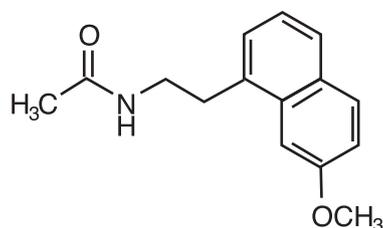
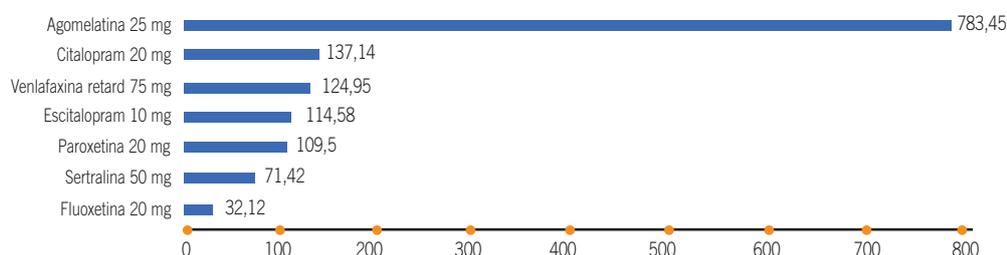


# AGOMELATINA



<b>Medicamentos</b>	Valdoxan®	Thymanax®
<b>Presentaciones</b>	25 mg, 28 comprimidos recubiertos con película	
<b>Grupo terapéutico N06AX</b>	Antidepresivos: Otros antidepresivos	
<b>Condiciones de dispensación</b>	Con receta médica	

## Coste de tratamiento/año (PVP €)



Fuente Remedios marzo 2011

## Resumen

- Agomelatina (AG) es un antidepresivo con un nuevo mecanismo de acción, autorizado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de episodios de depresión mayor (EDM) en adultos.
- La eficacia de AG frente a placebo no se ha demostrado de forma consistente en todos los ensayos, ni a corto ni a largo plazo. Los resultados favorables obtenidos a corto plazo tienen dudosa relevancia clínica, y su eficacia a largo plazo para prevenir las recaídas es incierta.
- Algunos estudios con resultados desfavorables para AG no se han publicado, lo que indica un sesgo de publicación a su favor.
- El perfil de seguridad de AG presenta diferencias frente a otros antidepresivos (ausencia de síntomas de supresión, bajo riesgo de disfunción sexual, menos alteraciones del sueño), aunque su beneficio es cuestionable. AG se ha asociado a toxicidad hepática (elevación de las transaminasas hepáticas, hepatitis), por lo que se requiere monitorización de la función hepática en todos los pacientes tratados.
- El coste del tratamiento con AG es de 6 a 24 veces superior al de los antidepresivos considerados de primera elección, y la necesidad de monitorizar la función hepática supone un gasto adicional tanto en recursos sanitarios como no sanitarios.
- En base a la evidencia disponible, AG no debe utilizarse en lugar de antidepresivos con un perfil de eficacia y seguridad mejor establecido y con mayor experiencia de uso, como son los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS).

**Los antidepresivos con mayor experiencia de uso y con un perfil de eficacia y seguridad más establecido, como los ISRS, siguen manteniéndose como tratamiento de elección en EDM moderada-grave.**

**AG no ha demostrado un beneficio consistente en el tratamiento de EDM moderada-grave, en términos de eficacia ni de seguridad, y el coste mensual del tratamiento resulta muy superior al de antidepresivos considerados de primera elección. En consecuencia, AG no pasa de ser un antidepresivo más en el elevado arsenal disponible.**

## INDICACIONES Y POSOLOGÍA<sup>1,2</sup>

AG es un antidepresivo con un nuevo mecanismo de acción, agonista de los receptores de melatonina (MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub>) y antagonista del receptor 5-HT<sub>2c</sub> de serotonina, que aumenta la liberación neuronal de dopamina y noradrenalina sin afectar a los niveles extracelulares de serotonina. Está indicada para el tratamiento de EDM en adultos. La dosis recomendada es de 25 mg una vez al día antes de acostarse, pudiendo aumentarse hasta 50 mg diarios si no hay una mejoría de los síntomas a las dos semanas de tratamiento, aunque se cuestiona el beneficio adicional de la dosis más alta. En caso de interrupción del tratamiento no es necesaria una disminución progresiva de la dosis.

AG no se recomienda en pacientes de edad avanzada con demencia, y debería utilizarse con precaución en mayores de 65 años.

## EFICACIA

La eficacia de AG en EDM se ha valorado principalmente en estudios controlados con placebo, algunos de los cuales también incluyeron un fármaco activo como control para el análisis de sensibilidad. Sólo se ha publicado un estudio comparativo de AG frente a otro antidepresivo.

En la mayoría de los estudios, la variable principal de eficacia se ha medido con la escala de Hamilton para la depresión (HAMD<sub>17</sub>) que evalúa, sobre un total de 52 puntos, la gravedad de los síntomas y los cambios en el estado clínico del paciente deprimido.

En estudios a corto plazo la EMA acepta, como respuesta clínicamente relevante, una mejora del 50% en la puntuación final respecto a la situación basal, medida con las escalas habituales; y, para valorar recaídas y recurrencias a largo plazo, establece una duración mínima de un año<sup>3</sup>.

### Estudios a corto plazo controlados con placebo

La eficacia de AG en el tratamiento de EDM moderada a grave se ha valorado a corto plazo (6-8 semanas) frente a placebo en tres ensayos publicados, en los que AG 25-50 mg/día obtuvo un porcentaje de pacientes respondedores significativamente mayor que placebo (61,5% vs 46,3%, 54,3% vs 35,3% y 49,1% vs 34,3%)<sup>4,5,6</sup>. El análisis combinado de estos datos mostró una mejora en las puntuaciones de la HAMD<sub>17</sub>, con AG respecto a placebo, de 2,86 puntos de media, y fue mayor en los subgrupos con depre-

sión más grave (3,00 puntos si HAMD<sub>17</sub> ≥25 y 4,53 puntos si HAMD<sub>17</sub> ≥30)<sup>7</sup>.

El informe de la EMA<sup>2</sup> recoge otros tres ensayos no publicados que compararon AG 25-50 mg/día con placebo, e incluyeron 20 mg/día de fluoxetina o paroxetina como comparador activo para el análisis de sensibilidad. No se apreciaron diferencias significativas entre AG y placebo en la variable principal y, en dos de los ensayos, tampoco entre el comparador activo y el placebo, lo que limita la validez de los resultados.

Un meta-análisis<sup>2</sup> de los seis ensayos anteriores mostró una mejora a favor de AG de 1,5 puntos (0,80-2,22) en la puntuación de la HAMD<sub>17</sub>, de dudosa relevancia clínica. Además, la magnitud del efecto antidepresivo de AG parece menor que el de los ISRS.

Otros estudios publicados que valoraban la eficacia de AG 25-50 mg/día frente a placebo, mostraron resultados divergentes<sup>8,9</sup>.

Los datos en ancianos son limitados y en un estudio no publicado no se demostraron diferencias de AG respecto a placebo<sup>2</sup>.

### Estudios comparativos con otros antidepresivos

En el único estudio comparativo que valoró la eficacia como cambios en la escala HAMD<sub>17</sub> como variable principal, AG 25-50 mg/día obtuvo una diferencia de 1,49 puntos en la puntuación final frente a fluoxetina 20-40 mg/día. Esta diferencia fue estadísticamente significativa pero de escasa relevancia clínica, dada la magnitud del efecto<sup>10</sup>.

En el resto de los estudios publicados, la eficacia antidepresiva se valoró como objetivo secundario. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas frente a venlafaxina<sup>11,12</sup>, y las diferencias frente a sertralina (1,68 puntos) fueron de escasa relevancia clínica<sup>13</sup>.

### Estudios a largo plazo para prevención de recaídas

La eficacia de AG a largo plazo para prevenir recaídas se valoró frente a placebo en dos estudios<sup>14,2</sup>. El porcentaje de pacientes que sufrieron recaída sólo resultó significativamente menor con AG que con placebo en el estudio publicado (21,7% vs 46,6%)<sup>14</sup>. A pesar del resultado favorable, hay que tener en cuenta que las poblaciones no fueron homogéneas en el porcentaje de pacientes con depresión más grave (HAMD<sub>17</sub> ≥25: 80% pacientes vs 46% en el estudio no publicado), y la duración total del estudio (32-36 semanas) no alcanzó el mínimo de un año recomendado por la EMA para valorar recurrencias<sup>14,2,3</sup>.

## SEGURIDAD

El perfil de seguridad de AG presenta diferencias con otros antidepresivos. Datos limitados procedentes de ensayos comparativos han sugerido menos síntomas de discontinuación que con paroxetina<sup>15</sup> y menor disfunción sexual que con venlafaxina<sup>11,16</sup>, aunque se cuestiona la idoneidad de los comparadores elegidos por ser particularmente propensos a provocar dichos efectos secundarios. También parece que AG obtiene mejores resultados en determinadas medidas del sueño frente a venlafaxina<sup>12</sup> y sertralina<sup>13</sup>, si bien la relevancia clínica de los resultados es incierta.

### Efectos Adversos<sup>2</sup>

AG produce con frecuencia elevación de las transaminasas hepáticas y también se han descrito complicaciones graves (hepatitis), que indican hepatotoxicidad, por lo que se recomienda monitorizar la función hepática en todos los pacientes tratados.

Los efectos adversos producidos por AG tuvieron, en su mayoría, intensidad leve a moderada, y aparecieron en las dos primeras semanas de tratamiento. Los más frecuentes fueron: cefalea, náuseas, mareo, boca seca, diarrea, somnolencia, fatiga, dolor abdominal, síndrome gripal y ansiedad; y, en estudios a largo plazo, insomnio y sinusitis.

También se han detectado erupciones cutáneas dosis-dependientes. La incidencia de suicidio o intento de suicidio parece similar a otros antidepresivos.

Se desconoce su seguridad a largo plazo.

### Interacciones, precauciones y contraindicaciones<sup>1,2</sup>

AG se metaboliza principalmente por la isoenzima 1A2 del citocromo P450, por lo que debe utilizarse con precaución en asociación con inhibidores moderados de la misma, y su uso está contraindicado en asociación con inhibidores potentes (fluvoxamina y ciprofloxacino).

Otras precauciones: pacientes con problemas renales moderados o graves, consumidores de cantidades considerables de alcohol o tratados con medicamentos asociados con riesgo de daño hepático, antecedentes de manía o de hipomanía. Se suspenderá el tratamiento si el paciente desarrolla síntomas maníacos y si se observa ictericia.

Otras contraindicaciones: pacientes con insuficiencia hepática (cirrosis o enfermedad hepática activa).

## Bibliografía

1. Valdoxan®. Ficha técnica. European Medicines Agency. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000915/WC500046227.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000915/WC500046227.pdf)
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report for Valdoxan® (agomelatine). London: European Medicines Agency; 2008. EMEA/H/C/000915. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/000915/WC500046226.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/000915/WC500046226.pdf)
3. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Depression. London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 2002. CPMP/EWP/518/97, Rev.1. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003526.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003526.pdf)
4. Lóo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT<sub>2c</sub> antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. Int Clin Psychopharmacol 2002;17:239-47.
5. Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2006;16:93-100.
6. Olié JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> receptor agonist with 5-HT<sub>2c</sub> antagonistic properties, in major depressive disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2007;10:661-73.
7. Montgomery SA, Kasper S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. Int Clin Psychopharmacol 2007;22:283-91.
8. Stahl SM, Fava M, Trivedi MH et al. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2010;71:616-26.
9. Zajecka J, Schatzberg A, Stahl S et al. Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychopharmacol 2010;30:135-44.
10. Hale A, Corral RM, Menacacci C et al. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. Int Clin Psychopharmacol 2010;25:305-14.
11. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K et al. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. J Clin Psychopharmacol 2008;28:329-33.
12. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. J Clin Psychiatry 2007;68:1723-32.
13. Kasper S, Hajak G, Wulff K et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. J Clin Psychiatry 2010;71:109-20.
14. Goodwin GM, Emsley R, Rembray S et al. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2009;70:1128-37.
15. Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD et al. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled, discontinuation study. Int Clin Psychopharmacol 2004;19:271-80.
16. Serretti A, Chiesa. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants. A meta-analysis. J Clin Psychopharmacol 2009;29:259-66.