

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Agomelatine neuraxpharm 25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat agomelatine-citroenzuur, overeenkomend met 25 mg agomelatine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 0,2 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet [tablet].

Gele, langwerpige, biconvexe, 9,0 mm lange, 4,5 mm brede filmomhulde tablet

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Agomelatine is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige depressieve episoden bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dagelijkse dosering is 25 mg, eenmaal daags oraal voor het slapengaan.

Indien na een behandelingsduur van twee weken er geen verbetering van de symptomen is, mag de dosering worden verhoogd tot eenmaal daags 50 mg, bijv. 2 tabletten van 25 mg, voor het slapengaan.

De beslissing om de dosis te verhogen dient te worden afgewogen tegen een hoger risico op verhoging van de transaminasewaarden. Elke dosisverhoging tot 50 mg dient te worden gebaseerd op een afweging van het voordeel/risico voor een individuele patiënt en onder strikte monitoring van de leverfunctie (LFT).

De leverfunctie moet worden onderzocht bij alle patiënten vóór aanvang van de behandeling. De behandeling dient niet te worden gestart indien transaminasewaarden 3 keer de bovenlimiet van de normaalwaarde overschrijden (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Tijdens de behandeling moeten de transaminasewaarden periodiek worden gemeten na ongeveer 3 weken, 6 weken (einde van de acute fase), 12 weken en 24 weken (einde van de onderhoudsfase) en daarna op klinische indicatie (zie ook rubriek 4.4). De behandeling dient te worden gestopt wanneer transaminasewaarden 3 keer de bovenlimiet van de normaalwaarde overschrijden (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Bij het verhogen van de dosering dienen leverfunctietests opnieuw te worden uitgevoerd met dezelfde frequentie als bij het starten van de behandeling.

Duur van de behandeling

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

Omzetten van behandeling met een SSRI/SNRI-antidepressivum naar agomelatine

Patiënten kunnen ontwenningssverschijnselen krijgen na het stoppen van een behandeling met een SSRI/SNRI-antidepressivum.

De SmPC van de actueel 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).

Stoppen van de behandeling

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

Speciale populaties

Oudere patiënten

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 leeftijdscategorie (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Er is geen dosisaanpassing nodig met betrekking tot de leeftijd (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

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 ernstige depressieve episoden 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 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 ernstige 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.

Agomelatine neuraxpharm 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 (d.w.z. levercirrose of een actieve leveraandoening) of transaminasewaarden die 3 keer de bovenlimiet van de normaalwaarde overschrijden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Gelijktijdige inname van krachtige CYP1A2-remmers (bijv. fluvoxamine, ciprofloxacin) (zie rubriek 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Controle van de leverfunctie

Na de marktintroductie zijn bij patiënten die met agomelatine werden behandeld gevallen van leverbeschadiging, inclusief leverfalen (er werden een paar uitzonderlijke gevallen gerapporteerd met fatale afloop of levertransplantatie bij patiënten met risicofactoren voor een leverbeschadiging), verhogingen van leverenzymen van meer dan 10 keer de bovenlimiet van de normaalwaarde, hepatitis en geelzucht gerapporteerd (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 transaminasewaarden die gewoonlijk terugkeren tot normale spiegels nadat het gebruik van agomelatine is gestopt.

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

- *Voor aanvang van de behandeling*

Behandeling met agomelatine mag bij patiënten met risicofactoren voor een leverbeschadiging zoals obesitas, overgewicht, niet-alcoholische leververvetting, diabetes, door alcoholgebruik veroorzaakte stoornis en/of substantieel alcoholgebruik of gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die worden geassocieerd met een risico op leverbeschadiging alleen worden voorgeschreven na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's.

Er moeten baseline leverfunctietests afgenomen worden bij alle patiënten en de behandeling dient niet te worden gestart bij patiënten met ALAT- en/of ASAT-waarden >3 keer de bovenlimiet van de normaalwaarde (zie rubriek 4.3). Men dient voorzichtig te zijn bij toediening van agomelatine aan patiënten die al vóór de behandeling verhoogde transaminasewaarden hebben (> dan de bovenlimiet van de normaalwaarde en ≤ 3 keer hoger dan de bovenlimiet van de normaalwaarde).

- *Frequentie van de leverfunctietests*

- Voor de aanvang van de behandeling
- en daarna:
 - na ca. 3 weken
 - na ca. 6 weken (einde van de acute fase),
 - na ca. 12 en 24 weken (einde van de onderhoudsfase),
 - en daarna, wanneer klinisch geïndiceerd.
- Bij het verhogen van de dosering dienen opnieuw leverfunctietests te worden uitgevoerd met dezelfde frequentie als bij het starten van de behandeling.

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

- *Gedurende de behandeling*

De behandeling met agomelatine dient onmiddellijk te worden gestopt wanneer:

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

Na het stoppen van de behandeling met agomelatine dienen regelmatig leverfunctietests te worden uitgevoerd tot de serumtransaminasewaarden weer normaal zijn.

Pediatrische patiënten

Agomelatine 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 werden behandeld met andere antidepressiva werd meer

suïcidaal 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 aantal 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 leeftijdscategorie (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Gebruik bij ouderen met dementie

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

Bipolaire stoornis/manie/hypomanie

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

Zelfmoord/zelfmoordgedachten

Depressieve aandoeningen gaan gepaard met een verhoogd risico op zelfmoordgedachten, zelfverwonding en zelfmoord (aan zelfmoord gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft aanwezig totdat een significante vermindering van de symptomen 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 te worden gehouden totdat de verbetering optreedt. Klinische ervaring leert dat het suïciderisico bij het begin van de behandeling kan toenemen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van suïcidaal gedrag of met een hoge mate van zelfmoordgedachten voor de aanvang van de behandeling hebben een groter risico op zelfmoordgedachten of zelfmoordpogingen en moeten een zorgvuldige controle krijgen gedurende de behandeling. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische aandoeningen toonde een verhoogd risico op suïcidaal gedrag bij patiënten jonger dan 25 jaar die worden behandeld met antidepressiva in vergelijking met placebo.

Tijdens de behandeling moeten patiënten en vooral de patiënten met een hoog zelfmoordrisico goed worden opgevolgd, vooral in het begin van de behandeling en bij het veranderen van de dosering. Patiënten (en de zorgverleners van de patiënten) moeten attent worden gemaakt op de noodzaak van controle op elke vorm van klinische verslechtering, het optreden van suïcidaal gedrag of zelfmoordgedachten en ongebruikelijke veranderingen in het gedrag. 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 de gelijktijdige behandeling met agomelatine en matige CYP1A2-remmers (bijv. propranolol, enoxacine), aangezien dit kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan agomelatine.

Natrium

Dit geneesmiddel 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 iso-enzymen kunnen de biologische beschikbaarheid van agomelatine verlagen of verhogen.

Fluvoxamine, een sterke remmer van CYP1A2 en een matige remmer van CYP2C9, remt de omzetting van agomelatine in belangrijke mate waardoor de blootstelling aan agomelatine 60 keer (bereik 12-412) toeneemt. Om deze reden is een 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 cytochroom-iso-enzymen die betrokken zijn bij het omzetten 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-iso-enzymen. Agomelatine remt noch CYP1A2 *in vivo* noch andere CYP450-iso-enzymen *in vitro*. Om deze reden zal agomelatine de blootstelling aan geneesmiddelen die door CYP450 worden omgezet niet beïnvloeden.

Andere geneesmiddelen

In fase 1 klinische studies is er geen bewijs gevonden van farmacokinetische of farmacodynamische interactie met geneesmiddelen die tegelijkertijd met agomelatine zouden kunnen worden voorgeschreven bij patiënten van de doelgroep. 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 de gelijktijdige behandeling met 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 een gelijktijdige behandeling met 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 agomelatine 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 de behandeling met agomelatine moet worden gestopt dan wel niet moet worden gestart, waarbij zowel het voordeel van borstvoeding voor het kind als 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 autorijden of het 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 van de behandeling 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 stoppen van de behandeling.

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 ($\geq 1/10$), 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.

Systeemorgaanklasse	Frequentie	Voorkeursterm
Psychische stoornissen	Vaak	Angst
		Abnormale dromen*
	Soms	Zelfmoordgedachten of suïcidaal 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

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: 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 2450I 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 de klinische symptomen en routinetoezicht. Intramurale specialistische follow-up wordt aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psychoanaleptica, andere antidepressiva, ATC-code: NO6AX22

Werkingsmechanisme

Agomelatine is een melatonine-agonist (MT₁ en MT₂ 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 de afgifte van noradrenaline en dopamine speciaal in de frontale cortex en heeft geen invloed op de extracellulaire serotoninespiegel.

Farmacodynamische effecten

Een antidepressief effect van agomelatine is aangetoond zowel in diermodellen voor depressie (*learned helplessness test*, *despair test*, *chronic mild stress*) als in modellen met desynchronisatie van het circadiane ritme en in modellen gerelateerd aan stress en angst.

Bij mensen heeft agomelatine een positieve invloed op faseverschuivende eigenschappen: het induceert een fasevervroeging van het inslapen, de verlaging van de lichaamstemperatuur en de aanvang van de melatoninesecretie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij volwassenen

De werkzaamheid en veiligheid van agomelatine voor de behandeling van ernstige depressieve episoden werden onderzocht in een klinisch programma bij 7900 patiënten die met agomelatine werden behandeld.

Tien placebogecontroleerde onderzoeken zijn uitgevoerd om het korte termijneffect van agomelatine te onderzoeken bij ernstige depressieve episoden bij volwassenen, met vaste dosis en/of opwaartse dosistitratie. Aan het einde van de behandeling (gedurende 6 of 8 weken) was een significante werkzaamheid aangetoond van agomelatine 25-50 mg in 6 van de 10 korte termijn dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken. Het primaire eindpunt was de verandering in de HAM-D-17 score vanaf de basislijn. Agomelatine verschilde niet van de 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 de 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, zelfs 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).

De responsepercentages 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 antidepressieve effect werd bepaald met de HAM-D-17 score hetzij als primair of secundair eindpunt.

De handhaving van de werkzaamheid van het antidepressivum werd aangetoond in een recidief-preventieonderzoek. Patiënten die na 8/10 weken acute behandeling met agomelatine 25-50 mg (eenmaal daags, open-label) 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 in vergelijking 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 werden behandeld met agomelatine 25 mg verhoogde de slow wave sleep zonder wijziging van de hoeveelheid REM- (rapid eye movement) slaap of de tijd tussen het inslapen en de eerste REM-slaap. Agomelatine 25 mg vervroegt ook de tijd van het inslapen en van de minimale hartfrequentie. Vanaf de eerste week van de behandeling waren het inslapen en de kwaliteit van de slaap significant verbeterd met behoud van het 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 opwindings- of orgasmescores bij agomelatine 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 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 discontinuatiesymptomen m.b.v. de DESS- (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms) checklist liet zien dat agomelatine geen discontinuatiesyndroom teweegbracht na abrupt stoppen 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 eindpunt. 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 met ernstige depressieve episoden met onvoldoende verbetering bij paroxetine (een SSRI) of venlafaxine (een SNRI). Toen de behandeling van deze antidepressiva werd omgezet naar agomelatine, traden ontwenningverschijnselen op na het stoppen van de behandeling met SSRI of SNRI of na het abrupt stopzetten of na het geleidelijk afbouwen van de eerdere behandeling. Deze ontwenningverschijnselen kunnen worden verward met een verminderde vroegtijdige werking van agomelatine.

Het percentage patiënten met ten minste één ontwenningverschijnsel één week na het stoppen van de behandeling met SSRI/SNRI 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 recidief-preventieonderzoek 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 maximale plasmaconcentratie is bereikt binnen 1 tot 2 uur.

Binnen het therapeutische doseringsbereik 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 verdelingsvolume bedraagt in steady-state ongeveer 35 liter en de plasmaproteïnebinding bedraagt 95 %, onafhankelijk van de concentratie, en wordt niet door leeftijd of door een eventuele gestoorde nierfunctie beïnvloed. De vrije fractie is evenwel verdubbeld bij patiënten met een leverinsufficiëntie.

Biotransformatie

Na orale toediening wordt agomelatine snel omgezet, voornamelijk door CYP1A2 in de lever. De isoenzymen CYP2C9 en CYP2C19 zijn slechts in geringe mate verantwoordelijk voor de omzetting. De voornaamste metabolieten, gehydroxyleerde en gedemethyleerde 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.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie 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).

Leverinsufficiëntie

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 keer en 140 keer), vergeleken met soortgelijke proefpersonen (qua leeftijd, lichaamsgewicht en rookgewoonte) zonder leverfalen (zie rubrieken 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 C_{max} ongeveer 4 keer en 13 keer 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 standaard genotoxiciteitsonderzoeken *in vitro* en *in vivo* toonden geen mutageen of clastogeen potentieel van agomelatine aan.

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

Farmacologische veiligheidsstudies toonden geen effect van agomelatine op de 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 intraperitoneale doseringen tot 128 mg/kg bij muizen en ratten.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Gesilicificeerde microkristallijne cellulose
Mannitol
Povidon 30
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Crosopovidon Type A
Natriumstearylfumaaraat
Magnesiumstearaat
Stearinezuur

Filmomhulling

Hypromellose
Macrogol 6000
Titaandioxide (E 171)
Talk
Geel ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities voor wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Al//PVC/Al-blisterverpakkingen

Verpakkingsgrootten:

7, 14, 28, 42, 56, 84, 98, 100 tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden 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

neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Elisabeth-Selbert-Straße 23

40764 Langenfeld

Duitsland

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

RVG 120753

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 november 2018

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 26 juli 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, 4.7, 4.8, 5.1, 5.2 en 6.6: 24 juni 2025.