



Informe de evaluación completo:  
[www.osanet.euskadi.net/cevime/es](http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es)



Principio activo:

## AGOMELATINA

### Un claro ejemplo de cómo pagar más por menos

Nombre comercial y presentaciones:

▲ VALDOXAN® (Servier)

▲ THYMANAX® (Rovi)

25 mg, 28 comprimidos (60,10 €)

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa

Condiciones de dispensación: Receta médica

Fecha de evaluación: Octubre 2009

Fecha de comercialización: Septiembre 2009

Procedimiento de autorización: Centralizado

Calificación: **NO SUPONE UN AVANCE  
TERAPÉUTICO**

La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

La agomelatina es un fármaco autorizado para el tratamiento de la depresión mayor con un mecanismo de acción diferente a los antidepresivos existentes hasta el momento: agonista de los receptores de melatonina (MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub>) y antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2c</sub>.

No existen ensayos clínicos frente a comparador activo para el tratamiento de la depresión mayor. Sólo se han realizado estudios frente a placebo. En los ensayos publicados, la eficacia antidepresiva de la agomelatina es modesta y la magnitud del efecto parece menor que la de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Destacar que, de seis ensayos realizados, sólo se han publicado los tres en los que se han obtenido resultados favorables a la agomelatina. Se desconoce su eficacia a largo plazo.

Las reacciones adversas detectadas en los ensayos clínicos fueron de leves a moderadas. El perfil de seguridad es distinto al de los ISRS (sin aumento de peso y menor disfunción sexual), lo que podría favorecer a determinados pacientes, pero es preocupante la frecuencia de elevación de enzimas hepáticas y el riesgo de daño hepático; por ello, la EMEA ha autorizado la comercialización de la agomelatina con un plan de gestión de riesgos. Se desconoce la seguridad a largo plazo.

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. Por ello, recomendamos continuar utilizando los ISRS como fármacos de elección en el tratamiento de la depresión mayor.

Es de gran importancia notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: ★

Importante mejora terapéutica: ★★★

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: ★★

No valorable: información insuficiente ¿?

Comité de redacción: Iñigo Aizpurua, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Isabel Porras, M<sup>o</sup> Teresa Santamarta, Luisa Ugedo.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

## INDICACIONES APROBADAS<sup>1</sup>

Tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos.

**Contraindicado** en: insuficiencia hepática, uso concomitante de inhibidores potentes del CYP1A2 (fluvoxamina, ciprofloxacino) e intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa.

## MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>

La agomelatina es un agonista de los receptores de melatonina (MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub>) y antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2c</sub>, que aumenta la liberación de dopamina y noradrenalina, sin influir en los niveles extracelulares de serotonina. En modelos animales se ha observado que la agomelatina resincroniza los ritmos circadianos.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

La dosis recomendada es de 25 mg/día, antes de acostarse. Si a las dos semanas no hay mejoría de los síntomas, se puede aumentar la dosis a 50 mg/día. No es necesaria una disminución progresiva de la dosis cuando se interrumpe el tratamiento<sup>1</sup>.

La EMEA cuestiona el beneficio adicional de incrementar la dosis a 50 mg/día en los pacientes no respondedores y ha solicitado al laboratorio estudios que avalen esta posología<sup>6</sup>.

## EFICACIA CLÍNICA<sup>2-9</sup>

No se ha encontrado ningún ensayo publicado frente a un comparador activo en el tratamiento de la depresión mayor. Se han publicado tres ensayos aleatorizados, doble ciego, de corta duración (6-8 semanas) en los que se valora la eficacia de agomelatina frente a placebo<sup>2,4</sup>. La variable principal de eficacia utilizada es la reducción en la puntuación total en la escala de valoración para la depresión de Hamilton (HAM-D<sub>17</sub>). Se incluyen pacientes con depresión con una puntuación HAM-D<sub>17</sub> ≥ 22.

El primero de los ensayos es de búsqueda de dosis<sup>2</sup>, de 8 semanas, y en él se comparan 3 dosis (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 publicados<sup>3,4</sup>, de 6 semanas, evaluaron la eficacia de agomelatina a dosis de 25-50 mg, según respuesta, frente a placebo. En ambos ensayos se observó una diferencia significativa favorable a agomelatina en la disminución media de la puntuación de la escala HAM-D<sub>17</sub>.

Tanto en la ficha técnica<sup>1</sup> como en el informe de la EMEA<sup>6</sup> consta que se han realizado, además, otros tres ensayos a dosis fijas controlados con placebo y con una rama de control activo (fluoxetina o paroxetina): en un ensayo no se diferenció de placebo pero sí lo hizo el control activo (fluoxetina) y, en los otros dos ensayos, ni agomelatina ni los controles activos se diferenciaron de placebo<sup>6</sup>. Es destacable que sólo se han publicado los ensayos en los que se han obtenido resultados favorables a agomelatina.

El análisis conjunto de todos los ensayos muestra una diferencia global entre agomelatina y placebo de 1,5 (IC95%: de 0,80 a 2,22) en la escala de HAM-D<sub>17</sub>. Según la EMEA, la relevancia clínica de esta diferencia es dudosa y la magnitud del efecto antidepressivo parece menor que la de los ISRS<sup>6</sup>.

Se han publicado dos ensayos clínicos frente a venlafaxina (75-150 mg) para evaluar la eficacia de la agomelatina en el trastorno del sueño<sup>7</sup> y la función sexual<sup>8</sup>, durante 6 y 12 semanas respectivamente, en pacientes con depresión mayor. Con la agomelatina se observó una mayor respuesta subjetiva a la calidad del sueño y una menor disfunción sexual. Hay una discrepancia entre los resultados publicados en 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, la EMEA considera que los resultados son divergentes y concluye que, aunque se observa una cierta eficacia de la agomelatina frente a placebo, la magnitud del efecto tiene una relevancia clínica marginal<sup>6,9</sup>.

## SEGURIDAD

**Reacciones adversas:** en los ensayos publicados, tanto la frecuencia de abandonos por acontecimientos adversos como la incidencia de éstos fue similar para agomelatina y placebo<sup>6</sup>.

Las reacciones más frecuentes (≥ 2% de los pacientes) en los ensayos clínicos y con una incidencia mayor o igual que placebo fueron: cefalea (14,1% vs 14%), náuseas (7,7% vs 7,1%), mareo (5,5% vs 3,1%), boca seca (3,5% vs 3,3%), diarrea (3,1% vs 2,6%), somnolencia (2,9% vs 2,3%), fatiga (2,6% vs 2%), dolor abdominal (2,4% vs 1,3%), síndrome gripal (2,3% vs 2,2%) y ansiedad (2,2% vs 1,2%).

La agomelatina 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 discontinuación<sup>6</sup>.

**Suicidio y pensamientos suicidas:** durante los ensayos clínicos se han registrado algunos casos de suicidios y tentativas de suicidios<sup>3,4</sup>. Debe informarse a los pacientes de este riesgo y supervisar al inicio del tratamiento y en los cambios de dosis.

**Función hepática:** se han detectado incrementos superiores a 3 veces los valores normales de las transaminasas séricas, sobre todo con dosis de agomelatina de 50 mg. Los valores generalmente se normalizaban al dejar el tratamiento, aunque se han descrito complicaciones graves incluyendo hepatitis<sup>1,6</sup>.

La EMEA ha autorizado la comercialización de agomelatina con un plan de gestión de riesgos<sup>10</sup>. 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 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.

## Advertencias y precauciones<sup>1</sup>

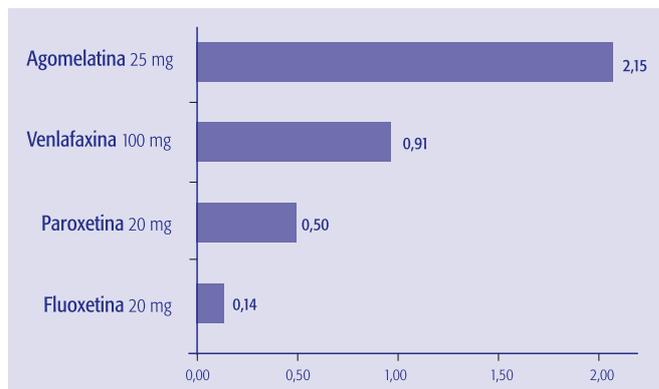
- Los inhibidores moderados del CYP1A2 (propranolol, estrógenos) pueden aumentar las concentraciones de agomelatina.
- La agomelatina puede producir mareo y somnolencia; la capacidad de conducir o de utilizar máquinas puede verse afectada.
- No combinar la agomelatina con alcohol.

## Utilización en grupos especiales<sup>1</sup>

- **Niños y adolescentes:** no recomendado su uso.
- **Embarazo y lactancia:** no se dispone de datos clínicos en mujeres embarazadas. Interrumpir la lactancia puesto que se desconoce si se excreta en leche materna.
- **Pacientes de edad avanzada:** no se ha demostrado su eficacia en pacientes ≥65 años.
- **Insuficiencia renal:** datos disponibles limitados.

**Sobredosis:** experiencia limitada; no se conoce antídoto específico<sup>1</sup>.

## COSTE (€/DDD)



NOTA: la dosis de la agomelatina es la de mantenimiento.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

La oferta de antidepressivos 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 antidepressivos tricíclicos en cuanto a la facilidad de uso y seguridad<sup>11</sup>.

La agomelatina tiene un mecanismo de acción diferente a los antidepressivos existentes hasta el momento; no obstante, faltan estudios comparativos directos con otros antidepressivos, 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.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE AGOMELATINA en: <http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es>