

## Red Centinela de evaluación de nuevos principios activos

### AGOMELATINA

Nº 2/2010

**Agonista de los receptores melatoninérgicos (MT1 y MT2) y antagonista de receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2C</sub>, indicado en el tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos.**

#### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>

Agomelatina es un análogo sintético de la hormona melatonina, con actividad agonista de los receptores melatoninérgicos MT1 y MT2, y actividad antagonista de los receptores 5-HT<sub>2C</sub> de la serotonina. Estos receptores se encuentran principalmente en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, que regula los ritmos circadianos. La acción de la agomelatina está asociada con el restablecimiento de los ritmos circadianos en los pacientes con depresión, mejorando la arquitectura del sueño y restableciendo el sueño reparador. Agomelatina aumenta la liberación de dopamina y noradrenalina, específicamente en la corteza frontal, y no tiene influencia en los niveles extracelulares de serotonina.

#### INDICACIONES<sup>1</sup>

**Tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos.**



#### POSOLOGÍA<sup>1</sup>

La dosis recomendada es de **25 mg una vez al día antes de acostarse**, ya que por la noche es cuando se sintetiza y actúa la hormona melatonina. Tras dos semanas de tratamiento, si no se observa una mejoría de los síntomas, puede aumentarse la dosis a 50 mg una vez al día, es decir 2 comprimidos de 25 mg que se tomarán juntos antes de acostarse. Los comprimidos pueden ingerirse con o sin alimentos.

Se deben realizar **pruebas de la función hepática en todos los pacientes**: al inicio del tratamiento y después, periódicamente tras aproximadamente seis semanas (final de la fase aguda), doce semanas y veinticuatro semanas (final de la fase de mantenimiento) y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado.

**Interrupción del tratamiento:** no es necesaria una disminución progresiva de la dosis, ya que no induce síndrome de retirada tras la interrupción brusca del tratamiento.

**Niños y adolescentes menores de 18 años:** agomelatina no está recomendado debido a que no se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

**Pacientes de edad avanzada (≥65 años):** debe tenerse precaución debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia en estos grupos de población.

**Insuficiencia renal:** debe tenerse precaución en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, ya que los datos clínicos referentes a estos pacientes son limitados.

**Insuficiencia hepática:** agomelatina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática.

#### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>

La agomelatina se absorbe bien y de forma rápida (≥ 80%) tras su administración oral. La biodisponibilidad absoluta es baja (<5% para la dosis terapéutica oral) y la variabilidad interindividual es considerable: es superior en mujeres que en hombres, y aumenta con la toma de anticonceptivos orales y disminuye con el fumar. La

ingesta de alimentos no modifica la biodisponibilidad ni la tasa de absorción.

La unión a proteínas plasmáticas es del 95% independientemente de la concentración y no varía con la edad ni en pacientes con insuficiencia renal, pero la fracción libre es el doble en pacientes con insuficiencia hepática.

Se metaboliza a nivel hepático, principalmente por el citocromo P450 1A2 (CYP1A2) hepático. La eliminación es rápida, la semivida media plasmática varía entre 1 y 2 horas y el aclaramiento es alto y esencialmente metabólico. La excreción es fundamentalmente urinaria (80%) y en forma de metabolitos.

#### EFICACIA

La eficacia y la seguridad clínica de la agomelatina en los episodios de depresión mayor han sido evaluadas mediante la realización de diversos ensayos clínicos de fase 3, aleatorizados, doblemente ciegos y controlados con placebo o comparadores activos (fluoxetina, paroxetina, venlafaxina), que incluyeron a casi 6000 pacientes (entre 18 y 65 años de edad) con depresión.

##### **Eficacia antidepressiva en estudios controlados con placebo a corto plazo:**

Se han realizado 6 ensayos clínicos, aleatorizados, controlados con placebo, que han evaluado a corto plazo (6 a 8 semanas) la eficacia de agomelatina en el trastorno depresivo mayor (TDM). 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 ≥ 22.

Se han publicado tres ensayos clínicos, de diseño similar<sup>8-10</sup> que compararon agomelatina frente a placebo: en un estudio<sup>8</sup>, de 8 semanas de duración, se utilizaban dosis fijas diarias de agomelatina de 1 mg, 5 mg y 25 mg. Los otros dos estudios<sup>9-10</sup> (6 semanas), eran a dosis flexibles de agomelatina de 25 o 50 mg diarias frente a placebo. En los tres estudios, la puntuación total de la HAM-D17 al final del tratamiento (6 u 8 semanas) fue más baja (mejor) con agomelatina 25 o 50 mg al día que con placebo.

Los otros tres ensayos (de 6 semanas), a dosis fijas, que incluyen una rama de control activo (fluoxetina o paroxetina 20 mg al día), no están publicados y solo están recogidos en el informe de la EMEA<sup>4</sup>. En los tres estudios, la puntuación total en la HAM-D en la semana 6 (variable principal) no fue significativamente menor en el grupo de agomelatina que en el grupo placebo (p>0.05). En dos de los tres estudios, los comparadores activos tampoco fueron significativamente mejores que el placebo para el resultado primario.

##### **Eficacia antidepressiva en estudios controlados con placebo a largo plazo:**

El mantenimiento de la eficacia antidepressiva se demostró en un estudio de prevención de recaídas<sup>12</sup>. La pauta de 25-50 mg de agomelatina una vez al día demostró una superioridad estadísticamente significativa en comparación con el placebo, para la variable principal, la prevención de recaídas de la depresión. La incidencia de recaídas durante el periodo de seguimiento doble ciego de 6 meses de duración fue del 22% y 47% para agomelatina y placebo, respectivamente.

En un estudio diseñado para evaluar los síntomas de retirada<sup>14</sup>, a través de la lista de comprobación de signos y síntomas surgidos durante la retirada del tratamiento (DESS, "Discontinuation Emergent Signs and Symptoms") en pacientes deprimidos que habían remitido, agomelatina no indujo ningún síndrome de retirada tras la interrupción brusca del tratamiento.

##### **Comparación con otros antidepressivos:**

Dos estudios publicados, aleatorizados y doble ciegos, compararon agomelatina con venlafaxina<sup>9-11</sup>. En un estudio<sup>9</sup>, se valoró el efecto

de la agomelatina en la función sexual, y el segundo estudio valoró los efectos en las variables del sueño<sup>11</sup>. El efecto en la depresión se incluyó como resultado secundario. En ambos estudios, agomelatina mostró una eficacia antidepressiva similar a venlafaxina.

## SEGURIDAD

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

En los estudios controlados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas con agomelatina fue similar a las del placebo y la mayoría fueron leves o moderadas.

Estas reacciones adversas fueron normalmente transitorias y en general no condujeron al abandono del tratamiento.

El tratamiento con agomelatina no se asoció con aumento en el peso corporal, disfunción sexual o síntomas de discontinuación de la medicación.

Las reacciones adversas están incluidas a continuación usando la siguiente convención:

#### Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ):

cefalea, mareo, somnolencia, insomnio, migraña, hiperhidrosis, ansiedad, náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, cansancio, trastornos hepatobiliares (aumentos  $> 3$  veces el límite superior del rango normal en ALAT y/o ASAT).

**Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ):** parestesia, visión borrosa, eczema.

**Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ):** rash eritematoso, hepatitis.

**Frecuencia no conocida:** pensamientos o comportamiento suicida.

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

#### Agomelatina está contraindicada en:

**Hipersensibilidad** al principio activo o a alguno de los excipientes.

**Insuficiencia hepática** (es decir, cirrosis o enfermedad hepática activa).

**Uso concomitante de inhibidores potentes del CYP1A2** (ej. fluvoxamina, ciprofloxacino)

#### Se debe tener precaución en:

**Pacientes con manía/ hipomanía:** agomelatina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía o de hipomanía y se suspenderá el tratamiento si el paciente desarrolla síntomas maníacos.

**Pacientes de edad avanzada:** no se ha demostrado adecuadamente la eficacia y sólo se dispone de datos clínicos limitados sobre el uso de agomelatina en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) con episodios de depresión mayor.

**Aumento de transaminasas séricas:** se ha observado un aumento de transaminasas séricas ( $> 3$  veces el límite superior del rango normal) en ensayos clínicos con agomelatina, especialmente a la dosis de 50 mg, por lo que se deben realizar pruebas de la función hepática a todos los pacientes tratados con agomelatina.

**Intolerancia a lactosa:** agomelatina contiene lactosa.

**Embarazo y lactancia:** no se dispone de datos clínicos en embarazadas, por lo que se debe tener precaución. Si se considera necesario instaurar tratamiento con agomelatina se debe interrumpir la lactancia materna.

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

La agomelatina es metabolizada principalmente por el citocromo P4501A2 (CYP1A2) (90%) y por el CYP2C9/19 (10%). Los medicamentos que interaccionen con estas isoenzimas pueden disminuir o aumentar la biodisponibilidad de la agomelatina. No se debe utilizar junto a inhibidores potentes del CYP1A2 (fluvoxamina, ciprofloxacino). Con inhibidores moderados del CYP1A2 (estrógenos, propranolol) deben emplearse con precaución. La agomelatina no modifica la concentración libre de medicamentos con elevada unión a proteínas plasmáticas ni viceversa.

La agomelatina no induce las isoenzimas CYP450 in vivo, por ello no modificará la exposición a medicamentos metabolizados por dicho isoenzima.

**Alcohol:** la combinación de agomelatina y alcohol no es recomendable.

## CONCLUSIONES

1. Agomelatina es el primer antidepressivo que presenta una actividad agonista de los receptores melatonérgicos MT1 y MT2 y antagonista de los receptores 5-HT<sub>2C</sub>, restableciendo los parámetros circadianos del sueño, que están afectados en pacientes depresivos.

2. Agomelatina a la dosis habitual (25 mg/día) parece ser menos eficaz que otros antidepressivos y a dosis máximas (50 mg/día), no ha demostrado ser más eficaz.

3. Agomelatina tiene un perfil de seguridad poco conocido debido a la poca experiencia de uso, diferenciado del de otros antidepressivos, y con un posible efecto hepatotóxico dependiente de la dosis.

4. No está claro cuál es el beneficio/riesgo de agomelatina, ya que los ensayos clínicos frente a placebo muestran datos discordantes sobre su eficacia con una significación clínica dudosa, y no tiene ningún ensayo bien diseñado para evaluar su eficacia antidepressiva frente a otros medicamentos para la depresión.

PRESENTACIONES COMERCIALES	PVP* (€)
VALDOXAN® 25 mg 28 comprimidos recubiertos	60,10

\*Precio de venta al público. Receta médica. Financiado con aportación reducida.

#### Comparación con otras alternativas disponibles:

PRINCIPIO ACTIVO	DDD* (mg)	Coste DDD** (€)	Coste Tto*** (€)
Agomelatina	25**	2,15	783,45
Fluoxetina	20	0,21	78,41
Sertralina	50	0,36	130,31
Paroxetina	20	0,72	264,23

\* Dosis Diaria Definida. \*\* Dosis recomendada (aún no está definida la DDD)

\*\* Coste a precio menor (si éste está definido). \*\*\* Coste de tratamiento anual.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de VALDOXAN®. Ministerio de Sanidad y Consumo <http://www.msc.es>
2. PAM 2009;33:1013-1148.
3. MTRAC (Midlands Therapeutics Review and Advisory Comité). 2009 ([www.mtrac.co.uk](http://www.mtrac.co.uk))
4. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report for Valdoxan. The European Medicines Agency. 2008. <http://www.emea.europa.eu>
5. Servier Laboratorios Limited. Summary of product characteristics. <http://www.emc.medicines.org.uk>
6. Regional Drug and Therapeutics Centre. <http://www.nyrtdc.nhs.uk>
7. London New Drugs Group. <http://www.nelms.nhs.uk>
8. 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 the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:239-247.
9. Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006; 16(2): 93-100.
10. Olié JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT<sub>2C</sub> antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007; 10(5): 661-73.
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(11): 1723-32.
12. Goodwin GM, Emsley R, Remby S et al. 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;70:1128-1137.
13. Millan MJ. Dual-and triple-acting agents for treating core and co-morbid symptoms of major depression: novel concepts, new drugs. *Neurotherapeutics*. 2009; 6(1): 53-77.
14. Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Leioyex M, Hindmarch I. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004 Sep; 19(5):271-80.

 <b>POTENCIAL TERAPÉUTICO</b>
<b>NULA APORTACIÓN TERAPÉUTICA</b>

♦ La información que se presenta es la disponible actualmente, siendo susceptible de futuras modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan.

Comité Editorial: SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD

ISSN: 1576-8287 Dep. Legal: SA 166-2000

<http://www.scsalud.es/publicaciones/> ó Vindionet (Farmacia/Boletines)

**Autores:** Alzamora Domingo C\*, Casado Casuso S\*\*, Sangrador Rasero A\*\*, Prieto Sánchez R\*\*, Gutiérrez Revilla JI\*\*. Residente de Farmacia Hospitalaria H.U. Marqués de Valdecilla. \*\*Farmacéuticos Especialistas de Área de Atención Primaria. Gerencia Santander- Laredo y Torrelavega-Reinos.