fr

Traitement à court terme en monothérapie de l'**insomnie primaire** caractérisée par un **sommeil de mauvaise qualité** chez des **patients de 55 ans ou plus**.¹

circadin® 2 mg

Mélatonine, comprimé LP

En pratique

Après le dîner, **1 à 2 heures** avant le coucher

1

COMPRIMÉ
PAR JOUR



Voie orale

circadin® 2 mg

comprimés à libération prolongée

Mélatonine

30 comprimés

30 comprimés

Mélatonine

comprimés à libération prolongée

BIOCODEX

VISA n°19/07/68578854/PM/001