

boletín de  
**avaliación** FARMACOTERAPÉUTICA  
 de **novos medicamentos**

Nº. 3 - ano 2006

# Duloxetina

<b>Principio activo</b> .....	Duloxetina
<b>Nome comercial</b> .....	Cymbalta® Xeristar®
<b>Presentación/PVP</b>	
60 mg 28 cápsulas .....	50,12 €
30 mg 28 cápsulas.....	31,33 €
<b>Grupo terapéutico ATC</b> .....	N06AX21 Outros antidepressivos
<b>Laboratorio fabricante</b> .....	Cymbalta®, (Lilly); Xeristar®, (Boehringer Ingelheim)
<b>Data de comercialización</b> .....	Febreiro 2006
<b>Condições de dispensación</b> .....	Receta médica. Achega reducida

**Avaliación** .....Experiencia clínica insuficiente

A bibliografía dispoñible sobre a novidade terapéutica é insuficiente, ou pouco concluínte, ou mostra unha experiencia insuficiente, que non permite establecer conclusións significativas.

**Data de avaliación** .....Abril 2006

## 1 DESCRICIÓN

Duloxetina é un novo antidepressivo inhibidor da recaptación da serotonina e da noradrenalina. Inhibe debilmente a recaptación da dopamina sen presentar afinidade polos receptores histaminéxicos, dopaminéxicos, colinéxicos e adrenéxicos. Ademais da actividade antidepressiva, nos ensaios clínicos amosou acción antiálxica sobre a dor neuropática en pacientes diabéticos.

Duloxetina, tras a súa administración oral, posúe unha biodispoñibilidade media dun 50% (rango de 32-80%), alcanzándose unha C<sub>max</sub> as 6 h. Presenta unha unión a proteínas plasmáticas dun 96%. Metabolízase amplamente a nivel hepático, sendo os seus metabolitos (farmacologicamente inactivos) excretados principalmente por vía renal. A

vida media de eliminación oscila entre 8 e 17 horas, cun valor medio de 12h.

As reaccións adversas máis frecuentes asociadas a duloxetina nos ensaios clínicos foron de tipo dixestivo e neurolóxico, sendo na maioría dos casos de tipo leve ou moderado: náuseas, sequidade de boca, estrinximento, insomnio, mareos e somnolencia.

## 2 INDICACIÓNS AUTORIZADAS

- **Depresión:** tratamento dos episodios depresivos maiores.
- **Dor:** tratamento da dor na neuropatía periférica en pacientes diabéticos adultos.

## 3 POSOLOXÍA E FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### Episodios depresivos maiores:

■ A dose recomendada para o inicio e mantemento do tratamento é de 60 mg unha vez ao día. A resposta terapéutica obsérvase normalmente ás 2-4 semanas de tratamento.

A dose máxima de seguridade utilizada nos ensaios clínicos foi de 120 mg/día (en varias doses ao día).

### Dor neuropática periférica en paciente con diabetes:

■ A dose de inicio e mantemento recomendada é de 60 mg unha

vez ao día. A dose máxima de seguridade utilizada nos ensaios clínicos foi de 120 mg/día (en varias doses ao día). A resposta terapéutica na dor neuropática avalíase aos 2 meses de tratamento. Non é probable unha resposta adicional pasado o devandito período. O beneficio terapéutico debe ser reavaliado de xeito periódico cada 3 meses.

A administración de duloxetina é por vía oral con ou sen alimentos.

## 4 DATOS DE EFICACIA NOS ENSAIOS CLÍNICOS REALIZADOS

### • DEPRESIÓN MAIOR

#### Ensaio clínico na fase aguda da depresión maior

Avaliáronse seis ensaios clínicos en fase III (dous deles controlados con placebo e catro con placebo e comparador activo) co obxectivo de valorar a eficacia da duloxetina. Incluíronse pacientes cunha puntuación  $\geq 15$  na escala HMAD-17 (Hamilton Rating Scale for Depression) e de  $\geq 4$  na escala CGI-S (Clinical Global Impressions-Severity scale). O criterio primario de eficacia nestes ensaios consistiu na variación media da HAMD-17. Outros criterios de eficacia foron a taxa de respondedores (porcentaxe de pacientes tratados que experimentaron unha redución  $\geq 50\%$  na escala HMAD-17) e a taxa de remisións (porcentaxe de pacientes cunha puntuación final  $\leq 7$  na mesma escala).

#### Duloxetina vs. placebo. Ensaio clínico de curta duración

Dous ensaios (HMBHa e HMBHb) paralelos, multicéntricos, aleatorios, dobre-cego, controlados con placebo, de nove semanas de duración co obxectivo de avaliar a eficacia da duloxetina 60 mg unha vez ao día. Aleatorizáronse 512 pacientes cunha distribución 1:1, cunha porcentaxe de abandonos do 38%.

No estudo HMBHa a diminución da puntuación na HAMD17 do grupo tratado con duloxetina foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ), tamén este grupo amosou diferenzas na taxa de respondedores (duloxetina 45 % vs. 23 % placebo;  $p < 0,001$ ) e de remisións (duloxetina 31% vs. 15% placebo;  $p = 0,003$ ).

No estudo HMAHb os resultados foron máis modestos para o grupo con tratamento activo. Na variable principal a diferenza de resposta situouse no límite da significación estatística ( $p = 0,048$ ); por outra banda a taxa de responde-

dores foi estatisticamente significativa (duloxetina 50% vs. placebo 35%;  $p = 0,017$ ), pero non a taxa de remisións (duloxetina 32% vs. placebo 24%;  $p = 0,21$ ).

#### Duloxetina vs. placebo vs. paroxetina. Ensaio clínico de curta duración

Dous ensaios (HMATa e HMATb) paralelos, multicéntricos, aleatorios, dobre-cego, controlados con placebo e paroxetina, de oito semanas de duración. Aleatorizáronse 707 pacientes para recibir duloxetina 40 mg, duloxetina 80 mg, paroxetina 20 mg ou placebo cunha distribución 1:1:1:1. A porcentaxe de abandonos foi do 39%. No estudo HMATa a duloxetina non amosa diferenzas estatisticamente significativas fronte ao placebo na avaliación da eficacia e nas taxas de respondedores e de remisión. A paroxetina amosou diferenzas fronte ao placebo estatisticamente significativas na eficacia no control da depresión.

No estudo HMATb duloxetina 40mg e 80 mg amosaron diferenzas significativas fronte ao placebo na avaliación da eficacia. Paroxetina non foi estatisticamente superior ao placebo no control da depresión.

#### Duloxetina vs. placebo vs. paroxetina. Ensaio clínico de curta duración con fase de extensión

Dous ensaios multicéntricos (HMAyA e HMAyB), paralelos, aleatorios, dobre-cego controlados con placebo e activo comparador cunha primeira fase de oito semanas de duración co obxectivo de avaliar a eficacia de duloxetina 80mg, duloxetina 120 mg e paroxetina 20 mg fronte ao placebo. Aleatorizáronse 759 pacientes cunha distribución 1:1:1:1. No ensaio HMAyA a duloxetina e paroxetina amosáronse estatisticamente superiores ao placebo na variable principal ( $p = 0,007$  para duloxetina 80mg;  $p < 0,001$  para duloxetina 120 mg;  $p = 0,001$  para

paroxetina) no control da depresión.

No ensaio HMAyB os resultados obtidos para os tratamentos activos non amosaron diferenzas estatisticamente significativas fronte ao placebo. Os dous ensaios tiveron unha segunda fase de continuación de seis meses. Incluíronse nesta fase aqueles pacientes con tratamento activo (duloxetina ou paroxetina) ou con placebo que ao finalizar a primeira fase amosaron unha diminución 30% na escala HAMD17. Ao final da fase de extensión os pacientes con tratamentos activos mantiveron unha maior porcentaxe de resposta completa con respecto ao grupo placebo.

#### Ensaio clínico na prevención de recaídas na depresión maior

Ensaio HMBc cunha fase aberta de 12 semanas de duración onde os pacientes respondedores a duloxetina 60 mg entraron nunha fase dobre-cego de seis meses para determinar a prevención de recaídas, participando nesta fase 278 pacientes cunha distribución 1:1, a tratamento con duloxetina 60 mg ou placebo. Durante a fase de continuación, a porcentaxe de recaídas foi estatisticamente inferior no grupo tratado con duloxetina 60 mg (17,4% duloxetina 60 mg vs. 28,5% placebo;  $p = 0,042$ ).

### • DOR NEUROPÁTICA PERIFÉRICA NO PACIENTE DIABÉTICO

Dous ensaios clínicos (HMAW-acute fase II e HMAW-acute fase III) multicéntricos, dobre-cego, aleatorizados e controlados con placebo de doce semanas de duración. Aleatorizáronse un total de 791 pacientes. 165 pacientes (20,8%) abandonaron os estudos durante a fase de tratamento. Duloxetina 60 mg e 120 mg foi estatisticamente superior a placebo a partir da primeira semana até o final dos estudos na diminución da dor.

## 5 DATOS DE SEGURIDADE

As reaccións adversas máis frecuentes asociadas a duloxetina nos ensaios clínicos foron de tipo dixestivo e neurolóxico, sendo na maioría dos casos de tipo leve ou moderado: náuseas, sequidade de boca, estrinximento, insomnio, mareos e somnolencia.

Reacción adversas en ensaios clínicos			
	Moi frecuentes ( $\leq 10\%$ )	Frecuentes (1-10%)	Infrecuentes (0,1-1%)
En xeral		Fatiga, letarxia, nerviosismo	
Sistema cardiovascular		Arroibamento	
Sistema dixestivo	Náusea, estrinximento sequidade de boca	Diarrea, vómitos	
Sistema hemático e linfático			
Sistema metabólico e nutricional		Diminución do apetito, anorexia, perda de peso	
Sistema urinario		Retención urinaria (en homes)	
Sistema músculo esquelético		Tensión muscular	
Sistema nervioso	Insomnio, mareos, somnolencia	Tremores, sedación hipersomnolencia	
Sistema respiratorio		Bocexos	
Pel e anexos		Aumento de sudación sudación nocturna	
Órganos dos sentidos		Visión borrosa	
Trastornos da esfera sexual		Diminución da libido, anorgasmia, disfunción eréctil, trastorno da exaculación	

**CONTRAINDICACIÓN:**

- Hipersensibilidade coñecida a duloxetina ou algún dos excipientes.
- Uso concomitante con antidepressivos IMAOs (risco de síndrome serotoninérxica).
- Uso concomitante con fluvoxamina, ciprofloxacino ou enoxacino (inhibidores potentes do CYP1A2), xa que causan altas concentracións da duloxetina en plasma.
- Enfermidade hepática que produza insuficiencia hepática.
- Insuficiencia renal grave (aclaramento da creatinina menor de 30 ml/min).
- Pacientes con problemas de intolerancia hereditaria á frutosa, malabsorción de glicosa-galactosa ou insuficiencia de sacarasa-isomaltasa.

**ADVERTENCIAS E PRECAUCIÓN ESPECIAIS DE EMPREGO:**

- Manía, trastorno bipolar e/ou convulsións: recoméndase o seu uso con precaución nestes casos.
- Presión intraocular elevada: polos posibles efectos midriáticos de duloxetina debe terse precaución na prescrición en pacientes con tensión intraocular elevada ou con risco de glaucoma agudo de ángulo estreito.
- Hipertensión e/ou trastornos cardíacos: recoméndase o seu uso con precaución.
- Retirada do tratamento con duloxetina: debe facerse gradualmente, xa que poden aparecer mareo, náuseas, insomnio, cefalea

e ansiedade. Aconséllase reducir a dose a metade ou administrala días alternos durante dúas semanas.

- Non é necesario o axuste de dose en insuficiencia renal leve ou moderada (aclaramento de creatinina entre 30 e 80 ml/min).
- Diátese hemorráxica previa, tratamento con anticoagulantes e/ou antiagregantes plaquetarios: débese ter precaución no uso de duloxetina, debido ao efecto coñecido dos ISRS de causar hemorrxias cutáneas.
- Suicidio: vixiar e informar o paciente e coidadores fronte posibles ideas ou comportamentos suicidas, especialmente na fase de inicio e despois da interrupción (tanto na depresión como na dor neuropática).
- Nenos e adolescentes: non se estudou a súa eficacia e seguridade en pacientes menores de 18 anos. Se por necesidade clínica se toma a decisión de tratar o paciente, deberase monitorizar coidadosamente a aparición de síntomas suicidas.

■ Anciáns: os datos con pacientes de idade avanzada son limitados, polo que debe terse precaución. Non é necesario facer axuste de dose polo idade avanzada.

■ Embarazo e lactación: non hai estudos en humanos. Só se aconsella o seu uso na lactación e no embarazo se o beneficio potencial supera o risco para o feto ou lactante.

**INTERACCIÓN FARMACOLÓXICAS:**

■ IMAOs non selectivos: polo risco de síndrome serotoninérxica o tratamento con duloxetina debe iniciarse 14 días despois de interromper o tratamento cun IMAO non

selectivo irreversible (iproniazida, isocarboxazida, fenzelina, nialamida, tranilciprimina, pargilina). Debe respectarse un descanso mínimo de cinco días entre a retirada de duloxetina e o inicio do tratamento cun IMAO non selectivo. Tampouco se recomenda a combinación de duloxetina con IMAOs selectivos (moclobemida).

■ Polo risco de síndrome serotoninérxica debe terse precaución no uso conxunto de duloxetina con medicamentos ou produtos serotoninérxicos como son os antidepressivos ISRS (paroxetina, fluoxetina), antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina), venlafaxina, triptáns, tramadol, petidina, triptófano e herba de San Xoán (*Hypericum perforatum*).

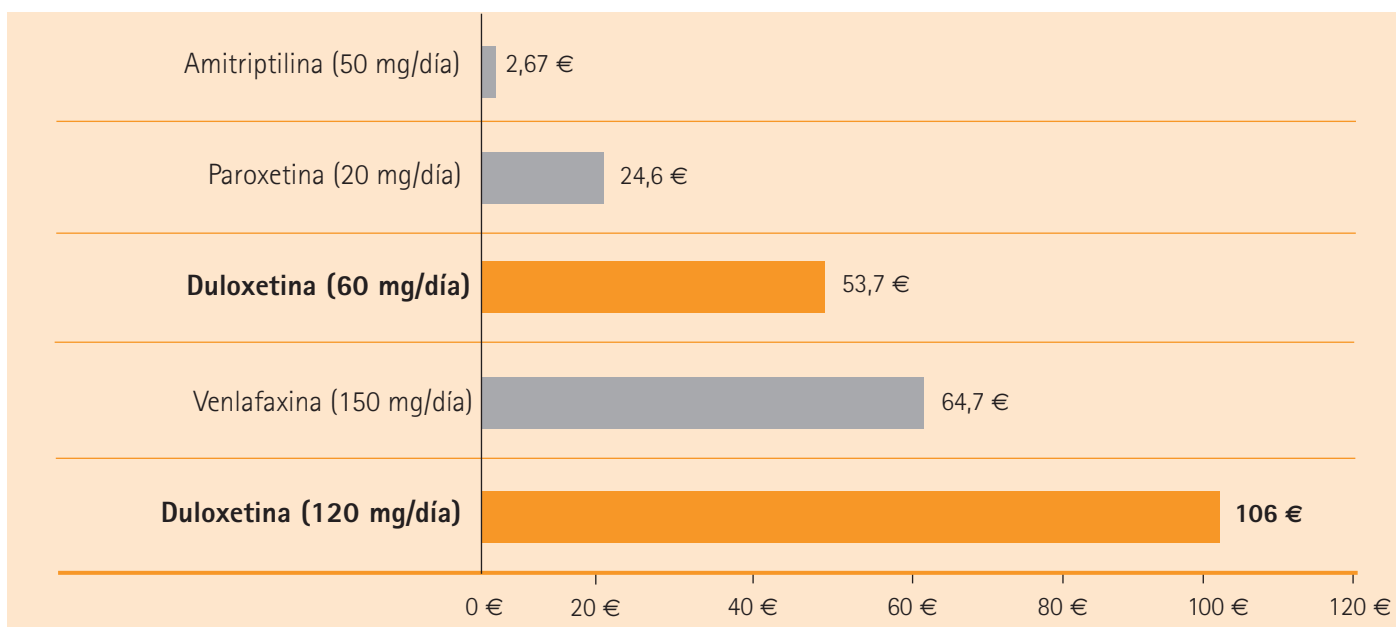
■ **Fármacos que actúan no SNC:** non foron avaliados no seu uso con duloxetina, polo que non se aconsella a combinación de duloxetina con substancias que actúan a nivel do SNC (alcohol e medicamentos sedantes: benzodiazapinas, antipsicóticos, antihistaminicos sedantes, morfinomiméticos, fenobarbital).

■ **Inhibidores da CYP1A2:** cando se administran con duloxetina é probable que diminúan a eliminación deste último, polo que non se deben administrar conxuntamente. Son inhibidores potentes da CYP1A2: fluvoxamida, ciprofloxacino e enoxacino).

■ **Indutores da CYP1A2:** estudos farmacocinéticos demostraron que os fumadores teñen concentracións plasmáticas de duloxetina un 50% máis baixo que os non fumadores.

## 6 CUSTO TRATAMENTO COMPARATIVO

### Análise comparativa custo mes de tratamento



## 7 AVALIACIÓN TERAPÉUTICA

### EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

■ Duloxetina no tratamento da depresión

A avaliación da información científica dispoñible sobre duloxetina indica que:

Non existen evidencias científicas suficientes de eficacia que determinen a posición de duloxetina na práctica clínica no tratamento da depresión.

O perfil de seguridade da duloxetina é similar ao perfil dos ISRS.

■ Duloxetina no tratamento da dor neuropática no paciente diabético

A avaliación da información científica dispoñible sobre duloxetina indica que:

Non se comparou a súa eficacia e seguridade cos tratamentos xa

establecidos na dor neuropática, non existindo evidencias científicas suficientes que determinen a súa posición na práctica clínica no tratamento da dor neuropática no paciente diabético.

As evidencias científicas dispoñibles e a menor experiencia clínica de duloxetina non permiten situalo coma unha opción farmacoterapéutica de primeira liña no tratamento das indicacións que ten autorizadas.

## CLASIFICACIÓN

### NOVIDADE TERAPÉUTICA EXCEPCIONAL

O novo medicamento supón un tratamento eficaz para unha enfermidade que non podía ser tratada ou controlada con algún medicamento existente.

### IMPORTANTE MELLORA TERAPÉUTICA

A novidade supón unha mellora evidente na eficacia ou seguridade do tratamento ou

control dunha enfermidade que xa dispoñía de tratamento.

### MODESTA MELLORA TERAPÉUTICA

O medicamento constitúe un avance modesto, pero real, sobre outros medicamentos dispoñibles.

### POUCA OU NULA MELLORA TERAPÉUTICA

O novo medicamento non achega ningunha

vantaxe significativa respecto a outras alternativas para a enfermidade na que esta indicado.

### EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

A bibliografía dispoñible sobre a novidade terapéutica é insuficiente, ou pouco concluínte, ou mostra unha experiencia insuficiente, que non permite establecer conclusións significativas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Laboratorios Lilly. Duloxetina (cymbalta). Ficha técnica setembro 2005.

- EMEA. Cymbalta. Scientific Discussion y procedura steps taken and scientific information after authorisation. Dispoñible en URL: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/Cymbalta/Cymbalta.htm> (consultado 30-03-06).

TrialsResultsbyproduct>Cymbalta". Dispoñible en URL: [http://www.lilly.com/trials/results/by\\_product/results\\_cymbalta.html](http://www.lilly.com/trials/results/by_product/results_cymbalta.html) (consultado 30-03-06).

- Detke MJ, Lu Y, Golstein DJ, Hayes JR, Demitrack MA et al. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2002 Apr;63(4):305-15

- Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, McNamara RK, Demitrack MA et al. Duloxetine 60 mg once daily versus placebo in the acute treatment of major depression. *J Psychiatric Research*. 2002 Nov-Dec;36(6):383-90

- Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Wiltse C, Mallinckrodt C, Demitrack MA et al. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-

controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* Aug;24(4):389-99

- Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, McNamara RK, Demitrack MA; Bitter I et al. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004 Dec;14(6):457-70

- Bymaster FP, Lee TC, Knadler MP, Detke MJ, Lyengar S. The dual transporter inhibitor duloxetine: a review of its preclinical pharmacology, pharmacokinetic profile, and clinical results in depression. *Curr Pharm Des*. 2005;11(12):1745-93

- Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Wiltse C, Mallinckrodt C, Demitrack MA et al. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* Aug;24(4):389-99

- Raskin J, Pritchett YL, Wang F et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain med* 2005 sept;6(5):346-56

A información contida neste boletín é froito da revisión da evidencia científica dispoñible ata o momento, polo tanto é susceptible de modificacións en función dos avances científicos futuros que se produzan.

ISSN: 1696-8131  
DL: C-1963-03

Santalo Rios J., Represa Veiga S., Portela Romero M., García Ramos R.  
CENTRO DE INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA – SUBDIRECCIÓN XERAL DE FARMACIA E PRODUTOS SANITARIOS  
CONSELLERÍA DE SANIDADE

Ed. Administrativo San Lázaro s/n. Santiago de Compostela 15703 (A Coruña)

Tfs: 981 543 693 / 981 540 115 Fax: 981 541 804 e-mail: [informe@sergas.es](mailto:informe@sergas.es)



XUNTA DE GALICIA

<4>

