

PMN/JRS/NVS/mms


Santiago, 10 de Junio de 2015

NOTA INFORMATIVA DE FARMACOVIGILANCIA

AGOMELATINA SE HA VINCULADO CON ALTERACIONES HEPÁTICAS QUE, A SU VEZ, PUEDEN CONDUCIR A UNA ACUMULACIÓN DE ESTE MEDICAMENTO

La agomelatina es un antidepresivo cuyo mecanismo de acción se describe como agonista de receptores de melatonina (receptores MT₁ y MT₂) y antagonista de los receptores 5-HT_{2C} serotoninérgicos, carece de efectos sobre la captación de monoaminas y no muestra afinidad por receptores adrenérgicos α o β , histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos ni benzodiazepínicos. La agomelatina aumenta la liberación de dopamina y noradrenalina, específicamente en la corteza frontal, y no tiene influencia en los niveles extracelulares de serotonina¹. Su indicación aprobada es en el tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos. En Chile, existen 4 registros sanitarios vigentes que contienen agomelatina como principio activo².

La Agencia de medicamentos de España (AEMPS) dio a conocer, en Noviembre de 2014, un comunicado informando que el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) había emitido nuevas recomendaciones de uso para el medicamento Agomelatina luego de la revisión periódica del balance beneficio-riesgo de este medicamento y considerando los datos disponibles sobre el cumplimiento en la práctica clínica de las recomendaciones vigentes sobre monitorización de la función hepática³. De acuerdo a la AEMPS, el PRAC llegó a las siguientes conclusiones:

- La eficacia en pacientes de 75 años o más no está demostrada, mientras que las reacciones hepáticas pueden ser más severas en este grupo de población.
- El seguimiento de las recomendaciones de monitorización y control de la función hepática y las contraindicaciones a este respecto, incluidas en la ficha técnica, está siendo irregular³.

De este modo, el PRAC ha recomendado contraindicar el uso de agomelatina en pacientes de 75 años o más, reforzar la información sobre el riesgo de hepatotoxicidad y el control de la función hepática de la ficha técnica de los productos que la contienen, e intensificar la información sobre estos aspectos³. Esta decisión debe ratificarla el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y posteriormente hacerse efectiva mediante la correspondiente decisión de la Comisión Europea, situación que aún no se ha producido.

Entretanto, la AEMPS ha recomendado a los profesionales sanitarios no iniciar nuevos tratamientos con agomelatina en pacientes de 75 años de edad o más y revisar en la próxima consulta el tratamiento con agomelatina en pacientes en este grupo de edad, teniendo en cuenta el tiempo en tratamiento, el beneficio individual en cada paciente y, en su caso, los datos de función hepática. Recomienda también seguir estrictamente las recomendaciones de control de la función hepática en los pacientes, realizando pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento, y no instaurarlo si los valores de las enzimas hepáticas superan en 3 veces el límite superior normal; también, valorar si el paciente presenta otros factores de riesgo de alteración hepática. Durante el tratamiento, se deben realizar pruebas de función hepática a las 3, 6, 12 y 24 semanas de iniciada la terapia o luego de incrementada la dosis, y posteriormente cuando esté clínicamente indicado; si se observa una elevación de las enzimas hepáticas, se debe repetir la analítica dentro de las 48 horas siguientes. Se debe suspender inmediatamente el tratamiento si el paciente presenta signos o síntomas sugestivos de daño hepático o se observa un incremento de las enzimas hepáticas de 3 veces por sobre el valor superior normal; y se debe informar a los pacientes sobre los síntomas sugestivos de daño hepático, indicándoles que, en el caso de que se presenten, busquen atención médica inmediata³.



De acuerdo a información proporcionada en la ficha técnica del producto, la exposición a 25 mg de agomelatina aumenta en forma sustancial (70 y 140 veces, respectivamente) en pacientes con insuficiencia hepática crónica leve o moderada, en comparación con individuos sin disfunción hepática. Esto implica que, un daño hepático provocado por el medicamento, podría conducir a una rápida acumulación del mismo. En los ensayos clínicos se han detectado incrementos superiores a 3 veces los valores normales de las transaminasas séricas, sobre todo en pacientes con dosis de agomelatina de 50 mg. Los valores generalmente se normalizaban al dejar el tratamiento, aunque se han descrito complicaciones graves, incluyendo hepatitis^{1,2}. Por otra parte, la asociación con inhibidores potentes del CYP1A2 (fluvoxamina, ciprofloxacino, abiterona) está contraindicada y debe tenerse precaución al prescribir agomelatina con inhibidores moderados de esta vía metabólica (anticonceptivos orales, propranolol, fenilpropanolamina, tiabendazol, etc)^{2,4,6}.

En nuestro país, el Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido 3 notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas a agomelatina, dos de ellas referentes al mismo caso, el cual involucra un paciente de 51 años de edad que fue atendido de urgencia por una insuficiencia hepática aguda, caso evaluado como Grave y de causalidad posible, es decir, no se pudo atribuir con certeza al medicamento la causa del cuadro, por haber presentes otras posibles causas alternativas, pero tampoco se pudo descartar que el medicamento contribuyera a la enfermedad. El otro caso reportado no involucra compromiso hepático⁵.

De acuerdo a los antecedentes expuestos y a las particulares características farmacocinéticas de agomelatina, que potencian el riesgo de daño hepático, este Instituto ha estimado pertinente:

- Reiterar el cuidado que hay que tener con los pacientes a los que se prescribe este antidepresivo, enfatizando la importancia de evaluar adecuadamente la función hepática antes de iniciar el tratamiento, especialmente en pacientes con sobrepeso u obesidad, con antecedentes de hepatitis o consumo de alcohol, o que reciban otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos (por ejemplo, paracetamol).
- Así también, se recomienda no utilizar este medicamento en pacientes mayores de 75 años, controlar periódicamente la función hepática de los pacientes que reciben agomelatina de acuerdo a lo que recomienda la ficha técnica del producto, y suspender el tratamiento ante cualquier elevación de las enzimas hepáticas por sobre tres veces el valor normal o ante cualquier sintomatología que haga sospechar una alteración de la función hepática. A los pacientes se les debe instruir cómo reconocer esta complicación, y que deben suspender el medicamento y buscar ayuda médica ante cualquier sospecha de alteración de la función hepática.
- A los pacientes se les informa que, si están tomando este medicamento, deben haberse sometido a un test de función hepática previo; si no lo han hecho, soliciten a su médico que evalúe su función hepática. Ante cualquier signo o síntoma de disfunción hepática deben dejar de tomar el medicamento y buscar asistencia médica tendiente a confirmar o descartar esta situación, e instaurar las medidas terapéuticas correspondientes, tanto para el manejo de la complicación como para la patología de base. Los signos y síntomas a los que se debe estar atentos son: fatiga inexplicable, falta de apetito, cambios de coloración en la piel, en las escleras ("blanco del ojo"), en la orina o en las heces, aparición fácil de moretones o sangramiento, retención de líquido, y sensación de dispepsia o distensión abdominal persistente. Si usted presenta alguno o varios de estos síntomas, no significa necesariamente que esté presentando daño hepático, pero por prudencia debe seguir las recomendaciones aquí señaladas.

El Instituto de Salud Pública recuerda a los profesionales de la salud que deben notificar al Centro Nacional de Farmacovigilancia, cualquier sospecha de reacción adversa, tanto de agomelatina como de cualquier otro medicamento, especialmente si se trata de reacciones adversas graves.



DIRECTOR SR. ROBERTO BRAVO MÉNDEZ
DIRECTOR (S)
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Referencias:

1. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica producto VALDOXAN® , Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000915/WC500046227.pdf [Consultada: 09.06.2015]
2. Base de Datos Institucional GICONA Registros sanitarios F-21418/14; F-20461/13; 18667/11 Y 18785/11 (Consultado: 09.06.2015)
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Agomelatina (Thymanax®, Valdoxan®) y toxicidad hepática: nuevas recomendaciones de uso. Disponible en http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_14-2014-agomelatina.htm (Consultado: 09.06.2015)
4. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. Disponible en <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm> (Consultado: 09.06.2015)
4. Centro Nacional de Farmacovigilancia. Base de datos RAM-ESAVI. (Consultado: 09.06.2015). DRUGDEX® System. Truven Health Analytics Inc. [http:// www.micromedexsolutions.com/home/dispatch](http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch) (consultado: 09.06.2015)