

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS: Valdoxan®

25 mg/28 comprimidos recubiertos (60,10 €)

GRUPO TERAPÉUTICO: Código ATC: N06AX

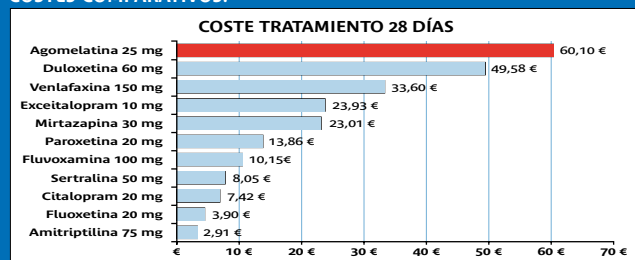
Otros Antidepresivos

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y CONSERVACIÓN:

Receta médica. Aportación Reducida (Cicero). Caducidad inferior a 3 años.

FECHA DE LA REVISIÓN: Marzo 2010

COSTES COMPARATIVOS:



Fuente: BOT. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: <http://www.portalfarma.com> (acceso 16/3/2010). Para el cálculo de costes se ha utilizado las presentaciones con precio menor. Las dosis recogidas hacen referencia a la Dosis Diaria Definida (salvo agomelatina, sin definir actualmente, por lo que hace referencia a la dosis habitual de mantenimiento).

Cómo citar este boletín: Comité Editorial de las Áreas 1, 2, 3, 7 y 9 de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. Agomelatina. Notas Farmacoter. 2010;17(3):5-6

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA: No aporta ventajas

- Agomelatina es un nuevo fármaco para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM), con un mecanismo de acción diferente al de los antidepresivos ya existentes en el mercado.
- En los estudios de eficacia frente a placebo, no ha demostrado un beneficio clínico relevante. No se han encontrado estudios que comparen directamente agomelatina frente a otros antidepresivos en el TDM.
- La incidencia de efectos adversos observados parece similar a la de otros antidepresivos, aunque se necesitan más estudios que evalúen su seguridad a largo plazo. Es necesario monitorizar la función hepática durante y tras el tratamiento por su posible hepatotoxicidad.
- Debido a la falta de datos tanto en seguridad como en eficacia, es difícil establecer su lugar en terapéutica. En base a la evidencia disponible, agomelatina no aporta ventajas respecto al resto de antidepresivos con mayor experiencia de uso y un perfil de seguridad a largo plazo mejor establecido en el tratamiento del TDM.

★ ★ Mejora relevante
● No aporta ventajas

★ Utilidad en situaciones concretas
? Información insuficiente

Agomelatina es un nuevo fármaco indicado en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM), que actúa a través de un mecanismo de acción diferente al de los tratamientos actuales. Se promociona siguiendo la hipótesis de que la restauración de los ritmos circadianos, alterados en el paciente deprimido, le confieren mayor eficacia y mejor tolerancia que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en todos los niveles del TDM.

INDICACIONES y POSOLOGÍA⁽¹⁾

Está indicado en el tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos. La dosis recomendada es de 25 mg/día, pudiéndose aumentar hasta 50 mg/día, si a las dos semanas no hay mejoría de los síntomas. Se administra por vía oral, con o sin alimentos, antes de acostarse. El tratamiento debe mantenerse al menos seis meses, para asegurar la remisión de los síntomas. Si es necesario, se puede interrumpir el tratamiento sin necesidad de disminución progresiva de dosis.

MECANISMO DE ACCIÓN⁽¹⁾

La agomelatina tiene efecto agonista melatoninérgico, estimulando los receptores MT relacionados con las fases sueño-vigilia, por lo que su estimulación parece actuar en la normalización de los ciclos circadianos. Además tiene un efecto antagonista de los receptores 5HT_{2c}, que parecen estimular la secreción a nivel central de dopamina y noradrenalina (sin la acción sobre la recaptación de serotonina de los ISRS). Este efecto es el que parece actuar sobre el control del ánimo y la reducción de los síntomas de la depresión, aunque no existe certeza de su funcionamiento.

FARMACOCINÉTICA⁽¹⁾

Su absorción por vía oral es buena y de forma rápida, aunque su biodisponibilidad absoluta es baja (menor del 5% para la dosis terapéutica), con una variabilidad interindividual importante, siendo mayor en mujeres. Puede aumentar por la administración de anticonceptivos orales, disminuir por el tabaco y no se modifica por la ingesta de alimentos. Se metaboliza a nivel hepático, principalmente por CYP1A2 (en menor proporción por CYP2C9 y CYP2C19), con una rápida eliminación, fundamentalmente por orina (vida media entre 1-2 horas).

EFICACIA CLÍNICA

Para evaluar el grado de depresión se usó en la mayoría de los ensayos la

escala de depresión de Hamilton (HDRS) de 17 ítems (utilizándose en algún caso la escala de depresión de Montgomery Asberg - MADRS), con valores entre 0-52, donde valores más altos significan mayor gravedad de los síntomas⁽²⁾. Aunque no está totalmente consensuado, se acepta de forma general que un HDRS por encima de 25-28 es indicativo de depresión grave y que un valor mínimo de 22 requiere tratamiento antidepresivo⁽³⁾. Como variable principal se utilizó la reducción total de la puntuación de HDRS. Otras variables calculadas a partir del HDRS son la tasa de respuesta (porcentaje de pacientes con una disminución del 50% o más de los valores iniciales de HDRS) y la tasa de remisión (porcentaje de pacientes con unos valores finales de HDRS menores a 7)⁽²⁾.

No se han encontrado estudios publicados que comparen agomelatina frente a otros antidepresivos en el TDM. Frente a placebo, existen siete estudios a corto plazo (6-8 semanas de duración), en pacientes con un HDRS inicial mayor o igual a 22:

Uno de ellos⁽⁴⁾, de búsqueda de dosis, compara agomelatina 1, 5 y 25 mg frente a placebo. Otros dos^(5,6) utilizan dosis de 25 mg, escalando a 50 mg a las dos semanas si la respuesta al tratamiento no es satisfactoria (ver tabla 1). Un análisis combinado de los tres estudios⁽⁷⁾ mostró una diferencia de 2,86 puntos de los rangos finales de HDRS favorable a agomelatina, observándose diferencias mayores en los subgrupos con cuadros depresivos más graves (3,00 y 4,53 puntos para HDRS>24 y HDRS>29 iniciales, respectivamente).

Otros tres estudios no publicados⁽²⁾ de agomelatina frente a placebo utilizaron fluoxetina o paroxetina como comparador activo (tanto agomelatina como el comparador se enfrentan a placebo, pero no entre sí). Ninguno de los tres mostraron diferencias significativas de agomelatina frente a placebo tanto en la variación de HDRS, como en las tasas de respuesta o remisión. En cuanto a los comparadores activos, únicamente fluoxetina 20 mg en el primer estudio mostró diferencia significativa frente a placebo.

Un análisis combinado de estos 6 estudios mostró una diferencia de 1,5 puntos en la escala HDRS a favor de agomelatina frente a placebo. Aunque no hay consenso sobre a partir de que valor se puede considerar que la diferencia tiene relevancia clínica, el NICE sugiere que ésta al menos ha de ser de 3 puntos en los ensayos frente a placebo^(3,8).

Otro estudio similar frente a placebo, no publicado, en población mayor de 60 años⁽²⁾, tampoco mostró diferencias significativas para ninguna de las variables. Únicamente un análisis de subgrupos post-hoc tomando los

Tabla 1. Resultados de los estudios utilizados para medir la eficacia de agomelatina

EC	Intervención	Dif. HDRS	T. Respuesta	T. Remisión
Loo ⁽⁴⁾	AGO 1, 5, 25 mg PBO PAR 20 mg	Dif. AGO-PBO 25: 2,57 S Dif. PAR-PBO: 2,25 S	AGO 25: 61,5% S PBO: 46,3% PAR: 56,3% NS	AGO 25: 30,4% S PBO: 15,4% PAR: 25,7% S
Kennedy 2006 ⁽⁵⁾	AGO 25-50 mg PBO	Dif. AGO-PBO: 2,4 S	AGO 25-50: 49,1% S PBO: 34,3%	AGO 25-50: 20,8% NS PBO: 13,3%
Olie ⁽⁶⁾	AGO 25-50 mg PBO	Dif. AGO-PBO 3,18 S	AGO 25-50: 54,3% S PBO: 35,3%	AGO 25-50: 17,2% NS PBO: 11,8%
CL3-022 ⁽²⁾	AGO 25 mg PBO FLX 20 mg	Dif.: AGO-PBO: 1,4 NS Dif.: FLX-PBO: 2,59 S	AGO: 53% NS PBO: 47% FLX: 58% NS	NS
CL3-023 ⁽²⁾	AGO 25 mg PBO PAR 20 mg	Dif. AGO-PBO: 0,8 NS Dif. PAR-PBO: 1,6 NS	NS	NS
CL3-024 ⁽²⁾	AGO 25,50 mg PBO FLX 20 mg	Dif. AGO-PBO: 1,4 NS Dif. FLX-PBO: 0,53 NS		
CL3-026 ⁽²⁾ (MADRS)	AGO 25 mg PBO	Dif AGO-PBO: 0,19 NS	AGO: 46% NS PBO: 52%	
Kennedy 2008 ⁽¹⁰⁾	AGO 50 mg VNX 150 mg	Dif. VNX-AGO: 0,3 NS	AGO: 82,5% NS VNX: 79,9%	AGO: 73% NS VNX: 66,9%
Lemoine ⁽¹¹⁾	AGO 25-50 mg VNX 75-150 mg	Dif: AGO-VNX: 1,1 NS	AGO: 76,4% NS VNX: 70,6%	

Nota: AGO: agomelatina, PBO: placebo, FLX: fluoxetina, VNX: venlafaxina, PAR: paroxetina, STL: sertralina. S: Diferencia estadísticamente significativa. NS: Diferencia no estadísticamente significativa.

pacientes con niveles más graves de depresión mostró diferencia significativa a favor de agomelatina.

En cuanto a su eficacia en la prevención de recaídas, se realizaron 2 ensayos que se extendieron hasta 34 semanas. En el primero de ellos⁽⁹⁾, la tasa de recaídas fue significativamente menor con agomelatina respecto a placebo (ver tabla 2). Sin embargo, en el segundo, no publicado⁽²⁾, los resultados fueron similares.

Tabla 2. Resultados de los estudios de prevención de recaídas

EC	Intervención	T.Recaída
Goodwin ⁽⁹⁾	AGO 25-50 mg PBO	AGO: 21,7% S PBO: 46,6%
CL3-021 ⁽²⁾	AGO 25 mg PBO	AGO: 25,9% NS PBO: 23,5%

Otros dos estudios^(10,11), diseñados con otros fines (función sexual, efectos sobre el sueño) (ver tabla 1), que incluyeron como variable secundaria la eficacia de agomelatina 25-50 mg frente a venlafaxina 75-150 mg en el TDM, tampoco mostraron diferencias significativas. Existen otros estudios, pendientes de publicar, que comparan a agomelatina frente a otros antidepresivos (sertralina⁽¹²⁾, fluoxetina⁽¹³⁾), cuyos resultados, dada la falta de información, quizás puedan ayudar a situar la molécula en términos de eficacia clínica.

SEGURIDAD

• Efectos adversos

En los ensayos clínicos⁽²⁾, la incidencia de efectos adversos fue similar entre agomelatina (53%), placebo (52%) y los ISRS usados como comparadores activos (49% fluoxetina, 68% paroxetina), siendo en general de intensidad leve o moderada. Los más frecuentes son náuseas, mareo, cefaleas, sequedad de boca, diarrea, somnolencia, fatiga, dolor abdominal y ansiedad. No se detectó ganancia de peso ni problemas de disfunción sexual. Se observó aumento de transaminasas séricas (más de tres veces los valores normales)

en 1,0% para agomelatina 25 mg y en 1,4% para agomelatina 50 mg, frente al 0,7% en placebo, que revirtieron tras el tratamiento, sin observación de daño hepático.

• Interacciones⁽¹⁾

El uso concomitante de inhibidores potentes del CYP1A2 como fluvoxamina o ciprofloxacino produce aumento de los niveles de agomelatina (hasta 60 veces).

• Contraindicaciones⁽¹⁾

Está contraindicado en menores de 18 años y pacientes de edad avanzada con demencia dada la falta de datos de seguridad. En pacientes con insuficiencia hepática. No usar de manera concomitante con inhibidores potentes del CYP1A2, como ciprofloxacino o fluvoxamina.

• Precauciones⁽¹⁾

Ha de utilizarse con precaución durante el embarazo y se debe interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento con agomelatina, en pacientes mayores de 65 años, pacientes con insuficiencia renal moderada-grave, pacientes con antecedentes de manía o hipomanía, con alta ingesta de alcohol o tratados con medicamentos asociados a riesgo de daño hepático. Cuando se administre conjuntamente con inhibidores moderados del CYP1A2 (estrógenos, propranolol, etc) hasta adquirir mayor experiencia de uso. Se deben realizar pruebas de la función hepática en todos los pacientes, al inicio del tratamiento y tras 6, 12 y 24 semanas, y siempre que esté clínicamente indicado, e interrumpirse el tratamiento si las transaminasas séricas superan en 3 veces los valores normales. La presencia de ictericia aconseja interrumpir el tratamiento. El TDM se asocia a un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio, por lo que todos pacientes, en especial los de alto riesgo, deben ser supervisados durante su tratamiento. Las reacciones adversas al tratamiento con agomelatina pueden afectar a la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnica de Agomelatina (Valdoxan®). Laboratorios Servier 2009. Disponible en www.aemps.es.
- European Public Assessment Report (EPAR). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report for Valdoxan. European Medicines Agency. 2008. Disponible en www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/valdoxan/valdoxan.htm.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Depression: the treatment and management of depression in adults (update) (CG90). Update of NICE guideline 23. Octubre 2009. Disponible en <http://guidance.nice.org.uk/CG90>.
- Lóo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT2C antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17(5):239-247.
- Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006;16:93-100.
- Olie JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT2C antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007;10:661-673.
- Montgomery S, Kasper S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007;22:283-91.
- London New Drugs Group APC/DTC Briefing Document. UKMi. Agomelatine. 2009. Disponible en www.nelms.nhs.uk.
- Goodwin GM, Emsley R, Rembry S, Rouillon F. Agomelatine Study Group. 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(8):1128-1137.
- Kennedy S, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between Agomelatine and Venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28:329-333.
- 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(11):1723-32.
- Kasper S, Laigle L, Bayle F. Superior antidepressant efficacy of agomelatine vs sertraline; a randomized, double-blind study. Poster presentation. 21st ECNP Congress, Barcelona, Spain. 30 agosto - 3 septiembre. 2008.
- Data on file: 045 study agomelatine vs. fluoxetine: difference in HAM-D17 change from baseline to week 8. Reference: 09MKA0147. Presented at the World Psychiatric Association Conference, Florence, Italy. Abril 2009. Servier Laboratories Limited.

COMITÉ EDITORIAL: Abad A, Almodóvar M^ªJ, Alonso MA, Álvarez J, Arroyo J, Aylón R, Izquierdo JM, Greciano V, Mateo C, Medina B, Morera T, Pardo S, Saiz LC, Sevillano M^ªL, Siguín R.

EDITA: Servicio Madrileño de Salud. Gerencias de Atención Primaria, Áreas 1, 2, 3, 7 y 9.

ISSN: 1575-5487 - Depósito Legal: M.16.281-1999

CORRESPONDENCIA: Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria, Área 7. C/ Espronceda 24, 28803 Madrid. Tfno 91 335 25 69. farmac.gapm07@salud.madrid.org

DISPONIBLE EN: Internet (<http://www.madrid.org>; <http://www.isdbweb.org/members/index/0>) y en la Intranet de la Consejería de Sanidad y Consumo (<http://salud.a.salud.madrid.org>)

Miembro de la Sociedad Internacional de Boletines de Fármacos:



<http://www.isdbweb.org>