

AGOMELATINA (C1)

Antidepressivo com ação na melatonina



A depressão trata-se de um distúrbio crônico do humor que interfere com a vida diária. Os sintomas da depressão variam de uma pessoa para outra, mas frequentemente incluem tristeza profunda, sentimento de inutilidade, perda de interesse nas atividades preferidas, distúrbios do sono, sentimento de lentidão, ansiedade e alterações no peso. Agomelatina é um medicamento indicado para o tratamento da depressão em adultos. Os benefícios esperados são reduzir e eliminar gradualmente os sintomas relacionados à depressão.

A depressão deve ser tratada por um período suficiente de pelo menos 6 meses para garantir que você está livre dos sintomas. Agomelatina é o primeiro antidepressivo com ação diferente dos neurotransmissores clássicos como a serotonina, dopamina e noradrenalina.

Em estudos comparativos a agomelatina foi superior à venlafaxina no tratamento da depressão, além de ser melhor tolerada. É um dos antidepressivos com menor índice de cefaleia como efeito colateral. Devido ao grande número de evidências que ligam o sistema de melatonina com a enxaqueca, o potencial de uso da agomelatina no tratamento preventivo da enxaqueca e outras cefaleias é bastante promissor.

Trata-se de um antidepressivo com perfil farmacológico distinto é um agonista dos receptores da melatonina MT1 e MT2, e apresenta efeito antagonista dos receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C}. Melhora a sincronização dos ritmos circadianos, o que pode contribuir com a melhora do humor em pacientes com depressão. Diminui a latência para início do sono, o número de despertares, pode aumentar o sono de ondas lentas e a eficiência do sono.

Nome químico

N-[2-(7-methoxynaphthalen-1-yl)ethyl]acetamide

Fórmula Molecular

C₁₅H₁₇NO₂

Classe terapêutica

Antidepressivo.

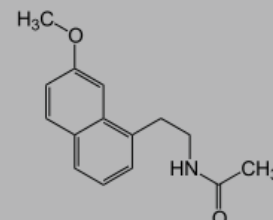
Portaria 344/98: lista C1.

Dose usual

25mg 1x dia, antes de deitar. Após 2 semanas de tratamento, se não houver melhora dos sintomas, a dose pode ser aumentada para 50 mg uma vez por dia. Os pacientes com depressão devem ser tratados por um período suficiente de pelo menos 6 meses.

Indicações do produto

- Tratamento do transtorno depressivo maior em adultos.



MECANISMO DE AÇÃO

A agomelatina é um agonista melatoninérgico (receptores MT1 e MT2) e um antagonista 5-HT_{2c}. Estudos de ligação indicam que a agomelatina não tem efeito na absorção das monoaminas nem afinidade para os receptores α , β adrenérgicos, histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos e benzodiazepínicos.

A agomelatina resincroniza os ritmos circadianos em modelos animais de alteração dos ritmos circadianos. Aumenta a libertação de noradrenalina e dopamina especificamente no córtex frontal e não tem influência nos níveis extracelulares da serotonina.

ESTUDOS

Avaliação de eficácia

A agomelatina foi comparada com antidepressivos SSRI (sertralina 50-100 mg, escitalopram 10-20 mg e fluoxetina 20-40 mg) e SNRI (venlafaxina 75-150 mg) durante seis a oito semanas de tratamento. A eficácia foi avaliada utilizando a pontuação total da escala de HAM-D17.

A análise global incluiu 643 doentes tratados com agomelatina e 657 doentes aleatorizados para o tratamento com SSRI/SNRI. A agomelatina demonstrou ter uma eficácia antidepressiva significativamente superior aos comparadores SSRI e SNRI, tanto em termos de melhoria da HAM-D17 como da percentagem de respondedores. Durante o período de tratamento, houve uma diferença significativa de 1,37 na pontuação total da HAM-D17 a favor da agomelatina ($p < 0,001$).

A maior eficácia da agomelatina foi também evidente na percentagem de respondedores - doentes nos quais a melhoria da depressão se evidencia por uma redução 50% da pontuação basal total da HAM-D17. No total, 71,75% dos doentes foram respondedores à agomelatina, versus 64,52% dos doentes respondedores aos SSRIs/SNRI - uma diferença estatisticamente significativa a favor da agomelatina ($p = 0,005$).

Em doentes com depressão grave, a agomelatina também demonstrou um desempenho significativamente melhor do que os seus comparadores SSRI e SNRI. Esta subpopulação grave incluiu 1013 doentes (499 tratados com agomelatina e 514 tratados com SSRI/SNRI), com uma pontuação basal na HAM-D17 25. A eficácia antidepressiva da agomelatina mostrou, mais uma vez, ser significativamente melhor do que os SSRI/SNRI, como evidencia a diferença significativa na pontuação total da HAM-D17, a favor da agomelatina ($p = 0,014$) e uma percentagem significativamente maior de respondedores à agomelatina (71,54% versus 65,29%, $p = 0,005$).



Os resultados dos estudos demonstraram que agomelatina:

É, em vários parâmetros, mais eficaz do que os antidepressivos com os quais foi comparada nas várias fases da depressão, obtendo-se elevada melhoria dos doentes desde a primeira semana do tratamento, independentemente da intensidade dos sintomas depressivos.

Reduz significativamente a incidência de recaídas em doentes deprimidos, a longo prazo.

Preserva a função sexual, não influencia o peso corporal e oferece um perfil de tolerabilidade favorável, contribuindo assim para uma melhor adesão à terapêutica e uma melhor remissão dos doentes deprimidos.

A tomada é fácil: 25 mg por dia, tomado ao deitar, sem sintomas de descontinuação no final do tratamento.



Avaliação de eficácia

A Agomelatina foi comparada à um placebo (tratamento simulado) em cinco estudos principais de curta duração que incluíram um total de 1893 doentes adultos com depressão maior. Três destes estudos incluíram alguns doentes tratados com outros antidepressivos, designadamente fluoxetina ou paroxetina, utilizados como comparadores ativos.

Os grupos tratados com comparadores ativos foram incluídos para determinar que o estudo permitia avaliar a eficácia dos medicamentos no tratamento da depressão. O principal parâmetro de eficácia nestes cinco estudos foi a alteração dos sintomas após seis semanas, avaliada por meio de uma escala-padrão, a Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton (HAM D). Nos dois estudos em que não foram usados comparadores ativos, a agomelatina foi mais eficaz do que o placebo. Nos três estudos nos quais foi utilizado um comparador ativo, não se observaram diferenças entre as pontuações dos doentes tratados com a agomelatina e as dos que receberam o placebo. Contudo, não se observou um efeito da fluoxetina ou da paroxetina em dois destes estudos, o que dificultou a interpretação dos resultados. Foi apresentado igualmente os resultados de um outro estudo que comparou a agomelatina com sertralina (outro antidepressivo), em que a agomelatina demonstrou uma eficácia superior à sertralina, com uma redução nas pontuações da escala HAM D após seis semanas.

Dois estudos principais adicionais compararam a ação da agomelatina contra um placebo na prevenção do reaparecimento dos sintomas em 706 doentes com depressão controlada com a agomelatina. O principal parâmetro de eficácia foi o número de doentes em que se observou o reaparecimento dos sintomas durante 24 a 26 semanas de tratamento. No primeiro estudo, não se observou uma diferença entre a agomelatina e o placebo na prevenção do reaparecimento dos sintomas durante as 26 semanas de tratamento. O segundo estudo, no entanto, demonstrou o reaparecimento dos sintomas em 21% dos doentes tratados com a agomelatina durante 24 semanas (34 em 165) comparativamente a 41% dos doentes que receberam o placebo (72 em 174).

FARMACOCINÉTICA

Absorção

A agomelatina é rápida e bem ($\geq 80\%$) absorvida após administração oral. A biodisponibilidade absoluta é baixa ($< 5\%$ com a dose terapêutica oral) e a variabilidade interindividual é substancial. A biodisponibilidade é mais elevada nas mulheres do que nos homens. A biodisponibilidade aumenta com a toma de contraceptivos orais e é reduzida pelo tabaco. A concentração plasmática máxima é atingida ao fim de 1 a 2 horas. No intervalo da dose terapêutica, a exposição sistémica à agomelatina aumenta proporcionalmente com a dose. Com doses mais elevadas, ocorre uma saturação do efeito de primeira passagem. A ingestão de alimentos (refeição normal ou refeição rica em gorduras) não modifica a biodisponibilidade ou a taxa de absorção. A variabilidade aumenta com alimentos ricos em gordura.

Distribuição

O volume de distribuição no estado estacionário é cerca de 35l e a ligação às proteínas plasmáticas é de 95% independentemente da concentração e não é modificado nem pela idade nem em doentes com disfunção renal, mas a fração livre duplica em doentes com disfunção hepática.

Metabolismo e Excreção

Após administração oral, a agomelatina é rapidamente metabolizada principalmente por via hepática CYP1A2; as isoenzimas CYP2C9 e CYP2C19 estão também envolvidas mas com baixa contribuição. Os principais metabolitos, agomelatina hidroxilada e desmetilada, não são ativos e são rapidamente conjugados e eliminados pela urina.

Excreção

A eliminação é rápida, a semivida plasmática média está compreendida entre 1 a 2 horas e a depuração é elevada (cerca de 1100 ml/min) e essencialmente metabólica. A excreção é essencialmente urinária (80%) na forma de metabolitos, enquanto que a recuperação do composto inalterado na urina é negligenciável. A cinética não é modificada após administração repetida.

EFEITOS COLATERAIS

Os efeitos colaterais mais comuns da agomelatina geralmente são pouco intensos e cessam com a continuidade do tratamento. Eles não são muito diferentes dos de outros antidepressivos e incluem: cefaleias, tonturas, sonolência, insônia, enxaqueca, náuseas, diarreia, constipação intestinal, sedação excessiva, fadiga e ansiedade. Esses ou outros efeitos colaterais que por ventura surjam devem ser prontamente comunicados ao médico.

CONTRAINDICAÇÃO

Gestantes, lactantes, menores de 18 anos, idosos (somente sobre acompanhamento médico).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se deve tomar Agomelatina concomitante com: fluvoxamina (outro medicamento usado no tratamento da depressão) ou ciprofloxacino (um antibiótico) pois podem modificar a dose esperada da agomelatina no seu sangue.

Certifique-se de informar o seu médico se estiver tomando propranolol (um betabloqueador usado no tratamento da hipertensão), enoxacina (antibiótico) e se você está fumando mais de 15 cigarros por dia.

A combinação de álcool e Agomelatina (substância ativa deste medicamento) não é recomendada. Informe seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

REFERÊNCIAS

- Fabricante/fornecedor, 2017. - San L, Arranz B. Agomelatine: a novel mechanism of an antidepressant acting on involving the melatonergic and the serotonergic system. Eur Psychiatry. 2008;23(6):396-402.
- Goodwin G 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(8):1128-1137 (Goodwin G et al, A agomelatina previne a recaída em doentes com depressão major sem evidência de síndrome de descontinuação: um estudo de 24 semanas, controlado por placebo, aleatorizado e duplamente cego. J. Clin. Psychiatry 2009;70(8):1128-1137).
- 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(5):616-626 (Stahl SM, Fava M, Trivedi MH, Caputo A, Shah A, Post A. A agomelatina no tratamento da depressão major: um estudo multicêntrico de oito semanas, aleatorizado e controlado por placebo. J Clin. Psychiatry. 2010;71(5):616-626)
- 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 (Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Melhora do sono subjetivo em casos de depressão major com um novo antidepressivo, a agomelatina: estudo comparativo aleatorizado, duplamente cego com a venlafaxina. J. Clin. Psychiatry. 2007;68:1723-1732)
- Kasper S, Hale A, Lemoine P, Quera Salva MA. Superior efficacy results of agomelatine in pooled analysis versus SSRI/SNRI. Abstract ECNP 2010 (Kasper S, Hale A, Lemoine P, Quera Salva MA. Resultados da eficácia superior de agomelatina numa meta-análise versus SSRI/SNRI. Abstract ECNP 2010)

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130

Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-1349

 vendas@farmacam.com.br

 whatsapp (21) 98493-7033

 Facebook.com.br/farmacam

 Instagram.com.br/farmacam