

Seguridad de la agomelatina

La agomelatina se ha clasificado dentro del grupo de los psicoanálogos y en febrero de 2009 el CHMP de la Agencia Europea de Medicamentos recomendó su autorización para el **tratamiento de episodios de depresión mayor en pacientes adultos**.

Esta recomendación se realizó después de reevaluar la información que había dado lugar a la recomendación negativa emitida por este mismo Comité en 2006, que incluía 2.700 pacientes con depresión mayor en estudios de 6 a 8 semanas y estudios de hasta 1 año de duración¹, junto a los datos presentados de los resultados finales de un ensayo clínico randomizado controlado frente a placebo, doble ciego, en pacientes adultos con depresión mayor recurrente, cuyo objetivo principal era evaluar si agomelatina durante 24 semanas prevenía las recaídas, después de una respuesta positiva a agomelatina².

La agomelatina es un antagonista del receptor de serotonina 5-HT_{2c}, pero también es un agonista en humanos de los receptores de melatonina MT₁ y MT₂.

De los 4.068² pacientes tratados con 25 o 50 mg de agomelatina se detectaron elevaciones superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) de transaminasas en 0,8% frente al 0,3% de los tratados con placebo, siendo la incidencia del 1,3% en los tratados con 50 mg. La mayoría de las elevaciones fueron asintomáticas y revirtieron al retirar el medicamento, aunque también se notificaron elevaciones de más de 10 veces el LSN y hepatitis y se notificó un caso que no se había recuperado al retirar la agomelatina. Se detectan incluso a los 3 o 6 meses de tratamiento y suelen ser de tipo hepatocelular.

La base de datos de seguridad de agomelatina en depresión mayor la componen 3.956 pacientes, 1.030 tratados al menos durante 175 días, frente a 826 pacientes tratados con placebo y 1.040 tratados con controles activos (fluoxetina, paroxetina o venlafaxina).

En los ensayos clínicos de corta

duración (6 a 8 semanas), doble ciego frente a placebo, los acontecimientos adversos más frecuentes fueron cefalea (14,1%), náuseas (7,7%), mareos (5,5%), sequedad de boca (3,5%), diarrea (3,1%), somnolencia (2,9%), cansancio (2,6%), dolor abdominal (2,4%), gripe (2,3%) y ansiedad (2,0%). El mareo, las parestesias y la visión borrosa fueron más frecuentes con agomelatina que con placebo.

En los ensayos clínicos de larga duración, doble ciego controlados con placebo, en pacientes con depresión mayor, el insomnio y la sinusitis fueron más frecuentes con agomelatina que con placebo.

La incidencia de acontecimientos cutáneos graves fue de 0,5% en el grupo tratado con agomelatina 25/50 mg y de 0,2% con placebo. Hay una mayor incidencia con 50 mg que con 25 mg de agomelatina (1,0% y 0,4% respectivamente).

Se comunicaron 26 muertes, 9 en los ensayos en pacientes con depresión mayor, 4 (0,1%) en el grupo de agomelatina y 1 (0,1%) en el grupo placebo, las 5 debidas a suicidio.

En las indicaciones diferentes a depresión mayor se produce un mayor porcentaje de muertes en el grupo tratado con agomelatina (16/782, 2,0%) que en el grupo placebo (1/327, 0,3%). Todas las muertes en pacientes tratados con agomelatina, excepto una, se produjeron en un estudio que incluía 356 mayores con demencia tipo Alzheimer (15/356, 4,2%). Aunque existe la hipótesis de que estas diferencias podrían deberse a una distribución desigual de factores basales de riesgo entre ambos grupos de tratamiento, se ha considerado necesario incluir en la ficha técnica una **advertencia especial que afecta a los pacientes ancianos con demencia**.

La **pauta**³ de tratamiento recomendada es comenzar con un comprimido de 25 mg que se debe tomar **antes de acostarse**. Si a las 2 semanas no hay mejoría se puede aumentar la dosis a 2 comprimidos de 25 mg, juntos

antes de acostarse, con o sin alimentos. Si hay respuesta al tratamiento se recomienda que se mantenga durante 6 meses.

Está contraindicada³ y **no se debe utilizar** en pacientes con:

- 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).

Debe utilizarse con **precaución o no se recomienda**³ utilizarlo en

- ☑ **Menores de 18 años** de edad: debido a que no se ha establecido la seguridad y eficacia en esta población. Además en ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con otros antidepresivos se han observado con mayor frecuencia comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamientos oposicionistas e ira) en comparación con aquellos tratados con placebo.
- ☑ No debe utilizarse para el tratamiento de episodios depresivos mayores en **pacientes de edad avanzada con demencia** debido a que no se han establecido la seguridad y eficacia en estos pacientes.
- ☑ Se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de manía o de hipomanía y **se suspenderá si desarrollan síntomas maníacos**.

- ☑ Se debe realizar una cuidadosa supervisión de los pacientes, en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y tras los cambios de dosis. Se debe informar a los pacientes (y cuidadores de los pacientes) sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales del comportamiento y buscar consejo

médico inmediatamente si aparecen estos síntomas.

- ☑ Precaución con inhibidores moderados del CYP1A2 (ej. Propranolol, grepafloxacino, enoxacino), ya que puede producirse un aumento de la exposición a agomelatina.
- ☑ Se deben realizar **pruebas de la función hepática en todos los pacientes** al inicio del tratamiento, a las seis, doce y veinticuatro semanas (final de la fase de mantenimiento) y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado.

En enero de 2011 con la información del segundo informe periódico de seguridad (12 meses), se incluyeron en la ficha técnica y en el prospecto las reacciones adversas de manía/hipomanía, irritabilidad, inquietud y prurito. También se añadió, en el apartado de precauciones y advertencias, que la obesidad/sobrepeso y el hígado graso no alcohólico son factores de riesgo para la elevación de enzimas hepáticos.

NOTIFICACIONES EN FEDRA

Se han registrado en la base de Farmacovigilancia 50 notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas asociadas a agomelatina, en pacientes con edades comprendidas entre 19 a 85 años de edad (7 de edad desconocida), 37 eran mujeres y 13 varones.

Los trastornos neurológicos que más frecuentemente se han notificado son los mareos (6), las parestesias (5), las cefaleas/migrañas (4) y temblores (3), 1 de ellos con distonía, además se han

notificado 2 convulsiones y 1 neuralgia del trigémino. Se han notificado 5 casos de ansiedad y 2 de comportamiento suicida o autolesivo, uno de ellos un suicidio consumado. El resto de alteraciones psiquiátricas notificadas (1 caso de cada una) han sido insomnio, desrealización, alucinación visual, trastorno de angustia, pesadilla, estado confusional y manía.

Se han notificado 6 trastornos hepatobiliares, 4 son hipertransaminasemias sin otra alteración, además hay otros 2 casos de transaminasas elevadas recogidas en exploraciones complementarias que no se acompañan de ninguna otra alteración.

Se han notificado 2 anginas de pecho. La primera es 1 síncope con bloqueo A-V y angina vasoespástica, estando como sospechoso otro medicamento, además de agomelatina, y el segundo caso es una angina, con sangrado gastrointestinal y anemia, habiendo recibido también un AINE. El otro trastorno cardiaco notificado es una bradicardia.

Los trastornos gastrointestinales más frecuentemente notificados han sido las náuseas/vómitos (5), dolor abdominal (4), diarrea (2), duodenitis erosiva (1) y estomatitis aftosa (1).

Se han notificado 8 cuadros de erupciones, 4 de hiperhidrosis, 3 de urticaria, 1 dermatitis exfoliativa generalizada, 1 reacción de fotosensibilidad y 1 dermatitis de contacto. Se ha notificado una hipopotasemia en un paciente que estaba en tratamiento crónico con clortalidona, al añadir agomelatina

Bibliografía

- 1.- Questions and answers on recommendation for refusal of marketing authorisation for valdoxan/thymanax. En http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/000656/WC500089538.pdf (consulta 25/04/2011)
- 2.- Valdoxan®. Public assessment report. En http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000915/WC500046226.pdf (consulta 25/04/2011)
- 3.- Ficha Técnica de Valdoxan®. En http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000915/WC500046227.pdf (consulta 25/04/2011)
- 4.- Procedural and steps taken and scientific information after authorisation. En http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000915/WC500090880.pdf

al tratamiento.

Se ha notificado un caso de priapismo y uno de molestias en la mama en una mujer.

Los 5 trastornos musculoesqueléticos son dolores, de espalda, en una extremidad o no especificados.

De las 50 notificaciones de sospechas de RAM registradas en FEDRA, en 16 se ha considerado que no estaba recogido en la ficha técnica el cuadro descrito en el momento de su evaluación, 11 de ellas han sido evaluadas como reacciones graves, en ninguna constaba una causa alternativa más probable.

Desde Madrid se han notificado 11 casos, 6 de las 11 potenciales señales graves han sido notificadas desde esta Comunidad.

Al igual que la dronedarona, la agomelatina es un medicamento con el que aún no hay mucha experiencia de uso, por lo que su seguridad en las condiciones de uso de la práctica clínica habitual está aún por determinar y por ende su papel en el tratamiento de la depresión mayor.

Este es el motivo de que se solicite que **se notifiquen TODAS las sospechas de RAM detectadas durante el uso de Valdoxan (agomelatina).**

Tabla 1.- Notificaciones espontáneas de sospechas de RAM por agomelatina cargadas en FEDRA hasta el 30 de abril de 2011

Órgano (Trastornos)	Nº	%
Sistema nervioso	21	42
Psiquiátricos	11	22
Gastrointestinales	11	22
Piel y tejido subcutáneo	10	20
Hepatobiliares	6	12
Musculoesquelético y tejido conjuntivo	5	10
Generales y alteraciones en el lugar de administración	4	8
Cardiacos	3	6
Exploraciones complementarias	3	6
Aparato reproductor y de la mama	2	4
Vasculares	1	2
Metabolismo y nutrición	1	2
Sangre y sistema linfático	1	2
Traumatismos, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	1	2