

# Agomelatin: Yeni Antidepresan İlaç ve Yeni Bulgular

Fisun Akdeniz<sup>1</sup>

## ÖZET:

Agomelatin: Yeni antidepresan ilaç ve yeni bulgular

Agomelatin melatoninerjik (MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub>) reseptör agonisti) serotonin 5-HT<sub>2C</sub> antagonistik etki gösteren yeni bir antidepresandır. Yan etki profili nedeniyle kullanan hastaların tedavi uyumları yüksektir. Antidepresan etkinliği yayınlanmış beş çift-kör desende plasebo kontrollü akut dönem çalışmaları, 10 aya kadar uzanan relaps önleme araştırması ve değişik farmakolojik gruplardan antidepresanlarla (paroksetin, sertralin, fluoksetin, essitalopram, venlafaksin) karşılaştırmalarla gösterilmiştir. Yayınlanmış çalışmalarda plaseboda daha etkili olduğu, diğer antidepresanlar kadar antidepresan etki gösterdiği ve diğer antidepresanlara göre daha iyi tolere edildiği vurgulanmıştır. Antidepresan etkinlik dışında anksiyete ve uyku-uyanıklık döngüsü üzerine olumlu etkileri de dikkat çekicidir. Cinsel yan etki yapmadığı hatta depresyona bağlı cinsel işlev bozukluklarını düzelttiği bildirilmiştir. Klinik araştırmalarda antidepresan etkinliği gösterilmiş olan agomelatinin günlük kullanımda yeri zaman içinde görülecektir.

**Anahtar sözcükler:** agomelatin, majör depresyon, antidepresan

**Journal of Mood Disorders 2012;2(Suppl. 1):S14-S8**

## ABSTRACT:

Agomelatin: a novel antidepressant and new data

Agomelatin is a novel antidepressant drug with melatoninerjik (MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> receptor agonist) and 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonist activity. Because of favorable side effect profile, it is associated with good treatment adherence. Agomelatin has demonstrated its antidepressant efficacy in five double-blind placebo controlled short-term studies, an extended to 10 months relapse prevention trial and head-to-head comparative clinical trials (paroxetine, sertraline, fluoxetine, escitalopram, venlafaxine). In the published researches, it is shown that agomelatin is superior to placebo in antidepressant efficacy, comparable to other antidepressants and well tolerated than other antidepressants. The positive effects of agomelatin on anxiety and sleep-wake cycles are remarkable. There were no sexual adverse effects of agomelatin reported in the clinical trials, even it can improve the symptoms of sexual disorder due to major depression. Clinical practice will support the evidence from clinical trials in future.

**Key words:** agomelatin, major depression, antidepressant

**Journal of Mood Disorders 2012;2(Suppl. 1):S14-S8**

<sup>1</sup>Prof. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 35100 İzmir-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Fisun Akdeniz, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 35100 İzmir-Türkiye

Telefon / Phone: +90-232-3903401/109

Elektronik posta adresi / E-mail address: fisun.akdeniz@ege.edu.tr

Kabul tarihi / Date of acceptance: 24 Eylül 2012 / September 24, 2012

## Bağınıt beyanı:

F.A.: Yazar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

## Declaration of interest:

F.A.: The author declare that they have no conflict of interests regarding the content of this article.

## GİRİŞ

İlk melatoninerjik antidepresan agomelatin (kimyasal adı N[2-(7-metoksi-1-naftil)etil]asetamid) melatoninerjik reseptör agonisti (MT<sub>1</sub> ve MT<sub>2</sub>) ve 5HT<sub>2C</sub> reseptör antagonistidir ve 2009'da Avrupa'da antidepresan olarak ilaç ruhsatı almıştır. Agomelatinin antidepresan özellikleri kısa süreli plasebo kontrollü çalışmalarda ve uzun süreli plasebo kontrollü relaps önleme çalışmalarıyla değerlendirilmiştir. Hem kısa dönemli hem de relaps önleme araştırmalarında antidepresan olarak agomelatinin plaseboda daha etkili olduğu görülmüştür. Avrupa'da antidepresan ilaç ruhsatı aşamasında diğer antidepresanlara benzer etkileri olduğu ve diğer antidepresanlardan farklı olarak yeni etki düzeneği ve güvenilir yan etki profili oldu-

ğu vurgulanmıştır. Bu yazıda agomelatinin antidepresan ve diğer özellikleri ile ilgili veriler güncellenecektir.

## ETKİNLİK

### Kısa süreli antidepresan etkinlik

#### Plasebo kontrollü çalışmalar

Agomelatinin kısa süreli akut antidepresan etkinliğini araştıran sekiz plasebo kontrollü çalışma vardır: beş çalışma yayınlanmıştır (1-5), diğer üç çalışma yayınlanmamış ancak European Medicines Agency internet sayfasında yer almaktadır. Bu klinik araştırmalar rastgele desende, çift-kör, paralel gruplu ve plasebo kontrollüdür. Olie ve Kasper

(2) ve Kennedy ve Emsley (3) çalışmaları 6 haftalık, diğerleri 8 haftalık tedavi süresini içerir. Antidepresan etkinliği ölçmek için Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği'nin (HDDÖ) 17 maddelik formu kullanılmıştır. İkincil değerlendirmeler ise Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADDÖ) ve Global Klinik Değerlendirme Ölçeği (GKDA) ile kimi araştırmalarda ise Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ) ve Leeds Uyku Değerlendirme Anketi ile yapılmıştır. Olie ve Kasper (2) ve Kennedy ve Emsley (3) çalışmalarında esnek doz uygulaması yapılmıştır, agomelatin 25 mg/gün'e yanıt alınamayan hastalarda antidepresan ilaç dozu 50 mg/güne yükseltilmiştir. Esnek doz çalışmalarında doz artırma ile antidepresan yanıt olasılığının arttığı görülmüştür. Çalışmaların hiçbirinde tedaviye yanıt hızı birincil amaç olmasına rağmen, yapılan analizlerde agomelatinle iyileşen hastaların ilk iki hafta içinde antidepresan yanıt gösterdikleri bildirilmiştir. Majör depresif dönemi daha ağır olanların agomelatin tedavisine plaseboya göre daha iyi yanıt verdikleri de ileri sürülmüştür. Klinik araştırmalarda kullanılan HDDÖ maddeleri incelendiği zaman agomelatin yanıt veren depresyon hastalarının 17 maddeden 10'unda somatik belirtiler dışında psikik ve somatik anksiyetede belirgin puan düşüklüğü gösterdiği bildirilmiştir (6).

### Aktif karşılaştırmalı ile ilgili çalışmalar

Agomelatinin antidepresan etkinliği diğer antidepresanlarla karşılaştırılmıştır. Paroksetinle karşılaştırma çalışmasında 12 haftalık tedavi boyunca paroksetin 20 mg/gün veya agomelatin 25 mg/gün kullanılmıştır. Tedaviye yanıt veren majör depresif hastaları iki hafta boyunca ya plasebo ya da kullanmakta oldukları tedaviye devam etmişlerdir. Bu çalışmada klinik etkinlik dışında ilaç kesildiği zaman görülen geri çekilme belirtileri de araştırılmıştır. Agomelatin grubunda hiçbir hasta geri çekilme belirtileri yaşamazken paroksetin grubundakiler aktif ilacın kesildiği ilk hafta geri çekilme belirtileri bildirilmiştir (7).

Ağır şiddetteki majör depresyon hastalarının (HDDÖ puanı en az 25) tedavisinde fluoksetin 20-40 mg/gün ile agomelatin 25-50 mg/gün antidepresan etkinliği karşılaştırılmıştır. Sekiz haftalık tedavi sonrası agomelatin grubunda fluoksetin grubuna göre tedavi yanıtı daha fazla iken iyileşme (remisyon) oranlarında fark gözlenmemiştir. Anksiyete puanlarındaki düşüş her iki grupta benzer iken uykudaki düzelme agomelatin grubunda daha belirgindir (8).

Sirkadiyen dinlenme-aktivite döngüsü, depresif ve anksiyete semptomları üzerine agomelatin (25-50 mg/gün) ile sertralini (50-100 mg/gün) karşılaştıran altı haftalık bir çalışmada ise agomelatin grubunda sertralin grubuna göre ilk haftada sirkadiyen dinlenme-aktivite döngüsünde belirgin olumlu değişiklik gözlenmiştir. Ayrıca uyku latansı ve uyku etkinliğinde tüm tedavi boyunca agomelatin grubunda daha belirgin düzelme vardır (9).

24 haftalık essitalopramla yapılan çift-kör karşılaştırmalı çalışmada majör depresif bozukluğu olan hastalarda polisomnografik değerlendirme üzerine her iki ilacın etkileri incelenmiştir. İkinci haftadan itibaren agomelatin tedavisinin uyku latansını azalttığı, tüm çalışma boyunca hızlı göz hareketleri latansını artırdığı gözlenmiştir. Agomelatin ile uyku döngülerinin sayısı korunurken essitalopram grubunda sayı azalmıştır. Görsel analog ölçümlerine göre agomelatin tedavisi alanların sabahları daha iyi hissettiği ve gün boyu uykulu hissetmelerinin azaldığı görülmüştür. Her iki ilacın da HDDÖ'nde antidepresan etkilerinin benzer olduğu bildirilmiştir (10).

Majör depresyon tedavisinde agomelatinin venlafaksinle antidepresan etkinliğini karşılaştıran iki çift-kör desende çalışma vardır. Lemoine ve arkadaşları (11) altı haftalık çalışmada iki antidepresanın uyku üzerine etkileri araştırmıştır. Leeds Uyku Değerlendirme Anketi'nde ana ölçüt olarak uykuya dalma maddesi dikkate alınmıştır. Antidepresan dozu olarak agomelatin 25-50 mg/güne karşı venlafaksin 150 mg/gün karşılaştırılmıştır. Agomelatin grubunda uykuya dalma, uyku kalitesi, uykudan uyanma, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği'ndeki uyku ile ilgili maddelerde düzelme daha belirgindir. Antidepresan yanıt açısından iki ilaç arasında etkinlik farkı gözlenmemiştir. İkinci venlafaksin çalışması, Kennedy ve arkadaşları (12) iki ilacın antidepresan etkinliğinin dışında tolere edilmesi ve cinsel işlevler üzerine etkilerini karşılaştırmıştır. On iki haftalık tedavide agomelatin 50 mg/gün dozuna karşı venlafaksin 150 mg/gün dozu kullanılmıştır. Agomelatin alan grupta iyileşme oranı %73 iken venlafaksin grubunda %66.9'dur. Venlafaksin grubunda cinsel yan etkiler ölçeğinde istek ve orgazm bölümlerinde daha fazla yan etki bildirilmiştir.

### Gözlemsel çalışmalar

VIVALDI (13) çalışması üç binin üzerinde majör depresyon tedavisinde 12 hafta süreyle agomelatin kullanmış

olan hastanın verilerini ve tedavi sonuçlarını içermektedir. Örneklemin %13.5'i 65 yaş üstüdür. Hastaların yarısı daha önce başka bir antidepresan ilaç kullanmıştır. Bu hastaların dörtte üçü serotonin geri alım inhibitörüne yanıt vermediği için geri kalanlar ise yan etkiler nedeniyle ilacı kullanamadığı için agomelatin tedavisine geçmiştir. Depresyon şiddeti MADDÖ ile değerlendirilmiştir. Depresyon şiddeti dışında uyku-uyanıklık döngüsü de izlenmiştir. Agomelatin 25 mg/gün dozunda başlanmıştır, yanıt vermeyenlerde (%40'ında) 50 mg/güne çıkılmıştır. Tedavinin altıncı haftasında hastaların %42.7'si antidepresan tedaviye yanıt (MADDÖ'ünde %50 azalma) ve üçte birinde iyilik hali (MADDÖ <13 puan) gözlenmiştir. Tedavinin sonunda hastaların %65.8'inde yanıt, %54.8'inde iyilik hali görülmüştür. Hastaların %72.4'ü on iki haftanın sonuna kadar agomelatin tedavisine devam etmiştir.

### Relaps önleme çalışmaları

Agomelatinle akut antidepresan etki görülen majör depresif bozukluğu olan hastalarda ilaç tedavisinin depresif dönemin alevlenmesinin önlenip önlenmediği araştırılmıştır. 8-10 haftalık sürede agomelatin yanıt veren hastalar 24 hafta süre ile çift-kör desende ya agomelatin ya da plasebo kullanmıştır. Altı aylık değerlendirmede agomelatin alan hastalarda plasebo alanlara göre daha az relaps gözlenmiştir (%21.7'ye karşı %46.6) (14). İlk relaps önleme çalışmasının sonuçları olumsuzdur; agomelatin ile relaps %25.9 iken, plasebo ile %23.5 olmuştur (15).

### Önerilen günlük doz

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan kısa dönemli akut antidepresan etkinliği klinik araştırmalarında da (4) agomelatin 50 mg/gün antidepresan etkisinin plasebo-dan istatistiksel daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu araştırmada depresyonu değerlendirmek için HDDÖ kullanılmıştır; agomelatin 25/gün plaseboya göre HDDÖ puanlarını daha fazla düşürmüştür, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Avrupa çalışmalarında agomelatin 25 mg/günün 50 mg/gün kadar antidepresan etkisi olduğu gösterilmiştir. İki hafta içinde 25 mg/güne yanıt vermeyen depresyon olgularında 50 mg/gün dozuna çıkılmıştır. Olie ve Kasper (2) ve Kennedy ve Emsley (3) çalışmalarında doz yükseltmesine ilk hafta içinde yanıt görüldüğü bildirilmiştir.

### Depresyondaki anksiyete belirtileri üzerine etkisi

Agomelatinle yapılan klinik araştırmalarda anksiyete belirtilerinin şiddeti Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği'ndeki somatik ve psişik anksiyete maddeleri ve Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ) ile belirlenmiştir. Zajecka ve arkadaşlarının çalışmasında (4) ikincil etkinlik analizlerde plasebo grubuna göre agomelatin grubunda HDDÖ'de anksiyete puanlarında belirgin düşüş gözlenmiştir. Paroksetin (1), fluoksetin (8) ve venlafaksin (11) karşılaştırma çalışmalarında agomelatinle adı geçen antidepresanların anksiyete üzerine etkilerinin benzer olduğu bildirilmiştir. Sertraline karşılaştırmada (9) ise HADÖ puanlarındaki düşüş agomelatin grubunda daha fazladır. Yaygın anksiyete bozukluğu olan hastaların HADÖ değerlendirildiği açık desende bir araştırmada da agomelatin 25 mg ve 50 mg/gün plasebodan daha etkili bulunmuştur (16).

### Uyku ve günlük yaşam üzerine etkileri

Depresyon hastalarında uyku-uyanıklık döngüleri, sosyal ritim ve duygudurumda değişiklikler gözlenmiştir. Agomelatinin sirkadiyen ritimleri yeniden yapılandırarak depresyon tedavisinde yenilikçi bir yaklaşım sağladığı ileri sürülmektedir. Depresyon hastalarında uyku paterni tamamen değişmiştir; insomni, gece uyanmaları, erken uyanma, yavaş dalga uykusunda kaybolma, uykunun başlangıcından itibaren uzun hızlı göz hareketleri gözlenir. Uyku yapısı üzerine agomelatin 25 mg/günün etkisini araştıran bir açık çalışmada (17) uyku devamlılığının ve kalitesinin arttığı, yavaş dalga uykusunun dağılımının ve delta aktivitesinin normalleştiği bildirilmiştir.

Venlafaksin, essitalopram ve sertraline agomelatinin karşılaştırma çalışmalarında ilaçların uyku üzerine etkileri de incelenmiştir. Agomelatin venlafaksine göre tedavinin birinci haftasından itibaren uykuya dalma ve uyku kalitesinde belirgin düzelme gösterdiği görülmüştür (11). Sertraline karşılaştırıldığında tedavinin ikinci haftasında agomelatin kullananlar uykuya dalmakta daha az sorun yaşadıklarını ve kalitelerinin daha iyi olduğunu bildirmişlerdir (9). Essitalopram ile agomelatin karşılaştırma çalışmasında 138 hastanın polisomnografik değerlendirmeleri 24 hafta boyunca izlenmiştir; agomelatin tedavisinin uyku latensini ilk değerlendirmeden itibaren kalıcı olarak

azalttığı görülmüştür. Essitalopramın REM uykusu ve uyku döngüleri üzerine inhibitör etkisi bildirilmiştir. Agomelatin ayrıca gündüz aktivitesi üzerine olumlu etki yapmıştır (10).

## İki uçlu depresyon

Sirkadiyen ritm bozukluğu iki uçlu bozuklukla bağlantılı düşünüldüğü için iki uçlu bozukluğun depresif döneminde agomelatin tedavisi denenmiştir (18). Lityum ya da valproat alan iki uçlu depresif hastalara ilk önce 6 hafta boyunca agomelatin 25/gün, yanıt verenlere de 46 hafta süre ile tedavi sürdürülmüştür. Hastaların %81'inde tedaviye yanıt (HDDÖ puanlarında %50'den fazla azalma) ve yarısında ilk hafta içinde yanıt görülmüştür.

## GÜVENİLİR YAN ETKİ PROFİLİ

### Cinsel işlevler üzerine etkisi

Majör depresyonu olan hastaların %70'i cinsel işlev bozukluklarından yakınmaktadır. Tedavide kullanılan antidepresan ilaçlarla karşımıza çıkan yan etkilerden biri de cinsel işlev bozukluklarıdır. Serotonin geri alım inhibitörleri ile kadınlarda orgazm gecikmesi ve anorgazmi, erkek hastalarda ise ejakülasyon gecikmesi ve beraberinde cinsel isteksizlikler bildirilmektedir. Agomelatinin antidepresan etkinliğini araştıran çalışmalarda cinsel yan etkilerinin çok az bildirilmesi dikkat çekmiştir. Sapetti (19) majör depresyonu olup agomelatinle tedavi edilen hastalarda cinsel yanıtı Arizona Cinsel Deneyimler Ölçeği, Uluslararası Eretil İşlev İndeksi ve görsel analogla incelemiştir. Cinsel yanıtta bozulma görülmediği gibi kadınlarda cinsel yanıtta düzelleme görülmüştür. Montejo ve arkadaşları (20) agomelatinin sağlıklı bireylerde ve depresyonu olanlarda cinsel yan etkilerini gözden geçirmişlerdir. On iki haftalık venlafaksin ile agomelatin tedavisi karşılaştırma çalışmasında cinsel işlev bozukluğu venlafaksin grubunda agomelatin grubunun iki katıdır. Arizona Cinsel Deneyimler Ölçeği kullanılarak plasebo, serotonin geri alım inhibitörleri (SGİ) ve agomelatin kar-

şılaştırıldığı zaman ise agomelatin grubunda cinsel işlev bozukluğu oranı %3, plasebo grubunda %8.6 ve SGİlerle ise %10.1'dir. Sağlıklı erkek gönüllülerle yapılan bir başka çalışmada ise sekiz haftalık sürede paroksetin kullananlara göre plasebo ve agomelatin ile cinsel işlev yakınmaları çok daha azdır.

### Karaciğer enzimleri ile ilgili

Agomelatinle yapılan çalışmalarda karaciğer enzimlerindeki yükselme dışında önemli bir yan etki belirlenmemiştir. Serum transaminazlarındaki yükselme normal değerlerin üç katından daha fazla olduğunda klinik önemi vardır. Plasebo alan hastaların %0.7'sinde bu durum gözlenirken agomelatin alan hastaların %1.3'ünde görülmüştür (15). Özellikle 50 mg/gün dozu kullanıldığı zaman serum transaminazlarında yükselmenin olduğu bildirilmiştir (4,5). Tedaviye başlarken, üçüncü, altıncı, 12. ve 24. haftada karaciğer enzimleri (transaminazlar) kontrol etmek gerekir. Karaciğer hasarı riski olan hastalarda (kilolu, yağlı karaciğer, alkol kullanımı) agomelatin kullanımında dikkatli olunması gerekir. Siroz ve aktif karaciğer hastalığı olan hastalarda agomelatin kullanımı önerilmez, kontraendikedir. Karaciğer enzimlerinde yükseklik saptanan hastalarda 48 saat sonra labarotuvuar tetkikleri tekrarlanmalıdır. Karaciğer enzimleri normalin üç katından fazla yükselen hastalarda agomelatin kesilmelidir. Karaciğer enzimlerindeki yükselmenin geri dönüşümlü olduğu görülmüştür (21).

## SONUÇ

Agomelatin diğer antidepresan ilaçlardan farklı olarak tümüyle yenilikçi reseptör profiline sahiptir. Hem plasebo hem de aktif karşılaştırıcının kullanıldığı klinik araştırmalarda tedavinin ilk haftasından itibaren antidepresan, anksiyolitik, uyku üzerine olumlu etkileri gözlenmiştir. Agomelatin kullanan depresyon hastalarında belirgin yan etki belirtilmemiştir. Çok az sayıda hastada karaciğer hasarı olmaksızın karaciğer enzimlerinde ılımlı yükselme bildirilmiştir.

**Kaynaklar:**

1. Loo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT<sub>2c</sub> antagonist, in a treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:239-247.
2. Olie JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> receptor agonist with 5-HT<sub>2c</sub> antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:661-673.
3. Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:93-100.
4. Zajecka J, Schatzberg A, Stahl S, Shah A, Caputo A, Post A. Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:135-144.
5. Stahl SM, Fava M, Trivedi MH, Caputo A, Shah A, Post A. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2010;71:616-626.
6. Demyttenaere K. Agomelatine: a narrative review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:703-9.
7. Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:271-280.
8. Hale A, Corral RM, Mencacci C, Ruiz JS, Severo CA, Gentil V. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:305-314.
9. Kasper S, Hajak G, Wulff K, Hoogendijk WJ, Montejo AL, Smeraldi E, Rybakowski JK, Quera-Salva MA, Wirz-Justice AM, Picarel-Blanchot F, Baylé FJ. 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;71:109-120.
10. Quera-Salva MA, Hajak G, Philip P, Montplaisir J, Keuffer-Le Gall S, Laredo J, Guilleminault C. Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:252-62.
11. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1723-1732.
12. 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;28:329-33.
13. Laux G ve VIVALDI team. The Antidepressant Agomelatine in Daily Practice: Results of the Non-Interventional Study VIVALDI. *Pharmacopsychiatry* 2012 May 16. [baskıda]
14. Goodwin GM, Emsley R, Rembry S, Rouillon F; Agomelatine Study Group. 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*. 2009;7:1128-37.
15. Kennedy SH, Rizvi SJ. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs* 2010;24:479-499.
16. Stein DJ, Ahokas AA, de Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:561-566.
17. Quera Salva MA, Vanier B, Laredo J, Hartley S, Chapotot F, Moulin C ve ark. Major depressive disorder, sleep EEG, and agomelatine: an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:691-696.
18. Calabrese JR, Guelfi JD, Perdrizet-Chevallier C. Agomelatine Bipolar Study Group. Agomelatine adjunctive therapy for acute bipolar depression: preliminary open data. *Bipolar Disord* 2007;9:628-35.
19. Sapetti A. Agomelatine: an antidepressant without deterioration of sexual response. *J Sex Mar Ther* 2012;38:190-197.
20. Montejo A, Majadas S, Rizvi SJ, Kennedy SH. The effects of agomelatine on sexual function in depressed patients and healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2011;26:537-542.
21. European Medicines Agency. ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000915/WC500046227.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000915/WC500046227.pdf))



