

HOJA DE EVALUACION TERAPEUTICA



Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Centro de Información del Medicamento



Nº 27 AÑO 2006

DULOXETINA

Duloxetina es un nuevo antidepresivo del grupo de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), que también muestra efectos analgésicos y un efecto relajante sobre el músculo detrusor de la vejiga urinaria.

INDICACIONES¹

Episodios depresivos mayores (EDM).
Dolor neuropático periférico en pacientes diabéticos adultos (DNPd).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis inicial y de mantenimiento de duloxetina es de 60 mg una vez al día para ambas indicaciones.
En EDM la respuesta se observa a las 2-4 semanas pero, si no es así, un aumento de dosis no aporta beneficios. El tratamiento debe mantenerse varios meses para evitar recaídas.
En DNPd sí puede aportar beneficios aumentar la dosis. La respuesta se debe evaluar tras 2 meses, ya que no es probable una respuesta adicional. El beneficio se debe reevaluar, al menos, cada 3 meses.
Se administra por vía oral con independencia de las comidas. No precisa ajustar la dosis en pacientes con edad avanzada, sólo por su edad, o con insuficiencia renal leve o moderada.
El tratamiento debe interrumpirse retirando duloxetina durante dos semanas gradualmente -reduciendo la dosis a la mitad o administrándola en días alternos-.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Duloxetina es un inhibidor dual de la recaptación de serotonina y de noradrenalina. Por tanto, aumenta la concentración sináptica de ambos neurotransmisores y se activan sus vías neuronales. Además, inhibe débilmente la recaptación de dopamina, y carece prácticamente de efectos sobre receptores pre o postsinápticos histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos y adrenérgicos. Este mecanismo la relaciona con venlafaxina.

FARMACOCINÉTICA¹

Duloxetina muestra variabilidad interindividual debida al sexo, la edad o el consumo de tabaco, pero no precisa ajuste de dosis por ello. Se absorbe bien por vía oral, alcanza C_{max} a las 6 horas y una biodisponibilidad media del 50 %. Los alimentos retrasan en el tiempo la C_{max} y disminuyen la absorción, pero sin significación clínica. Se une a proteínas plasmáticas en un 96%. Se metaboliza por los isoenzimas CYP1A2 y CYP2D6 del citocromo P450. Y sus metabolitos, inactivos, se excretan principalmente en la orina. La vida media de eliminación es de 11-16 horas.

EFICACIA CLÍNICA²⁻¹¹

A. Episodios depresivos mayores:

* Tratamiento agudo de la depresión.

Existen seis estudios de eficacia en el tratamiento agudo de la depresión², que compartieron el **criterio primario de eficacia** -la variación media en la puntuación del Test Psicométrico de Depresión de Hamilton de 17 ítems (HAMD17)- y los secundarios -tasa de respuesta (% de pacientes con una reducción $\geq 50\%$ del valor inicial HAMD17); tasa de remisión (% de pacientes que alcanzan un valor HAMD17 ≤ 7) y: cambios en la calidad de vida según diversas escalas-. Los pacientes eran adultos en tratamiento ambulatorio y afectados por un trastorno depresivo grave (HAMD17 ≥ 15). Fueron de corta duración -8 ó 9 semanas- y aleatorizados frente a controles distintos. En concreto, en dos ensayos el control fue placebo, y duloxetina se mostró más eficaz en todas las variables^{3,4}. En los cuatro restantes, el control se hizo frente a placebo e, indirectamente, a paroxetina -20mg/día- a través de un diseño paralelo de "no inferioridad". En dos ensayos se emplearon 40mg/12h y 20mg/12h de duloxetina y mientras uno, no

publicado, no reveló diferencias significativas en la variable principal², el otro sí lo hizo pero sólo para la pauta 40mg/12h5. En otros dos, con una fase de extensión hasta 26 semanas, se utilizaron 60mg/12h y 40mg/12h de duloxetina, que superó a placebo solo para la pauta de 60mg/12h en un ensayo⁶. En el otro, no publicado, no se mostraron diferencias⁷.

* Prevención de recaída y eficacia y seguridad a largo plazo:

La autorización de duloxetina se basó en un ensayo de eficacia en la prevención de recaídas⁸. Los pacientes que respondieron a un tratamiento de 12 semanas con 60mg/día, se dividieron para recibir 60mg/día más o placebo durante 26 semanas. El **criterio primario** de eficacia fue el tiempo hasta la recaída. Se encontraron diferencias favorables al fármaco.
La fase de extensión de los ensayos citados antes incluyó a los individuos cuyo valor HAMD17 habían disminuido un 30% en la primera fase. Los pacientes con duloxetina o paroxetina mostraron una respuesta mejor que placebo.
La eficacia y seguridad a largo plazo se valoró en un estudio de 52 semanas abierto y no controlado con placebo y a dosis variables y diferentes a la autorizada de duloxetina (80-120 mg/día)⁹. La **variable principal** fue el cambio en la escala CGI-S, que mejoró en los diferentes tiempos de medida.

La **aplicabilidad de estos resultados a la práctica clínica es limitada**. Se excluyeron los pacientes que no habían respondido a dos o más antidepresivos, sólo se empleó la dosis autorizada en dos estudios y algunos estudios sufrieron pérdidas muy elevadas.

Los datos de los estudios con paroxetina como control muestran que no existen diferencias significativas entre esta y duloxetina .

No existen ensayos que enfrenten directamente duloxetina con venlafaxina. Sin embargo, un metaanálisis trató de valorar indirectamente la eficacia y seguridad de duloxetina frente venlafaxina y concluyó que las diferencias en la eficacia no fueron estadísticamente significativas y que los abandonos por efectos adversos fueron mayores con duloxetina¹⁰.

B. Tratamiento del dolor neuropático periférico diabético.

La indicación de DNPd fue aprobada atendiendo a los resultados de dos ensayos, doble ciego y aleatorizados frente placebo, de 12 semanas de duración. Los pacientes eran adultos con DNPd (diabetes tipo I y, sobre todo, tipo II) que tomaban paracetamol a demanda^{10,11}. Se excluyeron los pacientes con depresión. La **variable principal** fue la variación en la media semanal del dolor medio experimentado durante 24 horas, según la escala numérica de Likert de 11 puntos. Duloxetina disminuyó la variable principal. Pero sólo 60mg/12h mostraron mayor eficacia que placebo y sólo en uno de los estudios¹¹.

El papel de duloxetina para esta indicación no puede establecerse sólidamente. No se cuenta con datos de eficacia en tratamientos de más de 12 semanas: no se ha comparado con otros medicamentos con eficacia demostrada frente al DNPd, como los antidepresivos tricíclicos o antiepilépticos y; por último, tampoco existen datos sobre su eficacia en pacientes con fracasado en otros tratamientos.

EFEKTOS ADVERSOS¹

Se presentan muy frecuentemente ($\geq 10\%$) insomnio, cefalea, náuseas, sequedad de boca y estreñimiento. Y, frecuentemente, ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), disminución del apetito, ansiedad, disminución de la libido, anorgasmia, mareos, temblores, nerviosismo, letargia, somnolencia, visión borrosa, palpitaciones, sofocos, bostezos, diarrea, vómitos, dispepsia, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la sudoración, trastorno de la eyaculación, disfunción eréctil, cansancio y pérdida de peso¹².

El agravamiento de la depresión y los comportamientos e ideaciones suicidas, no se han observado en tratamientos frente EDM y DNPd, pero su existencia aconseja la vigilancia del paciente en la instauración de tratamientos.

La interrupción brusca del tratamiento puede provocar mareo, náuseas, insomnio, dolor de cabeza y ansiedad.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES¹

Está contraindicada en enfermedad hepática, consumo de alcohol e insuficiencia renal grave. También con el uso de fluvoxamina, ciprofloxacino o enoxacino (inhibidores potentes de la CYP1A2).

No debe usarse con IMAO. Se deben respetar al menos 14 días tras interrumpir un tratamiento con IMAO para instaurar uno con duloxetina o 5 días si lo que se pretende es lo contrario. Se ha propuesto añadir a los pacientes con hipertensión no controlada, por el riesgo de crisis hipertensiva¹³.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con manía, trastorno bipolar, convulsiones, tensión intraocular elevada o riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho; hipertensión o problemas cardíacos; riesgo de hemorragias o en tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios; riesgo de suicidio y; edad avanzada.

Además, no existen datos sobre su uso en embarazadas y no se recomienda durante la lactancia ni en niños o adolescentes.

INTERACCIONES¹

Duloxetina interacciona con fármacos serotoninérgicos (antidepresivos ISRS, tricíclicos, hierba de San Juan -Hypericum perforatum-, venlafaxina, triptanes, tramadol, petidina y triptófano), con otros fármacos o sustancias de acción central, incluyendo alcohol y medicamentos sedantes (ben-

zodiazepinas, antihistamínicos sedantes, opiáceos, fenobarbital, etc.) y con inhibidores potentes de CYP1A2. Los fumadores tienen concentraciones plasmáticas de duloxetina casi un 50% más bajas que los no fumadores, por inducción del CYP1A2.

CONCLUSIONES

1. Duloxetina en depresión ha mostrado su eficacia en estudios comparativos frente a placebo, sin embargo las dosis utilizadas para ello son, en algunos casos, superiores a las autorizadas y su seguridad a largo plazo se desconoce.

De momento, duloxetina no ha demostrado ventajas de eficacia y seguridad respecto a los ISRS. Además, aunque posee un mecanismo de acción similar a venlafaxina, tratamiento alternativo a los ISRS, no ha demostrado ventajas clínicas sobre ésta.

Duloxetina no aporta nada en EDM.

2. Duloxetina en dolor neuropático periférico diabético parece ser más efectiva que placebo en estudios de corta duración, pero no se han sido realizados hasta el momento estudios que la comparen frente a los tratamientos de elección.

Son necesarios más estudios para determinar su lugar en terapéutica, su eficacia y seguridad a largo plazo y su utilidad en pacientes refractarios a otros tratamientos en DNPd.

Principio activo	Nombre comercial	DDD	Costes DDD ² (€)
Duloxetina	Cymbalta [®] , Xeristar [®] 30 mg 28 cáp	60 mg	2,21
	Cymbalta [®] , Xeristar [®] 60 mg 28 cáp		1,77
ALTERNATIVAS EN DEPRESIÓN			
Venlafaxina	Vandral [®] , Dobupal [®] , Venlafaxina E.F.G. 37,5 mg y 75 mg 60 comp y 50 mg 30 comp	100 mg	0,96-1,71
	Vandral retard [®] , Dobupal retard [®] 75 mg y 150 mg 30 cap		1,37 - 1,69
Fluoxetina	Fluoxetina E.F.G., Reneuron [®] , Prozac [®] , Adofen [®] , Luramon [®] , Nodepe [®] , Augort [®] , 20 mg, 14, 28, 56 y 60 cáp y/o comp y 20 mg/5 ml solución oral 70 y 140 ml 20 mg	20 mg	0,22-0,47*-0,83*
	Prozac [®] y Adofen [®] semanal 90 mg 4 cap		1,12
Paroxetina	Paroxetina E.F.G., Motivan [®] , Seroxat [®] , Carbol [®] , Xetin [®] 20 mg, 14, 28 y 56 comp	20 mg	0,72 - 1,03*
ALTERNATIVAS EN DNPd			
Amitriptilina	Tryptizol [®] , Deprelio [®] 10 mg, 25 mg, 50 mg y 75 mg, 24 y 30 comp	75 mg	0,10 - 0,33
Gabapentina	Gabapentina® E.F.G., Neurontin [®] , Gabatur [®] , Equipax [®] 100 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg y 800 mg, 30 y 90 comp	1.800 mg	4,10-2,03

¹ Fuente propia. Cálculos a partir de precios de especialidades (PVP) obtenidos del BOT. * Fuente propia. Cálculos a partir del precio de referencia.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Fichas técnicas de Cymbalta® (Lab. Lilly) y Xeristar® (Lab. Boehringer Ingelheim).
- 2 European Public Assessment Report (EPAR). Cymbalta. Scientific discussion. London (UK): The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Proprietary Medicinal Products; 2005.
- 3 Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, Demitrack MA. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry. 2002; 63(4): 308-315.
- 4 Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, McNamara RK, Demitrack MA. Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. J Psychiatry Res. 2002; 36(6): 383-390.
- 5 Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Wiltse C, Mallinckrodt C, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. J Clin Psychopharmacol. 2004; 24(4): 389-399.
- 6 Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, McNamara RK, Demitrack MA, Bitter I. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. Eur Neuropharmacol. 2004; 14(6): 457-470.
- 7 Perahia DG, Gilaberte I, Wang F, Wiltse CG, Huckins SA, Clemens JW, et al. Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder: double-blind placebo-controlled study. Br J Psychiatry. 2006; 188: 346-53.

- 8 Raskin J, Goldstein DJ, Mallinckroft CH, Ferguson MBG. Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2003; 64-1237-1244.
- 9 Vis PM, Van Baardewijk M, Einarson TR. Duloxetine and venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. Ann Pharmacother. 2005; 39 (11):1798-807.
- 10 Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. Placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain. 2005; 116(1-2):109-18.
- 11 Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, Wernicke JF. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. Pain Med. 2005; 6(5):346-56.
- 12 Comité de Medicamentos de Uso Humano. Resumen de las características del producto. Cymbalta. European Public Assessment Report (EPAR). Agencia Europea del Medicamento. Disponible en <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/cymbalta/cymbalta.htm>. (consultada 18/12/2006)
- 13 Committee for Medicinal Products for Human Use. Post-authorisation summary of positive opinion for Cymbalta. EMEA/CHMP/421605/2006. European Medicines Agency. Disponible en <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/opinion/42234206en.pdf>. (consultada 18/12/2006).

COMISION DE USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO

Benayas Pagán M, Bueno Horcajadas A, Carrión Horcajadas JL, Fernández García S, Iniesta López M^aG, López Cuevas I, Muñoz Martínez MV, Rodríguez Clavero A, Sarriá González FE, Zafra Jiménez MA.

GERENCIA DE ATENCION SANITARIA DE MELILLA

C/ General Polavieja, 47. Melilla - 52005. Tfnos: 952674975-76. NIPO: 356-06-005-7



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO