Valdoxan

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Valdoxan 25 mg filmomhulde tabletten.

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk filmomhulde tablet bevat 25 mg agomelatine.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 61,8 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).
Oranjegele, langwerpige, 9,5 mm lange, 5,1 mm brede filmomhulde tablet.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Valdoxan is geïndiceerd voor de behandeling van depressieve episoden bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dagelijkse dosering is 25 mg, eenmaal daags oraal voor het slapen gaan.
Indien na een behandelingsduur van twee weken er geen verbetering van de symptomen is, mag de dosering worden verhoogd tot eenmaal daags 50 mg i.e. twee tabletten van 25 mg, samen in te nemen voor het slapen gaan.

De beslissing de dosis te verhogen dient in evenwicht te worden gebracht met een hoger risico op verhoging van transaminasen. Elke dosisverhoging tot 50 mg dient te worden gedaan op basis van voordeel/risico voor een individuele patiënt en onder strikte leverfunctietest-monitoring.

De leverfunctie moet worden onderzocht bij alle patiënten vóór aanvang van de behandeling. De behandeling dient niet gestart te worden indien transaminasewaarden 3 keer de bovenlimiet van normaal overschrijden (zie rubriek 4.3 en 4.4). Tijdens de behandeling moeten de transaminasen periodiek gemeten worden na ongeveer drie weken, zes weken (einde van de acute fase), na ongeveer twaalf en vierentwintig weken (einde van de onderhoudsfase) en daarna op klinische indicatie (zie rubriek 4.4). De behandeling dient te worden gestopt wanneer transaminasewaarden 3 keer de bovenlimiet van normaal overschrijden (zie rubriek 4.3 en 4.4).
Bij het verhogen van de dosering, dienen leverfunctietests opnieuw te worden uitgevoerd met dezelfde frequentie als bij het instellen van de behandeling.

Duur van de behandeling
Patiënten met een depressie moeten behandeld worden voor een toereikende periode van ten minste 6 maanden om er zeker van te zijn dat zij vrij zijn van de symptomen.

Omzetten van behandeling met een SSRI/SNRI antidepressivum naar agomelatine
Patiënten kunnen ontwennigsverschijnselen krijgen na het staken van een SSRI/SNRI antidepressivum. De SmPC van de gebruikte SSRI/SNRI moet worden geraadpleegd over hoe de behandeling moet worden afgebouwd om dit te voorkomen. Agomelatine kan direct worden gestart tijdens het terugbrengen van de dosering van een SSRI/SNRI (zie rubriek 5.1).

Staken van de behandeling
Bij het staken van de behandeling is geleidelijke vermindering van de dosering niet nodig.

Speciale populaties

Ouderen
De werkzaamheid en veiligheid van agomelatine (25 tot 50 mg/dag) zijn vastgesteld bij oudere depressieve patiënten (< 75 jaar). Er is geen effect gedocumenteerd bij patiënten ≥ 75 jaar. Daarom dient agomelatine niet te worden gebruikt door patiënten in deze leeftijdsgroep (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Er is geen dosisaanpassing nodig met betrekking tot leeftijd (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis
Er werd geen relevante verandering vastgesteld van de farmacokinetische parameters van agomelatine bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie. Maar er is slechts een beperkt aantal klinische data beschikbaar over het gebruik van agomelatine bij depressieve patiënten met een ernstig of matig gestoorde nierfunctie. Derhalve moet men voorzichtig zijn met het voorschrijven van agomelatine aan deze patiënten.

Leverinsufficiëntie
Agomelatine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten
Kinderen vanaf de geboorte tot <7 jaar
Er is geen relevant gebruik van agomelatine bij kinderen vanaf de geboorte tot <7 jaar voor de behandeling van depressieve episoden. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Kinderen en adolescenten van 7 tot en met 17 jaar
De veiligheid en werkzaamheid van agomelatine bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 7 tot en met 17 jaar voor de behandeling van depressieve episoden zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.
Valdoxan filmomhulde tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Leverinsufficiëntie (i.e. cirrhosis of een actieve leveraandoening) of transaminasen die 3 X de bovenlimiet van normaal overschrijden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).
Gelijktijdige inname van krachtige CYP1A2-remmers (bijv. fluvoxamine, ciprofloxacine) (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Controle van de leverfunctie

Gevallen van leverbeschadiging, inclusief leverfalen (er werden een paar uitzonderlijke gevallen met fatale afloop of levertransplantatie bij patiënten met risicofactoren m.b.t. de lever gerapporteerd), verhogingen van leverenzymen van meer dan 10 keer de bovenlimiet van normaal, hepatitis en geelzucht zijn gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met agomelatine in de postmarketingsetting (zie rubriek 4.8). De meeste deden zich voor tijdens de eerste maanden van de behandeling. Het patroon van leverbeschadiging is voornamelijk hepatocellulair met verhoogde serumtransaminasewaarden die gewoonlijk terugkeren tot normale spiegels nadat het gebruik van agomelatine is gestopt.

Men dient voorzichtig te zijn voordat de behandeling gestart wordt en zorgvuldige bewaking moet plaatsvinden van alle patiënten gedurende de behandeling, vooral bij risicofactoren voor leverbeschadiging of bij gelijktijdig ingenomen geneesmiddelen die worden geassocieerd met een risico op leverbeschadiging.

Vooraf aan de behandeling
Bij patiënten met risicofactoren voor leverbeschadiging zoals

- obesitas/overgewicht/niet-alcoholische leververvetting, diabetes,
- door alcoholgebruik veroorzaakte stoornis en/of substantieel alcoholgebruik

en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die worden geassocieerd met een risico op leverbeschadiging dient behandeling van Valdoxan alleen te worden voorgeschreven na een zorgvuldige overweging van de voordelen en risico's.
Leverfunctietesten dienen te worden uitgevoerd bij alle patiënten op baseline en de behandeling dient niet gestart te worden bij patiënten met ALAT- en/of ASAT-waarden >3 X de bovenlimiet van normaal op baseline (zie rubriek 4.3). Men dient voorzichtig te zijn bij toediening van Valdoxan aan patiënten die vóór de behandeling verhoogde transaminasen hebben (> de bovenlimiet van het normale bereik en ≤ 3 keer de bovenlimiet van het normale bereik).

- *Frequentie van leverfunctietesten*
- Vóór de behandeling
- En dan:
- na circa 3 weken
- na circa 6 weken (einde van de acute fase),
- na circa12 en 24 weken (einde van de onderhoudsfase)
- en daarna indien klinisch geïndiceerd.
- Bij het verhogen van de dosering dienen opnieuw leverfunctietesten te worden uitgevoerd met dezelfde frequentie als bij het instellen van de behandeling.

Bij elke patiënt die verhoogde serumtransaminasen ontwikkelt, dienen de leverfunctietesten binnen 48 uur te worden herhaald.

Gedurende de behandeling
De behandeling met Valdoxan dient onmiddellijk te worden gestopt wanneer:

- patiënten klachten of symptomen krijgen van mogelijke leverbeschadiging (zoals donkere urine, lichtgekleurde ontlasting, gele huid/ogen, pijn in de rechter bovenbuik, aanhoudende nieuw-begonnen en onverklaarbare vermoeidheid)
- serumtransaminasewaarden 3X de bovenlimiet van normaal overschrijden.

Na staken van de Valdoxan-behandeling dienen regelmatig leverfunctietesten te worden uitgevoerd tot de serumtransaminasen weer normaal zijn.

Pediatrische patiënten

Valdoxan wordt niet aanbevolen voor de behandeling van depressie bij patiënten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid van agomelatine. In klinisch onderzoek met kinderen en adolescenten die behandeld werden met andere antidepressiva werd meer suïcidegerelateerd gedrag (zelfmoordpoging en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, opstandig gedrag en boosheid) gezien in vergelijking met de placebogroep.
Voor agomelatine waren de gemelde aan zelfmoord gerelateerde voorvallen te gering in antaal om een zinvolle vergelijking te maken tussen agomelatine en placebo. Uit gepoolde gegevens van klinische onderzoeken met agomelatine 25 mg is gebleken dat aan zelfmoord gerelateerde voorvallen in een hogere frequentie voorkwamen bij adolescenten (3,1%) dan bij volwassenen (1,2%). Zie de rubriek over zelfmoord/zelfmoordgedachten hieronder en rubriek 4.8.
In gepoolde gegevens van klinische onderzoeken werden ongewenste voorvallen met betrekking tot de lever vaker gemeld door adolescenten (6,3%) in vergelijking met volwassenen (1,7%).
De veiligheidsgegevens over de lange termijn zijn beperkt. Hierbij gaat het om ervaring op lange termijn wat betreft groei, puberteitsontwikkeling (zie rubriek 5.1) en cognitieve functie.

Ouderen

Er is geen effect van agomelatine gedocumenteerd bij patiënten ≥ 75 jaar, daarom dient agomelatine niet te worden gebruikt bij patiënten in deze leeftijdsgroep (zie ook rubriek 4.2 en 5.1).

Gebruik bij ouderen met dementie

Valdoxan mag niet gebruikt worden voor de behandeling van depressieve episoden bij oudere patiënten met dementie aangezien de veiligheid en werkzaamheid van Valdoxan niet zijn vastgesteld bij deze patiënten.

Bipolaire stoornis/manie/hypomanie

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Valdoxan bij patiënten met een bipolaire stoornis, manie of hypomanie in de voorgeschiedenis, en de toediening dient gestaakt te worden als de patiënt manische symptomen ontwikkelt (zie rubriek 4.8).

Zelfmoord/zelfmoordgedachten

Depressie gaat gepaard met een verhoogd risico op zelfmoordgedachten, zelfverwonding en zelfmoord (aan zelfmoord gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft aanwezig totdat een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat er geen verbetering optreedt in de eerste weken van de behandeling of zelfs langer, dienen patiënten onder streng toezicht gehouden te worden totdat de verbetering optreedt. Klinische ervaring leert dat het suïciderisico tijdens de eerste fasen van het herstel kan toenemen.
Patiënten met een voorgeschiedenis van zelfmoordgerelateerde gebeurtenissen of een grote mate van zelfmoordgedachten voor het begin van de behandeling hebben een groter risico op zelfmoordgedachten of zelfmoordpogingen en moeten een zorgvuldige controle krijgen gedurende de behandeling. Een meta-analyse van placebo gecontroleerde klinische onderzoeken met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische aandoeningen toonde een verhoogd risico op zelfmoordgedrag bij antidepressiva aan in vergelijking met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar. Tijdens de behandeling moeten patiënten en vooral de hoge risico patiënten goed in de gaten gehouden worden, vooral in het begin van de behandeling en bij het veranderen van de dosering. Patiënten (en de zorgverleners van de patiënten) moeten alert zijn op het nut van de controle op een klinische verslechtering, zelfmoordgedrag of gedachten en ongebruikelijke veranderingen in het gedrag en zij moeten onmiddellijk medisch advies vragen als deze symptomen zich voordoen.

Combinatie met CYP1A2-remmers (zie rubrieken 4.3 en 4.5)

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Valdoxan met matige CYP1A2-remmers (*bijv*. propranolol, enoxacine). Hierdoor kan de blootstelling van agomelatine toenemen.

Lactose intolerantie

Valdoxan bevat lactose. Patiënten met problemen door zeldzame erfelijke galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natriumgehalte

Valdoxan bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Mogelijke interacties die van invloed zijn op agomelatine

Agomelatine wordt voornamelijk door cytochroom P450 1A2 (CYP1A2) (90%) en CYP2C9/19 (10%) omgezet. Geneesmiddelen die een interactie hebben met deze isoenzymen kunnen de biologische beschikbaarheid van agomelatine verlagen of verhogen.
Fluvoxamine, een potente remmer van CYP1A2 en een matige remmer van CYP2C9, remt de omzetting van agomelatine in belangrijke mate waardoor de blootstelling aan agomelatine 60 maal (bereik 12-412) toeneemt.
Om deze reden is gelijktijdige toediening van agomelatine en krachtige CYP1A2-remmers (bijv. fluvoxamine, ciprofloxacine) gecontra-indiceerd.
De combinatie van agomelatine met oestrogenen (gematigde CYP1A2-remmers) leidt tot een veelvuldig verhoogde blootstelling van agomelatine.
Hoewel er geen specifieke veiligheidsaspecten werden vastgesteld bij de 800 patiënten die in combinatie met het oestrogeen werden behandeld, is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van agomelatine met andere gematigde CYP1A2-remmers (bijv. propranolol, enoxacine), totdat er meer ervaring hiermee is (zie rubriek 4.4).
Rifampicine, een inductor van alle drie de cytochromen die betrokken zijn bij het metabolisme van agomelatine, kan de biologische beschikbaarheid van agomelatine verlagen.
Roken induceert CYP1A2 en er is aangetoond dat het de biologische beschikbaarheid van agomelatine verlaagt, met name bij zware rokers (≥ 15 sigaretten/dag) (zie rubriek 5.2).

Mogelijke interacties met agomelatine die van invloed zijn op andere geneesmiddelen

In vivo, geeft agomelatine geen inductie van CYP450 isoenzymen. Agomelatine remt noch CYP1A2 *in vivo* noch CYP450 *in vitro*. Om deze reden zal agomelatine de blootstelling aan geneesmiddelen die door CYP450 worden omgezet niet beïnvloeden.

Andere medische producten

In fase 1 klinische onderzoeken is er geen bewijs gevonden van farmacokinetische of farmacodynamische interactie met geneesmiddelen die tegelijkertijd met Valdoxan voorgeschreven zouden kunnen worden bij de doelgroep populatie. Deze geneesmiddelen zijn: benzodiazepines, lithium, paroxetine, fluconazol en theofylline.

Alcohol

De combinatie van agomelatine en alcohol is niet aan te raden.

Elektroshocktherapie (EST)

Er zijn geen ervaringen met gelijktijdige toepassing van agomelatine en EST. Uit onderzoek bij dieren zijn geen proconvulsieve eigenschappen naar voren gekomen (zie rubriek 5.3). Om deze reden worden klinische gevolgen van gelijktijdige toepassing van EST en agomelatine als onwaarschijnlijk beschouwd.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van agomelatine bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Valdoxan te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of agomelatine/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat agomelatine/metabolieten in melk wordt/worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Valdoxan moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Voortplantingsonderzoeken bij ratten en konijnen hebben geen gevolgen te zien gegeven van agomelatine op de fertiliteit (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Agomelatine heeft een kleine invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.
Ervan uitgaande dat duizeligheid en somnolentie vaak voorkomende bijwerkingen zijn moeten patiënten voorzichtig omgaan met het rijden of bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De gevonden bijwerkingen waren meestal mild of matig en traden binnen de eerste twee weken op. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren hoofdpijn, misselijkheid en duizeligheid.
Deze bijwerkingen waren meestal van voorbijgaande aard en leidden in het algemeen niet tot het staken van de therapie.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Onderstaande tabel vermeldt de bijwerkingen die waargenomen zijn in placebogecontroleerde en actief gecontroleerde klinische onderzoeken bij volwassenen.
Bijwerkingen worden hieronder vermeld aan de hand van de afgesproken indeling: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100 tot <1/10), soms (≥1/1.000 tot <1/100), zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De frequenties zijn niet gecorrigeerd voor placebo.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Voorkeursterm
Psychische stoornissen	Vaak	Angst
		Abnormale dromen*
	Soms	Zelfmoordgedachten of -gedrag (zie rubriek 4.4)
		Agitatie en verwante symptomen* (zoals prikkelbaarheid en rusteloosheid)
		Agressie*
		Nachtmerries*
		Manie/hypomanie* Deze symptomen kunnen ook te wijten zijn aan de onderliggende aandoening (zie rubriek 4.4)
		Verwardheid*
	Zelden	Hallucinaties*
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Duizeligheid
		Somnolentie
		Slapeloosheid
	Soms	Migraine
		Paresthesieën
		Restless legs-syndroom*
	Zelden	Acathisie*

Oogaandoeningen	Soms	Wazig zien
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus*
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid
		Diarree
		Obstipatie
		Pijn in de buik
		Braken*
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Verhoogde ALAT en/of ASAT (in klinische onderzoeken werden verhogingen van > 3 maal de bovenlimiet van de normaalwaarden voor ALAT en/of ASAT opgemerkt bij 1,2% van de patiënten die 25 mg agomelatine per dag gebruikten en 2,6 % die 50 mg agomelatine per dag gebruikten vs. 0,5 % die placebo gebruikten).
	Soms	Verhoogde gamma-glutamyltransferase* (GGT) (>3 keer de bovenlimiet van de normaalwaarde)
	Zelden	Hepatitis
		Verhoogde alkalische fosfatase* (>3 keer de bovenlimiet van de normaalwaarde)
		Leverfalen*(1)
		Geelzucht*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Hyperhidrosis
		Eczeem
		Pruritus*
		Urticaria*
	Zelden	Erytheem (rash)
		Gezichtsoedeem en angio-oedeem*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Rugpijn
	Soms	Myalgie*
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Urineretentie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Moeheid
Onderzoeken	Vaak	Gewichtstoename*
	Soms	Gewichtsverlies*

* Frequentie geraamd aan de hand van klinische onderzoeken voor bijwerkingen die werden opgemerkt aan de hand van spontane rapportage
(1) Er werden een paar uitzonderlijke gevallen met fatale afloop of levertransplantatie bij patiënten met risicofactoren m.b.t. de lever gerapporteerd.

Pediatrische patiënten

In totaal werden 80 kinderen in de leeftijd van 7 tot minder dan 12 jaar en 319 adolescente patiënten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar met matige tot ernstige depressieve episoden behandeld met agomelatine in een dubbelblind, actief (fluoxetine) gecontroleerd en placebogecontroleerd onderzoek.
Over het algemeen was het veiligheidsprofiel van agomelatine 25 mg bij adolescenten in het hoofdonderzoek (dubbelblind gecontroleerd deel) vergelijkbaar met dat bij volwassenen, afgezien van misselijkheid die bij adolescenten in een hogere frequentie (13,3%) optrad dan bij volwassenen (6,3%).
Uit gepoolde gegevens van klinische onderzoeken met agomelatine is gebleken dat ongewenste voorvallen en ernstige ongewenste voorvallen (ongeacht de oorzaak) met een hogere frequentie werden gemeld bij adolescenten dan bij volwassenen (67,2% tegenover 60,4% van de patiënten

meldde ten minste één ongewenst voorval en 10,4% tegenover 3,5% van de patiënten meldde ten minste één ernstig ongewenst voorval). Ongewenste voorvallen met betrekking tot de lever werden bij 6.3% van de adolescenten gemeld, tegenover 1,7% bij de volwassenen. Aan zelfmoord gerelateerde voorvallen (bijvoorbeeld zelfmoordgedrag, zelfmoordgedachten, zelfmoordpoging en zelfverwonding) traden bij adolescenten (3,1%, 10 voorvallen gemeld bij 6 patiënten) in een hogere frequentie op dan bij volwassenen (1,2%, 66 voorvallen gemeld bij 65 patiënten) (zie rubriek 4.4).
De veiligheidsgegevens over de lange termijn voor agomelatine 25 mg bij adolescenten zijn beperkt. Hierbij gaat het om ervaring op lange termijn wat betreft groei, puberteitsontwikkeling (zie rubriek 5.1) en cognitieve functie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem (zie details hieronder).

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website : www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is weinig ervaring met gevallen van overdosering van agomelatine. Ervaring met agomelatine bij overdosering heeft geleerd dat er melding is gemaakt van epigastralgie, somnolentie, moeheid, agitatie, angst, spanning, duizeligheid, cyanose of malaise.
Eén persoon die 2,450 mg agomelatine had genomen, is hiervan spontaan hersteld zonder cardiovasculaire en biologische afwijkingen.

Behandeling

Er zijn geen specifieke antidota tegen agomelatine bekend. De behandeling van overdosering dient te bestaan uit behandeling van klinische symptomen en routinetoezicht. Intramurale specialistische follow-up wordt aanbevolen.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psychoanaleptica, andere antidepressiva, ATC-code: N06AX22

Werkingsmechanisme

Agomelatine is een melatonine-agonist (MT_1 en MT_2 receptoren) en een antagonist voor 5-HT_{2C}. Onderzoek naar de bindingscapaciteit heeft aangetoond dat agomelatine geen effect heeft op de monoamine-opname en geen affiniteit heeft voor α-/β-adrenerge, histaminerge, cholinerge, dopaminerge en benzodiazepinereceptoren.
Agomelatine resynchroniseert de circadiane ritmen in diermodellen met een verstoord circadiaan ritme. Agomelatine verhoogt noradrenaline en dopamine afgifte speciaal in de frontale cortex en heeft geen invloed op de extracellulaire serotonine spiegels.

Farmacodynamische effecten

Een antidepressief effect van agomelatine is aangetoond zowel in diermodellen van depressie (*learned helplessness test*, *despair test*, *chronic mild stress*) als in modellen met desynchronisatie van het circadiane ritme als in modellen gerelateerd aan stress en angst.
Bij mensen heeft agomelatine een positieve invloed op faseverschuivende eigenschappen: het induceert een fasevervroeging van slaap, lichaamstemperatuur en de aanmaak van melatonine.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij volwassenen

De werkzaamheid en veiligheid van agomelatine bij depressie werden onderzocht in een klinisch programma bij 7900 patiënten die met agomelatine werden behandeld.
Tien placebogecontroleerde onderzoeken zijn uitgevoerd om het korte termijn effect van agomelatine te onderzoeken bij depressie bij volwassenen, met vaste dosis en/of opwaartse dosistitratie. Aan het einde van de behandeling (na 6 of 8 weken) was een significante werkzaamheid aangetoond van agomelatine 25-50 mg in 6 van de 10 korte termijn dubbelblinde placebo gecontroleerde onderzoeken. Het primaire eindpunt was de verandering in de HAM-D-17 score vanaf de basislijn. Agomelatine verschilde niet van placebo in twee onderzoeken waar de actieve

controlemiddelen paroxetine of fluoxetine assay-sensitiviteit vertoonden. Agomelatine werd niet rechtstreeks vergeleken met paroxetine en fluoxetine daar deze comparators werden toegevoegd om assay-sensitiviteit van de onderzoeken zeker te stellen. In twee andere onderzoeken was het niet mogelijk enige conclusies te trekken omdat de actieve controlemiddelen paroxetine of fluoxetine niet verschilden van de placebo. In deze onderzoeken was het echter niet toegestaan de startdosis van hetzij agomelatine, paroxetine of fluoxetine te verhogen, zelf wanneer de respons niet adequaat was.
In alle positieve placebogecontroleerde onderzoeken is er ook bij ernstig depressieve patiënten werkzaamheid aangetoond (baseline HAM-D ≥25). Responsiepercentages waren ook statistisch significant hoger bij agomelatine in vergelijking met placebo.
Superioriteit (2 onderzoeken) of niet-inferioriteit (4 onderzoeken) is in zes van de zeven werkzaamheidsonderzoeken in heterogene populaties van volwassen depressieve patiënten versus SSRI/SNRI (sertraline, escitalopram, fluoxetine, venlafaxine of duloxetine) aangetoond. Het anti-depressieve effect werd bepaald met de HAM-D-17 score hetzij als primair of secundair eindpunt.
De handhaving van de werkzaamheid van het antidepressivum was aangetoond in een recidiefpreventieonderzoek. Patiënten die na 8/10 weken behandeling met agomelatine 25-50 mg eenmaal daags verbeterden werden gerandomiseerd op ofwel agomelatine 25-50 mg eenmaal daags of placebo voor de volgende 6 maanden. Agomelatine 25-50 mg eenmaal daags liet een statistisch significant superieur resultaat zien vergeleken met placebo (p=0.0001) op het primaire eindpunt, de preventie van depressieve relapse gemeten in tijd tot relapse. De incidentie van relapse gedurende de 6 maanden dubbelblinde follow-up was respectievelijk 22% voor agomelatine en 47% voor placebo.

Agomelatine verandert de alertheid overdag en de geheugenfunctie niet bij gezonde proefpersonen. Bij depressieve patiënten die behandeld werden met agomelatine 25 mg verhoogde de slow wave sleep zonder wijziging van de hoeveelheid REM (rapid eye movement) slaap of de tijd tussen inslapen en eerste REM-slaap. Agomelatine 25 mg vervroegt ook de tijd van inslapen en van minimale hartfrequentie. Vanaf de eerste week van de behandeling waren het inslapen en de kwaliteit van de slaap significant verbeterd met behoud van dagelijks functioneren zoals door patiënten beoordeeld.

In een specifiek vergelijkend onderzoek naar seksuele disfunctie bij depressieve patiënten die in remissie waren was er een numerieke trend (statistisch niet significant) van een mindere seksuele disfunctie, zoals opwinding of orgasme scores bij agomelatine t.o.v. venlafaxine gemeten met de Sex Effects Scale (SEXFX). De gepoolde analyse van onderzoeken waarbij de Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) werd gebruikt, toonde aan dat agomelatine niet geassocieerd was met seksuele disfunctie. Bij gezonde vrijwilligers bleef het seksuele functioneren met agomelatine gehandhaafd in vergelijking met paroxetine.

Agomelatine had een neutraal effect op de hartslag en bloeddruk tijdens klinische onderzoeken.

Een onderzoek ontworpen voor het beoordelen van de discontinuatie symptomen m.b.v. de DESS (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms) liet zien dat agomelatine geen discontinuatie syndroom teweegbracht na abrupt staken van de behandeling bij patiënten die in remissie waren.
Agomelatine heeft geen misbruikpotentieel laten zien in onderzoeken met gezonde proefpersonen bij gebruik van een specifieke visueel analoge schaal of de Addiction Research Center Inventory (ARCI) 49 checklist.
Een placebogecontroleerd 8 weken durend onderzoek van agomelatine 25-50 mg/dag bij oudere depressieve patiënten (≥ 65 jaar, N=222, waarvan 151 op agomelatine) heeft een statistisch significant verschil aangetoond van 2,67 punten op de HAM-D totaalscore, het primaire resultaat. Analyse van de responderpercentages gaf een beter resultaat voor agomelatine. Er werd geen verbetering opgemerkt bij zeer oude patiënten (≥75 jaar, N= 69, waarvan 48 op agomelatine). De tolerantie van agomelatine bij ouderen was vergelijkbaar met die, die werd gezien bij de jongere volwassenen.

Een specifiek gecontroleerd 3 weken durend onderzoek is uitgevoerd bij patiënten die lijden aan een ernstige depressieve stoornis met onvoldoende verbetering bij paroxetine (een SSRI) of venlafaxine (een SNRI). Toen de behandeling van deze antidepressiva werd omgezet naar agomelatine, traden ontwenningsverschijnselen op na het staken van de SSRI of SNRI behandeling, of na abrupte stopzetting of na geleidelijke afbouwing van de eerdere behandeling. Deze ontwenningsverschijnselen kunnen worden verward met een verminderde vroegtijdige werking van agomelatine.

Het percentage patiënten met ten minste één ontwenningsverschijnsel één week na staken van de SSRI/SNRI behandeling was lager in de lange afbouwgroep (geleidelijk afbouwen van de vorige SSRI/SNRI binnen 2 weken) dan in de korte afbouwgroep (geleidelijk afbouwen van de vorige SSRI/SNRI binnen 1 week) en de abrupte substitutiegroep (abrupt stoppen): respectievelijk 56,1%, 62,6% en 79,8%.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van twee doses (10 mg en 25 mg) agomelatine voor de behandeling van matige tot ernstige depressieve episoden, indien de depressie niet reageert op psychologische therapie alleen, werden beoordeeld in een 12 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen (zie rubriek 4.2). Fluoxetine (10 mg/dag met mogelijke aanpassing naar 20 mg/dag) werd toegevoegd om assay-sensitiviteit zeker te stellen.

Patiënten (N=400; van wie 80 kinderen in de leeftijd van 7 tot minder dan 12 jaar en 320 adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar) met matige tot ernstige depressie volgens DSM IV werden gerandomiseerd naar het krijgen van agomelatine 10 mg (N=102 van wie 81 adolescenten), agomelatine 25 mg (N=95 van wie 76 adolescenten), placebo (N=103 van wie 82 adolescenten) en fluoxetine (N=100 van wie 81 adolescenten).
De patiënten moesten voor opname in het onderzoek niet gereageerd hebben op psychosociale therapie. Tijdens de dubbelblinde periode vond eens in de maand een psychosociaal consult plaats (week 4, 8 en 12).

Het primaire eindpunt was het gecorrigeerde verschil in de ruwe totaalscore op de Children's Depression Rating Scale – Revised (CDRS-R) van baseline tot week 12, met gebruik van een drieweg-ANCOVA. Een ruwe score van ≥ 45 was een vereiste voor inschrijving. De CDRS-R werd uitgevoerd bij het selectiebezoek, bij opname (week 0) en daarna bij elk bezoek (d.w.z. in de dubbelblinde periode: week 1, week 2, week 4, week 8 en week 12).
De voornaamste secundaire werkzaamheidseindpunten waren de totaalscores op de Clinical Global Impression – Severity of Illness (CGI-S), Improvement (CGI-I) en Adolescent Depression Rating Scale (ADRS).
De meeste patiënten in de algehele populatie waren vrouwelijk (62,5%) met een mediane leeftijd van 14,0 jaar (bereik: 7, 17). De meeste patiënten hadden hun eerste episode van depressie (71,5%). Volgens de DSM-IV-TR-criteria werd de episode als matig gediagnosticeerd voor 61,8% en als ernstig (zonder psychotische kenmerken) voor 38,3%. De gemiddelde duur van de huidige episode was 143,4 ± 153,2 dagen met een mediaan van 96,0 dagen (bereik van 29 tot 1463 dagen).
Wat betreft comorbiditeiten had circa 6% van de patiënten in de algehele populatie gegeneraliseerde angststoornis, had 7% sociale angststoornis en 2% scheidingsangststoornis.

De resultaten voor het primaire eindpunt van ruwe score op de CDRS-R uitgedrukt in termen van verandering van baseline tot laatste waarde na de baseline voor de algehele populatie vertoonden voor agomelatine 25 mg in vergelijking met placebo een verschil tussen groepen van 4,22 (95%-BI [0,63; 7,82]). Voor de adolescentensubset was het geschatte verschil tussen groepen 5,22 (95%-BI [1,03; 9,40]) voor agomelatine 25 mg in vergelijking met placebo.
Voor de secundaire eindpunten wat betreft de schalen CGI-S en CGI-I werden geen significante verschillen waargenomen tussen de groepen. Het gemiddelde verschil tussen de groep die agomelatine 25 mg kreeg en de placebogroep in ADRS-score was 4,07 (95%-BI [0,68; 7,46]).

Na de dubbelblinde periode van 12 weken konden patiënten doorgaan in een optionele open-label uitbreidingsperiode van 21 maanden met een dosis agomelatine van 10 of 25 mg. Deze periode was echter niet opgezet als een recidiefpreventieonderzoek en alle patiënten kregen flexibele doses agomelatine. Daarom zijn nuttige gegevens over werkzaamheid en veiligheid na 12 weken beperkt.

De puberteitsstatus werd beoordeeld naar Tanner-stadium. Hoewel de gegevens beperkt zijn, wijzen ze niet op een invloed van agomelatine op de Tanner-stadiumontwikkeling.

Zie rubriek 4.4 en 4.8 voor meer informatie over de veiligheid.

Er zijn slechts beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid in de subgroep van kinderen (leeftijdsbereik van 7-11 jaar; in totaal 80 patiënten) vanwege een zeer beperkt aantal patiënten (zie rubriek 4.2). Bij de kinderen was de verandering in de gemiddelde ruwe totaalscore op de CDRS-R aan het einde van de kortetermijnfase kleiner in absolute waarde in de groep die agomelatine 25 mg kreeg (-17,1 ± 13,3) dan in de placebogroep (-19,0 ± 18,3).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en biologische beschikbaarheid

Agomelatine wordt snel en goed (≥ 80%) geabsorbeerd na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid is laag (< 5% bij de therapeutische orale dosis) en de interindividuele variabiliteit is aanzienlijk. De biologische beschikbaarheid is verhoogd bij vrouwen in vergelijking tot mannen. De biologische beschikbaarheid wordt verhoogd door het nemen van orale anticonceptie en verlaagd door roken. De piek plasmaconcentratie is bereikt binnen 1 tot 2 uur.

Binnen de therapeutische doseringsrange neemt de systemische blootstelling aan agomelatine proportioneel toe met de dosering. Bij hogere doses is er een saturatie van het first pass effect.
Voedselinname (standaardmaaltijd of vetrijke maaltijd) heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid of de absorptiesnelheid. De variabiliteit is bij vetrijk voedsel verhoogd.

Distributie

Het steady state verdelingsvolume is ongeveer 35 liter en de plasma-eiwitbinding is 95% en is niet afhankelijk van de concentratie, en wordt niet door leeftijd of door een eventuele gestoorde nierfunctie beïnvloed maar de vrije fractie is verdubbeld bij patiënten met een leverinsufficiëntie.

Biotransformatie

Na orale toediening wordt agomelatine snel omgezet, voornamelijk door CYP1A2 in de lever. CYP2C9 en CYP2C19 iso-enzymen zijn slechts in geringe mate verantwoordelijk voor de omzetting.
De voornaamste metabolieten, gehydroxyleerd en gedemethyleerd agomelatine, zijn niet actief en worden snel geconjugeerd en uitgescheiden met de urine.

Eliminatie

Agomelatine wordt snel uitgescheiden, de gemiddelde plasmahalfwaardetijd ligt tussen 1 en 2 uren. Er is een snelle klaring (ongeveer 1100 ml/min) en deze treedt voornamelijk op door metabolisme.
De uitscheiding vindt voornamelijk (voor 80%) via de urine plaats in de vorm van metabolieten, terwijl onveranderde agomelatine in urine verwaarloosbaar is.
De kinetiek verandert niet na herhaalde toediening.

Nieraandoeningen

Bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie werd geen relevante wijziging van farmacokinetische parameters vastgesteld (n=8, enkele dosis van 25 mg), maar voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een ernstige of matige nierinsufficiëntie omdat slechts beperkte klinische data beschikbaar zijn voor deze patiënten (zie rubriek 4.2).

Leveraandoeningen

In een specifiek onderzoek bij patiënten met levercirrose en chronische milde (Child-Pugh type A) of matige (Child-Pugh type B) leverinsufficiëntie, bleek de blootstelling aan agomelatine 25 mg aanzienlijk toegenomen (respectievelijk 70 maal en 140 maal), vergeleken met soortgelijke proefpersonen (qua leeftijd, lichaamsgewicht en rookgewoonte) zonder leverfalen (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4).

Ouderen

In een farmacokinetisch onderzoek bij oudere patiënten (≥ 65 jaar) werd aangetoond dat bij een dosis van 25 mg de gemiddelde AUC en gemiddelde Cmax ongeveer 4 maal en 13 maal hoger waren voor patiënten ≥ 75 jaar oud in vergelijking met patiënten < 75 jaar oud. Het totale aantal patiënten dat 50 mg ontving was te laag om conclusies te kunnen trekken. Dosisaanpassing bij oudere patiënten is niet noodzakelijk.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van agomelatine werd onderzocht bij 60 kinderen en 166 adolescenten die dagelijkse doses van 1 tot 25 mg kregen. De meeste gegevens zijn afkomstig van metingen van de concentratie in speeksel en de plasmablootstelling aan agomelatine in de pediatrische populatie is grotendeels niet gekarakteriseerd. Net als bij volwassenen is er aanzienlijke variatie tussen individuen in de farmacokinetiek van agomelatine. De beschikbare pediatrische gegevens wijzen op een aanzienlijke overlap met het waargenomen blootstellingsbereik bij volwassenen na een dosis van 25 mg agomelatine.

Etnische groepen

Er zijn geen data over de invloed van ras op de farmacokinetiek van agomelatine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Sederende effecten werden waargenomen bij muizen, ratten en apen na enkelvoudige en herhaalde toediening van hoge doses.
Bij knaagdieren werd een opvallende inductie van CYP2B en een matige inductie van CYP1A en CYP3A gezien vanaf 125 mg/kg/dag. Bij apen was de inductie gering voor CYP2B en CYP3A bij een dosering van 375 mg/kg/dag. Bij knaagdieren en apen werden geen toxische effecten op de lever waargenomen in toxiciteitsstudies met herhaalde doseringen.
Agomelatine gaat over in de placenta en foetussen van drachtige ratten.
Tijdens reproductieonderzoeken bij de rat en het konijn werd geen effect van agomelatine op de vruchtbaarheid, embryofoetale ontwikkeling en pre- en postnatale ontwikkeling gevonden.
Meerdere *in vitro* en *in vivo* standaard genotoxiciteitsonderzoeken toonden geen mutageen of clastogeen potentieel van agomelatine aan.

Bij carcinogeniteitsonderzoeken induceerde agomelatine een toename van de incidentie van levertumoren bij de rat en de muis bij doses die minstens 110 maal hoger waren dan de therapeutische dosis. Levertumoren vertonen hoogstwaarschijnlijk een verband met enzyminductie specifiek bij knaagdieren. De frequentie van goedaardige fibroadenomas van de borst geobserveerd bij de rat was verhoogd bij hoge opname (60 maal de blootstelling aan de therapeutische dosering), maar blijft binnen het bereik zoals in de controlegroep.

Farmacologische veiligheidsstudies toonden geen effect van agomelatine op hERG-stroom (human Ether à-go-go Related Gene) of op de actiepotentiaal van Purkinje cellen van de hond. Agomelatine toonde geen proconvulsieve eigenschappen op ip doseringen tot 128 mg/kg bij muizen en ratten.

Er werd geen effect van agomelatine waargenomen op gedragshoudingen, visuele en reproductieve functie bij jongere dieren. Er waren milde niet-dosisafhankelijke verlagingen in lichaamsgewicht gerelateerd aan de farmacologische eigenschappen en enige kleine effecten op het voortplantingssysteem zonder enige aantasting van de voortplantingsprestaties.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
- lactosemonohydraat
- maïszetmeel
- povidon (K30)
- natriumzetmeelglycolaat type A
- stearinezuur
- magnesiumstearaat
- silica, colloïdaal watervrij

Filmomhulling:
- hypromellose
- geel ijzeroxide (E172)
- glycerol
- macrogol (6000)
- magnesiumstearaat
- titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/PVC blisterverpakking in kartonnen dozen.
Kalenderverpakkingen bevatten 14, 28, 56, 84 en 98 filmomhulde tabletten.
Kalenderverpakkingen van 100 filmomhulde tabletten voor ziekenhuisgebruik.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrijk

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 februari 2009
Datum van laatste verlenging:

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.