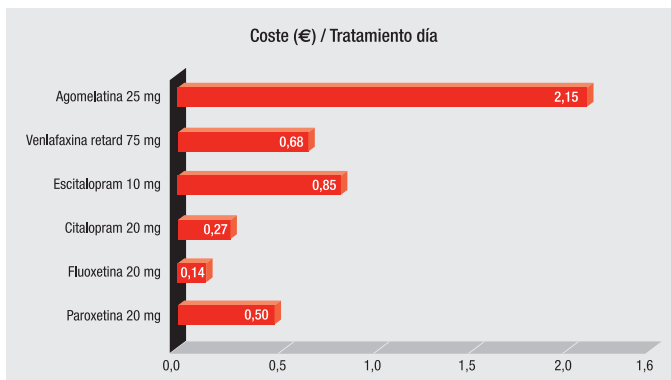
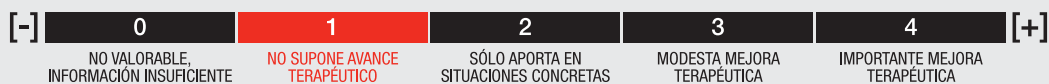


03/2010

# Agomelatina<sup>▲</sup> (Valdoxan<sup>®</sup>)

Peor que los antidepresivos de elección, hasta 15 veces más caro y de dudosa seguridad hepática



- La agomelatina es un antidepresivo que no tiene ningún ensayo bien diseñado para evaluar su eficacia frente a otros antidepresivos.
- Los ensayos clínicos frente a placebo han presentado datos discordantes sobre su eficacia con una significación clínica dudosa.
- A la dosis habitual (25 mg/d) parece ser menos eficaz que otros antidepresivos y a dosis máximas (50 mg/d), no ha demostrado ser más eficaz.
- Tiene un perfil de seguridad diferente al de otros antidepresivos, con un posible efecto hepatotóxico dependiente de la dosis.
- No está claro cuál es el beneficio/riesgo de este fármaco.

## Indicaciones terapéuticas<sup>1</sup>

Tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos.

## Mecanismo de acción y farmacocinética<sup>1</sup>

Es un agonista de los receptores de la melatonina y antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2c</sub>, aumenta la liberación de dopamina y noradrenalina, específicamente en la corteza frontal. Presenta una biodisponibilidad absoluta baja (<5%) con una alta variabilidad interindividual. La unión a proteínas plasmáticas es alta (95%). Se metaboliza a nivel hepático, principalmente por el isoenzima CYP1A2 (90%) y los isoenzimas CYP2C9 y CYP2C19 (10%). Los metabolitos se eliminan por vía renal. La vida media es de 1 a 2 horas.

*Hay serias dudas sobre su eficacia, tiene problemas de seguridad y es más caro que los antidepresivos de elección*



## Posología y forma de administración<sup>1</sup>

La dosis recomendada es de 25 mg/día vía oral, antes de acostarse. Si a las dos semanas no hay mejoría de los síntomas, se puede aumentar la dosis a 50 mg/día, debiéndose tomar 2 comprimidos juntos antes de acostarse. No es necesaria una disminución progresiva de la dosis cuando se interrumpe el tratamiento.

## Eficacia clínica

No se ha encontrado ningún estudio publicado de suficiente potencia frente a un comparador activo en el tratamiento de la depresión mayor, ni a corto ni a largo plazo.

Frente a placebo a corto plazo, se han realizado 7 ensayos clínicos controlados con placebo<sup>6</sup>: un estudio de búsqueda de do-

sis<sup>2</sup>, 2 ensayos a dosis flexibles frente a placebo sin comparador activo<sup>3,4</sup>, uno en población anciana frente a placebo y 3 a dosis fijas, que incluyen una rama de control activo (fluoxetina o paroxetina). Los 4 últimos no están publicados y solo recogidos en el informe de la EMEA<sup>6</sup>. La duración de estos estudios fue de 6 semanas, salvo el de búsqueda de dosis<sup>2</sup> que fue de 8 semanas. Las dosis de agomelatina varían entre 1 y 50 mg. La variable principal de eficacia utilizada es la reducción en la puntuación total en la escala de valoración para la depresión de Hamilton (HAM-D17). Se incluyeron pacientes con depresión con una puntuación HAM-D17  $\geq 22$ .

En el estudio de búsqueda de dosis<sup>2</sup> sólo la dosis de 25 mg/d se mostró más eficaz que el placebo y dejó de ser estadísticamente significativa cuando se realizó la evaluación de los pacientes que completaron el estudio. En los dos ensayos, utilizando dosis flexibles de agomelatina 25-50 mg/d, hubo unas diferencias entre agomelatina y el placebo de 2,4 puntos en uno<sup>3</sup> y de 3,18 puntos en el otro<sup>4</sup>. En los otros cuatro ensayos, no publicados, la agomelatina a dosis de 25 mg/d no fue mejor que el placebo. En uno de ellos no se diferenció de placebo ni por intención de tratar ni por protocolo y, por el contrario, el controlador activo (fluoxetina 20 mg) fue superior a placebo. De otros dos ensayos no es posible extraer conclusiones ya que los controladores activos (fluoxetina 20 mg y paroxetina 20 mg) no se diferenciaron del placebo<sup>6</sup>. En el ensayo en ancianos tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas con el placebo. Por ello, la eficacia en ancianos no está demostrada<sup>6</sup>.

También se realizó un ensayo<sup>6</sup> (no publicado) para ver si al doblar la dosis de 25 a 50 mg/d se mejoraba la eficacia. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas frente a placebo, por lo que se cuestiona el beneficio adicional de incrementar la dosis.

La evaluación conjunta muestra una diferencia global entre agomelatina y placebo de 1,5 puntos (IC95% 0,80-2,22) en la escala de HAM-D. Según la EMEA, la relevancia clínica de esta diferencia es dudosa (se considera relevante una diferencia en la puntuación final de la escala HAM-D de 3,5 puntos) y la magnitud del efecto antidepresivo a corto plazo parece menor que la de los antidepresivos ISRS<sup>6</sup>.

En cuanto a la eficacia a largo plazo en la prevención de recaídas, los resultados de

los ensayos frente a placebo son divergentes y la magnitud del efecto tiene una relevancia clínica marginal<sup>6,9</sup>.

### Reacciones adversas<sup>1,6</sup>

En los ensayos clínicos a corto plazo la incidencia de efectos adversos fue similar a la del placebo. Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron: cefalea náuseas, mareo, boca seca, diarrea, somnolencia, fatiga, dolor abdominal, síndrome gripal y ansiedad.

**Función hepática<sup>1,6</sup>:** se han detectado incrementos superiores a 3 veces los valores normales de las transaminasas séricas dependientes de la dosis. Los valores generalmente se normalizaban al dejar el tratamiento, aunque se han descrito complicaciones graves incluyendo hepatitis. Se debe realizar un control analítico de la función hepática al inicio del tratamiento y después periódicamente a las 6, 12, 24 semanas y siempre que esté clínicamente indicado.

Si se detecta un aumento de las transaminasas deben repetirse las pruebas en las 48 horas siguientes. El tratamiento debe interrumpirse si las transaminasas sobrepasan 3 veces el límite superior del rango normal y deben controlarse hasta la normalización de los valores. Si se observa ictericia debe interrumpirse el tratamiento. Debe tenerse precaución en pacientes que consuman cantidades considerables de alcohol o que estén tratados con medicamentos asociados con daño hepático.

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

Contraindicado en insuficiencia hepática, uso concomitante de inhibidores potentes del CYP1A2 (fluvoxamina, ciprofloxacino) y en hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes (contiene lactosa).

Usar con precaución si se va a conducir o manejar maquinaria y en pacientes con inhibidores moderados del CYP1A2 (propranolol, enoxacino).

Debe informarse a los pacientes del aumento de los pensamientos suicidas y de suicidio y realizar una supervisión cuidadosa de los pacientes, sobre todo al inicio del tratamiento y en los cambios de dosis.

### Interacciones<sup>1</sup>

La agomelatina se metaboliza principalmente por el CYP1A2 (90%) y por los CYP2C9 y CYP2C19 (10%). Los medica-

mentos que interaccionan con estas isoenzimas pueden disminuir o aumentar la biodisponibilidad de la agomelatina. No se debe utilizar junto a inhibidores potentes del isoenzima CYP1A2 (como fluvoxamina o ciprofloxacino). Los estrógenos (inhibidores moderados), producen aumentos de las concentraciones plasmáticas de agomelatina, deben administrarse con precaución. No se aconseja la combinación con alcohol.

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

**Insuficiencia renal:** utilizar con precaución. **Insuficiencia hepática:** contraindicado. **Niños y adolescentes:** no está recomendado su uso ya que no existen datos. **Embarazo y lactancia:** No se disponen de datos en mujeres embarazadas. Actuar con precaución. Interrumpir la lactancia materna si se debe iniciar tratamiento con agomelatina. **Ancianos:** no ha demostrado su eficacia en mayores de 65 años.

### Lugar en la terapéutica

La oferta de antidepresivos es amplia pero su eficacia en la depresión 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 antidepresivos tricíclicos en cuanto a la facilidad de uso y seguridad.

La agomelatina es un antidepresivo que no tiene estudios comparativos directos frente a otros antidepresivos y su eficacia frente a placebo es de relevancia clínica dudosa. A dosis de 25 mg/d agomelatina parece ser inferior al resto de antidepresivos. Al incrementar la dosis a 50 mg/d no está claro que mejore la eficacia del tratamiento. Su perfil de seguridad, aunque diferente al de los ISRS, es poco conocido ya que la experiencia de uso es limitada. Se ha observado una mayor hepatotoxicidad, especialmente con la dosis de 50 mg/d.

Por todo ello, no está claro cuál es el beneficio/riesgo de este fármaco.

### Presentaciones

Valdoxan<sup>®</sup> (Servier). Agomelatina 25 mg 28 cp (60,10 €). Con receta médica.

### Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre agomelatina disponible en: <http://www.navarra.es/medicamento>

#### INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas Plaza de la Paz s/n, 4ª planta - 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

#### COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, M<sup>a</sup> José Ariz, Ana Azparren, Juan Erviti, Javier Garjón, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal