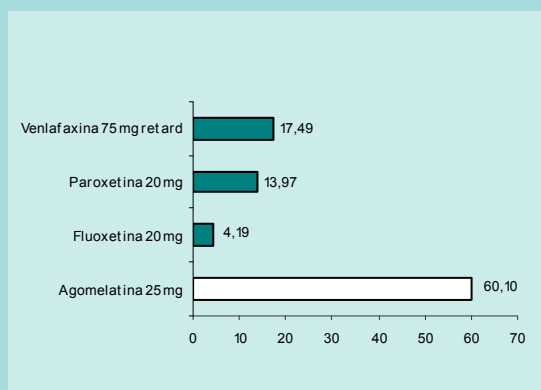


AGOMELATINA

- **Agomelatina es un fármaco autorizado para el tratamiento de la depresión mayor, con un mecanismo de acción diferente a otros antidepresivos: agonista de receptores de melatonina (MT₁ y MT₂) y antagonista de receptores serotoninérgicos 5-HT_{2c}.**
- **No existen ensayos clínicos frente a comparador activo. En los ensayos publicados, la eficacia antidepresiva de agomelatina es modesta y su magnitud parece menor que la de los ISRS.**
- **El perfil de seguridad es distinto al de los ISRS (sin aumento de peso y menor disfunción sexual), pero es preocupante la alta frecuencia de elevación de enzimas hepáticos y el riesgo de daño hepático.**
- **Teniendo en cuenta la incertidumbre sobre la eficacia clínica real, las dudas sobre su seguridad y su elevado coste, no parece adecuado utilizar la agomelatina cuando se dispone de otros antidepresivos con una relación beneficio/riesgo más favorable.**

Coste mensual del tratamiento (€)



Presentación

▲ **Valdoxan®** (Servier)

25 mg 28 comprimidos (60,10 €)

Dispensación con receta médica
Comercializado en Septiembre 2009

Evaluado en Octubre 2009

0
NO VALORABLE
INFORMACIÓN INSUFICIENTE

1
NO SUPONE AVANCE
TERAPÉUTICO

2
APORTA EN SITUACIONES
CONCRETAS

3
MODESTA MEJORA
TERAPÉUTICA

4
IMPORTANTE MEJORA
TERAPÉUTICA

[+]

Continuar utilizando los inhibidores de recaptación de serotonina (ISRS) como fármacos de elección en el tratamiento de la depresión mayor

INDICACIONES¹

Tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Agomelatina es un agonista de los receptores de melatonina (MT₁ y MT₂) y antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2c}. Agomelatina aumenta la liberación de dopamina y noradrenalina, específicamente en la corteza frontal, y no tiene influencia en los niveles extracelulares de serotonina. Estudios en modelos animales se ha observado que agomelatina resincroniza los ritmos circadianos.

POSOLOGÍA¹

La dosis recomendada es de 25 mg una vez al día vía oral, antes de ac-

tarse. Si a las dos semanas de tratamiento no hay mejoría de los síntomas, se puede aumentar la dosis a 50 mg una vez al día, debiéndose tomar 2 comprimidos juntos antes de acostarse. No es necesaria una disminución progresiva de la dosis cuando se interrumpe el tratamiento.

EFICACIA CLÍNICA

No se ha publicado ningún estudio frente a un comparador activo en el tratamiento de la depresión mayor.

Se han publicado tres ensayos aleatorizados, doble ciego, en los que se valora la eficacia de agomelatina en depresión mayor frente a placebo²⁻⁴. La duración de estos ensayos es corta (6-8 semanas) y las dosis de agomelatina varían entre 1 y 50 mg. La variable principal

de eficacia es la reducción en la puntuación total en la escala de valoración para la depresión de Hamilton (HAM-D17, 17-item Hamilton Depression Scale). Se incluyen pacientes con depresión con una puntuación HAM-D17 \geq 22.

En el primero de los ensayos, de búsqueda de dosis², de 8 semanas, se comparan 3 dosis de agomelatina (1, 5 y 25 mg) frente a placebo y se utiliza paroxetina (20 mg) como control activo. Sólo la dosis de 25 mg se mostró más eficaz que placebo ($p < 0,05$).

Los otros dos ensayos^{3,4} evalúan la eficacia de agomelatina 25-50 mg, según respuesta, frente a placebo, observándose una diferencia entre agomelatina y placebo de 2,4³ y 3,8⁴ puntos en la disminución media de la puntuación de la escala HAM-D17 respectivamente.

Tanto en la ficha técnica¹ del producto como en el informe de la EMEA⁶ consta que se han realizado además, otros tres ensayos clínicos controlados con placebo a dosis fijas que incluyen una rama de control activo (fluoxetina o paroxetina). Al final del tratamiento (6 u 8 semanas), la agomelatina 25-50 mg/día no se diferenció de placebo pero sí lo hizo el control activo (fluoxetina) y, en los otros dos ensayos, no es posible extraer conclusiones ya que ni agomelatina ni los controles activos (fluoxetina y paroxetina) se diferenciaron de placebo⁶. Es destacable que sólo se han publicado los ensayos con resultados favorables a agomelatina.

El análisis conjunto de los seis ensayos muestra una diferencia global entre agomelatina y placebo de 1,5 (IC95%: de 0,80 a 2,22) en la escala de HAM-D17. Según la EMEA, la relevancia clínica de esta diferencia es dudosa (se considera relevante una diferencia en la puntuación final de la escala HAM-D17 de 3,5 puntos) y la magnitud del efecto antidepresivo parece menor que la de los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS)⁶.

Se han publicado dos ensayos clínicos en los que se compara agomelatina (25-50 mg/día) con venlafaxina (75-150 mg/día) en pacientes con depresión mayor, con el objetivo de evaluar la eficacia de agomelatina en el trastorno del sueño⁷ y la función sexual⁸. La respuesta subjetiva a la calidad del sueño ("getting to sleep") fue superior para agomelatina y la disfunción sexual relacionada con el tratamiento fue menor para agomelatina, pero en los dos ensayos la eficacia antidepresiva de agomelatina (variable secundaria) fue similar a la de venlafaxina. Hay una discrepancia entre los resultados publicados de este último ensayo y lo publicado en la discusión científica de la EMEA y la Ficha Técnica, donde se considera que la diferencia no fue estadísticamente significativa.

En la prevención de recaídas, los resultados son divergentes por lo que la EMEA concluye que, aunque se observa un cierto efecto positivo de agomelatina frente a placebo, la magnitud del efecto tiene una relevancia clínica marginal^{6,9}.

En el informe de la EMEA, se cuestiona el beneficio adicional de incrementar la dosis de agomelatina a 50 mg/día en los pacientes que no responden a 25 mg/día y se solicita al laboratorio nuevos estudios de datos sobre la posología propuesta⁶.

Con posterioridad a la elaboración de este informe se han publicado dos nuevos ensayos de agomelatina frente a placebo. En uno^(a), se evalúan dosis de 25 o 50 mg frente a placebo durante 8 semanas (se

midio la puntuación en la escala HDRS de 17 ítems). La dosis de 25 mg fue más eficaz que el placebo ($p = 0,01$) pero no la de 50 mg ($p = 0,144$). En el segundo^(b), con diseño similar pero utilizando la escala HAM-D17, no hubo diferencias al comparar la agomelatina 25 mg frente a placebo ($p=0,505$), mientras que sí se observó mayor eficacia respecto al placebo con la dosis de 50 mg/día ($p=0,004$). En este caso, el 4,5% de los pacientes tratados con agomelatina 50 mg presentaron elevaciones de las transaminasas.

SEGURIDAD

los ensayos clínicos fueron de leves a moderadas, y aparecieron durante las dos primeras semanas de tratamiento. Las reacciones más frecuentemente descritas ($\geq 2\%$ de los pacientes) y con una incidencia mayor o igual que placebo fueron: cefalea, náuseas, mareo, boca seca, diarrea, somnolencia, fatiga, dolor abdominal, síndrome gripal y ansiedad. No presentó efectos clínicamente relevantes sobre el peso corporal ni el sistema cardiovascular, se asoció con bajo riesgo de disfunción sexual, baja incidencia de reacciones gastrointestinales y ausencia de síntomas de discontinuación⁶.

Suicidio y pensamientos suicidas: se han registrado algunos casos de suicidios y tentativas de suicidios^{3,4}. Debe informarse a los pacientes y realizar una supervisión cuidadosa, sobre todo al inicio del tratamiento y en cambios de dosis.

Función hepática: se han detectado incrementos superiores a 3 veces los valores normales de transaminasas séricas, sobre todo en pacientes con dosis de agomelatina de 50 mg. Los valores generalmente se normalizaban al dejar el tratamiento, aunque se han descrito complicaciones graves incluyendo hepatitis^{1,6}.

La EMEA ha autorizado la comercialización de la agomelatina con un **plan de gestión de riesgos**¹⁰. Se debe informar al prescriptor del riesgo de elevación de las transaminasas y de las interacciones con los inhibidores potentes del isoenzima CYP1A2. Se recomienda a los médicos que realicen un control analítico de la función hepática a todos los pacientes que reciban agomelatina al inicio del tratamiento y después periódicamente a las 6, 12, 24 semanas y siempre que esté clínicamente indicado. Si se detecta un aumento de las transaminasas, deben repetirse las pruebas transcurridas 48 horas. El tratamiento debe interrumpirse si las transaminasas sobrepasan 3 veces el límite superior del rango normal y deben controlarse hasta la normalización de

los valores. Si se observa ictericia debe interrumpirse el tratamiento.

Contraindicaciones¹

Insuficiencia hepática. Intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa, uso concomitante de inhibidores potentes del CYP1A2 (fluvoxamina, ciprofloxacino).

Precauciones especiales de empleo¹

Uso concomitante con inhibidores moderados del CYP1A2 (propranolol, enoxacino). La capacidad de conducir o utilizar máquinas puede verse afectada ya que puede producir mareo y somnolencia.

Interacciones¹

Los estrógenos (inhibidores moderados) producen aumentos de las concentraciones plasmáticas. La administración conjunta no ha mostrado problemas de seguridad, pero deben administrarse con precaución.

No se aconseja la combinación agomelatina y alcohol.

Nota: Para completar información sobre seguridad consultar ficha técnica

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La oferta de antidepresivos es amplia pero su eficacia en el tratamiento de la depresión mayor es similar, aunque no lo es el perfil de efectos adversos. Se considera que los ISRS son los fármacos de primera elección en el tratamiento de la depresión puesto que presentan ventajas sobre los antidepresivos tricíclicos en cuanto a la facilidad de uso y seguridad¹¹. La agomelatina tiene un mecanismo de acción diferente a los antidepresivos existentes hasta el momento; no obstante, faltan estudios comparativos directos con otros antidepresivos, su eficacia es de relevancia clínica dudosa y su perfil de seguridad, aunque diferente al de los ISRS, es poco conocido ya que la experiencia de uso es limitada y a muy corto plazo. La EMEA ha autorizado su comercialización con un plan de gestión de riesgos para evaluar su seguridad a nivel hepático. Por todo ello se considera que la agomelatina no aporta un beneficio adicional en el tratamiento de la depresión mayor.

BIBLIOGRAFÍA

Disponible, junto con más información, en el Informe de Evaluación de Agomelatina: www.aragon.es (Departamento/Dpto. Salud y Consumo/Servicio Aragonés de Salud/ Información al profesional/ Publicaciones/ Información medicamentos).