

**Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique VALDOXAN® - Les Laboratoires Servier****Dénomination**

VALDOXAN 25 mg, comprimé pelliculé

**Substance active**

Agomélatine

**Statut d'enregistrement**

Procédure centralisée (Rapporteur/Co-rapporteur : Norvège/ Suède)

AMM : 19 février 2009

Date de Commercialisation en France : 28 mai 2010

**Indications, mode d'administration et posologie**

Valdoxan®, agoniste mélatoninergique (récepteurs MT1 et MT2) et antagoniste des récepteurs 5HT2C, est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte.

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.

Par mesure de précaution, un suivi de la fonction hépatique doit être réalisé chez tous les patients traités par Valdoxan®.

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

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

Valdoxan® est contre-indiqué chez le patient présentant une insuffisance hépatique (c'est-à-dire cirrhose ou maladie hépatique évolutive), ainsi qu'en association aux inhibiteurs puissants du CYP1A2 (par exemple : fluvoxamine, ciprofloxacine).

Valdoxan® doit être prescrit avec précaution chez le sujet âgé ( $\geq 65$  ans), les insuffisants rénaux sévères ou modérés et chez la femme enceinte. Le passage de l'agomélatine dans le lait maternel n'étant pas connu, l'allaitement doit être interrompu si un traitement par Valdoxan® s'avère nécessaire.

L'utilisation de Valdoxan® est déconseillée chez l'enfant et l'adolescent.

**Profil de sécurité d'emploi**

Au cours du programme de développement clinique, le profil de sécurité d'emploi de Valdoxan® a été évalué chez 5800 patients dont plus de 3900 traités par Valdoxan®.

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

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

L'incidence globale des événements indésirables émergents rapportés chez les patients traités par Valdoxan® a été similaire à celle des patients du groupe placebo dans les études court-terme contrôlées versus placebo.

**Le principal risque identifié est l'élévation des transaminases :**

Au cours du programme de développement clinique, il a été observé une augmentation des ALAT et/ou des ASAT supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale chez 1,1% des patients traités par Valdoxan® 25/50 mg versus 0,7% dans le groupe placebo.

Après l'arrêt du traitement, les transaminases sériques sont généralement revenues à des valeurs normales.

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

Le contrôle doit être répété dans les 48h en cas d'élévation des transaminases sériques.

Le traitement doit être arrêté si l'élévation des transaminases dépasse 3 fois la limite supérieure des valeurs normales et le contrôle devra être répété régulièrement jusqu'à un retour aux valeurs normales.

**Les risques potentiels sont :**

- des réactions cutanées : de type hyperhidrose, eczéma ou rash érythémateux (5,7% versus 3,8% pour placebo).
- un comportement/des idées suicidaires : Dans les études cliniques conduites avec l'agomélatine, il n'a pas été observé d'augmentation du risque de comportement/idées suicidaires. Cependant, la dépression est associée à un risque accru d'idées ou de comportement suicidaire. Celui-ci sera donc attentivement surveillé, particulièrement chez les jeunes adultes âgés de 18 à 30 ans.

**Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR)**

**Le PGR européen, en complément de la pharmacovigilance classique, comprend :**

1/ la mise en place des études suivantes :

- une étude observationnelle épidémiologique ayant pour objectif de documenter la sécurité d'emploi de Valdoxan® en pratique médicale courante, en particulier les troubles hépatobiliaires, les comportements/idées suicidaires, les effets indésirables cutanés, et chez les patients âgés et les insuffisants rénaux. Cette étude sera conduite dans plusieurs pays européens dont la France.
- une étude randomisée chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans) souffrant d'épisode dépressif majeur afin de documenter l'efficacité et la sécurité de Valdoxan® 25 à 50 mg/j, dans cette population et en particulier chez les patients de plus de 75 ans,
- une étude rétrospective utilisant la base de données médicale anglaise (General Practice Research Database) afin de documenter l'incidence des troubles hépatobiliaires dans la pratique clinique.

2/ la mise à disposition des prescripteurs d'un document d'information, validé par l'Afssaps, portant notamment sur les risques potentiels de Valdoxan® et la conduite à tenir concernant l'évaluation de la fonction hépatique.

**Dans le prolongement du PGR européen, l'Afssaps met en place une surveillance de pharmacovigilance renforcée avec un suivi national de pharmacovigilance.**

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise de Valdoxan® doit être déclaré par les professionnels de santé au CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr), ou dans le Dictionnaire Vidal).

---

Lien avec le RCP :

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/valdoxan/H-915-PI-fr.pdf>

Lien avec l'EPAR (European Public Assessment Report) :

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/valdoxan/H-915-fr1.pdf>

Ont participé à la rédaction de la fiche :  
C Ferard, V Duchon d'Engenières, A de Verdelhan, F Pons (Afssaps)