

HOJA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

Dirección Territorial de Melilla
Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Centro de Información del Medicamento

AGOMELATINA

INTRODUCCIÓN

Agomelatina es un análogo sintético de la hormona melatonina, con el que se inicia una nueva vía para el tratamiento de la depresión, al combinar propiedades de antagonista serotoninérgico y, especialmente, de agonista melatoninérgico.

INDICACIONES¹

Agomelatina está indicada en el tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada de Agomelatina es de 25 mg, que puede doblarse a 50 mg si no se obtienen mejoras clínicas tras 2 semanas. Se administra en comprimidos de 25 mg, en una toma única diaria antes de acostarse, con o sin alimentos. El tratamiento se debe extender 6 meses, al menos, y no es necesario disminuir la dosis gradualmente para interrumpirlo.

Los pacientes deben someterse a pruebas de función hepática al iniciar el tratamiento, y repetir las a las 6, 12 y 24 semanas.

Está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática. No se recomienda en menores de 18 años. Y debe emplearse con precaución en pacientes con una edad \geq 65 años y con insuficiencia renal de moderada a grave.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA¹

Agomelatina estimula la actividad de los receptores de melatonina (agonista de receptores MT₁ y MT₂), lo que contribuye a la resincronización de los ritmos circadianos. Y al mismo tiempo inhibe selectivamente los receptores serotoninérgicos (5HT_{2C} y 5HT_{2B}), lo que provoca un aumento de los niveles de dopamina y noradrenalina en la corteza frontal, que parecen intervenir en el control del estado de ánimo².

No afecta directamente a la captación de serotonina, noradrenalina o dopamina, y no tiene afinidad por los receptores, adrenérgicos α o β , histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos y benzodiazepínicos.

Se absorbe rápidamente y en un 80% tras su administración oral. Su biodisponibilidad es baja (<5%) y con una gran variación interindividual. Se une a proteínas plasmáticas en un 95%. Se metaboliza en el citocromo P450 (el 90% en la isoenzima CYP450 1A2 (CYP1A2)), para dar productos inactivos. Se elimina rápidamente (semivida plasmática 1-2 horas) y por vía renal básicamente (80%).

EFICACIA CLÍNICA¹

La autorización de Agomelatina para el tratamiento de la depresión mayor se fundamentó en un vasto programa de ensayos clínicos²:

La eficacia a corto plazo se estudió en 5 ensayos principales^{2,3,4}. En ellos participaron pacientes adultos (18-65 años), con un episodio de depresión mayor simple o recurrente (según los criterios del DSM-IV), y unos síntomas con una intensidad de moderada a muy grave (puntuación \geq 22 en la Escala de Hamilton para la Depresión de 17 ítem (HAM-D)). La variable principal de medida fue la puntuación media en la HAM-D tras 6 semanas de tratamiento, en la población que, al menos, recibió una dosis de medicamento y se sometió a una evaluación de la eficacia. La eficacia se valoró comparando la puntuación de Agomelatina y placebo –variable principal–.

En dos de ellos, Agomelatina, en dosis flexibles en función de la respuesta (25 mg al día, o 50 mg si a las 2 semanas no se observaba mejoría), se mostró significativamente más eficaz que placebo^{3,4}. Partiendo de una puntuación media inicial en la HAM-D de 26,6³ y 27,3⁴, la puntuación media final con Agomelatina fue de

14,1³ y 14,6⁴, mientras que con placebo fue 16,5³ y 18,1⁴. La diferencia entre ambos grupos fue 2,4³ y 3,5⁴.

En los tres restantes, no publicados, las diferencias en la variable principal entre Agomelatina, administrada en dosis fijas (25 mg, y 50 mg en uno de ellos), y placebo, no fueron significativas². Estos estudios incluyeron controles activos para garantizar su sensibilidad (Fluoxetina (20 mg) en 2 de ellos y Paroxetina (20 mg), que tampoco mostraron una diferencia significativa frente placebo, salvo uno de ellos (con Fluoxetina CL3-022)².

Adicionalmente, la evaluación de la eficacia a corto plazo de Agomelatina comprendió un ensayo de búsqueda dosis, de 8 semanas, que mostró a Agomelatina (25mg) significativamente mejor que placebo en la puntuación final media en la HAM-D⁵. Otro en población anciana (\geq 60 años), en el que, sin embargo, Agomelatina (25mg) no fue superior a placebo en la puntuación final media a las 6 semanas, pero en una escala de valoración de la depresión distinta: la MADRS (CL3-026)².

Finalmente, dos ensayos complementarios que persiguieron objetivos principales alternativos, también valoraron la eficacia en depresión como variable secundaria, expresada por los cambios en la puntuación final en la HAM-D a las 6 semanas. Enfrentaron a Agomelatina (25-50 mg) con Venlafaxina de liberación instantánea (75-150 mg)⁶ y con Sertralina (50-100 mg)⁷. Las dosis se ajustaron en función de la respuesta de los pacientes. Agomelatina resultó ser similar a Venlafaxina (9,9 por 11,0, respectivamente)⁶, y superior a Sertralina con una diferencia entre ambos grupos de 1,68 (10,3 por 12,1 respectivamente)⁷.

La eficacia a largo plazo de Agomelatina se estudió con 2 ensayos principales, que valoraron la prevención de recaídas frente placebo^{2,8}. Incluyeron pacientes con depresión recurrente y una puntuación \geq 22 en la HAM-D y contaron con una fase inicial abierta para asegurar la respuesta al tratamiento con Agomelatina, que se definió como una puntuación final \leq 10 en la HAM-D. Las recaídas quedaron definidas, básicamente, como una puntuación \geq 16 en HAM-D, suicidio o intento de suicidio. En el primero, no publicado², 551 pacientes recibieron durante 8 semanas Agomelatina (25 mg). Los que respondieron se aleatorizaron para recibir Agomelatina (25 mg) (n=187) o placebo (n=180). A las 26 semanas, no hubo diferencias significativas en la incidencia de recaídas entre ambos grupos (25,9 % por 23,5 %). No obstante, un análisis del subgrupo de pacientes con depresión grave (HAM-D $>$ 25; n=169) favoreció la reducción del porcentaje de recaídas de Agomelatina frente placebo (21,3% por 31,3%). Dicha diferencia pasó a ser significativa tras una extensión del ensayo de 18 semanas (total 52 semanas). El segundo ensayo incluyó 492 pacientes en una fase abierta que se inició con Agomelatina 25 mg que se ajustó a las 2 semanas a 50 mg. Tras 8-10 semanas los que respondieron (n=339) se aleatorizaron para recibir Agomelatina (25-50 mg) o placebo durante 24 semanas. El porcentaje de pacientes con recaídas fue inferior en el grupo de Agomelatina (21% por 41%). La incidencia de recaída en el tiempo fue significativamente menor con Agomelatina⁸. La puntuación media inicial en HAM-D en este ensayo fue mayor que en el primero.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) denegó la autorización de Agomelatina en 2006 al considerar que no se demostraba su eficacia a largo plazo, mientras que a corto plazo no se podía decidir firmemente⁹. La revisión que ha decidido su autorización incorpora los resultados del segundo ensayo en recaídas y los del ensayo frente a Sertralina y concluye que aunque se demuestran efectos positivos con el tratamiento, la magnitud de dichos efectos es marginal².

EFFECTOS ADVERSOS¹

Los ensayos clínicos con Agomelatina mostraron unos efectos adversos de intensidad leve a moderada, en las 2 primeras semanas fundamentalmente, y que se presentaron con una frecuencia similar a placebo.

A diferencia de otros antidepresivos, Agomelatina no parece causar síndrome de retirada¹⁰ y presenta un menor riesgo de producir disfunciones sexuales¹¹, alteraciones del sueño^{7,8}, problemas gastrointestinales o ganancia de peso².

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) fueron náuseas y mareos, junto a cefalea o somnolencia. El efecto adverso más preocupante fue el aumento de las transaminasas séricas, superando más de 3 veces el límite superior del rango normal en el 1-1,1% de los pacientes, especialmente con la dosis de 50 mg.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES¹

Agomelatina está contraindicada en caso de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus componentes y en pacientes con insuficiencia hepática. Así como su uso concomitante con inhibidores potentes de la CYP1A2 (fluvoxamina o ciprofloxacino). No se recomienda su uso en menores de 18 años, ni en pacientes ancianos con demencia, porque no se ha estudiado en dichas poblaciones.

Se debe emplear con precaución en pacientes >65 años y en los que consuman grandes cantidades de alcohol y medicamentos hepatotóxicos, así como su uso junto a inhibidores moderados de la CYP1A2 (propranolol).

INTERACCIONES¹

Los inhibidores de los isoenzimas CYP1A2 aumentan la exposición sistémica a Agomelatina.

CONCLUSIONES

- Agomelatina es el primer representante de una nueva clase de antidepresivos con actividad melatonérgica, que ha acreditado una cierta eficacia a corto plazo frente a placebo. También a corto plazo, su eficacia ha resultado ser semejante a Venlafaxina y superior a Sertralina, aunque en ambos casos se estudió como variable secundaria. Se han difundido los resultados del enfrentamiento directo con Fluoxetina (20-40 mg), del que parece desprenderse la superioridad de Agomelatina. En cualquier caso, las dosis de los comparadores activos, aunque de uso habitual, no alcanzaron las máximas autorizadas.

- La eficacia a largo plazo se ha demostrado en un único ensayo en prevención de recaídas frente a placebo. No se ha comparado frente a fármacos activos.

- El perfil de seguridad es similar a otras alternativas, aunque mejora la tolerancia al tratamiento, pues se asocia con menos aumento de peso, disfunciones sexuales, alteraciones del sueño o problemas gastrointestinales. Pero, lamentablemente afloran problemas hepáticos que obligan a un control regular de la función hepática.

- No existe evidencia sobre su utilidad en pacientes en los que han fallado otras alternativas consolidadas.

- Agomelatina inaugura una nueva forma de abordar la depresión mucho más costosa, directa e indirectamente, que resulta difícil situar en un grupo terapéutico tan amplio, por las ventajas clínicas marginales que procura.

- Sólo la aparición de problemas de tolerancia relacionados con el tratamiento previo con algún antidepresivo, parecen señalar un grupo muy selecto de pacientes, aunque no estudiado, en el que Agomelatina puede constituirse en una opción de tratamiento de segunda o tercera línea.

- Por todo lo anterior, Agomelatina supone una APORTACIÓN MODESTA al arsenal terapéutico antidepresivo.

COSTE TRATAMIENTO DÍA

Principio Activo	Presentación (PVP€)	Dosis (mg)	CTD (€ min/máx)
Agomelatina: Valdoxan®	25 mg 28 comp recub. (60,10)	25-50	2,15/4,29
Citalopram EFG	20/ 30 mg 28 comp (8,72/13,08)	20-60	0,31/0,93
Duloxetina	30/60 mg 28 cáp (30,99/49,58)	60-120	1,77/4,43
Escitalopram	10/20 mg 28 comp (23,93/47,85)	10-20	0,85/1,71
Fluoxetina EFG	20 mg 14/28/60 cáp/comp (3,12/4,01/8,59)	20-60	0,14/0,43
Mirtazapina EFG	15 mg 30/60 comp (12,35/24/70); 30 mg 30 comp (24,70)	15-45	0,41/1,24
Paroxetina EFG	20 mg 28/56 comp (13,96/27,92)	20-50	0,50/1,25
Sertralina EFG	50/100 mg 30 comp (8,66/17,31)	50-200	0,29/1,15
Venlafaxina EFG	50 mg 30 comp (13,53); 37,5/75 mg 60 comp (20,3/40,6)	75-375	0,68/3,38
Venlafaxina Retard EFG	37,5/75/150 mg 30 cáp (10,15/20,3/40,6)		

BIBLIOGRAFÍA

1. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Valdoxan®, DCI: Agomelatina. Resumen de las características del producto (RCP) 19/02/2009 Valdoxan-H-C-915-00-00. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/valdoxan/H-915-PI-es.pdf>
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Valdoxan®, DCI: Agomelatina. CHMP Assessment Report for Valdoxan. Publicada 17/03/09. Disponible en URL <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/valdoxan/H-915-en6.pdf>
3. Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. Eur Neuropsychopharmacol. 2006;16(2):93-100
4. Olié 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(5):661-73.
5. Loo 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 placebocontrolled dose range study. Int Clin Psychopharmacol 2002; 17(5):239-47.
6. 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.

7. Kasper S, Laigle L, Bayle F. Superior antidepressant efficacy of agomelatine versus sertraline: a randomised, double-blind study. Eur Neuropsychopharmacol 2008;18(S4):S336.
8. Goodwin GM, Emsley R, Rembray 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):1128-37.
9. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Recomendación de denegar la solicitud de Comercialización para Valdoxan/Thymanax. DCI: Agomelatina. Refusal CHMP Assessment Report for Thymanax. DCI: Agomelatine. Publicado 27/07/2006. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/thymanax/H-657-RAR-en.pdf>
10. Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I. 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(5):271-80.
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.

**Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Comisión de Uso Racional del Medicamento**

Bueno Horcajadas, A., Carrión Horcajadas, J.L., López Cuevas, I., Martín Hurtado, A., Mora Morera, S., Rodríguez Clavero, A., Sarriá González, F.E., Serna Juan, S. y Val Carrascón, M^a I.

C/ General Polavieja, 47 – 52005 Melilla Tels. : 951320418 - 22



EDITA: © INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA
Subdirección General de Gestión Económica y Recursos Humanos
Servicio de Recursos Documentales y Apoyo Institucional
Alcalá, 56 – 28014 Madrid
Depósito Legal: M-2387-2008 • ISSN: 1888-4598 • NIPO: 846-09-002-0