



Informe de evaluación completo:  
[www.osanet.euskadi.net/cevime/es](http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es)



## Evaluación de nueva indicación: **DULOXETINA** en el trastorno de ansiedad generalizada

Nombre Comercial y presentaciones:

- ▲ **CYMBALTA®** (Lilly, S.A.)
- ▲ **XERISTAR®** (Boehringer Ingelheim, S.A.)
- 30 mg 28 cápsulas gastroresistentes (30,99 €)
- 60 mg 28 cápsulas gastroresistentes (49,58 €)

Condiciones de dispensación: Con receta médica

Fecha de evaluación: Julio 2009

Fecha de nueva indicación: Marzo 2009

Procedimiento de autorización: Centralizado

Excipientes de declaración obligatoria: Sacarosa

Calificación en:

**tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada  
NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO**

La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

Una vez realizada la evaluación de la **DULOXETINA en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada** de acuerdo con la evidencia científica disponible en este momento, el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) recomienda:

**Continuar utilizando la paroxetina como tratamiento de elección a largo plazo del trastorno de ansiedad generalizada, ya que la duloxetina no ha demostrado mejorar su eficacia ni seguridad.**

La duloxetina, antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, ya estaba aprobada para el tratamiento de los episodios depresivos mayores y el tratamiento del dolor neuropático periférico diabético en adultos. En este informe se ha evaluado la nueva indicación en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

**EFICACIA:** en el tratamiento a corto plazo del trastorno de ansiedad generalizada, la duloxetina ha sido más eficaz que placebo y no-inferior a la venlafaxina de liberación retardada (se debe interpretar con precaución la conclusión de no-inferioridad puesto que el resultado del análisis por intención de tratar no confirma el del análisis por protocolo). No hay estudios directos de comparación frente a la paroxetina.

**SEGURIDAD:** el análisis conjunto de los dos estudios frente a placebo que incluyen un grupo con venlafaxina como control activo muestra un perfil de seguridad similar entre la duloxetina y la venlafaxina. La venlafaxina requiere mayores precauciones de uso que la paroxetina por sus efectos cardiotoxicos e hipertensivos. No se ha comparado frente a la paroxetina.

**COSTE:** superior al de la paroxetina y de la venlafaxina.

Por tanto, la duloxetina no se puede considerar un fármaco de primera elección para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

*Es de gran importancia notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.*

### Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: \*

Importante mejora terapéutica: \*\*\*

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: \*\*

No valorable: información insuficiente ??

Comité de redacción: Iñigo Aizpuru, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Ibasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Isabel Porras, M<sup>ª</sup> Teresa Santamarta, Luisa Ugedo, Elena Valverde.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: [cevime-san@ej-gv.es](mailto:cevime-san@ej-gv.es)

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

## NUEVA INDICACIÓN<sup>1</sup>

Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG).

**Contraindicada en:** tratamiento concomitante con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (IMAO) o con fluvoxamina, ciprofloxacino o enoxacino (inhibidores potentes de la CYP1A2), insuficiencia hepática, insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) y pacientes con hipertensión no controlada.

## MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1,2</sup>

La duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y de noradrenalina (IRSN).

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

Vía oral. La dosis inicial recomendada es 30 mg/24h, independientemente de las comidas; se debe incrementar a 60 mg en pacientes con respuesta insuficiente, siendo ésta la dosis habitual de mantenimiento.

En pacientes con episodios depresivos mayores comórbidos, tanto la dosis de inicio como la de mantenimiento es 60 mg/24h aunque puede incrementarse hasta 90 ó 120 mg en pacientes con respuesta insuficiente.

Se debe evitar la interrupción brusca del tratamiento para reducir el riesgo de síntomas de retirada.

## EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de la duloxetina en TAG ha sido evaluada a corto plazo (9-10 semanas) en cuatro estudios controlados con placebo, dos de los cuales incluyen un grupo con control activo (venlafaxina), y un estudio a más largo plazo (52 semanas) para la prevención de recaídas en pacientes adultos<sup>2</sup>. La variable principal de eficacia en los estudios a corto plazo ha sido la reducción en la puntuación global en la escala de ansiedad de Hamilton (HAM-A) en la que una disminución de la puntuación indica mejoría.

En los dos estudios<sup>5,6</sup> que incluyen un grupo comparador de venlafaxina, su objetivo principal fue estudiar la eficacia de la duloxetina y la venlafaxina comparadas con placebo, no entre sí. Analizando de forma conjunta los resultados<sup>7</sup>, se realizó un estudio de no-inferioridad: en el análisis por protocolo, duloxetina 60-120 mg/24h resultó no-inferior a venlafaxina 75-225 mg/24h para el tratamiento agudo del TAG; sin embargo, el análisis por intención de tratar no confirmó este resultado<sup>2</sup>, por lo que la conclusión de no-inferioridad se debe interpretar con precaución.

No hay ensayos clínicos frente a la paroxetina.

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas<sup>1</sup>

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ): náuseas (25,2%), cefalea (15,3%), sequedad de boca (13,8%), somnolencia (10,9%), fatiga (10,8%), insomnio (10,4%), mareos (10,3%) y estreñimiento (10,3%).
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ , <1/10): pérdida de peso, palpitaciones, temblores, parestesia, disgesia, letargia, visión borrosa, acúfenos, bostezos, diarrea, vómitos, dispepsia, flatulencia, aumento de la sudoración, erupción, sudores nocturnos, dolor musculoesquelético, tensión muscular, espasmo muscular, disminución del apetito, rubor, dolor abdominal, escalofríos, disfunción eréctil, agitación, disminución de la libido, ansiedad, orgasmos anormales, sueños anormales y trastornos del sueño.

La FDA ha publicado una revisión de la seguridad de la duloxetina tras los 3 primeros años de su autorización en la que se recogen los efectos adversos relacionados con hemorragias (fundamentalmente digestivas), hiponatremia y caídas, y trastornos de micción o retención urinaria<sup>8</sup>, hallazgos que han ocasionado modificaciones de la ficha técnica.

### Precauciones especiales de empleo<sup>1</sup>

- *Manía y/o convulsiones:* utilizar con precaución.
- *Midriasis:* precaución en pacientes con presión intraocular elevada o con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho.
- *Hipertensión y/u otros trastornos cardiacos:* se recomienda un seguimiento clínico de la presión arterial, especialmente durante el primer mes de tratamiento.

- *Suicidio:* se debe hacer seguimiento a los pacientes de alto riesgo.
- *Hemorragia:* precaución en pacientes en tratamiento con anticoagulantes y/o medicamentos que afectan la función plaquetaria y en pacientes con diátesis hemorrágica conocida.
- *Hiponatremia:* precaución en pacientes con riesgo elevado de hiponatremia como pacientes de edad avanzada, con cirrosis, que presenten deshidratación o tomen diuréticos.
- *Acatisia/inquietud psicomotora:* la acatisia es más probable en las primeras semanas de tratamiento.
- *Hepatitis/elevación de las enzimas hepáticas:* precaución en pacientes tratados con otros medicamentos que se asocian con daño hepático.

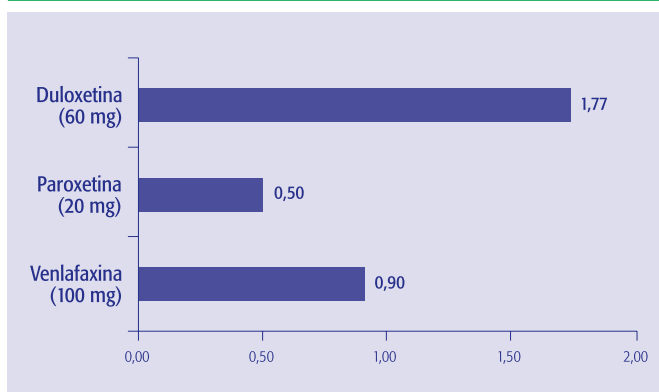
### Utilización en situaciones especiales<sup>1</sup>

- **Embarazo, lactancia, insuficiencia hepática, niños y adolescentes:** no se recomienda el uso.
- **Pacientes de edad avanzada:** precaución al tratar con la dosis máxima ya que los datos son limitados.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria<sup>1</sup>.

La duloxetina puede estar asociada con la aparición de sedación y mareos.

## COSTE (€)/DDD



## LUGAR EN TERAPÉUTICA

Para el tratamiento del TAG se dispone de diversas opciones terapéuticas, farmacológicas y no farmacológicas, entre las que destaca la terapia cognitivo-conductual, sola o combinada con fármacos<sup>10,11</sup>. Dentro de las opciones farmacológicas, si se requiere un control rápido de los síntomas se recomienda el uso de benzodiazepinas durante 2 a 4 semanas. Como tratamiento a largo plazo, se recomiendan los antidepresivos ISRS (paroxetina) y también la venlafaxina, aunque esta última requiere mayores precauciones de uso por sus efectos cardiotoxicos e hipertensivos<sup>10,11</sup>. Otros fármacos que tienen esta indicación son la pregabalina y el escitalopram aunque no ofrecen ventajas. Se ha demostrado que el tratamiento prolongado con antidepresivos es útil en la prevención de recaídas, por lo que se recomienda una duración mínima de seis meses después de conseguir la dosis eficaz.

La duloxetina ha mostrado no-inferioridad frente a venlafaxina (ver apartado de eficacia clínica) en dos estudios frente a placebo en los que se incluye como control activo la venlafaxina. No hay estudios de comparación con paroxetina. Un único estudio a más largo plazo para evaluar la eficacia en la prevención de recaídas se realiza frente a placebo, pero no se ha comparado frente a paroxetina o venlafaxina en esta situación.

Los datos disponibles tampoco sugieren un perfil mejor de seguridad, la experiencia de uso es menor, y su coste es, además, superior a paroxetina y venlafaxina.

Por tanto, con la evidencia disponible actualmente, no se puede recomendar el uso de la duloxetina en sustitución de las terapias establecidas en el tratamiento del TAG.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE DULOXETINA EN TAG en:  
<http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es>