

AGOMELATINA

**Quero González P. Servicio de Farmacia del Hospital Gutiérrez Ortega de Valdepeñas.
Rubio Pulido O. Servicio de Farmacia de la GAP de Toledo.**

La agomelatina es un antidepresivo con un nuevo mecanismo de acción y un perfil de seguridad diferente a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y a otros antidepresivos. Es un agonista específico melatoninérgico que estimula los receptores MT_1 y MT_2 , también es antagonista selectivo de los receptores de serotonina $5-HT_{2c}$.

INDICACIONES

La agomelatina (AGO) está indicada en el tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos¹.

POSOLÓGIA

La dosis recomendada es de 25 mg una vez al día por vía oral antes de acostarse, con o sin alimentos. Al cabo de dos semanas de tratamiento, si no hay mejoría de los síntomas, la dosis se puede aumentar hasta 50 mg una vez al día. Los pacientes deben recibir el tratamiento al menos seis meses para asegurar que estén libres de síntomas.

No es necesaria una disminución progresiva de la dosis cuando se interrumpe el tratamiento.

Se deben realizar pruebas de la función hepática en todos los pacientes: al inicio del tratamiento y al cabo de unas 6, 12 y 24 semanas del mismo¹.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

AGO es un agonista melatoninérgico (receptores MT_1 y MT_2) y un antagonista de $5-HT_{2c}$. Aumenta la liberación de dopamina y noradrenalina, específicamente en la corteza frontal, y no tiene influencia en los niveles extracelulares de serotonina. AGO resincroniza los ritmos circadianos en modelos animales de alteración del ritmo circadiano. Su efecto farmacológico es máximo cuando se administra a última hora de la tarde, coincidiendo con la fluctuación circadiana de la melatonina endógena.

AGO se absorbe bien y de forma rápida después de su administración oral. La biodisponibilidad (BD) absoluta es baja y la variabilidad interindividual es importante, lo cual implica una respuesta terapéutica impredecible. La concentración plasmática máxima se alcanza entre 1 a 2 horas tras la administración. La ingesta de alimentos no modifica la BD ni la velocidad de absorción. Se metaboliza rápidamente mediante la isoenzima hepática CYP1A2. La excreción es fundamentalmente urinaria (80%) en forma de metabolitos¹.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia² de AGO en la indicación autorizada ha sido contrastada mediante la realización de 10 ensayos clínicos (EC) de fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo o comparadores activos (fluoxetina, paroxetina, venlafaxina), llevados a cabo sobre más de 3.400 pacientes. La mayor parte de los EC fueron de corta duración (6-8 semanas), aunque algunos tuvieron extensiones abiertas de 24 semanas o más.

La dosis de AGO empleada en estos EC ha sido de 25 mg, administrada a última hora de la tarde. En algunos de los EC se permitió aumentar la dosis a 50 mg^{3,4}.

El criterio primario de eficacia clínica fue la variación experimentada entre el principio y el final del tratamiento en

la puntuación de la escala normalizada HAM-D 17 (*Hamilton Rating Scale for Depression*), un cuestionario formado por 17 preguntas, realizadas por el investigador al paciente en cada visita. Se consideró como respondedores a aquellos pacientes que hubiesen experimentado una reducción de, al menos, un 50% en la puntuación inicial de la escala².

AGO se ha comparado con placebo en cinco estudios principales a corto plazo, realizados en un total de 1.893 adultos con depresión mayor durante 6 semanas. En tres de estos estudios algunos pacientes recibieron tratamiento con otros antidepresivos (fluoxetina o paroxetina), como fármaco activo de comparación, no apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que tomaron AGO y placebo³. En los dos estudios que no se utilizó comparador activo^{5,6} AGO fue más eficaz que placebo (54% vs 35% y 49% vs 34% para AGO y placebo, respectivamente), ($p=0.008$ y $p=0.032$).

En otros dos estudios principales^{3,7,8} se comparó la eficacia de AGO con placebo para prevenir la recaída en 706 pacientes inicialmente respondedores al tratamiento con AGO. El criterio principal de eficacia fue el número de pacientes cuyos síntomas reaparecían durante 24 a 26 semanas de tratamiento. Se definió como recaída cualquier evento depresivo con una puntuación ≥ 16 en la escala HAM-D o la existencia de un intento de suicidio. En uno de los estudios a largo plazo no se observó diferencias significativas entre AGO y placebo y en el otro estudio³ los resultados mostraron una incidencia de recaídas del 21% con AGO y del 41% con placebo, siendo las diferencias significativas.

Se han publicado dos EC^{9,10} donde se compara AGO (25 mg-50 mg) con venlafaxina (75 mg-150 mg) para evaluar su eficacia en el trastorno del sueño y la función sexual, siendo la eficacia antidepresiva una variable secundaria. AGO tuvo una respuesta subjetiva a la calidad del sueño superior y una menor disfunción sexual relacionada con el tratamiento que venlafaxina. La eficacia antidepresiva del AGO fue similar a la de la venlafaxina en ambos EC.

SEGURIDAD

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$) observadas son: dolor de cabeza, mareo, somnolencia, insomnio, migraña, náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal epigástrico, hiperhidrosis, dolor de espalda, fatiga, ansiedad y elevación de las enzimas hepáticas. Entre las reacciones poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$) se encuentran: parestesia, visión borrosa y eczemas. Reacciones adversas de aparición rara ($\geq 1/10000$ a $<1/1000$) son: rash cutáneo o hepatitis. En relación a los pensamientos o comportamientos suicidas no se pudo determinar la frecuencia.

Estas reacciones adversas fueron normalmente transitorias y, en general, no condujeron al abandono del tratamiento. Aparecieron en las dos primeras semanas de tratamiento^{1,3}.

Deberá usarse con precaución en pacientes de edad ≥ 65 años porque sólo se dispone de datos clínicos limitados, junto con inhibidores moderados del CYP1A2 (ej.: propranolol), en pacientes que ingieren grandes cantidades de alcohol u otras medicinas asociadas a riesgo de enfermedad hepática¹.

Está **contraindicado** en pacientes con insuficiencia hepática, uso concomitante con inhibidores del CYP1A2 potentes como fluvoxamina o ciprofloxacino ya que pueden elevar los niveles de AGO. No debe utilizarse en pacientes mayores con demencia debido a que no se ha establecido la seguridad en este grupo de población. No debe tomarse en caso de intolerancia a la lactosa¹.

AGO **no interacciona** con benzodiacepinas, litio, paroxetina, fluconazol y teofilina. No modificará la exposición a los medicamentos metabolizados por el CYP 450, ni la concentración libre de medicamentos con elevada unión a proteínas plasmáticas ni *viceversa*¹.

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

Se consideran los ISRS como fármacos de primera elección en el tratamiento de la depresión mayor. Los tricíclicos son una alternativa a los ISRS si el paciente no ha tolerado al menos dos fármacos de este grupo o es alérgico a los mismos. Perfiles

concretos de pacientes podrían aconsejar diferentes fármacos, guiándose más por sus efectos adversos que por su eficacia¹¹.

AGO aporta un nuevo mecanismo de acción¹² y un perfil toxicológico diferente a los ISRS, pudiendo ser una alternativa para pacientes que no toleren los antidepresivos disponibles, siempre que se examine con frecuencia su función hepática.

La EMEA ha autorizado su comercialización con un Plan de Gestión de Riesgos para minimizar los riesgos potenciales de elevación de los niveles de transaminasas e interacciones con inhibidores potentes del CYP1A2 (ej.: fluvoxamina, ciprofloxacino)³.

CONCLUSIONES

1. Mecanismo de acción y perfil de seguridad diferente a otros antidepresivos.
2. Aunque presenta un efecto antidepresivo positivo frente a placebo, la magnitud de este efecto parece tener una relevancia clínica más bien marginal.
3. Faltan estudios comparativos directos con otros antidepresivos.
4. Se desconoce su eficacia y seguridad a largo plazo.
5. Puede considerarse como una ampliación de las opciones farmacológicas para el tratamiento de la depresión.

Presentaciones:	Valdoxan®, Thymanax® 25 mg 28 comprimidos recubiertos con película (60,10 €)
Grupo terapéutico:	N06AX. Otros antidepresivos.
Condiciones de dispensación:	Receta médica. Aportación normal

COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

Principio Activo

AGOMELATINA*		2,15 €
FLUOXETINA	0,14 €	
PAROXETINA	0,50 €	
VENLAFAXINA	0,90 €	

*Dosis recomendada (100 mg), aún no esta definitiva la DDD.
Fuente: Nomenclátor Digitalis marzo 2010

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ficha técnica de agomelatina: Valdoxan®. Servier (Ireland) Industries Ltd. Abril 2009.
2. Nuevos Medicamentos comercializados en España. Panorama Actual del Medicamento. 2009; 33(328):1036-1046.
3. Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) de Valdoxan®. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/valdoxan/H-915-es1.pdf>. (Fecha de consulta diciembre 2009).
4. Loo H, Hale A, D'Haenen. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonista and selective 5-HT_{2c} antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17:239-247.
5. Kennedy SH, Emsley. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *R Eur Neuropsychopharmacol*. 2006 Feb; 16(2):93-100.
6. Olié JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT₁/MT₂ receptor agonist with 5-HT_{2C} antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007 Oct; 10(5):661-73.
7. 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; 70(8):1128-37.
8. Scottish Medicines Consortium (NHS). N.º (564/09) octubre 2009.
9. 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 Jun; 28(3):329-33.
10. Lemoine P, Guillemainault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind compararison with venlafaxina. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(11):1723-32.
11. Grupo de Trabajo sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el adulto. Madrid: Plan Nacional del SNS del MSC. Anexia de avalacion de tecnoloxias Sanitarias de Galicia (avalia-t): 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: avalia-t n.º 2006/06.
12. San L, Arranz B. Agomelatine: a novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. *Eur Psychiatry*. 2008 Sep; 23(6):396-402.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Sánchez Cruzado M, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142-2000