

## **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 tablet bevat 61,84 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 met blauwe opdruk van bedrijfslogo op één zijde.

## **4 KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van depressieve episoden.

Valdoxan is geïndiceerd voor gebruik 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 ontwenningsverschijnselen 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  $\geq 75$  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 Valdoxan bij depressieve patiënten met een ernstig of matig gestoorde nierfunctie. Derhalve moet men voorzichtig zijn met het voorschrijven van Valdoxan aan deze patiënten.

#### *Leverinsufficiëntie*

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

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Valdoxan bij kinderen in de leeftijd vanaf 2 jaar voor de behandeling van depressieve episoden zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 4.4). Er is geen relevante toepassing van Valdoxan bij kinderen vanaf de geboorte tot 2 jaar voor behandeling van depressieve episoden.

### 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 Valdoxan 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 serumtransaminasewaarden die gewoonlijk terugkeren tot normale spiegels nadat het gebruik van Valdoxan 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, 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 circa 12 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.

Gebruik bij 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 bij deze leeftijdsgroep. 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 (zie rubriek 4.2).

#### Oudere personen

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

#### Gebruik bij oudere personen 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, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### **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 ( $\geq 15$  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.

#### Geneesmiddelen met een sterke plasma eiwitbinding

Agomelatine heeft geen invloed op vrije geneesmiddelconcentraties van geneesmiddelen met een sterke binding aan plasma-eiwitten of andersom.

#### 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 Valdoxan 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 Valdoxan als onwaarschijnlijk beschouwd.

#### Pediatrie 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**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Echter, 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

In klinische onderzoeken hebben meer dan 7900 depressieve patiënten Valdoxan ingenomen.

De gevonden bijwerkingen waren meestal mild of matig en traden binnen de eerste twee weken op. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren 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

Bijwerkingen worden hieronder vermeld aan de hand van de afgesproken indeling: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  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
	Soms	Agitatie en verwante symptomen* (zoals prikkelbaarheid en rusteloosheid)
		Agressie*
		Nachtmerries*
		Abnormale dromen*
	Verwardheid*	
	Zelden	Manie/hypomanie*
Deze symptomen kunnen ook te wijten zijn aan de onderliggende aandoening (zie rubriek 4.4)		
Frequentie niet bekend	Hallucinaties*	
	Zelfmoordgedachten of -gedrag (zie rubriek 4.4)	

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Voorkeursterm	
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn	
		Duizeligheid	
		Somnolentie	
		Slapeloosheid	
		Migraine	
	Soms	Paresthesieën	
		Restless legs-syndroom*	
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 1,4% van de patiënten die 25 mg agomelatine per dag gebruikten en 2,5 % die 50 mg agomelatine per dag gebruikten vs. 0,6 % die placebo gebruikten).	
		Zelden	Hepatitis
			Verhoogde gamma-glutamyltransferase* (GGT) (>3 keer de bovenlimiet van de normaalwaarde)
			Verhoogde alkalische fosfatase* (>3 keer de bovenlimiet van de normaalwaarde)
			Leverfalen*(1)
		Geelzucht*	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Hyperhidrosis	
		Soms	Eczeem
		Pruritus*	
		Urticaria*	
	Zelden	Erytheem (rash)	
		Gezichtsoedeem en angio-oedeem*	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Rugpijn	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Moeheid	
Onderzoeken	Zelden	Gewichtstoename*, 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.

### 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 Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **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 2450 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<sub>1</sub> en MT<sub>2</sub> receptoren) en een antagonist voor 5-HT<sub>2C</sub>. Onderzoek naar de bindingscapaciteit heeft aangetoond dat agomelatine geen effect heeft op de monoamine-opname en geen affiniteit heeft voor  $\alpha$ -/ $\beta$ -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 Valdoxan een positieve invloed op faseverschuivende eigenschappen: het induceert een fasevervroeging van slaap, lichaamstemperatuur en de aanmaak van melatonine.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van Valdoxan bij depressie werden onderzocht in een klinisch programma bij 7900 patiënten die met Valdoxan werden behandeld.

Tien placebogecontroleerde onderzoeken zijn uitgevoerd om het korte termijn effect van Valdoxan 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  $\geq 25$ ).

Responsiepercentages waren ook statistisch significant hoger bij Valdoxan 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 Valdoxan 25-50 mg eenmaal daags verbeterden werden gerandomiseerd op ofwel Valdoxan 25-50 mg eenmaal daags of placebo voor de volgende 6 maanden. Valdoxan 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 Valdoxan en 47% voor placebo.

Valdoxan verandert de alertheid overdag en de geheugenfunctie niet bij gezonde proefpersonen. Bij depressieve patiënten die behandeld werden met Valdoxan 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. Valdoxan 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 Valdoxan t.o.v. venlafaxine gemeten met de Sex Effects Scale (SEAFX). De gepoolde analyse van onderzoeken waarbij de Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) werd gebruikt, toonde aan dat Valdoxan niet geassocieerd was met seksuele disfunctie. Bij gezonde vrijwilligers bleef het seksuele functioneren met Valdoxan gehandhaafd in vergelijking met paroxetine.

Valdoxan 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 Valdoxan geen discontinuatie syndroom teweegbracht na abrupt staken van de behandeling bij patiënten die in remissie waren.

Valdoxan 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 ( $\geq 65$  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 ( $\geq 75$  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 afbouw 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

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Valdoxan in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van depressieve episoden (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie en biologische beschikbaarheid

Agomelatine wordt snel en goed ( $\geq 80\%$ ) 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 ( $\geq 65$  jaar) werd aangetoond dat bij een dosis van 25 mg de gemiddelde AUC en gemiddelde C<sub>max</sub> ongeveer 4 maal en 13 maal hoger waren voor patiënten  $\geq 75$  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.

### 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, embryofetale 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 K 30
- natriumzetmeelglycolaat type A
- stearinezuur
- magnesiumstearaat
- silica, colloïdaal watervrij

Filmomhulling:

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

De inkt op het tablet bevat schellak, propyleenglycol en indigotine (E132) aluminiumlak.

### **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 (met dagaanduiding).

Verpakkingen bevatten 7, 14, 28, 42, 56, 84 en 98 filmomhulde tabletten.

Verpakkingen van 100 filmomhulde tabletten voor ziekenhuisgebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

## **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/1/08/499/001-008

## **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: 13 november 2013

## **10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

**11/2015**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).