



Ebaluazio txosten osoa:

www.osanet.euskadi.net/cevime/eu


Printzipio aktiboa:

AGOMELATINA

Zergatik ordaindu gehiago merezi ez duenean? Adibide argi bat

Merkatuko izena eta aurkezpenak:

▲ VALDOXAN® (Servier)

▲ THYMANAX® (Rovi)

25 mg-ko 28 komprimitu (60,10 €)

Deklaratu beharreko eszipientea: Laktosa

Medikamentua emateko baldintzak: Errezeta medikoarekin

Ebaluazio data: 2009ko urria

Merkaturatze data: 2009ko iraila

Baimentzeko prozedura: Zentralizatua

Kalifikazioa:

EZ DAKAR HOBEKUNTZA TERAPEUTIKORIK

Medikamentu berriak ez dakar abantailarik, baimendua izan den indikaziorako lehendik erabilgarri dauden beste medikamentu batzuekin alderatuta.

Agomelatina depresio larriaren tratamendurako baimendua dagoen farmakoa da eta daukan ekintza mekanismoa desberdina da orain arte existitzen diren gainerako antidepressiboekin alderatuta: melatoninaren hartzaileen (MT₁ y MT₂) agonista eta hartzaile serotoninergikoen 5-HT_{2c} antagonista.

Ez da egin entseiu klinikorik depresio larriaren tratamendurako ezein printzipio aktiborekin alderatuz. Plazeboarekin alderatuz bakarrik egin dira azterketak. Argitaratu diren entseiuetan agomelatinaren eraginkortasun antidepressiboa apala dela ikusi da eta efektuaren zenbatekoak serotoninaren birkaptazioaren inhibitziaile selektiboena (SBIS) baino txikiagoa dela ematen du. Esan beharra dago, egin diren sei entseiuetatik agomelatinarentzat emaitza onak lortu diren hirurak bakarrik argitaratu direla. Ez dakigu zer eraginkortasun eduki lezakeen epe luzera.

Entseiu klinikoetan detektaturiko kontrako erreakzioak arinak edo moderatuak izan ziren. Segurtasun profila SBISenaren desberdina da (pisua hartzerik gabe eta sexu disfuntzio txikiagoarekin); hori dela eta, zenbait pazienterentzat gomendagarri gerta liteke, baina kezkarria da entzima hepatikoen gehitzearen maiztasuna eta kalte hepatikoaren arriskua; horregatik EMEA agentziak agomelatina merkaturatzea onartu du arriskuen gestio planarekin. Ez dakigu zer segurtasun eduki lezakeen epe luzera.

Kontuan edukirik agomelatinaren benetako eraginkortasun klinikoari eta eskaintzen duen segurtasunari buruzko zalantzak eta, horrez gain, daukan prezio garestia, ez dirudi egoki agomelatina erabiltzea, onura/arrisku erlazioa hobea erakusten duten beste antidepressibo batzuk daudenean. Horregatik, SBISak erabiltzen jarraitzea gomendatzen dugu lehen aukerako farmako gisa depresio larriaren tratamenduan.

Oso inportantea da Euskal Herriko Farmazia-zainketako Unitateari notifikatzea medikamentu berrien kontrako erreakzio-susmoak.

Kalifikatzeko aukerak:

Ona da egoera konkretuetarako: ★

Hobekuntza terapeutiko handia: ★★★

Ez dakar hobekuntza terapeutikorik: ●

Hobekuntza terapeutiko apala: ★★

Ezin da balioetsi: informazio urriegia ??

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpurua, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Ibasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, Luisa Ugedo.



Fixa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien eskumen dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@ej-gv.es

Kalifikazioa Andaluziako, Kataluniako, Euskal Herriko, Aragoiko eta Nafarroako MBEBek batera eman dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen guztia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoen arabera.

INDIKAZIO ONARTUAK¹

Helduen baitako depresio larriko jazoeren tratamendua.

Kontraindikaturik kasu hauetan: gutxiegitasun hepatikoa, CYP1A2-aren inhibitzaile ahaltsuen aldi bereko erabilpena (fluboxamina, ziprofloxacina) eta galaktosarekiko intolerantzia, Lapp laktasa gutxiegitasuna edo glukosa zein galaktosaren zurgapen txarra.

EKINTZA MEKANISMOA¹

Agomelatina melatoninaren hartzailen (MT₁ y MT₂) agonista da eta 5-HT_{2c} hartzailen serotoninerikoen antagonista; dopamina eta noradrenalinaren askapena areagotzen du zelulaz kanpoko serotonina mailetan eragin gabe. Eredu animalietan ikusi da agomelatinak erritmo zirkadianoak birsinkronizatzen dituela.

POSOLOGIA ETA ADMINISTRATZEKO ERA

Ahotik. Gomendatzen den dosia 25 mg/egun da oheratzerakoan. Bi asteren buruan sintometan hobekuntzarik sumatu ez bada bikoiztu daiteke dosia: 50 mg/egun. Ez da beharrezkoa dosia progresiboki gutxitzen joatea tratamendua eteterakoan¹.

EMA agentziak zalantzak ditu 25 mg/egun dosiarekin erantzuten ez duten pazientei dosia bikoizteak izan lezakeen onura gehigarriaren gainean eta laborategiari posologia hau abalatuko duten azterketak egiteko eskatu dio⁶.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA²⁻⁹

Ez da aurkitu entseiu argitaratu bakar bat ere, depresio larriaren tratamenduan agomelatina konparatzaile aktibo batekin alderatzen duenik. Hiru entseiu argitaratu dira, aleatorizatuak, itsu bikoitzera eginak eta iraupen laburrekoak (6-8 aste), agomelatinaren eraginkortasuna plazeboarekin alderatua baloratzeko²⁻⁴. Erabili den eraginkortasun aldagai nagusia Hamiltonen depresiorako balorazio eskalaren (HAM-D₁₇) guztizko puntuazioaren murrizpena izan da. HAM-D₁₇ ≥ 22 puntuazioa depresioa zuten pazienteak barne hartu dira.

Lehenbiziko entseiu, 8 asteko iraupeneko, dosia aurkitzeko izan da², eta bertan hiru dosi konparatu dira (1, 5 eta 25 mg-koa) plazeboarekin, eta paroxetina (20 mg) erabili da kontrol aktibo gisa. 25 mg-ko dosia izan zen plazebo baino eraginkorrago agertu zen bakarra (p<0,05).

Argitaratu diren beste bi entseiek^{3,4} 6 asteko iraupenekoek, agomelatinaren eraginkortasuna ebaluatu zuten, 25-50 mg-ko dositan, erantzunaren arabera, plazeboarekin alderatuta. Bietan desberdintasun nabarmena sumatu zen agomelatinaren alde HAM-D₁₇ eskalako puntuazioaren batez besteko murrizpenarekin.

Bai fitxa teknikoan¹ eta bai EMA agentziaren txostenean⁶ adierazten denez, beste hiru entseiu ere egin dira dosi finkora plazeboarekin alderatuz eta kontrol aktiboko adar batekin (fluoxetina edo paroxetina): entseietako batean ez zen desberdintasunik sumatu plazeboarekiko, kontrol aktiboa ordea (fluoxetina) bereizi zelarik, eta beste bi entseietan ez agomelatina ezta kontrol aktiboak ere ez ziren bereizi plazebotik⁶. Adierazgarria da agomelatinaren aldeko emaitzak lortu diren entseiuak bakarrik argitaratu direla.

Entseiu guztien analisi bateratuak 1,5eko desberdintasun global bat erakusten du agomelatina eta plazeboaren artean HAM-D₁₇ eskalan (IC₉₅: 0,80tik 2,22ra). EMAren arabera⁶, desberdintasun honen garrantzi klinikoa badaezpada da eta efektu antidepresiboaren zenbatekoa, ematen duenez, SBIS antidepresiboena baino apalagoa da.

Bi entseiu kliniko argitaratu dira benlafaxinarekin (75-150 mg) alderatuz, agomelatinak loaren⁷ eta funtzio sexualaren⁸ asalduan daukan eraginkortasuna ebaluatzeko, 6 eta 12 asteko iraupenaz, depresio larria zeukaten pazienteen baitan. Agomelatinarekin erantzun hobea sumatu zen loaren kalitateari dagokionez, eta disfunzio sexual txikiagoa. Badago desadostasun bat azken entseiu honi buruz argitaraturiko emaitzetan eta EMAren eztabaida zientifikoa eta fitxa teknikoan argitaratutakoaren artean, azken honetan esaten baita sumaturiko desberdintasuna ez zela izan estatistikoki esanguratsua.

Birgaixotzeen prebentzioari dagokionez, EMAren arabera, emaitzak ez datoz bat, eta ondorioztatu du agomelatinak plazeboarekin alderatuta nolabaiteko eraginkortasuna erakusten badu ere, efektu horren zenbatekoak garrantzi kliniko marjinala daukala^{6,9}.

SEGURTASUNA

Kontrako erreakzioak: argitaratu diren entseietan, bai kontrako jazorengatik gertaturiko bertan behera uzteen maiztasuna eta bai hauen intzidentzia antzekoa izan zen agomelatinarekin eta plazeboarekin⁶.

Entseiu klinikoetako erreakzio ohikoak (pazienteen %>2) eta plazeboarekin baino intzidentzia handiagoa edo berdina izan zutenak honako hauek izan ziren: zefalea (%14,1 vs %14), botagura (%7,7 vs %7,1), zorabioak (%5,5 vs %3,1), aho lehorra (%3,5 vs %3,3), beherakoa (%3,1 vs %2,6), logura (%2,9 vs %2,3), nekea (%2,6 vs %2), sabeleko mina (%2,4 vs %1,3), gripe sindromea (%2,3 vs %2,2) eta antsietatea (%2,2 vs %1,2).

Agomelatinak ez zuen aurkeztu efektu klinikoki esanguratsurik ez gorputz pisuan eta ez bihotz hodian sisteman, disfunzio sexualaren eta sabel hesteetako erreakzioen arrisku baxua esleitu zitzaion eta ez jarraitasunaren sintomen abstinentzia⁶.

Suizidioa eta pentsamendu suizidak: entseiu klinikoetan erregistratu dira suizidio eta suizidio ahalegin kasu batzuk^{3,4}. Pazienteei arrisku honi buruzko informazioa eman behar zaie, eta erne egon tratamenduaren hasieran eta dosi aldaketetan.

Funtzio hepatikoa: balio normalak baino hiru bider handiago diren transaminasa serikoen gehikuntzak detektatu dira, batez ere 50 mg-ko agomelatina dosiekin. Balio horiek ia beti normalizatu egiten ziren tratamendua utzitakoan; halere deskribatu dira zenbait konplikazio larri, hepatitis a barne¹⁶.

EMEAk agomelatina merkaturatzeko baimena eman du, baina arriskuen gestio plan batekin¹⁰. Preskribatzailea informatu egin behar da transaminasen maila igotzeko arriskuaz eta CYP1A2 isoenzimaren inhibitzaile ahaltsuekiko interakzioez. Funtzio hepatikoaren kontrol analitiko bat egitea gomendatzen da agomelatina hartzerakoan doazen paziente guztiei tratamenduaren hasieran eta gero periodikoki 6, 12 eta 24. astean, eta klinikoki indikatua dagoen aldi oro.

Oharrak eta arretazko neurriak¹

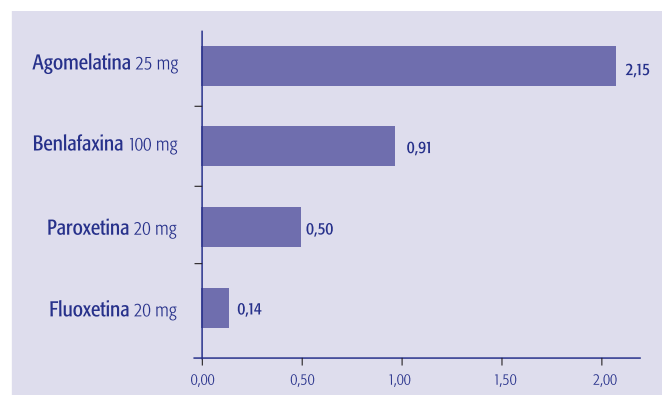
- CYP1A2aren inhibitzaile moderatuek (propranololak, estrogenoek) areagotu ditzakete agomelatina kontzentrazioak.
- Agomelatinak eragin ditzake zorabioak eta logura: gidatzeko edo zenbait makina erabiltzeko gaitasuna murriztua gerta daiteke.
- Ez konbinatu agomelatina alkoholarekin.

Nola erabili talde berezietan¹

- **Haurrak eta nerabeak:** ez erabiltzea gomendatzen da.
- **Haurdunaldia eta edoskitzaroa:** ez dago emakume haurdunei dagoen datu klinikorik. Eten egin behar da edoskitzarora, ez dakigulako agomelatina amaren esnera iraitzen den ala ez.
- **Adin aurreratuko pazienteak:** ez da frogatu eraginkorra denik 65 urte edo gehiagoko pazienteetan.
- **Giltzurrun gutxiegitasuna:** dauden datuak mugatuak dira.

Gaindosia: esperientzia mugatua; ez da ezagutzen antidoto espezifikorik¹.

KOSTUA (€) / EDD



OHARRA: agomelatinaren dosia mantentze dosia da.

TERAPEUTIKAN DAGOKION LEKUA

Antidepresiboaren eskaintza ugaria da baina depresio larriaren tratamenduan daukaten eraginkortasuna antzekoa da, kontrako efektuen profila desberdina bada ere. SBISak hartzen dira depresioaren tratamendurako lehen aukerako farmakotzat, antidepresibo triziklikoek ez dituzten abantaila batzuk aurkezten dituztelako erabilpen erosotasunari eta segurtasunari dagokionez¹¹.

Agomelatinak ekintza mekanismo desberdina dauka orain arte dauden gainerako antidepresiboekin alderatuta; halere, azterketa konparatiboak egin beharra dago, zuzenean beste antidepresibo batzuekin alderatuz, daukan eraginkortasuna garrantzi kliniko zalantzarikoa da, eta segurtasun profila, SBISen desberdina bada ere, ez da aski ezaguna erabilpen esperientzia mugatua eta oso epe laburrekoa delako. EMEA bere merkaturatzea baimendu du arriskuen gestio planarekin, maila hepatikoko segurtasuna ebaluatzeko. Horregatik guztiagatik, uste da agomelatinak ez dakarrela onura gehigarriko depresio larriaren tratamenduan.

Erreferentzia bibliografiko guztiak erabilgarri daude AGOMELATINA EBALUAZIO TXOSTENEAN, webgune honetan: <http://www.osanet.euskadi.net/cevime/au>