Valdoxan

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.

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
La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'agomélatine 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 l'agomélatine 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 (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 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 débuter 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 galactose.

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 et versus comparateurs actifs. Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; rare (≥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*
	Rare	Hallucinations*
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalée
	Fréquent	Sensation vertigineuse
		Somnolence
		Insomnie
	Peu fréquent	Migraine
		Paresthésie
		Syndrome des jambes sans repos*
	Rare	Akathisie*
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	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
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 entrainé une issue fatale ou nécessité une transplantation hépatique ont été exceptionnellement rapportés chez des patients présentant des facteurs de risques hépatiques.

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 (voir détails ci-dessous).

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

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 2450 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 MT_1 et MT_2) 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

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-D_{17}). 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 $\geq$ 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, fluoxetine, venlafaxine ou duloxetine). L'efficacité antidépressive a été évaluée avec le score d' HAM-D_{17} 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 1ère 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 ($\geq$ 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 ($\geq$ 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'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des essais réalisés avec agomélatine 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 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).

Sujets âgés
Dans une étude de pharmacocinétique chez des patients âgés (≥ 65 ans), les ASC et Cmax 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

Pas d'exigences particulières pour l'élimination

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

04/2025

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