

Dictamen

# Agomelatina

<b>Nom comercial:</b> Valdoxan®	<b>Laboratori:</b> Servier
<b>Composició:</b> Agomelatina	<b>Fàrmacs comparadors:</b> Inhibidors de la recaptació de serotonina (ISRS)
<b>Procediment i data d'autorització:</b> Centralitzat, març de 2009	<b>Data d'avaluació:</b> Octubre de 2009
<b>Qualificació del CANM *:</b> <b>No suposa un avenç terapèutic</b>	Explicació de qualificació: No es disposa d'estudis comparatius en la indicació autoritzada, hi ha problemes de seguretat i el cost és superior.

\* Possibles qualificacions: important millora terapèutica; modesta millora terapèutica; aporta en situacions concretes; no suposa un avenç terapèutic; no valorable: informació insuficient

Després de realitzar l'avaluació comparativa d'**AGOMELATINA EN EL TRACTAMENT DE LA DEPRESSIÓ MAJOR** respecte als fàrmacs comparadors segons l'anàlisi de l'evidència científica publicada fins a aquest moment, el Comitè recomana:

**Continuar utilitzant el ISRS com a tractament de primera línia en el tractament de la depressió major.**

**Justificació:**

Manquen estudis comparatius directes d'agomelatina amb altres antidepressius en el tractament de la depressió major. Per comparació indirecta podem dir que la seva eficàcia és de rellevància clínica dubtosa. El perfil de seguretat, encara que és diferent al dels inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS), és poc conegut i s'han descrit casos d'hepatotoxicitat per la qual cosa s'ha comercialitzat amb un pla de gestió de riscos, que recomana fer proves analítiques de la funció hepàtica abans del tractament i a les 6, 12 i 24 setmanes. Es desconeix la seva eficàcia i seguretat a llarg termini. El seu cost és superior als antidepressius de referència. Per tot això, no es considera que l'agomelatina porti un benefici addicional en el tractament de la depressió.

**Lloc en la terapèutica:**

L'oferta d'antidepressius és àmplia, però l'eficàcia en la depressió és similar, encara que no ho és el perfil d'efectes adversos. Es considera que els ISRS són els fàrmacs de primera elecció en el tractament de la depressió, ja que presenten avantatges sobre els antidepressius tricíclics quant a facilitat d'ús i seguretat. L'agomelatina és una primera molècula d'una nova família d'antidepressius, amb un mecanisme d'acció diferent. Falten estudis que estableixin el seu lloc en el tractament de la depressió.

El CANM està obert a posteriors revisions si sorgeix nova evidència que ho faci necessari.

Teniu a la vostra disposició un informe més extens d'avaluació de l'**AGOMELATINA** del qual s'ha extret aquest dictamen. El podeu demanar al/la coordinador/a de farmàcia del vostre Servei d'Atenció Primària o consultar la web de l'ICS: <http://www.gencat.net/ics/professionals/medicaments.htm>

## RESUM DE LES PRINCIPALS CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES DEL NOU MEDICAMENT

---

### Indicacions aprovades

Tractament d'episodis de depressió major en persones adultes.<sup>1</sup>

### Mecanisme d'acció

L'agomelatina és un agonista dels receptors de melatonina (MT<sub>1</sub> i MT<sub>2</sub>) i antagonista dels receptors serotoninèrgics 5-HT<sub>2c</sub>. Augmenta l'alliberació de dopamina i noradrenalina, específicament en l'escorça frontal, i no influeix en els nivells extracel·lulars de serotonina. En estudis amb animals s'ha observat que l'agomelatina resincronitza els ritmes circadians.<sup>1</sup>

### Posologia i forma d'administració

La dosi recomanada és 25 mg un cop al dia via oral, abans d'anar a dormir. Si a les dues setmanes de tractament no hi ha millora de la simptomatologia, es pot augmentar la dosi a 50 mg un cop al dia, prenent els 2 comprimits junts a l'anar a dormir. No és necessari una disminució progressiva de la dosi si s'interromp el tractament.<sup>1</sup>

### Dades d'eficàcia

S'ha comparat l'eficàcia antidepressiva de l'agomelatina respecte de placebo. No hi ha assaigs clínics publicats amb comparadors actius en aquesta indicació. L'informe de la EMEA<sup>2</sup> recull 6 assaigs clínics respecte de placebo, dels quals només 3 han estat publicats<sup>3-5</sup>. L'anàlisi conjunta dels 6 assaigs mostra una diferència global entre agomelatina i placebo de 1,5 (IC 0,80, 2,22) en l'escala de HAM-D<sub>17</sub>, i es considera que la rellevància clínica d'aquesta diferència és dubtosa (es considera rellevant una diferència en la puntuació final de l'escala HAM-D<sub>17</sub> de 3,5 punts) i la magnitud de l'efecte antidepressiu sembla menor al dels antidepressius ISRS<sup>2</sup>.

Els resultats existents dels assaigs que valoren la prevenció de recaigudes són divergents. L'informe de l'EMEA considera que malgrat que s'observa un cert efecte positiu de l'agomelatina respecte de placebo, la magnitud de l'efecte té una rellevància clínica marginal.<sup>2,6</sup>

S'han publicat 2 assaigs clínics on es compara agomelatina (25 mg-50 mg) amb venlafaxina (75 mg-150 mg) per avaluar la seva eficàcia en el trastorn del son en un assaig<sup>7</sup> i la funció sexual en l'altre<sup>8</sup>, essent l'eficàcia antidepressiva una variable secundària. L'agomelatina va tenir una resposta subjectiva a la qualitat del son superior i una menor disfunció sexual relacionada amb el tractament que venlafaxina. L'eficàcia antidepressiva de l'agomelatina va ser similar a la de la venlafaxina en tots dos assaigs.

### Dades de seguretat

#### • Reaccions adverses:

Les reaccions adverses detectades en els assaigs clínics van ser en general, lleus o moderades. Les freqüències d'abandonament dels assaigs clínics per presentar esdeveniments adversos van ser semblants per agomelatina i placebo (2,8 %-8 % i 2,9 %-6,5 %, respectivament)<sup>3-5</sup>.

Les reaccions més freqüentment descrites ( $\geq 2$  % dels pacients) i amb una incidència major o igual que placebo van ser: cefalea, nàusees, mareig, boca seca, diarrea, somnolència, fatiga, dolor abdominal, síndrome gripal i ansietat. No es van detectar efectes clínicament rellevants sobre el pes corporal ni el sistema cardiovascular, es va associar amb baix risc d'alteracions a nivell sexual, i baixa incidència de reaccions gastrointestinals i absència de símptomes de discontinuació<sup>2</sup>.

En els assaigs clínics s'han detectat increments superiors a 3 cops els valors normals de transaminases sèriques. En general, els valors es normalitzaven en discontinuar el tractament, encara que s'han descrit complicacions greus (hepatitis).<sup>1,2</sup> L'EMEA ha autoritzat la comercialització d'agomelatina amb un pla de gestió

de riscos<sup>9</sup>. Cal informar al/la metge/essa prescriptor del risc d'hepatotoxicitat i es recomana que realitzin un control analític de la funció hepàtica a tots els/les pacients a l'inici del tractament amb agomelatina i després a les 6, 12 i 24 setmanes i sempre que estigui clínicament indicat. El tractament s'ha d'interrompre si les transaminases sobrepassen 3 cops el límit superior del rang normal i si s'observa icterícia. S'ha de tenir precaució amb pacients que consumeixen quantitats considerables d'alcohol o que estan en tractament amb medicaments associats a risc de dany hepàtic.

• **Contraindicacions<sup>1</sup>:**

- Hipersensibilitat al principi actiu o algun dels excipients. L'especialitat comercialitzada conté lactosa, els/les pacients amb intolerància a galactosa, insuficiència de lactasa Lapp o malabsorció de glucosa o galactosa no han de prendre aquest medicament.
- Insuficiència hepàtica.
- Ús concomitant d'inhibidors potents del CYP1A2 (fluvoxamina, ciprofloxacina) que poden augmentar les concentracions d'agomelatina.

• **Precaucions<sup>1</sup>:**

- Ús concomitant amb inhibidors moderats del CYP1A2 (propranolol, enoxacina) que poden augmentar les concentracions d'agomelatina.
- No s'han realitzat estudis sobre els efectes d'agomelatina sobre la capacitat de conduir i utilitzar màquines. Considerant que, com a efecte advers agomelatina pot produir mareig i somnolència, s'ha d'advertir als/les pacients que la capacitat de conduir o d'utilitzar màquines pot veure's afectada.

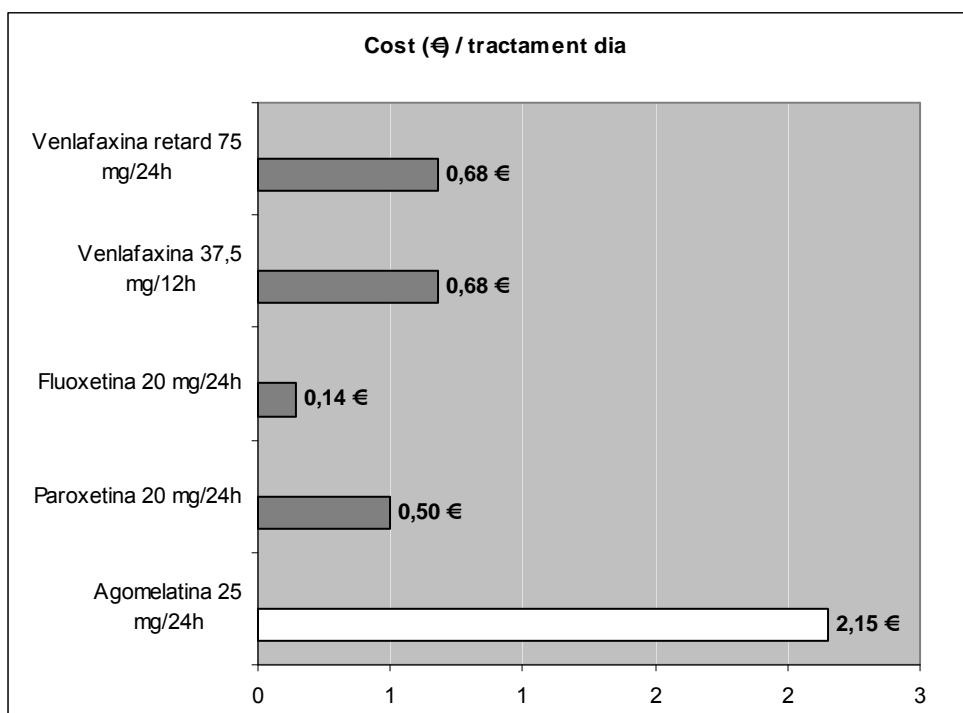
• **Interaccions amb aliments i medicaments<sup>1</sup>:**

- Els estrògens (inhibidors moderats) produeixen augments de les concentracions plasmàtiques. L'administració conjunta no ha mostrat problemes de seguretat però s'han d'administrar amb precaució.
- No s'han detectat interaccions amb benzodiazepines, liti, paroxetina, fluconazole i teofil·lina.
- No s'aconsella la combinació d'agomelatina i alcohol.

• **Utilització en grups especials<sup>1</sup>:**

- **Nens i adolescents:** No es recomana el seu ús ja que no hi ha dades d'eficàcia ni de seguretat.
- **Embaràs i lactància:** No es disposen de dades clínics d'exposició d'agomelatina en dones embarassades. Estudis en animals, no mostren efectes sobre l'embaràs o el fetus. Es desconeix si agomelatina s'excreta a llet materna. En estudis amb rates agomelatina i els seus metabòlits s'excreten en llet. Interrompre la lactància materna si s'inicia tractament amb agomelatina.
- **Pacients d'edat avançada:** No s'ha demostrat la seva eficàcia en pacients  $\geq 65$  anys.
- **Pacients amb insuficiència renal:** No s'han observat canvis en els paràmetres farmacocinètics d'agomelatina en pacients amb insuficiència renal greu. Les dades són limitades. S'aconsella utilitzar amb precaució.
- **Pacients amb insuficiència hepàtica:** Agomelatina està contraindicada en pacients amb insuficiència hepàtica.

Especialitats	Laboratori // Preu
Valdoxan® 25 mg 28 comp	Servier // 60,10 €



Aquesta avaluació ha estat revisada per la Fundació Institut Català de Farmacologia (FICF) i per la l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerques Mèdiques (AATRM).

Per a la seva realització s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Institut Català de la Salut, Aragó i Navarra.

## Bibliografia

1. Fitxa tècnica de Valdoxan®. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/valdoxan/H-915-PI-es.pdf> (consultat: octubre 2009)
2. European Public Assessment Report: CHMP Assessment report for Valdoxan®. EMEA, London. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/valdoxan/H-915-en6.pdf> (consultat: octubre 2009)
3. Loo H, Hale A, D'Haenen. Determination of the dose of agomelatine, a melatoninergeric agonista and selective 5-HT<sub>2c</sub> antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *International Clinical Psychopharmacology* 2002;17;239-247.
4. Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatina in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:93-100.
5. Olié JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> receptor agonist with 5-HT<sub>2c</sub> antagonist properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10:661-73.
6. Goodwin GM, Emsley R, Rembray S, Rouillon F. 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* doi: 10.4088/JCP.08m04548 agost 2009.

7. Lemoine P, Guilleminault Ch, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomised, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1723-1732.
8. Kennedy SH, 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.
9. European Public Assessment Report: Condiciones o restricciones en relación con la utilización segura y eficaz del medicamento a implementar por los estados miembros. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/valdoxan/H-915-Annex-es.pdf> (consultat: octubre 2009)