

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Valdoxan 25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg d'agomélatine.

Excipient à effet notoire: chaque comprimé contient 61,84 mg de lactose (sous forme monohydraté)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé [comprimé].

Comprimé pelliculé de forme oblongue, de couleur jaune-orangé, de 9.5 mm de long, de 5.1 mm de largeur, avec le logo de la société imprimé en bleu sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
Valdoxan est indiqué chez l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée est de 25 mg une fois par jour par voie orale, au coucher.

En l'absence d'amélioration des symptômes après deux semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 50 mg par jour, c'est-à-dire deux comprimés de 25 mg, en une prise unique au coucher.

La décision d'augmenter la dose doit être appréciée en tenant compte d'un risque plus élevé d'augmentation des transaminases. L'augmentation de la dose à 50 mg doit être décidée en fonction du rapport bénéfice/risque de chaque patient dans le strict respect du contrôle de la fonction hépatique.

Un contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé chez tous les patients à l'instauration du traitement, puis périodiquement : après environ trois semaines, six semaines (fin de la phase aiguë), douze et vingt-quatre semaines (fin de la phase de maintien), et par la suite si cela s'avère cliniquement nécessaire (voir également rubrique 4.4).

En cas d'augmentation de la posologie, un contrôle de la fonction hépatique doit être à nouveau réalisé à la même fréquence qu'à l'instauration du traitement.

Durée du traitement

Les patients déprimés doivent être traités pendant une période suffisante d'au moins 6 mois afin de s'assurer de la disparition des symptômes.

Arrêt du traitement

L'arrêt du traitement ne nécessite pas de diminution progressive de la posologie.

Populations particulières

Sujets âgés

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'agomélatine (25 à 50 mg/jour) ont été établies chez les patients âgés déprimés (< 75 ans). Il n'y a pas d'effet documenté chez les sujets âgés de 75 ans et plus. Par conséquent, agomélatine ne doit pas être utilisée chez les patients de cette tranche d'âge (voir rubriques 4.4 et 5.1). Aucun ajustement de la posologie en fonction de l'âge n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune modification notable des paramètres pharmacocinétiques de l'agomélatine n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Cependant, les données cliniques disponibles sur l'utilisation de Valdoxan chez les patients insuffisants rénaux sévères ou modérés et présentant des épisodes dépressifs majeurs sont limitées. Par conséquent, Valdoxan doit être prescrit avec précaution dans cette population.

Insuffisance hépatique

Valdoxan est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Valdoxan n'ont pas encore été établies chez les enfants âgés de 2 ans et plus dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 4.4).

L'utilisation de Valdoxan n'est pas pertinente chez les enfants âgés de 0 à 2 ans dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

Mode d'administration

Voie orale

Les comprimés pelliculés de Valdoxan peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Insuffisance hépatique (c'est-à-dire cirrhose ou maladie hépatique évolutive) ou transaminases supérieures à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales: voir rubriques 4.2 et 4.4.

Association aux inhibiteurs puissants du CYP1A2 (par exemple : fluvoxamine, ciprofloxacine) : voir rubrique 4.5.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Suivi de la fonction hépatique

Des cas d'atteinte hépatique, incluant des insuffisances hépatiques (peu de cas ayant exceptionnellement entraîné une issue fatale ou nécessité une transplantation hépatique chez des patients présentant des facteurs de risques hépatiques), des élévations des enzymes hépatiques dépassant 10 fois la limite supérieure des valeurs normales, des cas d'hépatite et d'ictère ont été rapportés chez des patients traités par Valdoxan depuis sa commercialisation (voir rubrique 4.8). La plupart des cas sont survenus au cours des premiers mois de traitement. La nature des lésions hépatiques semblait principalement hépatocellulaire. Après l'arrêt du traitement, les transaminases sériques sont généralement revenues à des valeurs normales. Un contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé chez tous les patients à l'instauration du traitement puis périodiquement : après environ trois semaines, six semaines (fin de la phase aiguë), après environ douze et vingt-quatre semaines (fin de la phase de maintien), et par la suite si cela s'avère cliniquement nécessaire. En cas d'augmentation de la posologie, un contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé à nouveau à la même fréquence qu'à l'instauration du traitement. Le contrôle doit être répété dans les 48 h en cas d'élévation des transaminases sériques. Le traitement doit être arrêté si l'élévation des transaminases dépasse 3 fois la limite supérieure des valeurs normales et le contrôle devra être répété régulièrement jusqu'à un retour aux valeurs normales. Si le patient présente des symptômes ou des signes suggérant une atteinte hépatique (tels que urines foncées, selles décolorées, coloration jaune de la peau et/ou des yeux, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, apparition d'une fatigue prolongée inexpliquée), le traitement par Valdoxan doit être immédiatement arrêté.

Valdoxan doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des transaminases élevées avant traitement ($>$ à la limite supérieure des valeurs normales et ≤ 3 fois la limite supérieure des valeurs normales).

Valdoxan doit être prescrit avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risque d'atteinte hépatique tels que obésité/surpoids/stéatose hépatique non-alcoolique, diabète, consommation de quantités excessives d'alcool ou prise de médicaments exposant à un risque d'atteinte hépatique.

Population pédiatrique

Valdoxan n'est pas recommandé dans le traitement de la dépression chez les patients de moins de 18 ans, la sécurité d'emploi et l'efficacité de Valdoxan n'ayant pas été établies dans cette tranche d'âge. Dans des essais cliniques menés chez des enfants et des adolescents traités par d'autres antidépresseurs, des comportements suicidaires (tentative de suicide et idées suicidaires) et hostiles (en particulier agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés qu'avec un placebo (voir rubrique 4.2).

Sujets âgés

L'effet de l'agomélatine chez les sujets âgés de 75 ans et plus n'est pas documenté, par conséquent l'agomélatine ne doit pas être utilisée chez les patients de cette tranche d'âge (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Chez le sujet âgé atteint de démence

Valdoxan ne doit pas être utilisé dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs du sujet âgé atteint de démence, la sécurité d'emploi et l'efficacité de Valdoxan n'ayant pas été établies chez ces patients.

Trouble bipolaire / manie / hypomanie

Valdoxan doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents de trouble bipolaire, de manie ou d'hypomanie et doit être interrompu en cas d'apparition de symptômes maniaques (voir rubrique 4.8).

Suicide / idées suicidaires

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à l'obtention d'une rémission significative. L'amélioration pouvant ne pas survenir au cours des premières semaines ou plus de traitement, les patients devront être étroitement surveillés jusqu'à obtention de cette amélioration. De façon générale, l'expérience clinique montre que le risque de suicide peut augmenter aux premiers stades du rétablissement.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débiter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque devra accompagner le traitement, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition de comportement ou d'idées suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

Association aux inhibiteurs du CYP1A2 (voir rubriques 4.3 et 4.5)

Valdoxan doit être prescrit avec précaution en cas d'association aux inhibiteurs modérés du CYP1A2 (par exemple : propranolol, grépaflouxacine, énoxacine); il peut en résulter une augmentation de l'exposition plasmatique à l'agomélatine.

Intolérance au lactose

Valdoxan contient du lactose. Ce médicament ne doit pas être prescrit chez les patients présentant une galactosémie congénitale, un déficit en lactase (Lapp) ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

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

Interactions potentielles avec l'agomélatine

L'agomélatine est principalement métabolisée par les cytochromes P450 1A2 (CYP1A2) (90%) et CYP2C9/19 (10%). Les médicaments interagissant avec ces isoenzymes peuvent réduire ou augmenter la biodisponibilité de l'agomélatine.

La fluvoxamine, inhibiteur puissant du CYP1A2 et inhibiteur modéré du CYP2C9, entraîne une inhibition importante du métabolisme de l'agomélatine, augmentant l'exposition plasmatique à l'agomélatine de 60 fois (entre 12 et 412).

Par conséquent, l'utilisation concomitante de Valdoxan et d'inhibiteurs puissants du CYP1A2 (par exemple : fluvoxamine, ciprofloxacine) est contre-indiquée.

L'association de l'agomélatine avec les oestrogènes (inhibiteurs modérés du CYP1A2) augmente l'exposition plasmatique à l'agomélatine de plusieurs fois. Bien qu'aucun problème spécifique de sécurité n'ait été signalé chez les 800 patientes traitées en association avec des oestrogènes, l'agomélatine doit être prescrite avec précaution en cas d'association à d'autres inhibiteurs modérés du CYP1A2 (par exemple : propranolol, grépafloraxine, énoxacine) dans l'attente de données complémentaires (voir rubrique 4.4).

La rifampicine, un inducteur des trois cytochromes impliqués dans le métabolisme de l'agomélatine, peut diminuer la biodisponibilité de l'agomélatine.

Le tabac induit le CYP1A2 et diminue la biodisponibilité de l'agomélatine, particulièrement chez les gros fumeurs (≥ 15 cigarettes / jour) (voir rubrique 5.2).

Effet potentiel de l'agomélatine sur d'autres médicaments

In vivo, l'agomélatine n'a pas d'effet inducteur sur les isoenzymes du CYP450. L'agomélatine n'inhibe ni le CYP1A2 *in vivo* ni les autres CYP450 *in vitro*. Par conséquent, l'agomélatine ne modifiera pas l'exposition aux médicaments métabolisés par les CYP450.

Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques

L'agomélatine ne modifie pas les concentrations de la fraction libre des médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques ou *vice versa*.

Autres médicaments

Aucun signe d'interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique avec des médicaments pouvant être prescrits avec Valdoxan dans la population cible n'a été constaté dans les essais cliniques de phase I : benzodiazépines, lithium, paroxétine, fluconazole et théophylline.

Alcool

La prise d'alcool est déconseillée pendant le traitement par Valdoxan.

Electroconvulsivothérapie (ECT)

Aucune donnée sur l'utilisation concomitante de l'agomélatine avec une électroconvulsivothérapie n'est disponible. Les études chez l'animal n'ont pas montré de propriétés proconvulsivantes (voir rubrique 5.3). Par conséquent, l'association d'un traitement par Valdoxan et électroconvulsivothérapie ne devrait pas entraîner de conséquences cliniques.

Population pédiatrique

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

4.6. Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de l'agomélatine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser Valdoxan pendant la grossesse.

Allaitement

L'excrétion de l'agomélatine et de ses métabolites dans le lait maternel humain est inconnue. Des données de pharmacodynamie et de toxicologie chez l'animal ont montré l'excrétion de l'agomélatine et de ses métabolites dans le lait maternel (voir rubrique 5.3). Un risque pour

les nouveau-nés ou les nourrissons ne peut être exclu. La décision d'arrêter l'allaitement ou d'interrompre le traitement par Valdoxan doit être prise, en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et du traitement par Valdoxan pour la mère.

Fécondité

Les études de reproduction effectuées chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet de l'agomélatine sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Cependant, les sensations vertigineuses et la somnolence étant des effets indésirables fréquents, les patients devront être mis en garde en cas de conduite de véhicules et d'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les études cliniques, plus de 7900 patients déprimés ont été traités par Valdoxan.

Les effets indésirables sont généralement d'intensité légère ou modérée et sont apparus au cours des 2 premières semaines de traitement. Les effets indésirables les plus fréquents ont été des nausées et des sensations vertigineuses.

Ces effets indésirables ont été habituellement transitoires et n'ont généralement pas nécessité d'arrêt du traitement.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous selon la convention suivante : 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). Les fréquences n'ont pas été corrigées pour tenir compte d'un effet placebo.

Système organe-classe (SOC)	Fréquence	Effets indésirables
Affections psychiatriques	Fréquent	Anxiété
	Peu fréquent	Agitation et symptômes apparentés* (tels que irritabilité et nervosité)
		Agressivité*
		Cauchemars*
	Rare	Manie/hypomanie* Ces symptômes peuvent également résulter de la maladie sous-jacente (voir rubrique 4.4)
Hallucinations*		
	Fréquence indéterminée	Idées ou comportement

		suicidaires (voir rubrique 4.4)
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalée
		Sensation vertigineuse
		Somnolence
		Insomnie
		Migraine
	Peu fréquent	Paresthésie
		Syndrome des jambes sans repos*
Affections oculaires	Peu fréquent	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Acouphènes*
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausée
		Diarrhée
		Constipation
		Douleur abdominale
		Vomissement*
Affections hépatobiliaires	Fréquent	ALAT et/ou ASAT augmentées (dans les études cliniques, des augmentations > 3 fois la limite supérieure des valeurs normales pour les ALAT et/ou les ASAT ont été observées chez 1,4% des patients sous agomélatine à 25 mg par jour et 2,5% des patients sous agomélatine à 50 mg par jour versus 0,6% avec placebo)
	Rare	Hépatite
		Gamma-glutamyltransférases (GGT) augmentées* (> 3 fois la limite supérieure des valeurs normales)
		Phosphatases alcalines augmentées* (> 3 fois la limite supérieure des valeurs normales)
		Insuffisance hépatique* (1)
		Ictère*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Hyperhidrose
	Peu fréquent	Eczéma
		Prurit*
		Urticaire*
	Rare	Rash érythémateux
		Œdème de la face et angio-œdème*
Affections musculo-	Fréquent	Douleur dorsale

squelettiques et systémiques		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
Investigations	Rare	Prise de poids*, perte de poids*

* Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées).

(1) Peu de cas ayant entraîné une issue fatale ou nécessité une transplantation hépatique chez des patients présentant des facteurs de risques hépatiques ont été exceptionnellement rapportés.

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 le système national de déclaration.

4.9. Surdosage

Symptômes

L'expérience de surdosage avec l'agomélatine est réduite. L'expérience acquise montre la survenue d'épigastralgie, de somnolence, de fatigue, d'agitation, d'anxiété, de tension, de sensations vertigineuses, de cyanose ou de malaise. Un individu, qui avait ingéré 2 450 mg d'agomélatine, s'est rétabli spontanément sans anomalies cardiovasculaire ni biologique.

Conduite à tenir

L'agomélatine n'a aucun antidote spécifique connu. En cas de surdosage, un traitement symptomatique et une surveillance de routine doivent être mis en place. Un suivi médical en milieu spécialisé est recommandé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Psychoanaleptiques, autres antidépresseurs, code ATC : N06AX22

Mécanisme d'action

L'agomélatine est un agoniste mélatoninergique (récepteurs MT₁ et MT₂) et un antagoniste des récepteurs 5HT_{2c}. Les études de fixation aux récepteurs montrent que l'agomélatine n'a aucun effet sur la capture des monoamines ni aucune affinité pour les récepteurs α , β adrénergiques, histaminergiques, cholinergiques, dopaminergiques et les récepteurs aux benzodiazépines.

L'agomélatine resynchronise les rythmes circadiens dans des modèles animaux de désynchronisation de ces rythmes.

L'agomélatine augmente la libération de noradrénaline et de dopamine spécifiquement dans le cortex frontal et n'a aucun effet sur les concentrations extracellulaires de sérotonine.

Effets pharmacodynamiques

L'agomélatine a démontré un effet de type antidépresseur dans des modèles animaux de dépression (test de résignation acquise, test de la nage forcée, test du stress chronique modéré) ainsi que dans des modèles avec désynchronisation des rythmes circadiens et dans des modèles de stress et d'anxiété.

Chez l'homme, Valdoxan a une action positive de synchronisation des rythmes circadiens par avance de phase : il induit une avance de la phase du sommeil, de la phase de baisse de la température corporelle et de la sécrétion de mélatonine.

Efficacité clinique et sécurité d'emploi

L'efficacité et la sécurité d'emploi de Valdoxan dans les épisodes dépressifs majeurs ont été étudiées dans un programme clinique incluant 7 900 patients traités par Valdoxan.

Dix essais contrôlés versus placebo ont évalué l'efficacité de Valdoxan à court terme chez des adultes souffrant de troubles dépressifs majeurs, à dose fixe et/ou avec augmentation de dose. À la fin du traitement (d'une durée de 6 ou 8 semaines), l'efficacité de l'agomélatine 25-50 mg a été démontrée de façon significative dans six des dix essais court-terme, réalisés à double insu et contrôlés versus placebo. L'objectif primaire était l'évolution du score HAM-D initial à 17 items (HAM-D₁₇). L'agomélatine ne s'est pas différenciée du placebo dans deux essais où les comparateurs actifs, la paroxétine ou la fluoxétine, ont validé la sensibilité de l'essai. L'agomélatine n'a pas été comparée directement avec la paroxétine et la fluoxétine dans la mesure où ces comparateurs étaient utilisés afin de s'assurer de la sensibilité de l'essai. Dans deux autres essais, il n'a pas été possible de conclure car les comparateurs actifs, la paroxétine ou la fluoxétine, ne se sont pas différenciés du placebo. Cependant, dans ces études, le protocole ne permettait pas d'augmenter la dose initiale de l'agomélatine, de la paroxétine ou de la fluoxétine, même si la réponse était insuffisante.

L'efficacité a également été observée chez des patients présentant une dépression plus sévère (score HAM-D initial ≥ 25) dans tous les essais positifs contrôlés versus placebo.

Les taux de réponse avec Valdoxan ont montré une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo.

La supériorité (2 essais) ou la non-infériorité (4 essais) a été démontrée dans six des sept essais d'efficacité dans des populations hétérogènes de patients adultes déprimés versus ISRS/IRSN (sertraline, escitalopram, fluoxetine, venlafaxine ou duloxetine). L'efficacité antidépressive a été évaluée avec le score d' HAM-D₁₇ comme critère principal ou secondaire. Le maintien de l'efficacité antidépressive a été démontré dans un essai de prévention des rechutes. Les patients répondant à 8/10 semaines de traitement « en ouvert » par Valdoxan à la posologie de 25-50 mg une fois par jour ont été randomisés dans un groupe Valdoxan 25-50 mg une fois par jour, et dans un groupe placebo, pour une durée supplémentaire de 6 mois. Le traitement par Valdoxan (25-50 mg une fois par jour) a démontré une supériorité statistiquement significative ($p=0,0001$) par rapport au placebo sur le critère primaire : prévention des rechutes mesurée par le délai d'apparition d'une rechute. L'incidence des rechutes pendant la période de suivi de 6 mois, réalisée en double insu, a été de 22 % sous Valdoxan et 47 % sous placebo.

Chez des volontaires sains, Valdoxan n'altère ni la vigilance diurne, ni la mémoire. Chez les patients déprimés, le traitement par Valdoxan 25 mg a augmenté le sommeil lent profond sans modifier ni la quantité ni le délai d'apparition du sommeil paradoxal (*REM : Rapid Eye Movement*). Valdoxan 25 mg a également induit un raccourcissement du délai d'endormissement et du temps de survenue de la fréquence cardiaque minimale. Les patients ont attesté que l'endormissement et la qualité du sommeil étaient significativement améliorés dès la première semaine de traitement, sans altération des capacités diurnes.

Chez des patients déprimés en rémission, un essai comparatif évaluant spécifiquement l'émergence de dysfonctions sexuelles a montré que leur nombre sous Valdoxan tendait (non statistiquement significatif) à être inférieur à celui observé sous venlafaxine, d'après les scores SEXFX (Sex Effects Scale) relatifs au désir ou à l'orgasme. L'analyse combinée des essais utilisant l'échelle ASEX (Arizona Sexual Experience Scale) a montré que Valdoxan n'était pas associé à des troubles de la fonction sexuelle. Chez les volontaires sains, Valdoxan a préservé la fonction sexuelle contrairement à la paroxétine.

Valdoxan n'a modifié ni la fréquence cardiaque ni la pression artérielle dans les essais cliniques.

Dans un essai visant à évaluer les symptômes de sevrage à l'aide de l'échelle DESS (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms) chez des patients déprimés en rémission, Valdoxan n'a pas induit de syndrome de sevrage après l'arrêt brutal du traitement.

Valdoxan n'a pas de potentiel addictif, comme cela a été mesuré sur une échelle visuelle analogique spécifique ou à l'aide du questionnaire ARCI 49 (Addiction Research Center Inventory) chez des volontaires sains.

Un essai contrôlé versus placebo d'une durée de 8 semaines avec l'agomélatine à la posologie de 25-50 mg/jour chez des patients âgés déprimés (≥ 65 ans, $n=222$, dont 151 sous agomélatine) a démontré une différence statistiquement significative de 2,67 points du score total de HAM-D, critère principal de l'étude. L'analyse du taux de répondeurs a été en faveur de l'agomélatine. Il n'a pas été observé d'amélioration chez les patients très âgés (≥ 75 ans, $n=69$, dont 48 sous agomélatine). La tolérance de l'agomélatine chez les patients âgés a été comparable à celle observée chez les adultes plus jeunes.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des essais réalisés avec Valdoxan dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (voir rubrique 4.2 pour plus d'informations sur l'utilisation pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et biodisponibilité

L'agomélatine est rapidement et bien (≥ 80 %) absorbée après administration orale. La biodisponibilité absolue est faible (< 5 % à la dose thérapeutique orale) et la variabilité interindividuelle est importante. La biodisponibilité est augmentée chez la femme par rapport à l'homme. La biodisponibilité est augmentée par la prise de contraceptifs oraux et réduite par la consommation de tabac. Le pic de concentration plasmatique est atteint en 1 à 2 hrs.

Aux doses thérapeutiques, l'exposition systémique à l'agomélatine augmente proportionnellement à la dose. Aux doses plus élevées, une saturation de l'effet de premier passage hépatique est observée.

La prise alimentaire (repas standard ou riche en graisses) ne modifie pas la biodisponibilité ni le taux d'absorption. La variabilité de l'exposition est augmentée avec une alimentation riche en graisses.

Distribution

Le volume de distribution à l'équilibre est d'environ 35 l. La liaison aux protéines plasmatiques est de 95% quelle que soit la concentration et n'est pas modifiée avec l'âge et en cas d'insuffisance rénale, mais la fraction libre est doublée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Biotransformation

Après administration orale, l'agomélatine est rapidement métabolisée principalement par le CYP1A2 hépatique et pour une faible part par les isoenzymes CYP2C9 et CYP2C19.

Les principaux métabolites (agomélatine hydroxylée et déméthylée) ne sont pas actifs et sont rapidement conjugués et éliminés dans les urines.

Élimination

L'élimination est rapide. La demi-vie plasmatique moyenne est comprise entre 1 et 2 hrs. La clairance est élevée (environ 1 100 ml/min) et essentiellement métabolique.

L'excrétion se fait principalement par voie urinaire (80%) et sous forme de métabolites. L'excrétion urinaire sous forme inchangée est négligeable.

La cinétique n'est pas modifiée après administration répétée.

Insuffisance rénale

Aucune modification significative des paramètres pharmacocinétiques n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (n=8, administration unique de 25 mg), mais l'utilisation doit se faire avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère en raison du peu de données cliniques disponibles chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Dans une étude spécifique chez des patients cirrhotiques présentant une insuffisance hépatique chronique légère (Child-Pugh classe A) ou modérée (Child-Pugh classe B), l'exposition plasmatique à l'agomélatine 25 mg a été fortement augmentée (70 fois et 140 fois, respectivement), par rapport à celle de volontaires appariés (âge, poids et tabagisme) ne présentant pas d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Sujets âgés

Dans une étude de pharmacocinétique chez des patients âgés (≥ 65 ans), les ASC et C_{max} moyens avec une dose de 25 mg ont été augmentés respectivement de 4 et 13 fois chez les patients de 75 ans et plus, par rapport aux patients de moins de 75 ans. Le nombre total de patients ayant reçu une dose de 50 mg a été insuffisant pour tirer des conclusions. L'ajustement de la posologie n'est pas nécessaire chez les patients âgés.

Groupes ethniques

Il n'y a pas de données disponibles évaluant l'influence de la race sur la pharmacocinétique de l'agomélatine.

5.3. Données de sécurité préclinique

Chez la souris, le rat et le singe, des effets sédatifs ont été observés après administration unique et répétée à doses élevées.

Chez les rongeurs, une induction marquée du CYP2B et modérée des CYP1A et CYP3A a été observée à partir de 125 mg/kg/jour alors que, chez le singe, l'induction des cytochromes

CYP2B et CYP3A a été faible à 375 mg/kg/jour. Aucune hépatotoxicité n'a été observée chez les rongeurs ou le singe dans les études de toxicité à doses répétées.

L'agomélatine passe le placenta et se retrouve dans les fœtus de rates gravides.

Les études de reproduction chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet de l'agomélatine sur la fertilité, le développement embryo-foetal et le développement pré et post-natal.

Les tests standard de génotoxicité réalisés *in vitro* et *in vivo* n'ont révélé aucun potentiel mutagène ni clastogène de l'agomélatine.

Dans les études de cancérogenèse, l'agomélatine a induit une augmentation de l'incidence de tumeurs hépatiques chez le rat et la souris à des doses au moins 110 fois supérieures à la dose thérapeutique. Les tumeurs hépatiques sont très probablement liées à une induction enzymatique spécifique aux rongeurs. La fréquence des fibroadénomes mammaires bénins observés chez le rat a été augmentée aux expositions élevées (60 fois la dose thérapeutique) mais est restée dans l'ordre de grandeur de celle des témoins.

Les études de pharmacologie de sécurité n'ont montré aucun effet de l'agomélatine sur le courant hERG (human Ether à-go-go Related Gene) ni sur le potentiel d'action des cellules de Purkinje de chien. L'agomélatine n'a pas présenté de propriétés proconvulsivantes lors d'administrations intrapéritonéales de doses allant jusqu'à 128 mg/kg chez la souris et le rat.

Aucun effet de l'agomélatine n'a été observé sur les performances comportementales, sur la fonction reproductive, et sur la fonction visuelle de l'animal jeune. De légères baisses du poids corporel indépendantes de la dose, liées aux propriétés pharmacologiques de l'agomélatine, et des effets mineurs sur l'appareil reproducteur mâle sans aucune altération des fonctions de la reproduction ont été observés.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé :

- Lactose monohydraté
- Amidon de maïs
- Povidone K 30
- Glycolate d'amidon sodique de type A
- Acide stéarique
- Stéarate de magnésium
- Silice colloïdale anhydre

Pelliculage :

- Hypromellose
- Oxyde de fer jaune (E172)
- Glycérol
- Macrogol 6000
- Stéarate de magnésium
- Dioxyde de titane (E171)

Encre d'impression contenant de la gomme laque, du propylène glycol et de la laque aluminique indigo (E132).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conditions de conservation : en dessous de 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en aluminium/PVC conditionnées en boîtes cartonnées (calendrier).

Boîtes de 7, 14 et 28 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 MARCHÉ

Les Laboratoires Servier France

8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : 11.2013