



Universidad de Navarra

CLINICA UNIVERSITARIA
Centro de Información de Medicamentos
Servicio de Farmacia. Tfno. 948-25 54 00 ext. 4122

DULOXETINA

Antidepresivo

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica

Fecha 10/04/06

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Duloxetina

Indicación clínica solicitada: Tratamiento de episodios depresivos mayores

Autores / Revisores: Marta Marín Marín / Dra. Ana Ortega

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ninguno

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN:

Facultativo que efectuó la solicitud:

Servicio:

Justificación de la solicitud: Presenta menos efectos secundarios y mayor rapidez en la acción que amitriptilina y otros ISRS.

Fecha recepción de la solicitud: 16/03/06

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO.

Nombre genérico: Duloxetina

Nombre comercial: Cymbalta

Laboratorio: Lilly

Grupo terapéutico: Antidepresivo

Código ATC: N06AX

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación: Receta Médica

Vía de registro: Centralizado (por la EMEA)

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA	Coste por unidad PVL con IVA
CYMBALTA 30 mg	28 cápsulas	6514788	1.1 €	0.73€
CYMBALTA 60 mg	28 cápsulas.	6514795	1.77 €	1.18€

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Antidepresivo, inhibidor de la recaptación de serotonina (5-HT) y de noradrenalina (NA). También inhibe débilmente la recaptación de dopamina sin una afinidad significativa por los receptores histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos y adrenérgicos. Aumenta los niveles de serotonina y noradrenalina en varias zonas del cerebro. Es sometida a un metabolismo extensivo, pero no se ha demostrado que los principales metabolitos circulantes realicen una contribución importante a su actividad farmacológica.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEM: Tratamiento de los episodios depresivos mayores.

EMA: Tratamiento de los episodios depresivos mayores.

FDA: Dolor neuropático en diabéticos, fibromialgia, tratamiento de los episodios depresivos mayores y para incontinencia urinaria.

4.3. Posología, forma de preparación y administración.

Oral.

Adultos: La dosis inicial y de mantenimiento recomendada es de 60 mg/24h, independientemente de las comidas. En ensayos clínicos se han estudiado, desde una perspectiva de seguridad, dosis superiores a 60 mg/día hasta un máximo de 120 mg/día repetidas en varias dosis al día. Sin embargo, no existe evidencia clínica que sugiera que los pacientes que no responden a la dosis inicial recomendada se beneficien de incrementos en la dosis. Normalmente la respuesta terapéutica se observa a las 2-4 semanas de tratamiento. Después de la consolidación de la respuesta antidepressiva se recomienda continuar con el tratamiento durante varios meses, con el fin de evitar las recaídas.

- *Insuficiencia hepática:* No se debe utilizar en pacientes con enfermedad hepática.
- *Insuficiencia renal:* No es necesario un ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 80 ml/min).
- *Ancianos:* Se recomienda precaución. No se recomienda el uso en los pacientes de edad muy avanzada (>75 años) hasta que no se disponga de más datos sobre eficacia.
- *Niños y adolescentes:* No se ha estudiado la seguridad y eficacia de duloxetina en pacientes de estas edades. Por ello no se recomienda la administración a niños y adolescentes.
- *Interrupción del tratamiento:*

Al interrumpir el tratamiento con duloxetina después de más de una semana de uso, se recomienda disminuir gradualmente la dosis durante dos semanas antes de la interrupción del tratamiento para minimizar el riesgo de posibles síntomas de discontinuación. Como recomendación general, durante este periodo se debe reducir la dosis a la mitad o administrarla en días alternos. No obstante, la pauta posológica a seguir debe tener en cuenta las circunstancias individuales de cada paciente, como la duración del tratamiento, la dosis en el momento de la interrupción, etc.

4.3 Farmacocinética.

La farmacocinética muestra una gran variabilidad interindividual (generalmente 50-60%), en parte debida al sexo, edad, consumo de tabaco y estado metabolizador del CYP2D6

- *Absorción:* se absorbe bien tras la administración oral, alcanzando el valor de C_{max} a las 6 horas de la administración de la dosis. La biodisponibilidad oral es alrededor del 32-80%.

Alimentos: Los alimentos aumentan el tiempo para alcanzar la concentración máxima (T_{máx}, 10 h) y disminuyen ligeramente el grado de absorción (reducción del AUC de un 11%). Pero estos cambios no tienen significación clínica alguna.

- *Distribución:* El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 96%. El volumen aparente de distribución es de 1640 L, aunque hay una gran variabilidad interindividual (rango, 11-50 L/kg)
- *Metabolismo:* Es metabolizada ampliamente por las enzimas oxidativas (CYP1A2 y el polimórfico CYP2D6), con formación de más de 25 metabolitos. Los 2 metabolitos principales son el conjugado glucurónico de la 4-hidroxiduloxetina y el conjugado sulfato de 5-hidroxi, 6-metoxiduloxetina. Ninguno de los metabolitos ha mostrado actividad farmacológica apreciable.
- *Eliminación:* Se excreta el 70% con la orina y aproximadamente el 20% con las heces. La vida media de eliminación es de 12 h (rango 8 a 17 horas).

Poblaciones especiales:

- *Sexo:* El aclaramiento plasmático aparente es aproximadamente un 50 % menor en mujeres. Esta diferencia no justifica la recomendación de utilizar una dosis menor para mujeres.
- *Edad:* se debe tener precaución al tratar a los pacientes ancianos.
- *Insuficiencia renal:* los pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ERFT) sometidos a diálisis tuvieron valores de C_{max} y AUC de duloxetina dos veces más altos que los presentados por los sanos. Hay datos escasos en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.
- *Insuficiencia hepática:* En comparación con sujetos sanos, el aclaramiento plasmático aparente de duloxetina fue un 79 % mas bajo, la vida media terminal aparente fue 2,3 veces mayor y el AUC fue 3,7 veces más alta en pacientes con insuficiencia hepática moderada. La farmacocinética de duloxetina y sus metabolitos no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática leve o grave.

4.4 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital/mercado

Tabla 1.

Características comparadas con otros medicamentos similares				
Nombre	Cymbalta (Duloxetina)	Vandral (Venlafaxina)	Tryptizol (Amtriptilina)	Seroxat (Paroxetina)
Presentación	30mg 28 comprimidos 60mg 28 comprimidos	37.5 mg 60 comprimidos 50mg 30 comprimidos 75mg 60 comprimidos retard 75 mg 30 cápsulas retard 150 mg 30 cápsulas	10mg 24 comprimidos 25mg 500 comprimidos 50mg 30 comprimidos 75mg 500 comprimidos	20mg 500 comprimidos
Posología	60mg/día Hasta un máximo de 60-120mg	75 mg/día (en 2 dosis) 150mg/día Máximo 375mg/día	75mg/día Mantenimiento 50-100mg/día Máximo 300mg/día	20mg/día Máximo 50mg/día (incrementos de 10mg/día)
Características diferenciales				
Absorción: Biodisponibilidad 1er paso hepático Nivel pl. estables T. máx.	96% NO 7-14 días 6 horas	90-95% NO 7-14 días 2-4 horas	30-60% SI 14-21 días 2-12 horas	50% SI 7-14 días 3-4 horas
Distribución: %unión a prots pl	96%	95%	80-96%	95%
Metabolismo: Hepático Mets. Activos	SI NO	SI SI	SI SI	SI NO
Eliminación($T_{1/2}$)	12h	5-11h	9-36h	21h
Ajuste de dosis: IR IH	NO NO ESTÁ INDICADO	SI SI	NO NO	NO NO

5. – EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.

A la hora de valorar la eficacia de un fármaco para tratar el trastorno depresivo mayor (TDM) se identifican 3 objetivos: remisión de los síntomas depresivos, retorno social normal del paciente y funcionalidad ocupacional, y prevención de recaída o reincidencia. La remisión, una respuesta del tratamiento antidepresivo se define como una reducción del 50% en la puntuación de la Escala de Hamilton para la depresión (HADM). Los pacientes que responden al tratamiento pero no alcanzan la remisión tiene un riesgo mayor de reincidencia.

La compañía Lilly presentó para la aprobación en la EMEA o FDA de la duloxetina para la TDM 8 estudios de 9 semanas de duración. Los resultados de estos 8 estudios randomizados, doble ciego, controlados con placebo, en resultados como la puntuación HADM se presentan en la Científica Discussion del informe de la EMEA así como en Mallinckrodt CH et al., 2004; dos de los estudios tenían fases de continuación hasta las 26 semanas, los efectos adversos de estos 8 ensayos clínicos se muestran también en Hudson JI et al, 2005. Las dosis de duloxetina utilizadas en los diferentes estudios variaban. Algunos se publicaron Detke MJ et al, 2004; Detke MJ et al, 2002a; Detke MJ et al, 2002b; Goldstein DJ et al. 2004). En una búsqueda realizada el 3 de mayo de 2006 en PubMed encontramos 10 ensayos clínicos frente a placebo de los cuales sólo uno no estaba incluido en el informe de la EMEA y era para la indicación evaluada y media eficacia (Brannan SK et al, 2005). Respecto a duloxetina frente a inhibidores de la recaptación de serotonina y antidepresivos tricíclicos. No hemos encontrado ningún ensayo publicado frente a amitriptilina, pero sí dos frente a paroxetina y uno frente a fluoxetina y un metanálisis frente a venlafaxina.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos.

Frente a placebo

En la tabla 2. Se muestran las características de los 7 ensayos en fase III principales que se presentaron para medir la eficacia en la solicitud de aprobación de la EMEA (todos los ensayos utilizaron el cambio de HAMD17 sobre el nivel basal como medida principal de eficacia salvo el HMBC - que utilizó el tiempo hasta recaída- aunque usaron medidas secundarias de eficacia diferentes), así como los dos estudios de continuación y el estudio HMAU que evaluaba los efectos a 52 semanas. En la tabla 3 se muestran los resultados en cambio en HAMD17 de los 6 estudios en fase aguda.

Tabla 2.

OVERVIEW OF MAIN CLINICAL STUDIES: MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

Study Design	Identifier	Groups	n	Duration
Randomised, double-blind, placebo- and active-comparator controlled, parallel group, fixed dose	HMATa	DLX 40 mg BID DLX 20 mg BID PLACEBO PAROX 20mg QD	84 9190 89	8 weeks
Randomised, double-blind, placebo- and active-comparator-controlled, parallel group, fixed dose	HMATb	DLX 40 mg BID DLX 20 mg BID PLACEBO PAROX 20mg QD	91 86 89 87	8 weeks
Randomised, double-blind, Placebo- and active-comparator-controlled, parallel group, fixed dose	HMAYa acute Phase	DLX 60 mg BID DLX 40 mg BID PLACEBO PAROX 20mg QD	93 95 93 86	8 weeks
Randomised, double-blind, placebo- and active-comparator controlled, parallel-group, fixed-dose	HMAyb, acute Phase	DLX 60 mg BID DLX 40 mg BID PLACEBO PAROX 20mg QD	103 93 99 97	8 weeks
Double-blinded continuation for those patients meeting selection criteria after 8+1 week HMAYa Acute Period	HMAYa, continuation Phase	DLX 60 mg BID DLX 40 mg BID PLACEBO PAROX 20mg QD		26 weeks
Double-blinded continuation for those patients meeting selection criteria after 8+1 week HMAyb Acute Period	HMAyb continuation Phase	DLX 60 mg BID DLX 40 mg BID PLACEBO PAROX 20mg QD		26 weeks
Randomised, double-blind, placebo controlled, parallel group, fixed dose	HMBHa	DLX 60 mg QD PLACEBO	123 122	9 weeks
Randomised, double-blind, Placebo controlled, parallel group, fixed dose	HMBHb	DLX 60 mg QD PLACEBO	128 139	9 weeks
12-weeks unblinded responders entering randomised, double-blind, placebo controlled, parallel, fixed-dose groups	HMBC	DLX 1x60 mg PLACEBO	136 142	6 months postrand.
Open-label continuation study	HMAU	DLX 60 mg QD		52 weeks

Tabla 3.

Study	Treatment Group	N	Baseline		Change LS Mean	95% CI	p-Value Comparison with Placebo
			Mean	SD			
HMATa	PLACEBO	89	17.79	4.73	-4.14		
	DLX 20 BID	90	17.47	5.20	-5.30	(-3.05, 0.71)	.222
	DLX 40 BID	81	17.44	5.16	-5.59	(-3.38, 0.47)	.138
	PRX 20 QD	87	17.97	5.87	-5.96	(-3.72, 0.06)	.058
HMATb	PLACEBO	88	17.19	5.11	-3.67		
	DLX 20 BID	84	18.63	5.85	-6.08	(-4.47, -0.35)	.022
	DLX 40 BID	86	18.06	4.52	-6.77	(-5.15, -1.06)	.003
	PRX 20 QD	84	17.65	5.13	-5.18	(-3.56, 0.55)	.150
HMAYa	PLACEBO	93	19.86	3.58	-8.07		
	DLX 40 BID	93	19.88	3.54	-10.22	(-3.73, -0.58)	.007
	DLX 60 BID	93	20.17	3.41	-11.06	(-4.56, -1.41)	<.001
	PRX 20 QD	85	20.26	4.14	-10.83	(-4.37, -1.15)	.001
HMAyb	PLACEBO	99	20.58	3.73	-10.13		
	DLX 40 BID	93	21.30	2.96	-11.06	(-2.53, 0.67)	.253
	DLX 60 BID	102	21.38	4.46	-11.64	(-3.06, 0.02)	.054
	PRX 20 QD	97	21.03	3.38	-10.61	(-2.07, 1.11)	.552
HMBHa	PLACEBO	115	21.09	3.71	-5.67		
	DLX 60 QD	121	21.50	4.10	-9.47	(-5.55, -2.05)	<.001
HMBHb	PLACEBO	136	20.49	3.42	-7.02		
	DLX 60 QD	123	20.28	3.32	-8.75	(-3.45, -0.02)	.048

Abbreviations: HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale; BID = twice-daily; CI = confidence interval; DLX = duloxetine; LS = least squares; PRX = paroxetine; QD = once-daily; SD = standard deviation.

De los 6 ensayos clínicos en fase III que compararon duloxetina con placebo en fase aguda (Tabla 3) 4 demostraron la superioridad de duloxetina frente a placebo y dos no consiguieron demostrar esta superioridad. Según el informe de la EMEA esto no es raro que ocurra en los estudios de TDM por ello es adecuado incluir un comparador activo como se ha hecho en 4 de estos estudios. Pero se puede decir que **la dosis de 60 mg es superior a placebo**.

En una búsqueda realizada el 3 de mayo de 2006 en PubMed encontramos además el ensayo de Brannan SK et al., randomizado de duloxetina 60 mg controlado con placebo cuya medida principal era una medida del dolor pero también midieron el cambio en la escala HAMD en el que no encontraron diferencias significativas entre duloxetina y placebo en la escala HAMD pero lo atribuyen a una respuesta superior a lo normal del placebo y tampoco encontraron diferencias significativas en la escala del dolor aunque rondaron la significación en las últimas visitas.

También encontramos otro ensayo clínico doble ciego aleatorio y controlado con placebo referente a la prevención de recaídas (PerahiaDG et al., 2006). En este ensayo 533 pacientes recibieron 60 mg de duloxetina durante 12 semanas y de entre los que habían respondido se randomizaron a recibir 60 mg de duloxetina al día (n=136) o placebo (n=142) durante 26 semanas. Los tratados con DLX 60mg/día experimentan mayor tiempo sin recaída y mayor eficacia que los tratados con placebo. De lo cual se deduce la eficacia de duloxetina en la prevención de recaídas con la continuidad del tratamiento.

Frente a paroxetina

Frente a paroxetina se han encontrado 2 protocolos de ensayos clínicos, el HMA1 y el HMA2 que se presentaban en la tabla 2. Hicieron una comparación de no-inferioridad entre estos dos fármacos pero con un análisis cuestionado por diferentes causas: fijaron un margen de no inferioridad de 2,2 en la escala de HAMD17 que es bastante grande y que podría no estar justificado ya que las diferencias de paroxetina con placebo en estos estudios van de 0,48 a 2,76; por lo que probaron con un margen de la mitad de la diferencia entre paroxetina y placebo. Los resultados se muestran en la figura 1 obtenida del informe de la EMEA. Viendo **que duloxetina no es inferior a paroxetina 20 mg**.

Noninferiority comparisons of DLX vs. PRX, mean change HAMD17 total score, per-protocol patients

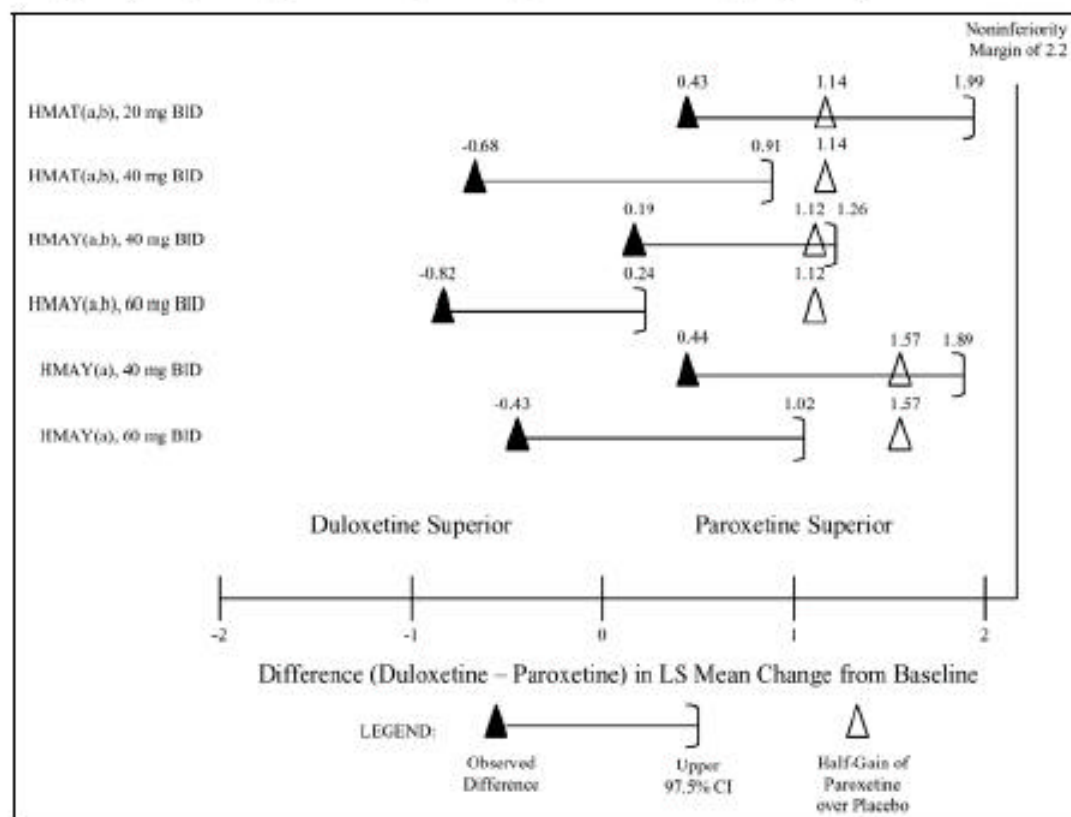


Figura 1.

Frente a Fluoxetina

Solo hemos encontrado un ensayo clínico que compara duloxetina frente a fluoxetina.

Referencia: Goldstain et al. 2002

Estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en adultos con TDM sobre un tratamiento de 8 semanas. Dosis en escalada de duloxetina (iniciaron 20 mg 2 veces al día y se incrementaron a 60mg 2 veces al día), 20mg de fluoxetina diarios o placebo. En el grupo de tratamiento con DLX, hacia la tercera semana. Se requirieron ajustes en la dosificación de la DLX, pero se les permitió a los investigadores detener las dosis escaladas si afectaban a la seguridad o tolerabilidad. De todos los pacientes incluidos en el estudio, solo un 76% terminó el tratamiento y llegaron a recibir dosis de 120mg/día; el 24% restante abandonaron el tratamiento por aparición de reacciones adversas. Los resultados que se detallan a continuación corresponden a ese 76% de los pacientes que terminaron el tratamiento. En el artículo de referencia no tuvimos acceso al texto completo por lo que recurrimos a la obtención los resultados de una revisión acerca de la Duloxetina publicada en la AJHP. Vol5.2006.

Resultados eficacia

Variable evaluada en el estudio	Duloxetina 60mg/2 veces día	Fluoxetina 20mg/día	Placebo
HAMD17 basal	18,4	17,9	19,2
HAMD17 final	9,82	--	13
Tasas de remisión, modelo de efectos mixtos para medidas repetidas	56%*	30%	32
Interrumpieron tratamiento	34%	36%	

Validez y utilidad prácticas

* diferencia significativa con placebo ($p < 0,05$)

Frente a Venlafaxina

Solo hemos encontrado un metaanálisis de dos estudios (Vis PM et al, 2005) basado en comparación indirecta de venlafaxina de liberación retardada y duloxetina. Obtuvieron los datos de 8 ensayos clínicos comparativos con placebo y 1754 pacientes no encontrando diferencias entre ambos fármacos en tasa de remisión y respuesta siendo ambas superiores a placebo.

Otros estudios

Wohlreich MM. Et al . 2005

Dirigen un estudio con 155 pacientes, los cuales han sido tratados con otros antidepresivos como citalopram, fluvoxetina, paroxetina, venlafaxina... y no han conseguido la remisión de los síntomas la TDM. Y otro grupo que inician el tratamiento con DLX sin haber recibido antes otro tratamiento. Los pacientes que cambian de tratamiento mostraron resultados satisfactorios en cuanto a la tasa de discontinuidad por efectos adversos, la cual era menor que en pacientes que inician la terapia con Duloxetina (4,5% vs 17.9% $p=0.08$). Probablemente por la menor frecuencia de efectos adversos como náuseas, fatiga y dolor de cabeza. La eficacia de Duloxetina en pacientes que cambian de tratamiento es comparable a la observada en los que inician el tratamiento con Duloxetina y el cambio es tolerado inmediatamente.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1 Descripción de los efectos secundarios más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos secundarios más frecuentes (>10%) son insomnio, mareos, somnolencia, náuseas, sequedad boca y estreñimiento. Como frecuentes (1-10%) están disminución del apetito, anorexia, disminución del líbido, anorgasmia, insomnio medio, temblores, sedación, hipersomnia, visión borrosa, sofocos, bostezos, diarrea, vómitos, aumento de sudoración, tensión muscular, disfunción eréctil, fatiga, letargia, nerviosismo y pérdida de peso.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

Frente a Paroxetina

En el informe de la EMEA se analizaron datos de 9173 pacientes tratados con duloxetina, de ellos 2774 recibieron dosis superiores a 60 mg al día aunque no encontraron relación clara entre la dosis y las reacciones adversas. En general los efectos adversos de la duloxetina fueron **similares** a la paroxetina 20 mg con una **tendencia a que algunos efectos adversos como gastrointestinales o falta de apetito sean menos frecuentes con paroxetina 20 mg.**

Common Adverse Events by Decreasing Frequency

All Randomized Patients

Placebo-Controlled, Paroxetine-Controlled, and Overall MDD Datasets

Event	Placebo-Controlled			Paroxetine-Controlled			Overall
	DLX	PBO	p-val ^a	DLX	PRX	p-val ^a	DLX
	N=1139	N=777		N=736	N=359		N=2418
	%	%		%	%		%
Nausea	19.9	6.9	<.001	14.4	12.0	.302	27.6
Headache NOS	15.0	16.9	.278	12.5	12.3	1.00	23.5
Dry mouth	14.6	6.3	<.001	8.6	7.8	.727	19.4
Constipation	11.4	4.0	<.001	10.3	7.8	.190	16.8
Insomnia	9.9	6.0	.002	9.0	6.1	.123	21.5
Dizziness	8.9	4.8	<.001	6.1	5.8	1.00	16.6
Fatigue	8.3	3.7	<.001	5.4	5.0	.886	9.5
Diarrhea NOS	7.7	5.5	.065	5.6	6.1	.782	11.1
Somnolence	7.1	2.7	<.001	5.8	6.4	.688	19.2
Sweating increased	6.1	1.5	<.001	5.7	4.2	.314	10.9
Appetite decreased NOS	5.9	1.9	<.001	4.2	1.4	.017	7.1
Vomiting NOS	4.6	2.6	.027	3.5	2.8	.591	7.0
Vision blurred	3.6	1.3	.002	2.3	2.8	.679	3.2
Tremor	2.7	0.8	.002	2.7	3.1	.846	6.2
Libido decreased	2.5	0.5	<.001	2.0	2.2	.825	3.4
Weight decreased	2.4	0.5	.001	1.8	0.3	.044	2.7
Anorgasmia	2.2	0.0	<.001	2.2	1.7	.653	1.5
Hot flushes NOS	2.1	0.8	.024	1.8	0.8	.291	1.7
Erectile dysfunction NOS ^b	4.2	0.8	.013	N/A	N/A		6.6
Ejaculation delayed ^b	2.6	0.8	.138	N/A	N/A		4.9
Ejaculation disorder ^b	2.1	0.4	.096	N/A	N/A		3.3

Abbreviations: DLX = duloxetine; N/A = not available; NOS = not otherwise specified; PBO = placebo; PRX = paroxetine; p-val = p-value.

^a Fisher's exact test. ^b Adjusted for gender.

Source: FQTESB1A, FQTESB1P, FQTESB1O, FQTESSMC

Frente a Venlafaxina

En el metaanálisis que comparaba ambos fármacos (Vis et al, 2005) **no encontraron diferencias** significativas en cuanto a seguridad entre ambos tratamientos.

6.4 Precauciones de empleo

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Embarazo: Se desconoce el riesgo potencial en los humanos. Pueden darse síntomas de retirada en el neonato después del uso materno de duloxetina cerca del término del embarazo. Solo se puede utilizar durante el embarazo, si el beneficio potencial supera el riesgo potencial para el feto. Las mujeres deben comunicar a su médico si se quedan embarazadas, o tienen intención de quedarse embarazadas, durante el tratamiento.

Lactancia: No se ha estudiado la excreción de duloxetina ni de sus metabolitos en la leche humana. No se recomienda el uso durante la lactancia materna.

Manía y convulsiones: Debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía o diagnóstico de trastorno bipolar y/o convulsiones.

Midriasis: Debe tener cuidado cuando se prescriba a pacientes con presión intraocular elevada, o a pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho.

En pacientes con *hipertensión y/o otros trastornos cardiacos conocidos*, se recomienda un seguimiento clínico de la presión arterial adecuado.

En pacientes con *insuficiencia renal grave en hemodiálisis* (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) las concentraciones plasmáticas de duloxetina se encuentran incrementadas.

La depresión se asocia con un aumento del *riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio*.

El riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Ya que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe hacer un seguimiento cercano del paciente hasta que se produzca dicha mejoría. La práctica clínica con los tratamientos antidepresivos indica que el riesgo de suicidio podría incrementarse en las primeras fases de la recuperación.

No debe emplearse para *el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años*, ya que se han observado con mayor frecuencia comportamientos suicidas (*intentos de suicidio y pensamientos suicidas*) y hostilidad. Aunque si se trata al paciente, se deberá monitorizar cuidadosamente la aparición de síntomas suicidas.

Sacarosa: los pacientes con problemas de intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Hemorragia: se han visto casos de hemorragia cutánea, como equimosis y púrpura con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Precaución en pacientes en tratamiento con anticoagulantes y /o medicamentos que se sabe que afectan la función plaquetaria y en pacientes con diátesis hemorrágica conocida.

Tener precaución al tratar a los *pacientes de edad avanzada* con la dosis máxima.

Tener cuidado al conducir o utilizar maquinaria peligrosa.

Interacciones

Fármacos que actúan en el sistema nervioso central (SNC): precaución cuando se use en combinación con otros fármacos o sustancias de acción central, incluyendo alcohol y medicamentos sedantes (p.ej., benzodiazepinas, morfinomiméticos, antipsicóticos, fenobarbital y antihistamínicos sedantes.)

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs): debido al riesgo del síndrome serotoninérgico, no se debe utilizar en combinación con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (IMAOs), o al menos dentro de los 14 días posteriores a la interrupción del tratamiento con un IMAO. Precaución si se utiliza conjuntamente con antidepresivos serotoninérgicos como ISRS, tricíclicos, tramadol, petidina y Triptófano.

Fármacos metabolizados por CYP1A2: pacientes en tratamiento con teofilina (inductor de dicho complejo enzimático) y con una baja actividad de CYP1A2 pueden experimentar concentraciones plasmáticas altas de duloxetina. Así como los fumadores (tabaco inductor de dicho complejo) tienen concentraciones plasmáticas de duloxetina casi un 50 % más bajas que los no fumadores.

Fármacos metabolizados por CYP2D6: Se recomienda precaución si se administra con medicamentos metabolizados predominantemente por el CYP2D6 que tengan un estrecho índice terapéutico.

Antiácidos y antagonistas H2: no tiene efecto significativo sobre la velocidad y magnitud de la absorción de la duloxetina, tras la administración de una dosis oral de 40 mg.

Alertas

No se dispone de muchos informes que alerten sobre la aparición de efectos adversos tras su comercialización como fruto de la farmacovigilancia, ya que se trata de un fármaco relativamente nuevo.

Se han comunicado casos de ideación y comportamiento suicida al igual que ocurre con el tratamiento con otros antidepresivos.

Puede incrementar el riesgo de sufrir daño hepático. Además recomiendan no administrar en pacientes con Insuficiencia Hepática.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación con la terapia de referencia a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				Medicamento
	Cymbalta® (duloxetina) Comprimidos (30y 60mg)	Vandral® (venlafaxina) 37.5 mg 60 comprimidos 75mg 60 comprimidos 75 mg retard 30 cápsulas	Seroxat® (paroxetina) 20mg 500 comprimidos	Tryptizol® (amitriptilina) 50mg 30 comprimidos
Precio unitario (PVL+IVA) *	0.73€ (de 30mg) 1.18€ (de 60mg)	0.42€ (37,5mg) 0.69€ (75mg) 0.84€b (75mg retard)	0.73€	0.06€
Posología	60 mg/día	75 mg/día (en 2 dosis)	20 mg/día	50 mg/12-24h
Coste día	1.18€/día	0.84€/día	0.73€/día	0.12€/día
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	430.7€/año	306.6€/año	266.45€/año	43.8€/año
Coste incremental (diferencial) respecto a duloxetina		124.1€/año menos	164.25€/año menos	386.9€/año menos

Existe publicado un estudio de coste-efectividad de duloxetina frente a venlafaxina (Van Baardewijk M et al., 2005) en el que se concluye que venlafaxina es dominante (más eficaz y más barata) en el 78% de los posibles escenarios estudiados y siempre favorable a la venlafaxina, aunque consideran necesario un estudio comparativo entre ambos fármacos para aumentar la seguridad en la conclusión.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

En cuanto la rapidez de acción, tanto si hablamos de alcanzar niveles séricos como de alcanzar un equilibrio terapéutico con el cual se mantenga constante el efecto, existen pocas diferencias respecto a otros inhibidores de la recaptación de serotonina. Lo que interesa es alcanzar con rapidez esa eficacia terapéutica y eso se puede conseguir en 1-2 semanas también con venlafaxina o paroxetina.

Aunque los resultados no son consistentes en todos los ensayos clínicos se puede considerar probado que es superior en eficacia a placebo y similar a paroxetina y venlafaxina, con quien comparte el mismo mecanismo de acción.

En líneas generales, duloxetina no mejora las tasas de remisión más allá de los resultados obtenidos con los tratamientos actuales pero puede ser una alternativa conveniente en aquellos pacientes que obtienen escasos resultados con ellos. Se ha visto que pacientes que no habían respondido a tratamiento con otros antidepresivos del grupo de los ISRS, ATC, si se les cambia a la Duloxetina responden.

Respecto a los efectos adversos la incidencia con Duloxetina es similar a la encontrada con venlafaxina o con paroxetina.

En cuanto al coste que supone este tratamiento supone unos 150€/año más (aproximadamente) de precio que el Seroxat (Paroxetina) o Vandral (Venlafaxina).

Por lo tanto al ser más caro e igual de efectivo y seguro que venlafaxina y paroxetina no se considera un tratamiento de elección. El único hueco en la terapéutica podría ser para pacientes que después de haber sido tratados con éstos fármacos no han respondido a ellos.

Recomendación: Incluirlo en el formulario de la CUN con uso restringido a los pacientes que no responden al tratamiento con paroxetina o venlafaxina o No incluirlo y traerlo solo para estos pacientes.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Anders D. Westanmo, Jon Gayken y Robert Haight. Duloxetina: un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina. Review. AJHP. Vol5.2006Cymbalta
2. Brannan SK et al. Duloxetine once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. J Psychiatr R 39:43-53; 2005.

3. Cymbalta to Carry Expanded Warning Concerning Potentially Serious Liver-Related Problems. Oct 18, 2005 The Food and Drug Administration (FDA) and Eli Lilly 11. SCIENTIFIC DISCUSSION para la autorización de la comercialización de Cymbalta. EMEA. (Rev. 1) - Published 06.
4. Detke MJ et al. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 63:308-15; 2002a.
5. Detke MJ et al. Duloxetine 60mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. *J Clin Psychiatry*, 63:308-15. 2002b
6. Detke MJ et al. Duloxetine in the acute and long term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine –controlled trial *Eur Neuropsychopharmacology* 14:457-470; 2004.
7. FDA Alert (06/2005): Suicidaty in pediatric and adult patients. Duloxetine information Duloxetine for depresión. August 2005 (Updated September 2005). Sigue No. 05/11b.UKMi. New Medicines Profiles
8. Goldstein DJ, et al. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial. *J Clin Psychiatry*, 63:225-31. 2002
9. Goldstein DJ, et al. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Pharmacol*, 24:389-399. 2004
10. Hudson JI et al. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of major depressive disorder: analysis of pooled data from eight placebo-controlled clinical trials. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 20:327-341; 2005.
11. Mallinckrodt CH et al. The efficacy of duloxetine: a comprehensive summary of results from MMRM and LOCF_ANCOVA in eight clinical trials. *BMC Psychiatry* 4:26; 2004.
12. Perabid DG et al. Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder: Double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*.188:346-53. 2006
13. Van Baardewijk M et al. Cost effectiveness of duloxetine compared with venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder *Curr Med res Opin* 21(8):1271-9; 2005.
14. Vis PM et al. Duloxetine and Venlafaxine-XR in the Treatment of Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Ann Pharmacother*.39:1798-807. 2005
15. Wohlreich MM. Et al. Immediate switching of antidepressant therapy: results from a clinical trial of duloxetine..*Ann Clin Psychiatry*. 17:259-68. 2005