

# Agomelatine + CYP1A2-remmers

M 980

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Valdoxan + data on file	agomelatine + fluvoxamine	<p>- data on file: ↑AUC agomelatine 42x (van 36.2 naar 1542 ng.h/ml), ↑Cmax 32x (van 16.4 naar 536 ng/ml), t1/2 van 2.0 naar 5.2 h na combinatie met fluvoxamine.</p> <p>Regime: agomelatine 50 mg 1 dd op dag 1 t/m 10, fluvoxamine 100 mg/dag op dag 6 t/m 10. Studie onder 18 gezonde mannen.</p> <p>- SPC: 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.</p> <p>→ GIC: gebruikte dosering agomelatine in studie is 50 mg. Bij stijging plasmaspiegels met factor 43 zijn er waarschijnlijk wel hogere spiegels dan onder overdosering beschreven.</p>	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Valdoxan	agomelatine + CYP1A2-remmers	<p>combinatie met krachtige CYP1A2-remmers (bijv. fluvoxamine, ciprofloxacin) gecontra-indiceerd.</p> <p>agomelatine wordt voornamelijk door CYP1A2 (90%) en CYP2C9/19 (10%) omgezet.</p> <p>Er is weinig ervaring met gevallen van overdosering van agomelatine. Bij overdosering is melding gemaakt van epigastralgie (=pijn in de bovenbuik), somnolentie, moeheid, agitatie, angst, spanning, duizeligheid, cyanose of malaise.</p>
SPC Ciproxin	agomelatine + ciprofloxacin	<p>Hoewel er geen klinische gegevens zijn over de interactie met ciprofloxacin, een matige CYP1A2-remmer, kunnen gelijkwaardige interacties* ontstaan bij combinatie</p> <p>* fluvoxamine zorgt voor een 60-voudige stijging van de agomelatine blootstelling.</p>

## Opmerkingen

WFG 24-06-2018: ciprofloxacin ook koppelen. Er is nu bekend dat omzetting agomelatine voornamelijk via CYP1A2 plaatsvindt (voor 90%), daarom standaardlijst CYP1A2-remmers koppelen.

WFG 08-12-2009: actie Ja, ondanks magere bewijslast. Het is een kinetische interactie van 'grote omvang' (toename factor 42), met weliswaar een grote therapeutische breedte, maar die eenvoudig te omzeilen is.

Stockley: informatie uit SPC. Note that the manufacturer additionally names ciprofloxacin but this is generally considered a moderate inhibitor of CYP1A2.

Pubmed, EPAR Valdoxan: --

Lijst FDA.gov: ciprofloxacin ingedeeld bij sterke CYP1A2-remmers.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	24 juni 2018