



Evaluación FARMACOTERAPÉUTICA - Número 13, año 2010

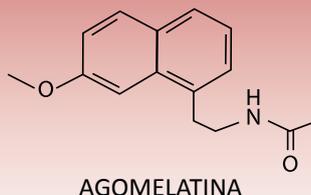
Agomelatina (DOE)

Descripción del medicamento.

Principio activo (DCI)

Forma Farmacéutica

Presentaciones



25 mg 28 Comprimidos
PVP 60,1€

Nombre comercial (laboratorio)

THYMANAX® (Laboratorios Servier S.L.)

VALDOXAN® (Laboratorios Servier S.L.)

Grupo terapéutico (ATC)

N06AX. Otros antidepresivos.

Excipiente de declaración obligatoria:

Lactosa.

Condiciones de dispensación

Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud y de aportación reducida.

Fecha de autorización

18 de Marzo 2009

Fecha de comercialización

1 de Agosto 2009

VALORACIÓN



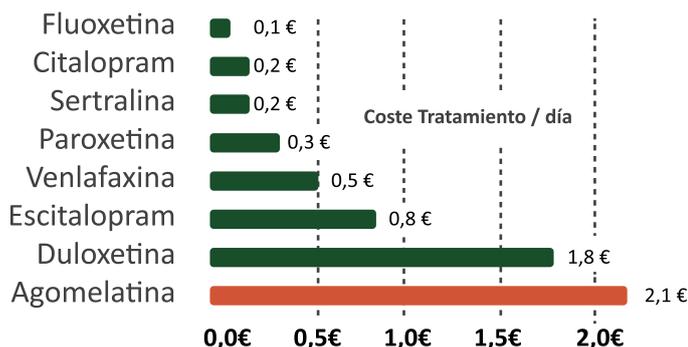
NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO.

No implica cambios en la terapéutica estándar.

Escala de Valoración

- ? NO VALORABLE: Información insuficiente
- X** NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO
- ! SOLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS
- ✓ MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA
- ✓✓ IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA

COSTE COMPARADO



RESUMEN

Agomelatina es un fármaco indicado para el tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos. Se diferencia del resto de antidepresivos por su mecanismo de acción: agonista selectivo de receptores MT1 y MT2 de melatonina y antagonista del 5-HT_{2c} de la serotonina.

Los estudios no han demostrado una eficacia mayor a otros tratamientos de elección.

Es necesario controlar la función hepática. Presenta la ventaja de no necesitar la disminución paulatina de la dosis para la interrupción del tratamiento, tiene pocos efectos secundarios y carece de algunos relacionados con otros antidepresivos como la disfunción sexual.

Es significativamente más costoso que otros antidepresivos.

1. INTRODUCCIÓN

La Depresión Mayor es un síndrome o conjunto de síntomas afectivos que incluye en mayor o menor grado, tristeza patológica, decaimiento, irritabilidad, síntomas de tipo cognitivo, volitivo, o incluso somáticos. La base para distinguir estos cambios patológicos de cambios ordinarios ("normales"), viene dada por la persistencia de la clínica, la gravedad, la presencia de otros síntomas y el grado de deterioro funcional y social que lo acompaña. La etiología de la depresión es compleja, ya que en su aparición influyen factores genéticos, biológicos y psicosociales.

En un estudio realizado en España en una muestra representativa de la población, se observó una prevalencia-vida en la depresión del 10.5% y una prevalencia-año del 3.9%.⁸

La edad de máxima incidencia se encuentra entre los 18-44 años, siendo la prevalencia casi el doble en la mujer que en hombre.

El impacto económico total de esta enfermedad, se ha incrementado sustancialmente en la última década (costes directos derivados del absentismo laboral).

En el tratamiento de la depresión mayor, se recomienda utilizar los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como fármacos de primera elección. Para determinar la elección de uno en concreto, debemos guiarnos más por la aparición de sus posibles efectos adversos que por su eficacia. Los antidepresivos tricíclicos (ADT) tienen igual eficacia que los anteriores, pero su uso es menor debido a la mayor frecuencia de aparición de reacciones adversas, mayor tasa de abandono de tratamiento y efectos más graves en caso de intoxicación.

La Agomelatina es un nuevo principio activo, aprobado recientemente como antidepresivo, que se caracteriza y diferencia del resto por presentar un mecanismo de acción novedoso, actuando sobre el receptor MT1 asociado a la inducción del sueño y el MT2 implicado en la sincronización del ciclo circadiano.

2. ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

2.1. Indicación clínica autorizada en España.

Tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos.

2.2. Posología y forma de administración.

La dosis recomendada es de 25 mg una vez al día por vía oral antes de acostarse.

Los efectos antidepresivos del fármaco se encuentran relacionados con el momento del día en que se tomen siendo el óptimo la última hora de la tarde, coincidiendo con el inicio del ciclo circadiano.

Si al cabo de dos semanas de tratamiento no hay mejoría de los síntomas, se puede aumentar la dosis hasta 50 mg una vez al día.

Los pacientes con depresión deben ser tratados durante

un periodo de tiempo suficiente, al menos 6 meses, para asegurar que estén libres de síntomas. La interrupción del tratamiento no requiere de una disminución progresiva de la dosis.

2.3. Mecanismo de acción.

La agomelatina es un agonista melatonérgico (sobre los receptores MT1 y MT2) y un antagonista de 5-HT_{2c}. Carece de efectos sobre la captación de monoaminas y no tiene afinidad por los receptores adrenérgicos α o β , histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos y benzodiazepínicos.

Aumenta la liberación de dopamina y noradrenalina, específicamente en la corteza frontal, y no tiene influencia en los niveles extracelulares de serotonina.

En estudios realizados en modelos animales se ha demostrado su efecto antidepresivo, así como que resincroniza los ritmos circadianos, induciendo un adelanto de la fase de sueño, una disminución de la temperatura corporal y liberación de melatonina.

2.4. Farmacocinética.

Se absorbe bien y de forma rápida ($\geq 80\%$), tras su administración oral. La biodisponibilidad absoluta es baja ($< 5\%$ para la dosis terapéutica por vía oral) y tiene una variabilidad interindividual importante.

La biodisponibilidad se encuentra aumentada en las mujeres. También aumenta por la toma de anticonceptivos orales y disminuye por el tabaco.

Alcanza la concentración plasmática máxima tras 1 a 2 horas de la administración. Se metaboliza a nivel hepático, principalmente por el isoenzima CYP1A2. La dosis administrada no debe superar los 50mg/día, ya que se ha observado una saturación del efecto de primer paso.

3. EFICACIA.

Para su aprobación por la Agencia Europea del Medicamento su eficacia y seguridad fue estudiada en un programa clínico en el que se incluyeron 5.800 pacientes, de los que 3.900 recibieron tratamiento con agomelatina.

La eficacia a corto plazo fue valorada en 6 ensayos clínicos multicéntricos, controlados con placebo y doble ciego, donde se medía la variación de los síntomas de depresión, al cabo de 6-8 semanas de tratamiento, usando como variable principal de valoración la escala de depresión de Hamilton. Agomelatina resultó ser significativamente más eficaz que el placebo en tres de ellos (CI2-014, CI3-042 y CI3-043) En los otros tres, no hubo diferencias de eficacia de agomelatina con placebo, aunque en dos de ellos no se pudieron obtener conclusiones al no encontrarse tampoco diferencias entre el comparador activo que se usó (paroxetina (CI3-023) y fluoxetina (CI3-024)) con el placebo.

En relación con los estudios a largo plazo, en el informe de la EMA se citan dos estudios cuyo objetivo fue determinar la eficacia de agomelatina frente a placebo en

la prevención de reaparición de los síntomas en pacientes cuya depresión había sido controlada con agomelatina siendo el criterio de eficacia el número de pacientes cuyos síntomas reaparecían durante las 26 semanas del tratamiento. En uno de ellos no se encontró diferencias entre agomelatina y placebo (CI3-021), y en el otro se observó que los síntomas reaparecían en el 21% de los tratados frente al 41% de los que tomaron placebo (CI3-041). Un estudio con pacientes ≥ 60 años de edad no encontró diferencias significativas con placebo (CI3-026). En otro ensayo (CI3-036) se compara agomelatina frente a venlafaxina, para determinar su efecto en la función sexual, la disfunción sexual debida al tratamiento fue La depresión está asociada con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas. Se debe realizar una cuidadosa supervisión de los pacientes y, en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y menor para agomelatina aunque la eficacia fue similar para ambos.

En otros estudios realizados posteriormente se han seguido encontrando resultados dispares:

- En uno de ellos se demostró la eficacia en el grupo tratado con 25mg, pero no del tratado con 50mg y presentando este último un aumento de las transaminasas en el 2.4% de los pacientes⁵.
- Otro en cambio, no mostró diferencias significativas con la dosis de 25mg pero si con la de 50mg, observándose niveles elevados de aminotransferasas en el 4.5% de los pacientes tratados con esta dosis⁶.
- El Estudio Kasper, cuyo objetivo era determinar su eficacia sobre el ciclo circadiano y síntomas de ansiedad usando como comparador activo sertralina, observó una mayor eficacia de agomelatina⁷.

Como se puede observar en los estudios presentados la eficacia antidepressiva de agomelatina frente a placebo es moderada y en principio menor que la de otros antidepressivos aunque se carece de estudios comparativos suficientes para sacar conclusiones

Estudio	Semanas	Nº Pacientes	Comparador	Eficacia
CI2-014	8	711	Ago 1-5-25/Pbo/Prx	Ago 25>>Pbo Prx>>Pbo
CI3-042	6	238	Ago 25-50/Pbo	Ago>>Pbo
CI3-043	6	212	Ago 25-50/Pbo	Ago>>Pbo
CI3-022	6	419	Ago 25/Pbo/Flx	Ago = Pbo Flx>>Pbo
CI3-023	6	418	Ago 25/Pbo/Prx	Ago = Pbo Prx = Pbo
CI3-024	6	607	Ago 25/ Ago 50/Pbo/Flx 20	Ago = Pbo Flx = Pbo
CI3-041	34	492	Ago 25-50/Pbo	Ago >>Pbo
CI3-021	34	367	Ago 25/Pbo	Ago = Pbo
CI3-026	6	218	Ago 25/Pbo	Ago = Pbo
CI3-036	12	276	Ago 50/Vlf 150	Ago=Vlf 150
⁵ Stahl	8	503	Ago 25-50/Pbo	Ago 25>>Pbo Ago50 = Pbo
⁶ Zajacka	8	511	Ago 25-50/Pbo	Ago 25 = Pbo Ago 50>>Pbo
⁷ Kasper	6	503	Ago 25-50/Ser 50-100	Ago >>Ser

Tabla. Sumario de Estudios de eficacia.

Agomelatina (Ago); Placebo (Pbo); Venlafaxina (Vlf); Fluoxetina (Flx); Paroxetina (Prx); Sertralina (Ser)

>> diferencia significativa
= diferencia **no** significativa

4. SEGURIDAD.

Presenta pocos efectos secundarios y un perfil de seguridad diferente al resto de los antidepressivos ya existentes.

4.1. Reacciones adversas.

Las reacciones adversas detectadas en los ensayos clínicos realizados fueron de carácter leve a moderado y aparecieron principalmente las dos primeras semanas de tratamiento. Las más frecuentes fueron náuseas y mareo, normalmente transitorias y en general no condujeron al abandono del tratamiento.

En los ensayos se han observado aumentos superiores a 3 veces el límite superior del rango normal en ALT y/o AST, y que normalmente remitían al abandonar el tratamiento, también se han descrito complicaciones hepáticas graves, incluyendo hepatitis. La EMA ha autorizado el medicamento con un plan de

gestión de riesgos por la elevación de transaminasas y la interacción con los inhibidores del isoenzima CYP1A2.

4.2. Precauciones.

No está recomendado en pacientes menores de 18 años con depresión.

Sólo se dispone de datos clínicos limitados sobre el uso en pacientes con insuficiencia renal grave o moderada.

En pacientes de edad avanzada con demencia no debe utilizarse debido a que no se ha establecido su seguridad y eficacia.

Debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía o de hipomanía y se suspenderá el tratamiento si desarrolla síntomas maníacos.

La depresión está asociada con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas. Se debe realizar una cuidadosa supervisión de los pacientes y, en particular de aquellos

con alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y tras los cambios de dosis. Se deben realizar pruebas de la función hepática en todos los pacientes al inicio del tratamiento y tras 6, 12 y 24 semanas. No se dispone de datos clínicos sobre mujeres expuestas a la agomelatina durante el embarazo.

Considerando que el mareo y la somnolencia son reacciones adversas frecuentes, se debe advertir a los pacientes que tengan cuidado ya que su capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas puede verse afectada.

4.3. Interacción.

La asociación con inhibidores potentes del CYP1A2 está contraindicada. Debe tenerse precaución al prescribirse con inhibidores moderados del CYP1A2 (ej. propranolol, grepafloxacino, enoxacino), ya que puede producir un aumento de la exposición a agomelatina.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia), o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

5. CONCLUSIONES

- Los beneficios de agomelatina en el tratamiento de la depresión pueden ser menores que los observados con otros antidepresivos.
- Se requiere de control de la función hepática.
- No está determinada su seguridad a largo plazo, ni su eficacia para menores de 18 años y mayores de 65.
- La interrupción del tratamiento no requiere de una disminución progresiva de la dosis.
- La novedad del mecanismo de acción y un perfil de seguridad diferente del resto de antidepresivos lo pueden hacer útil para determinados pacientes.
- Presenta un coste superior al resto de antidepresivos.

BIBLIOGRAFIA

1. Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. www.aemps.es
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT+. www.portalfarma.com
3. Bodinat C; Guardiola-Lemaitre B; Mocaer E; et al. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nature reviews drug discovery* 2010.
4. Eser D; Baghai TC; Moller HJ. Agomelatine: The evidence for its place in the treatment of depression. *Rev Core Evidence* 2009; vol 3, p 171-179.
5. Stahl S M; Fava M; Trivedi M H; Caputo A; et al Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: An 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2010, vol 71, iss 5, p 616-626
6. Zajecka J; Schatzberg A; Stahl S; Shah A; et al. Efficacy and safety of Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacology* 2010, vol 30, p 135-144.
7. Kasper S; Hajak G; Wulff K; Hoogendijk W J; 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 v 71, p 109-120
8. Guía Fisterrae de depresión en el adulto. Louro G. A, Álvarez A. M, Ferrer G.E, de las Heras L. E, Purriños H. M J, Torrado O. V. Miembros del Grupo de Trabajo de la GPC sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto Servicio Galego de Saúde.

Las Evaluaciones Farmacoterapéuticas, editadas por el Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España, nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados y/o grupos de medicamentos, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud.

Es de gran importancia que se notifique al Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Para cualquier duda puede dirigirse a:
CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).
Teléfono: 968 36 66 45/44
Fax: 968 36 59 40
e-mail: ciemps@listas.carm.es
Dirección: C/ Pinares nº 6 planta baja, 30.001 Murcia.

Los boletines de Evaluación Farmacoterapéutica están disponibles en MurciaSalud:
<http://www.murciasalud.es/ciemps>

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, M^a José Peñalver Jara, Elvira Navarro Pino, Manuel Méndez Romera, Francisco J. Martínez Cánovas.

ISSN: 1886-533X - D.L.: MU-564-2006