

ANNEXE I

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 pelliculé contient 61,8 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.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Valdoxan est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) 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 avant l'instauration du traitement. Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients dont les transaminases sont supérieures à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Pendant le traitement, les transaminases doivent être contrôlées régulièrement, après environ trois semaines, six semaines (fin de la phase aiguë), douze et vingt-quatre semaines (fin de la phase d'entretien), et par la suite si cela s'avère cliniquement nécessaire (voir également rubrique 4.4). Le traitement doit être arrêté si l'élévation des transaminases dépasse 3 fois la limite supérieure des valeurs normales (voir rubriques 4.3 et 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.

Relais d'un traitement antidépresseur de type ISRS/IRSN par agomélatine

Les patients peuvent ressentir des symptômes de sevrage à l'arrêt d'un traitement antidépresseur par ISRS ou IRSN.

Afin d'éviter ces symptômes, le RCP de l'ISRS/IRSN en cours doit être consulté pour connaître les modalités d'arrêt de traitement. Le traitement par agomélatine peut être instauré immédiatement, tout en diminuant progressivement la posologie de l'ISRS/IRSN (voir rubrique 5.1).

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, l'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 l'agomélatine chez les patients insuffisants rénaux sévères ou modérés et présentant des épisodes dépressifs majeurs sont limitées. Par conséquent, l'agomélatine doit être prescrite avec précaution dans cette population.

Insuffisance hépatique

L'agomélatine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Enfants de la naissance à <7 ans

L'utilisation de l'agomélatine n'est pas pertinente chez les enfants âgés de 0 à <7 ans dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs. Aucune donnée n'est disponible.

Enfants et adolescents de 7 à 17 ans

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'agomélatine dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs chez les enfants et les adolescents âgés de 7 à 17 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites en rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation de posologie ne peut être donnée.

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 (quelques cas ayant entraîné une issue fatale ou nécessité une transplantation hépatique ont été exceptionnellement rapportés chez des

patients présentant des facteurs de risque hépatique), des élévations des enzymes hépatiques dépassant 10 fois la limite supérieure des valeurs normales, des hépatites et des ictères ont été rapportés chez des patients traités par agomélatine 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 est principalement hépatocellulaire avec augmentation des transaminases sériques, qui reviennent généralement à des valeurs normales à l'arrêt du traitement par agomélatine.

Des précautions doivent être prises avant l'instauration du traitement. Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive tout au long de leur traitement, et plus particulièrement ceux présentant des facteurs de risque d'atteinte hépatique ou recevant un traitement concomitant exposant à un risque d'atteinte hépatique.

Avant de commencer le traitement

Chez les patients présentant des facteurs de risque d'atteinte hépatique :

- obésité/surpoids/stéatose hépatique non alcoolique, diabète,
- troubles liés à l'usage d'alcool et/ou consommation excessive d'alcool,

et en cas de prise de médicaments exposant à un risque d'atteinte hépatique, Valdoxan ne doit être prescrit qu'après une évaluation attentive des bénéfices et des risques.

Un bilan initial de la fonction hépatique doit être réalisé chez tous les patients ; le traitement ne doit pas être instauré chez les patients dont les ALAT et/ou les ASAT sont supérieures à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales (voir rubrique 4.3).

Valdoxan doit être prescrit 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).

- *Calendrier de dosages hépatiques*

- avant de commencer le traitement
- puis
 - après environ 3 semaines,
 - après environ 6 semaines (fin de la phase aiguë),
 - après environ 12 et 24 semaines (fin de la phase d'entretien),
 - et par la suite si cela s'avère cliniquement nécessaire.
- en cas d'augmentation de la posologie, le contrôle de la fonction hépatique doit être à nouveau réalisé, à la même fréquence qu'à l'instauration du traitement.

En cas d'élévation des transaminases, le contrôle de la fonction hépatique doit être répété dans les 48h.

Pendant le traitement

Valdoxan doit être arrêté immédiatement si :

- Le patient présente des signes ou symptômes 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) ;
- L'élévation des transaminases dépasse 3 fois la limite supérieure des valeurs normales.

Après l'arrêt du traitement, le contrôle de la fonction hépatique devra être répété jusqu'à un retour aux valeurs normales des transaminases.

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 l'agomélatine n'ayant pas été établies. 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.

Pour l'agomélatine, les événements suicidaires rapportés étaient trop peu nombreux pour permettre une comparaison significative entre l'agomélatine et le placebo. Une compilation des données issues des essais cliniques avec de l'agomélatine 25 mg a montré que les événements suicidaires sont survenus plus fréquemment chez les adolescents (3.1%) que chez les adultes (1.2%), voir rubrique Suicides/idées suicidaires ci-dessous et rubrique 4.8.

Dans les données compilées issues des essais cliniques, les effets indésirables hépatiques ont été rapportés plus fréquemment chez les adolescents (6.3%) que chez les adultes (1.7%).

Les données de sécurité d'emploi à long-terme sont limitées. Cela inclut les données à long-terme sur la croissance, le développement pubertaire (voir rubrique 5.1) et la fonction cognitive.

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, 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 total ou un syndrome de malabsorption du glucose et du lactose.

Teneur en sodium

Valdoxan contient moins de 1mmol de sodium (23 mg) par comprimé et peut donc être considéré comme dépourvu de sodium.

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, 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.

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 agomélatine.

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 agomélatine 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

L'agomélatine a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Etant donné que les sensations vertigineuses et la somnolence sont des effets indésirables fréquents, les patients devront être mis en garde en cas de conduite et d'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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 céphalées, 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

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo chez l'adulte et versus comparateurs actifs chez l'adulte.

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
		Rêves anormaux*
	Peu fréquent	Idées ou comportement suicidaires (voir rubrique 4.4)
		Agitation et symptômes apparentés* (tels que irritabilité et nervosité)
		Agressivité*

		Cauchemars*
		Manie/hypomanie*
		Ces symptômes peuvent également résulter de la maladie sous-jacente (voir rubrique 4.4)
		Etat confusionnel*
Affections du système nerveux	Rare	Hallucinations*
	Très fréquent	Céphalée
	Fréquent	Sensation vertigineuse
		Somnolence
		Insomnie
	Peu fréquent	Migraine
		Paresthésie
		Syndrome des jambes sans repos*
Affections oculaires	Rare	Akathisie*
	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	ALT et/ou AST augmentées (dans les études cliniques, des augmentations > 3 fois la limite supérieure des valeurs normales pour les ALT et/ou les AST ont été observées chez 1,2% des patients sous agomélatine à 25 mg par jour et 2,6% des patients sous agomélatine à 50 mg par jour versus 0,5% avec placebo)
	Peu fréquent	Gamma-glutamyltransférases (GGT) augmentées* (> 3 fois la limite supérieure des valeurs normales)
	Rare	Hépatite
		Phosphatases alcalines augmentées* (> 3 fois la limite supérieure des valeurs normales)
		Insuffisance hépatique* (1)
		Ictère*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Hyperhidrose
		Eczéma
		Prurit*
		Urticaire*
	Rare	Rash érythémateux
		Œdème de la face et angio-œdème*

Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Douleur dorsale
	Peu fréquent	Myalgie*
Affections du rein et des voies urinaires	Rare	Rétention urinaire*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
Investigations	Fréquent	Prise de poids*
	Peu fréquent	Perte de poids*

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

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

Population pédiatrique

Un total de 80 enfants âgés de 7 à moins de 12 ans et de 319 patients adolescents âgés de 12 à 17 ans ayant un trouble dépressif majeur modéré à sévère a été traité par agomelatine dans une étude en double aveugle contrôlée versus traitement actif (fluoxétine) et placebo.

Le profil de sécurité de l'agomelatine 25 mg chez les adolescents dans l'étude pivot (partie contrôlée en double-aveugle) était globalement similaire à celui observé chez les adultes, excepté pour les nausées qui sont apparues à une fréquence plus élevées chez les adolescents (13,3%) que chez les adultes (6,3%).

Une compilation des données issues des essais cliniques avec de l'agomelatine a montré que les événements indésirables et les événements indésirables graves (toute causalité) ont été rapportés à une fréquence plus élevées chez les adolescents que chez les adultes (67,2% vs 60,4% des patients qui ont rapporté au moins un événement indésirable et 10,4% versus 3,5% des patients qui ont rapporté au moins un événement indésirable grave).

Les événements indésirables hépatiques ont été rapportés par 6,3% des adolescents comparé aux adultes (1,7%). Les événements suicidaires (par exemple comportement suicidaire, idées suicidaires, tentative de suicide et auto-mutilation) ont été rapportés à une fréquence plus élevées chez les adolescents (3,1%, 10 événements rapportés chez 6 patients) que chez les adultes (1,2%, 66 événements rapportés chez 65 patients) (voir rubrique 4.4).

Les données de sécurité d'emploi à long-terme de l'agomelatine 25 mg chez les adolescents sont limitées. Cela inclut les données à long-terme sur la croissance, le développement pubertaire (voir rubrique 5.1) et la fonction cognitive.

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 décrit en [Annexe V](#).

4.9. Surdosage

Symptômes

L'expérience de surdosage avec l'agomelatine 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 2450 mg d'agomelatine, 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, l'agomélatine 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 chez l'adulte

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

Dix essais contrôlés versus placebo ont évalué l'efficacité de l'agomélatine 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. Le critère primaire d'évaluation 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 agomélatine 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, fluoxétine, venlafaxine ou duloxétine). 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 agomélatine à la posologie de 25-50 mg une fois par jour ont été randomisés dans un groupe agomélatine 25-50 mg une fois par jour, et dans un groupe placebo, pour une durée supplémentaire de 6 mois. Le traitement par agomélatine (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 agomélatine et 47 % sous placebo.

Chez des volontaires sains, l'agomélatine n'altère ni la vigilance diurne, ni la mémoire. Chez les patients déprimés, le traitement par agomélatine 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*). L'agomélatine 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 1^{ère} 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 agomélatine 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 l'agomélatine n'était pas associée à des troubles de la fonction sexuelle. Chez les volontaires sains, l'agomélatine a préservé la fonction sexuelle contrairement à la paroxétine.

L'agomélatine 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, l'agomélatine n'a pas induit de syndrome de sevrage après l'arrêt brutal du traitement.

L'agomélatine 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.

Une étude spécifique contrôlée, d'une durée de 3 semaines, a été menée chez des patients présentant un épisode dépressif majeur et insuffisamment améliorés par la paroxétine (ISRS) ou la venlafaxine (IRSN). En cas de relais d'un de ces antidépresseurs par l'agomélatine, des symptômes de sevrage sont survenus à l'arrêt du traitement par ISRS ou IRSN, que l'arrêt soit brutal ou après diminution progressive de la posologie. Ces symptômes de sevrage peuvent être confondus avec un manque d'effet précoce de l'agomélatine.

Le pourcentage de patients présentant au moins un symptôme de sevrage une semaine après l'arrêt du traitement par ISRS ou IRSN, était plus faible chez les patients dont la posologie avait été diminuée sur une période longue (diminution progressive sur deux semaines du précédent traitement par ISRS ou IRSN), par rapport aux patients dont la posologie avait été diminuée sur une période plus courte (diminution progressive sur une semaine du précédent traitement par ISRS ou IRSN) ou arrêtée de façon brutale, soit respectivement : 56,1%, 62,6% et 79,8%.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité d'emploi de deux doses (10 mg et 25 mg) d'agomélatine dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères, en cas de non réponse à une prise en charge par psychothérapie seule, ont été évaluées dans une étude de 12 semaines randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles (voir rubrique 4.2). La fluoxétine (10 mg/jour avec un ajustement possible à 20 mg/jour) a été ajoutée pour garantir la sensibilité du test.

Les patients (N=400 ; dont 80 enfants âgés de 7 à moins de 12 ans et 320 adolescents âgés de 12 à 17 ans) souffrant d'une dépression modérée à sévère selon le DSM IV ont été randomisés pour recevoir de l'agomélatine à la dose de 10 mg (N=102 dont 81 adolescents), de l'agomélatine à la dose de 25 mg (N=95 dont 76 adolescents), du placebo (N=103 dont 82 adolescents) et de la fluoxétine (N=100 dont 81 adolescents).

Les patients devaient être non-répondeurs à une thérapie psychosociale avant inclusion. Durant la période de double-aveugle, un accompagnement psychosocial était délivré une fois par mois (Semaine 4, 8 et 12).

Le critère principal était la différence moyenne ajustée de la baseline à la Semaine 12 du score total brut de l'échelle révisée d'évaluation de la dépression chez l'enfant (Children Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R)), utilisant un test ANCOVA à 3 facteurs. Un score brut ≥ 45 était un pré-requis pour un recrutement. Le score CDRS-R était réalisé à la visite de sélection, à l'inclusion (Semaine 0) et ensuite à chaque visite (càd. durant la période de double-aveugle : Semaine 1, Semaine 2, Semaine 4, Semaine 8 et Semaine 12).

Les principaux critères secondaires d'efficacité étaient les scores totaux obtenus à l'échelle d'impression globale clinique - Sévérité de la maladie (Clinical Global Impression – Severity (CGI-S), Amélioration (Clinical Global Impression - Improvement (CGI-I)) et à l'échelle de repérage de la dépression de l'adolescent (Adolescent Depression Rating Scale (ADRS)).

La majorité des patients dans la population globale étaient des femmes (62,5%) avec un âge médian de 14,0 ans (intervalle : 7-17). La plupart des patients avaient eu un premier épisode de dépression (71,5%). Selon les critères du DSM-IV-TR, l'épisode a été diagnostiqué comme modéré pour 61,8% des patients et sévère (sans caractéristiques psychotiques) pour 38,3% des patients. La durée moyenne de l'épisode en cours était de $143,4 \pm 153,2$ jours avec une médiane de 96 ,0 jours (intervalle de 29 à 1463 jours).

Concernant les comorbidités, environ 6% des patients dans la population globale présentait un trouble d'anxiété généralisé, 7% souffrait d'un trouble d'anxiété sociale et 2% d'un trouble d'anxiété de séparation.

Les résultats obtenus pour le critère principal: score brut de la-CDRS-R, exprimés en termes de changement entre la valeur à la baseline et la dernière valeur post-baseline pour la population globale, ont montré une différence entre les groupes de 4,22 ; IC à 95% [0,63 - 7,82] pour l'agomélatine 25 mg comparée au placebo. Dans le sous groupe des adolescents, la différence estimée entre les groupes était de 5,22 ; (IC à 95% [1,03 - 9,40] pour l'agomélatine 25 mg versus placebo.

Pour les critères secondaires d'échelles d'Impression globale clinique - Sévérité de la maladie (CGI-S) et d'Amélioration (CGI-I), aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les bras. La différence moyenne observée entre le groupe agomélatine 25 mg et le groupe placebo pour le score ADRS était de 4,07 ; IC à 95% [0,68 - 7,46].

A la fin de la période en double-aveugle de 12 semaines, les patients pouvaient continuer avec une période d'extension optionnelle en ouvert d'une durée de 21 mois à une dose de 10 mg ou 25 mg d'agomélatine. Toutefois, cette période n'était pas conçue comme une étude de prévention des rechutes et tous les patients ont reçu des doses flexibles d'agomélatine. Les données utiles sur l'efficacité et la sécurité d'emploi au-delà de 12 semaines sont donc limitées.

Le statut pubertaire était évalué par le stade de Tanner. Bien que les données soient limitées, elles ne suggèrent pas d'impact de l'agomélatine sur le stade de développement de Tanner.

Pour plus d'information sur la sécurité d'emploi, veuillez vous référer aux rubriques 4.4 et 4.8.

5.2. Les données disponibles sur la sécurité d'emploi et l'efficacité dans le sous-groupe des enfants (intervalle d'âge 7-11 ans ; pour un total de 80 patients) sont limitées en raison d'un nombre très limité de patients (voir rubrique 4.2). Chez les enfants, la variation du score total brut moyen CDRS-R à la fin de la phase à court terme a été plus faible en valeur absolue dans le groupe agomélatine 25 mg ($-17,1 \pm 13,3$) que dans le groupe placebo ($-19,0 \pm 18,3$). Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et biodisponibilité

L'agomélatine est rapidement et bien ($\geq 80\%$) 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 heures.

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 heures. 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).

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'agomélatine a été étudiée chez 60 enfants et 166 adolescents recevant des doses quotidiennes de 1 à 25 mg. La plupart des données proviennent de mesures de la concentration salivaire et l'exposition plasmatique de l'agomélatine dans la population pédiatrique est dans une large mesure non caractérisée. Comme chez l'adulte, la variabilité inter-individuelle de la PK de l'agomélatine est importante. Les données pédiatriques disponibles suggèrent un chevauchement considérable avec la plage d'exposition observée chez les adultes après une dose de 25 mg d'agomélatine.

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 (K30)
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)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en aluminium/PVC conditionnées en boîtes cartonnées.
Boîtes calendaires de 14, 28, 56, 84 et 98 comprimés pelliculés.
Boîtes calendaires de 100 comprimés pelliculés pour l'usage hospitalier.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
France

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

EU/1/08/499/002
EU/1/08/499/003
EU/1/08/499/005
EU/1/08/499/006
EU/1/08/499/007
EU/1/08/499/008

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

Date de première autorisation : 19 février 2009

Date de dernier renouvellement : 12 décembre 2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <https://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Les Laboratoires Servier Industrie, 905, route de Saran - 45520 Gidy, France
Servier (Ireland) Industries Ltd, Gorey Road - Arklow - Co. Wicklow, Irlande
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A., ul. Annopol 6B - 03-236 Warszawa, Pologne

Laboratorios Servier, S.L, Avda. de los Madroños, 33 -28043 Madrid, Espagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

- **Plan de Gestion des Risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Carton extérieur****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Valdoxan 25 mg comprimés pelliculés
agomelatine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg d'agomélatine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.
Consulter la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14	comprimés pelliculés
28	comprimés pelliculés
56	comprimés pelliculés
84	comprimés pelliculés
98	comprimés pelliculés
100	comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

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

[EU/1/08/499/002] 14 comprimés pelliculés
[EU/1/08/499/003] 28 comprimés pelliculés
[EU/1/08/499/005] 56 comprimés pelliculés
[EU/1/08/499/006] 84 comprimés pelliculés
[EU/1/08/499/007] 98 comprimés pelliculés
[EU/1/08/499/008] 100 comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Valdoxan 25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Valdoxan 25 mg comprimés
agomelatine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Les Laboratoires Servier

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

B. NOTICE

Notice : information du patient

Valdoxan 25 mg comprimés pelliculés agomelatine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Valdoxan et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Valdoxan
3. Comment prendre Valdoxan
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Valdoxan
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Valdoxan et dans quel cas est-il utilisé

Valdoxan contient le principe actif agomelatine. Il appartient à un groupe de médicaments appelés antidépresseurs. Il vous a été prescrit pour traiter votre dépression. Valdoxan est utilisé chez l'adulte.

La dépression est un trouble persistant de l'humeur qui perturbe la vie quotidienne. Les symptômes de la dépression varient d'une personne à l'autre, mais comprennent souvent une profonde tristesse, une impression d'inutilité, une perte d'intérêt pour ses activités favorites, des troubles du sommeil, une impression de ralentissement, un sentiment d'anxiété, des variations de poids. Les bénéfices attendus de Valdoxan sont de réduire et de supprimer progressivement les symptômes liés à votre dépression.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Valdoxan

Ne prenez jamais Valdoxan

- Si vous êtes allergique à l'agomelatine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- **Si votre foie ne fonctionne pas correctement (insuffisance hépatique).**
- Si vous prenez de la fluvoxamine (autre médicament utilisé dans le traitement de la dépression), ou de la ciprofloxacine (antibiotique).

Avertissements et précautions

Valdoxan peut ne pas vous convenir pour l'une des raisons suivantes :

- Si vous prenez des médicaments connus pour altérer le foie, demandez conseil à votre médecin.

- Si vous êtes obèse ou en surpoids, demandez conseil à votre médecin.
- Si vous êtes diabétique, demandez conseil à votre médecin.
- Si les taux sanguins de vos enzymes du foie sont augmentés avant le début du traitement, votre médecin décidera si Valdoxan vous convient.
- Si vous avez un trouble bipolaire, si vous avez déjà présenté ou si vous développez des symptômes maniaques (période caractérisée par une excitabilité et des émotions anormalement importantes) demandez l'avis de votre médecin avant de prendre ce médicament ou avant de poursuivre votre traitement (voir également rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).
- Si vous souffrez de démence, votre médecin évaluera de façon individuelle si Valdoxan peut vous être prescrit en toute sécurité.

Durant votre traitement par Valdoxan :

Que devez-vous faire pour éviter d'éventuels problèmes hépatiques graves ?

- Votre médecin a dû vérifier que votre foie fonctionnait correctement **avant de débiter le traitement**. Certains patients peuvent présenter une élévation des taux sanguins des enzymes du foie pendant le traitement par Valdoxan. Par conséquent, des examens sanguins doivent être réalisés selon la périodicité suivante :

	Avant le début du traitement ou lors de l'augmentation de la dose	Après environ 3 semaines	Après environ 6 semaines	Après environ 12 semaines	Après environ 24 semaines
Examens sanguins	✓	✓	✓	✓	✓

D'après l'évaluation de ces examens, votre médecin décidera si vous pouvez commencer ou continuer votre traitement par Valdoxan (voir aussi « Comment prendre Valdoxan » en rubrique 3).

Soyez attentifs aux signes et aux symptômes de problèmes hépatiques

- **Si vous observez l'un de ces signes et symptômes de problèmes hépatiques : coloration foncée inhabituelle de l'urine, selles décolorées, coloration jaune de la peau et/ou des yeux, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, fatigue inhabituelle (particulièrement associée aux autres symptômes listés ci-dessus), consultez en urgence votre médecin qui devrait vous recommander d'arrêter votre traitement par Valdoxan.**

L'effet de Valdoxan n'est pas documenté chez les patients âgés de 75 ans et plus. En conséquence, Valdoxan ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Idées suicidaires et aggravation de votre dépression

Si vous souffrez de dépression, vous pouvez parfois avoir des idées d'auto-agression ou de suicide. Ces manifestations peuvent être majorées en début de traitement antidépresseur, car ce type de médicament n'agit pas tout de suite mais généralement après 2 semaines ou parfois plus.

Vous risquez davantage de présenter ce type de manifestations :

- si vous avez déjà eu des idées suicidaires ou d'auto-agression dans le passé.
- si vous êtes un jeune adulte. Les études cliniques ont montré un risque de comportement suicidaire accru chez les jeunes adultes de moins de 25 ans présentant des affections psychiatriques et traités par antidépresseur.

Si vous avez des idées suicidaires ou d'auto-agression, contactez immédiatement votre médecin ou rendez-vous directement à l'hôpital.

Vous pouvez vous faire aider par un ami ou un parent, en lui expliquant que vous êtes déprimé et en lui demandant de lire cette notice. Vous pouvez lui demander de vous signaler s'il pense que votre dépression s'aggrave, ou s'il s'inquiète d'un changement dans votre comportement.

Enfants et adolescents

Valdoxan n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 7 ans en raison d'un manque d'information. Il n'y a pas de données disponibles.

Valdoxan ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de 7 à 17 ans car sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies.

Autres médicaments et Valdoxan

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Vous ne devez pas prendre Valdoxan en association avec certains médicaments (voir également « Ne prenez jamais Valdoxan » en rubrique 2) : la fluvoxamine (autre médicament utilisé dans le traitement de la dépression), la ciprofloxacine (antibiotique) peuvent modifier la dose attendue d'agomélatine dans votre sang.

Pensez à informer votre médecin si vous prenez un des médicaments suivants : propranolol (un bêta-bloquant utilisé dans le traitement de l'hypertension), enoxacine (un antibiotique).

Assurez vous de dire à votre médecin si vous fumez plus de 15 cigarettes/jour.

Valdoxan et alcool

Il est déconseillé de boire de l'alcool lorsque vous êtes traité par Valdoxan.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de l'être, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

L'allaitement doit être arrêté si vous prenez Valdoxan.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Des sensations vertigineuses et une somnolence peuvent survenir et affecter votre capacité à conduire ou utiliser des machines. Assurez-vous que vos réactions sont normales avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

Valdoxan contient du lactose

Si votre médecin vous a dit que vous êtes intolérant à certains sucres, contactez le avant de prendre ce médicament.

Valdoxan contient du sodium

Valdoxan contient moins de 1 mmol de sodium (23mg) par comprimé et peut donc être considéré comme dépourvu de sodium.

3. Comment prendre Valdoxan

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée de Valdoxan est de un comprimé (25 mg) au moment du coucher. Dans certains cas, votre médecin peut être amené à vous prescrire une dose plus élevée (50 mg), c'est-à-dire deux comprimés en une seule prise au coucher.

Mode d'administration

Valdoxan doit être pris par voie orale. Vous devez avaler votre comprimé avec un verre d'eau. Valdoxan peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Durée de traitement

Chez la plupart des patients déprimés, Valdoxan commence à agir sur les symptômes de la dépression dans les deux premières semaines de traitement. Votre dépression doit être traitée pendant une durée suffisante d'au moins 6 mois afin de s'assurer de la disparition des symptômes.

Votre médecin peut continuer à vous prescrire Valdoxan même si vous vous sentez mieux, afin de prévenir une rechute.

Si vous avez des problèmes rénaux, votre médecin évaluera de façon individuelle si Valdoxan peut vous être prescrit en toute sécurité.

Surveillance de la fonction hépatique (voir aussi rubrique 2) :

Votre médecin vous prescrira des examens sanguins afin de vérifier le bon fonctionnement de votre foie avant de commencer le traitement, puis périodiquement pendant votre traitement, généralement après 3, 6, 12 et 24 semaines.

Si votre médecin augmente la posologie à 50 mg, des examens sanguins doivent être à nouveau réalisés, puis périodiquement, généralement après 3, 6, 12 et 24 semaines. Par la suite, ces examens seront répétés si votre médecin les juge nécessaires.

Vous ne devez pas prendre Valdoxan si votre foie ne fonctionne pas correctement.

Comment remplacer un traitement antidépresseur de type ISRS/IRSN par Valdoxan ?

Si votre médecin change votre traitement antidépresseur de type ISRS/IRSN par Valdoxan, il vous conseillera sur la façon d'arrêter votre précédent traitement, dès l'initiation du traitement par Valdoxan.

Vous pouvez ressentir des symptômes de sevrage liés à l'arrêt de votre précédent traitement pendant quelques semaines, même si les doses ont été diminuées de façon progressive.

Ces symptômes de sevrage peuvent être les suivants : des sensations vertigineuses, des sensations d'engourdissement, des troubles du sommeil, une agitation ou de l'anxiété, des maux de tête, des tremblements et le fait d'avoir mal au cœur et de se sentir mal.

Ces effets sont le plus souvent faibles à modérés et disparaissent spontanément en quelques jours.

Si Valdoxan est initié pendant la phase de diminution de la posologie du précédent traitement, les éventuels symptômes de sevrage ne doivent pas être confondus avec un manque d'effet précoce de Valdoxan.

Parlez avec votre médecin de la meilleure façon d'arrêter votre précédent traitement antidépresseur quand vous commencez un traitement par Valdoxan.

Si vous avez pris plus de Valdoxan que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Valdoxan que vous n'auriez dû, ou si par exemple un enfant a pris ce médicament par accident, contactez immédiatement votre médecin.

L'expérience de surdosages avec Valdoxan est limitée, mais les symptômes suivants ont été rapportés : douleurs dans la partie haute de l'estomac, somnolence, fatigue, agitation, anxiété, tension nerveuse, sensations vertigineuses, cyanose, malaise.

Si vous oubliez de prendre Valdoxan

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez simplement la dose suivante au moment habituel.

Le calendrier imprimé sur la plaquette thermoformée contenant les comprimés doit vous aider à vous rappeler quand vous avez pris pour la dernière fois un comprimé de Valdoxan.

Si vous arrêtez de prendre Valdoxan

N'arrêtez pas votre médicament sans l'avis de votre médecin, même si vous vous sentez mieux.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La plupart des effets indésirables sont légers ou modérés. Ils apparaissent généralement pendant les deux premières semaines de traitement et sont généralement temporaires.

Ces effets indésirables sont les suivants :

- Effets indésirables très fréquents (peut affecter plus d'1 patient sur 10) : maux de tête.
- Effets indésirables fréquents (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10) : sensation vertigineuse, somnolence, difficulté à dormir (insomnie), envie de vomir (nausée), diarrhée, constipation, douleur abdominale, mal de dos, fatigue, anxiété, rêves anormaux, augmentation des taux sanguins des enzymes du foie, vomissements, prise de poids.
- Effets indésirables peu fréquents (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100) : migraine, picotements et fourmillements dans les doigts de la main et les orteils (paresthésie), vision trouble, syndrome des jambes sans repos (caractérisé par un besoin impérieux de bouger les jambes), bourdonnements dans les oreilles, transpiration excessive (hyperhidrose), eczéma, prurit, urticaire, agitation, irritabilité, nervosité, comportement agressif, cauchemars, manie/hypomanie (voir également rubrique 2 « Avertissements et précautions »), idées ou comportement suicidaires, confusion, perte de poids, douleur musculaire.
- Effets indésirables rares (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) : éruption cutanée sérieuse (rash érythémateux), œdème du visage (gonflement) et angio-œdème (gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à respirer ou à avaler), hépatite, coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), insuffisance hépatique*, hallucinations, incapacité de rester immobile (en raison d'une agitation physique et mentale), incapacité à se vider complètement la vessie.

* Quelques cas ayant entraîné une transplantation hépatique ou un décès ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Valdoxan

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette thermoformée. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Valdoxan

- Le principe actif est l'agomélatine. Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg d'agomélatine.
- Les autres composants sont : lacose monohydraté, amidon de maïs, povidone (K30), glycolate d'amidon sodique de type A, acide stéarique, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, hypromellose, glycérol, macrogol (6000), oxyde de fer jaune (E172) et dioxyde de titane (E171).

Qu'est-ce que Valdoxan et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés (comprimés) Valdoxan 25 mg sont de forme oblongue, de couleur jaune-orangé.

Les comprimés de Valdoxan 25 mg sont disponibles en plaquettes thermoformées calendaires. Boîtes de 14, 28, 56, 84, 98 comprimés. Des boîtes de 100 comprimés sont également disponibles pour l'usage hospitalier.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

Fabricants

Les Laboratoires Servier Industrie
905, route de Saran
45520 Gidy
France

Servier (Ireland) Industries Ltd
Gorey road
Arklow - Co. Wicklow - Irlande

Anpharm Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.
03-236 Warszawa
ul. Annopol 6B
Pologne

Laboratorios Servier, S.L.
Avda. de los Madroños, 33
28043 Madrid
Espagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

Lietuva
UAB "SERVIER PHARMA"
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

България

Сервие Медикал ЕООД
Тел.: +359 2 921 57 00

Česká republika

Servier s.r.o.
Tel: +420 222 118 111

Danmark

Servier Danmark A/S
Tlf.: +45 36 44 22 60

Deutschland

Servier Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 57095 01

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

Laboratorios Servier S.L.
Tel: +34 91 748 96 30

France

Les Laboratoires Servier
Tél: +33 (0)1 55 72 60 00

Hrvatska

Servier Pharma, d. o. o.
Tel: +385 (0)1 3016 222

Ireland

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 663 8110

Ísland

Servier Laboratories
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Servier Italia S.p.A.
Tel: +39 06 669081

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22741741

Latvija**Luxembourg/Luxemburg**

S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel.: +36 1 238 7799

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: +356 21 22 01 74

Nederland

Servier Nederland Farma B.V.
Tel: +31 (0)71 5246700

Norge

Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Österreich

Servier Austria GmbH
Tel: +43 (1) 524 39 99

Polska

Servier Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 594 90 00

Portugal

Servier Portugal, Lda
Tel: +351 21 312 20 00

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

Servier Pharma d. o. o.
Tel: +386 (0)1 563 48 11

Slovenská republika

Servier Slovensko spol. s r.o.
Tel: +421 (0) 2 5920 41 11

Suomi/Finland

Servier Finland Oy
Puh /Tel: +358 (0)9 279 80 80

Sverige

Servier Sverige AB
Tel : +46 (0)8 522 508 00

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : <https://www.ema.europa.eu>