

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS

Cymbalta®, Xeristar®, 30 mg c/ 28 cápsulas duras gastroresistentes (30,99 €) y 60 mg c/28 cápsulas duras gastroresistentes (49,58 €)

GRUPO TERAPÉUTICO

Otros antidepresivos

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y CONSERVACIÓN

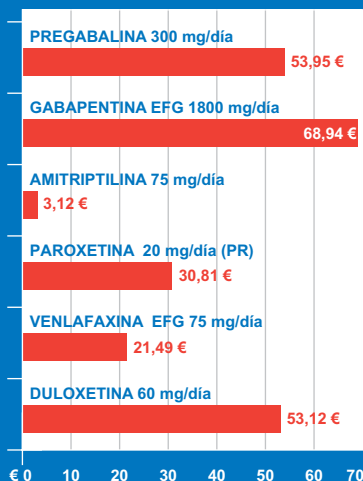
Receta médica

FECHA DE LA REVISIÓN

Octubre del 2006

COSTE COMPARATIVO

Coste tratamiento mes (euros)



Fuente de datos: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en <http://www.portalfarma.com> [acceso 20/10/2006]. Para los cálculos se ha utilizado la dosis de mantenimiento. PR: Precio de referencia.

- ★ ★ Mejora relevante
- ★ Utilidad en situaciones concretas
- No aporta ventajas
- ? Información insuficiente

INTRODUCCIÓN

Duloxetina es un nuevo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA) comercializado. En España ya se dispone de un antidepresivo con mecanismo de acción dual, que es la venlafaxina. Se promociona como un antidepresivo más eficaz y con mayor rapidez de acción en el tratamiento de la depresión y de los síntomas físicos asociados a ésta⁽¹⁾.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA⁽²⁾

Está indicado en episodios depresivos mayores y dolor neuropático periférico diabético (DNPD) en adultos.

La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día en las dos indicaciones. En la depresión no existe evidencia de que dosis superiores puedan ofrecer beneficio adicional, sin embargo, en DNPD debido a la gran variabilidad interindividual, algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis superiores a 60 mg al día.

La respuesta se observa a las 2-4 semanas de tratamiento, al igual que con el resto de antidepresivos.

Si se ha utilizado durante más de una semana, se recomienda disminuir gradualmente la dosis antes de la interrupción del tratamiento para minimizar el posible síndrome de retirada al igual que con otros ISRS⁽³⁾.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA⁽²⁾

Es un inhibidor de la recaptación de 5-HT y de NA. Se piensa que la acción analgésica es el resultado de la potenciación de los tractos descendentes inhibitorios del dolor en el sistema nervioso central.

La absorción oral de duloxetina es buena, alcanza la concentración máxima a las 6 h y su biodisponibilidad media es del 50%. Se elimina por orina y la vida media oscila entre 8 y 17 horas.

EFICACIA CLÍNICA

En depresión:

Se han encontrado seis ensayos clínicos en fase III, que evalúan su eficacia en el tratamiento agudo de la depresión, dos de ellos no publicados y un estudio en la prevención de recaídas⁽⁴⁾.

En el **tratamiento agudo**, la variable principal es la reducción en la puntuación total de la escala Hamilton HAM-D17 (escala con un rango de puntuación de 0-52 puntos, diagnóstico de depresión superior a 15). Como variables secundarias se midieron las tasas de respuesta (porcentaje de pacientes con una disminución en la escala HAM-D17 \geq 50% respecto al valor basal), remisión (porcentaje de pacientes con puntuación final \leq 7) y variables relacionadas con la valoración del dolor entre otras.

Ensayos frente a placebo:

En dos estudios^(5,6) se comparó duloxetina 60 mg/día frente a placebo durante nueve semanas. En el primero (n = 245), en el grupo de duloxetina se produjo una disminución adicional estadística y clínicamente significativa de 4,86 puntos respecto a placebo en la escala HAM-D17. En el segundo (n = 267), la disminución adicional fue de 2,17 puntos, no alcanzando el nivel de relevancia clínica previsto en el diseño del estudio.

Ensayos frente a placebo con rama de paroxetina:

Con el objetivo de demostrar la no inferioridad de duloxetina, hay cuatro estudios que incluyen un grupo con paroxetina. No se realizan comparaciones directas entre ambos fármacos.

En dos de estos estudios^(4,7) se compararon duloxetina 80 mg/día, duloxetina 40 mg/día (administrados dos veces al día) y paroxetina 20 mg/día frente a placebo. Uno de ellos no publicado (n=354) no

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA: En depresión: No aporta ventajas.



- Duloxetina es un nuevo ISRS de acción dual que ha demostrado eficacia frente a placebo.
- De momento no se puede establecer su eficacia frente a venlafaxina ya que no existen estudios que comparen directamente ambos fármacos.
- Duloxetina a dosis más altas que las aprobadas en ficha técnica ha demostrado no ser inferior a paroxetina.
- En cuanto a los síntomas físicos asociados a la depresión, no existen estudios diseñados para tal fin que respalden su superioridad frente a otros antidepresivos.
- Sus efectos adversos son similares a otros ISRS, entre ellos náuseas, sequedad de boca y estreñimiento.

En dolor neuropático periférico diabético: Insuficiente información.



- Duloxetina ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos de corta duración y frente a placebo.
- No se dispone de datos de eficacia concluyentes a largo plazo.
- No existen estudios comparativos con otros fármacos utilizados en esta indicación (amitriptilina, gabapentina, pregabalin) que nos permitan confirmar su beneficio.
- La información disponible es insuficiente para establecer su lugar en terapéutica en el DNPD.

encontró diferencias entre los dos grupos de duloxetina y placebo. En el otro (n = 353) sólo se encontraron diferencias frente a placebo clínicamente relevantes con la dosis de duloxetina 80mg/día.

Respecto a los otros dos estudios donde se compararon duloxetina 40 mg/12 h, duloxetina 60 mg/12 h y paroxetina 20 mg/día con placebo, en uno de ellos no publicado⁽⁴⁾ no se encontraron diferencias y en el publicado⁽⁸⁾ las diferencias relevantes se obtuvieron sólo con la dosis de duloxetina 60 mg/12 h frente a placebo.

Los resultados de un análisis combinado⁽⁴⁾ de estos cuatro estudios, muestran que duloxetina no fue inferior a paroxetina.

Estudios frente a venlafaxina:

Se ha realizado una comparación indirecta con venlafaxina en un metaanálisis⁽⁹⁾ de 5 EC con duloxetina y 3 EC con venlafaxina donde se obtiene una eficacia ligeramente superior con venlafaxina sin llegar a tener suficiente poder estadístico. Este metaanálisis presenta ciertas limitaciones puesto que las escalas de medida de eficacia eran distintas para cada fármaco.

En las **variables secundarias** incluidas en los estudios, relacionadas con el alivio de síntomas físicos asociados a depresión, duloxetina y paroxetina han demostrado cierta eficacia. No obstante no se pueden establecer conclusiones, entre otros motivos porque en los pacientes evaluados los niveles basales de dolor eran bajos, se permitía la utilización de analgésicos sin receta y los estudios carecían de potencia suficiente para encontrar estas diferencias.

Los estudios de eficacia realizados con duloxetina, tienen ciertas **limitaciones** al extrapolar los resultados a la práctica clínica:

Solo dos de ellos se realizan con la dosis de 60 mg/día aprobada en la ficha técnica.

Los criterios de inclusión son muy estrictos, lo que dificulta la extrapolación de los resultados a población general.

En algunos de los estudios las pérdidas son superiores al 40%.

De momento no disponemos de ensayos directos frente a venlafaxina, el primer inhibidor de serotonina y noradrenalina autorizado en España.

En prevención de recaídas, indicación no aprobada en España, hay un EC⁽¹⁰⁾ en el que los pacientes que respondieron al tratamiento abierto con duloxetina 60 mg/día (n = 269) fueron aleatorizados a recibir duloxetina 60mg/día o placebo durante 26 semanas. El tiempo hasta la recaída, variable principal, fue significativamente mayor con duloxetina y hubo un menor porcentaje de recaídas.

Dos de los estudios en tratamiento agudo tuvieron una fase de continuación^(4,8) hasta 26 semanas, si bien el diseño no era adecuado para evaluar la eficacia en recaídas.

En dolor neuropático periférico diabético:

Existen dos ensayos clínicos publicados^(11,12) donde se evalúa la eficacia de duloxetina en el DNP. Los dos tienen características similares, son aleatorizados, de 12 semanas de duración, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes adultos con diabetes (un 85% tipo 2), dolor desde al menos 6 meses y sin depresión.

La variable principal de eficacia fue la variación en la media semanal del dolor medio experimentado durante 24 horas (escala de Likert de 0-10 puntos). En ambos estudios, 60 mg y 120 mg al día

de duloxetina disminuyeron significativamente el dolor comparado con placebo, no existiendo diferencias entre ambas dosis. Sólo en uno de ellos⁽¹¹⁾ y a dosis de 120 mg al día se alcanzó el nivel de relevancia clínica prevista en el estudio. También se observaron diferencias significativas respecto a placebo en la proporción de pacientes que alcanzaron una reducción del 50% en la severidad del dolor (50% duloxetina vs 26% placebo).

Aunque existen datos de un estudio de extensión, abierto, de un año de duración⁽¹³⁾ y muestran ciertas evidencias de eficacia a más largo plazo, no se dispone de datos de eficacia concluyentes para tratamientos de más de 12 semanas de duración.

Tampoco existen estudios comparativos con otras alternativas terapéuticas utilizadas en el tratamiento del DNP (amitriptilina, gabapentina, pregabalina).

SEGURIDAD

Los efectos adversos encontrados con más frecuencia (>10%) en los estudios⁽⁴⁾ son: náuseas (20%), sequedad de boca (15%) y estreñimiento (11%). Con menor frecuencia (1-10%) mareos, somnolencia e insomnio y fatiga. El porcentaje de abandonos por efectos adversos con duloxetina ha sido significativamente mayor que con placebo^(11,14).

El perfil de seguridad en el tratamiento del DNP es similar al mostrado para otras indicaciones, aunque se ha encontrado mayor somnolencia y abandonos del tratamiento por efectos adversos debido, posiblemente, al mayor número de ancianos incluidos en los estudios⁽¹⁵⁾.

En los ensayos abiertos realizados a largo plazo^(13,16), se ha observado una elevación de la presión arterial transitoria y un aumento de los niveles de glucemia, ambos sin relevancia clínica. Tampoco se han encontrado alteraciones del electrocardiograma clínicamente significativas (intervalo QTc)^(13,17). El perfil de seguridad de duloxetina parece similar al de paroxetina⁽⁴⁾.

Contraindicaciones, interacciones y precauciones⁽²⁾:

Está contraindicado su uso en insuficiencia hepática e insuficiencia renal grave, hipertensión incontrolada⁽⁴⁾ y en combinación con IMAO, fluvoxamina, ciprofloxacino o enoxacino (inhibidores potentes del CYP1A2) puesto que se elevan las concentraciones plasmáticas de duloxetina.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía, trastorno bipolar, convulsiones, glaucoma, riesgo de hemorragias y de suicidio (seguimiento estrecho de los pacientes de alto riesgo). En pacientes con hipertensión y/u otros trastornos cardiacos, se recomienda un seguimiento clínico adecuado de la presión arterial.

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico debe utilizarse con precaución cuando se administra concomitantemente con ISRS, venlafaxina, antidepressivos tricíclicos, hierba de San Juan, triptanos y tramadol.

No existen datos en embarazo y no está recomendado su uso en lactancia. No hay datos en menores de 18 años.

BIBLIOGRAFÍA

¹ Anónimo. Duloxetina: Un Nuevo ISRS para la depresión. The Medical Letter (Ed Española). 2005; 26 (23): 89-73

² Ficha técnica de duloxetina: Cymbalta, Xeristar. (septiembre 2005). Disponibles en: <http://www.agemed.es> acceso [octubre 2006].

³ Perahia DG, Kajdasz DK, Desai D, Haaddad PM. Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. J Affect Disord. 2005; 89: 207-212.

⁴ European Public Assessment Report (EPAR). Cymbalta. Scientific discusión. London (UK): The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Proprietary Medicinal Products; 2005. Disponible en <http://www.emea.europa.eu/humans/epar/eparintro.htm> acceso [octubre 2006].

⁵ 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.

⁶ 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 Psychiatr Res. 2002; 36(6):383-390.

⁷ 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.

⁸ 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 Neuropsychopharmacol. 2004; 14(6): 457-70.

⁹ MJ Vis P, 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: 1798-1807.

¹⁰ Perahia DG, Gilaberte I, Wang F, Wiltse CG, Huckins SA et al. Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder. Br J Psychiatry. 2006; 188: 346-353.

¹¹ Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. Placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain 2005;116:109-18.

¹² Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waniger AL, Yyengar S, Wernicke JF: A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. Pain Medicine. 2005;6(5):346-356.

¹³ Raskin J, Smith TR, Wong K, Pritchett YL, D'Souza DN, Iyengar S et al. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. J Palliat Med. 2006; 9 (1): 29-40.

¹⁴ Hudson JI, Wohrlich MM, Kajdasz DK, Mallinckrodt CH, Watkin JG, Martynov OV. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of major depressive disorder: analysis of pooled data from eight placebo-controlled clinical trials. Hum Psychopharmacol 2005; 6 (5): 132-140.

¹⁵ European Public Assessment Report (EPAR). Cymbalta. Procedural steps taken and Scientific information after authorisation. London (UK): The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Proprietary Medicinal Products; 2006. Disponible en <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cymbalta/cymbalta.htm> acceso [octubre 2006].

¹⁶ Raskin J, Goldstein DJ, Mallinckrodt CH, Ferguson MB. Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder. J Clin Psychiatry. 2003;64 (10): 1237-1244.

¹⁷ Thase ME, Tran PV, Wiltse C, Pangallo BA, Mallinckrodt C, Detke MJ. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. J Clin Psychopharmacol. 2005; 25(2): 132-140.

Alonso MA, Álvarez J, Arroyo J, Ávila L, Aylón R, Gangoso A, Martínez H, Mateo C, Morera T, Pérez A, Rodríguez C, Saiz LC, Sevillano ML, Siguín R.

EDITA:

Servicio Madrileño de Salud. Gerencias de Atención Primaria, Áreas 1, 2, 3, 5 y 7.

CORRESPONDENCIA:

Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria del Área 7. C/ Espronceda 24, - 4ª Planta, 28003 Madrid.

Tfno.: 91 335 25 75 - Fax: 91 399 15 37. Correo electrónico: farmac.gapm07@salud.madrid.org

ISSN: 1575-5487 - Depósito Legal: M.16.281-1999