

▲ Atomoxetina

Principio activo:	Atomoxetina
Nome comercial:	Strattera®
Presentación PVP:	10 mg 7 cap. duras/ 28 cap. duras. 30,36€/ 121,45€
	18 mg 7 cap. duras/ 28 cap. duras. 30,36€/ 121,45€
	25 mg 7 cap. duras/ 28 cap. duras. 30,36€/ 121,45€
	40 mg 7 cap. duras/ 28 cap. duras. 30,36€/ 121,45€
	60 mg 28 cap. duras. 121,45€
Grupo terapéutico ATC:	N06BA.SIMPATICOMIMÉTICOS DE ACCIÓN CENTRAL.
Laboratorio fabricante:	Lilly S.A.
Data de comercialización:	Xullo 2007
Condicions de dispensación:	Receta médica. Medicamento financiado.

Avaliación: **MODESTA MELLORA TERAPÉUTICA**

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

Data de avaliación: **Abril de 2008**

1 Descrición

A atomoxetina (ATX) é un medicamento indicado para o **trastorno do déficit de atención e hiperactividade (TDAH)**, actúa como un simpaticomimético de acción central por bloqueo selectivo (mínima afinidade por receptores de serotonina e dopamina) e potente dos transportadores presinápticos da noradrenalina (NA), isto incrementa a cantidade de NA no espazo sináptico. ATX non é un psicoestimulante nin un deri-

vado anfetamínico (non se asocia a súa resposta con propiedades estimulantes ou euforizantes)

A súa absorción oral non se ve afectada pola comida, presenta unha absorción rápida e completa, a súa distribución é ampla cunha alta unión a proteínas plasmáticas (98%). Metabolízase no fígado polo citocromo P450 2D6. No caso de metabolizadores lentos (7% da poboación caucásica) a Cp.max é 5 veces maior que os metaboliza-

dores rápidos. A súa eliminación é por medio dos riles como metabolito conxugado (O-glucorónico do metabolito 4-hidroxiatomoxetina).

As reaccións adversas máis frecuentes en nenos e adolescentes descritas nos ensaios clínicos son: dor abdominal, diminución do apetito, náuseas/vómitos, aumento da frecuencia cardíaca (media de 6 latidos/minuto) e presión arterial (2mm de Hg).

2 Indicacións autorizadas

A ATX está indicada no tratamento do TDAH en nenos a partir dos seis anos e nos adolescentes como parte dun programa completo de tratamento. O tratamento debe iniciarse un especialista no tratamento do TDAH. O diagnóstico deberase realizar cos criterios de DSM-IV ou as directrices incluídas en CIE-10. Nos casos de tratamentos superiores ao ano de duración, recoméndase a reavaliación da súa

necesidade por un especialista en TDHA.

Uso seguro de atomoxetina

Cómpre sinalar que o programa completo de tratamento inclúe medidas psicolóxicas, de ensino e sociais, estando destinado a nenos estabilizados cunha síndrome de comportamento caracterizada por síntomas que poden incluír un cadro crónico de déficit de atención, distractibilidade, labilidade emocional, impulsividade,

hiperactividade moderada a severa, signos neurolóxicos menores e EEG anormal. A aprendizaxe pode verse ou non afectada.

O tratamento farmacolóxico non está indicado en todos os nenos con esta síndrome e a súa utilización deberá estar baseada nunha avaliación en profundidade da gravidade dos síntomas do neno, en relación coa súa idade e coa persistencia dos síntomas.

3 Posoloxía e forma de administración

A ATX adminístrase en **dose única pola mañá**, con ou sen alimentos, que se podería dividir en **dúas tomas** por motivos de tolerabilidade ou eficacia: unha pola mañá e outra a última hora da tarde ou primeira da noite.

■ **Posoloxía para nenos/adolescentes ata 70 kg de peso:** iniciar con 0,5 mg/kg e manter esa dose como mínimo sete días antes de aumentala, segundo a resposta clínica ou a tolerancia. A dose de mantemento recomendada é de 1,2 mg/kg/día. Non se amosou beneficio

adicional con doses superiores a 1,2 mg//kg/día, nin se estudou a seguridade con doses totais diarias superiores a 1,8 mg/kg/día.

■ **Posoloxía para nenos/adolescentes con máis de 70 kg de peso:** iniciar con dose total diaria de 40 mg, manténdoa polo menos 7 días antes de aumentala, segundo a resposta e a tolerancia. A dose de mantemento recomendada é de 80 mg. Non se amosou beneficio con doses superiores a 80 mg. A dose máxima diaria recomendada é de 100 mg. Non se avaliou a

seguridade de dose única superior a 120 mg nin doses diarias totais superiores a 150 mg. Non se describiron durante os ensaios clínicos síntomas de retirada. No caso de aparecer efectos adversos significativos, o tratamento podería interromperse abruptamente; noutros casos, podería reducirse progresivamente a dose. Non se considera adecuado o inicio do tratamento en adultos. Non obstante, no adolescente que se beneficia claramente do tratamento pode ser adecuado continualo durante a etapa adulta.

4 Datos de eficacia nos ensaios clínicos realizados

1- Estudos de eficacia .

1.a. Estudos fronte a placebo

■ **Estudo 1 e 2:** ensaios idénticos (permiten agrupar datos e obter unha maior potencia estatística) de 12 semanas de duración, dobre cego, controlados con placebo, aleatorizados e estratificados. Os pacientes "nive" aleatorizáronse 3:3:2 para recibir ATX (ata dose máxima de 2 mg/kg/día ou 90 mg/día en dúas doses diarias), placebo ou metilfedinato. No caso de administración previa de estimulantes (non "nive") a distribución foi 1:1 para ATX ou placebo.

Participaron 291 pacientes que cumprían os criterios da **DSM-IV para TDAH** e presentaban na escala de avaliación do TDAH: **ADAH-RS** [attention deficit hyperactivity disorder rating scale-IV-version-parent; que é unha escala con 18 ítems e cun ítem por síntoma contido no diagnóstico do TDAH polo DSM-IV] $\geq 1,5$ **desviacións estándar (DE)** por riba dos valores normais, segundo a idade e o sexo. Excluíronse metabolizadores lentos, psicoses, abuso de drogas, tratamento con psicótropos e antecedentes de convulsións. A variable principal de eficacia foi a redución na escala ADHD-RS-parent.

RESULTADOS		ATX		Placebo		P	
ESTUDO 1	N	BASAL	CAMBIO	N	BASAL		CAMBIO
ADHD RS TOTAL	64	41,2	-15,6	61	41,4	-5,5	<0,001

ESTUDO 2		ATX		Placebo		P	
ESTUDO 2	N	BASAL	CAMBIO	N	BASAL		CAMBIO
ADHD RS TOTAL	63	37,8	-14,4	60	37,6	-5,9	<0,001

"Os resultados amosan que a ATX é superior a placebo no tratamento da TDAH, non se puido comparar co metilfedinato polo escaso número de pacientes con este medicamento."

No brazo a tratamento activo non houbo efectos adversos (EA) serios. A porcentaxe de abandonos por EA nos pacientes a tratamento con ATX foi dun 4,7% vs. 2,4% co placebo. Os EA con diferenza significativa fronte ao placebo da ATX foron perda de apetito 22% vs.7% e perda de peso 4% vs. 0% e entre signos vitais a frecuencia cardíaca (lpm): ATX: +9 lpm vs. placebo: +1,5lpm e na presión diastólica (mmHg) ATX +2 vs. placebo +0,2.

■ **Estudo 5:** ensaio clínico dobre cego, multicéntrico, controlado con placebo (n=197) en pacientes con idades entre 6 e 12 anos, con TDAH (DSM-IV) e ADHS-SR $\geq 1,5$ DE. Foron aleatoriza-

dos 2:1 para recibir ATX unha vez ao día (dose máxima 1,8 mg/kg/día sen exceder 120 mg/día) ou placebo durante 8 semanas. Excluíronse pacientes con psicoses, abuso de drogas ou alcohol, uso concomitante de medicación psicoactiva. A variable principal foi a redución da puntuación na escala ADH-RS-parent.

ESTUDO 5	RESULTADO			ATX			Placebo		
	N	BASAL	CAMBIO	N	BASAL	CAMBIO	N	BASAL	CAMBIO
ADHD RS TOTAL	126	42,1	-16,7	61	60	-7			
									IC95%
									-13,8, -5,9

"Os resultados amosan que a ATX a dose única diaria, o mesmo que en dúas doses diarias, é superior a placebo no tratamento dos síntomas do TDAH en nenos" A porcentaxe de abandonos por EA nos pacientes a tratamento con ATX foi dun 4,5% vs.1,6% no placebo. Os EA con diferenza significativa fronte ao placebo da ATX foron perda de apetito 17,6% vs. 6,3%, somnolencia 14% vs. 1,6 e fatiga 9,9% vs. 1,6% e entre signos vitais a frecuencia cardíaca (lpm): ATX +6lpm vs. placebo -0,8lpm (p=0,001) e cun descenso do intervalo na condución cardíaca PR d: - 2,6 milisegundos para ATX fronte +1,9 milisegundos no placebo (p=0,036). Non se atoparon outras diferenzas significativas.

1.b. Estudos fronte a comparador activo.

■ **Estudo 4:** ensaio clínico dobre cego de non inferioridade, con nenos de 6 a 16 anos con TDAH (DSM-IV) e ADHS-RS ≥ 25 para nenos e ADHS-RS ≥ 22 para nenas ou > 12 puntos para un subtipo específico da ADHD-RS-IV-parent. Foron aleatorizados 1:1 para recibir ATX unha vez ao día (0,8-1,8 mg/kg/día; n=164) ou metilfedinato dúas veces ao día (0,2-0,6 mg/kg/día; n=166) durante 8 semanas. A variable principal foi a redución total na escala ADHD-RS-parent, avaliándose como resultado principal a porcentaxe de resposta (redución $\geq 40\%$ da puntuación ADHD RS-IV-parent). Resultados: a porcentaxe de pacientes con resposta ao tratamento foi de 77,45% (123/159) para pacientes con ATX e 81,5% (128/175) para pacientes con metilfedinato (non inferioridade) cun descenso medio de -21,1 e -21,6 respectivamente (p=0,155). Os datos de seguridade e tolerabilidade mostran a porcentaxe de abandonos por EA dun 11% nos pacientes a tratamento con ATX fronte 3,6% no caso de metilfedinato. A anorexia, náuseas, somnolencia, mareos e vómitos foron estatisticamente máis frecuentes no brazo da ATX, e o insomnio e a irritabilidade no brazo con metilfedinato, pero sen diferenzas significativas.

■ **Estudo 5:** multicéntrico, dobre cego, idades de 6-16 anos con TDAH (DSM-IV) e ADHS $\geq 1,5$ DE por riba dos valores normais segundo o sexo e a idade, aleatorizados en tres brazos: ATX dúas veces ao día (ata un máximo de 1,8 mg/kg/día, n=222); metilfedinato-OROS unha vez ao día (ata 54 mg/día, n=220) ou placebo (n=74) durante seis semanas. Excluíronse "por razón éticas" os malos respondedores previos a metilfedinato. A variable principal foi a taxa de resposta (mellora $\geq 40\%$ respecto á puntuación basal na escala ADHD-RS). O brazo tratado con metilfedinato-OROS obtivo unha resposta do 56% fronte a un 45% no caso de ATX e 24% no placebo, **diferenza estatística entre os dous brazos activos favorables a metilfedinato OROS (p=0,016)**. Os resultados de seguridade e tolerabilidade foron coherentes con outros estudos previos. Os pacientes con ATX tiveron como efectos adversos estatisticamente superiores fronte a metilfedinato OROS a fatiga e a somnolencia e o insomnio no caso de metilfedinato fronte a ATX. **"No estudo ao rexeitar pacientes que non responderon previamente a metilfedinato pode que se sesgasen os resultados a favor deste."**

■ **Estudo 3:** multicéntrico, cruzado, dobre cego, (n=85) con idades entre 6 e 14 anos diagnosticados de TDAH (DSM-IV) e ADHS-RS ≥ 1 DE para recibir ATX (dúas veces ao día ata un máximo de 1,8 mg/kg/día ou 120 mg/día) e metilfedinato (tres veces ao día ata un máximo de 1,8 mg/kg/día) durante dous períodos de seis semanas cun lavado de 10-20 días entre os dous tratamentos. O obxectivo principal foi comparar o seu efecto sobre o sono por actigrafía e polisomnografía e como variable secundaria estudouse a eficacia sobre os síntomas da TDAH usando entre outras escalas a ADHD-RS. A ATX foi superior a metilfedinato no tempo para acadar o sono profundo: o cambio dende o basal foi un incremento de 12 minutos con ATX vs. 39 minutos con metilfedinato, en canto ao inicio do sono a ATX produce menor atraso que o metilfedinato: 3,4 minutos vs. 30 minutos En canto á mellora dos síntomas, non houbo diferenza estatística na escala ADHD-RS: -13,31 para ATX fronte -11,79 para metilfedinato. Os EA máis frecuentes e estatisticamente maiores no tratamento con metilfedinato fronte a ATX foron diminución do apetito e ATX fronte a metilfedinato que produce un aumento estatisticamente significativo da presión sistólica (7.14 vs. 2.79 mmHg) e dos lpm (6,36 vs. -1,18)

5 Datos de seguridade

5.1 Reaccións adversas a partir de ensaios clínicos en nenos e adolescentes:

	Moi frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Pouco frecuentes (0,1-1%)
Trastornos psiquiátricos		Espertar precoz, irritabilidade, cambio de humor	Acontecementos relacionados co suicidio, agresividade, hostilidade, labilidade emocional
Sistema nervioso		Mareos, somnolencia	
Sistema dixestivo e nutrición	Dor abdominal, vómitos	Estrinximento, dispepsia, náuseas.	
Pel e tecido subcutáneo		Dermatite, prurito, erupción	
Metabolismo e nutrición	Diminución do apetito	Anorexia, perda de apetito, descenso de peso.	
Órganos dos sentidos		Midríase	
Cardíaco/vascular			Palpitacións, taquicardia sinusal.
Infeccións		Gripe (síntoma de gripe/catarro)	
Trastornos xerais		Fatiga, descenso de peso	
Parámetros analíticos			

Nestes mesmos ensaios clínicos os pacientes a tratamento con ATX experimentaron un incremento medio da frecuencia cardíaca de 6 latidos/minuto e da presión arterial de 2mm de

Hg aproximadamente.

5.2 Reaccións adversas a partir de notificacións espontáneas postcomercialización (non é posible determinar a súa frecuencia)

en nenos e adolescentes: convulsións, prolongación do intervalo QT, fenómeno de Raynaud, alteracións da función hepática, ictericia, hepatite, priapismo.

Contraindicacións

- Hipersensibilidade ao principio activo ou a algún dos excipientes.
 - ATX non se debe combinar con IMAO. ATX non se debe utilizar, como mínimo, nas dúas semanas seguintes a interrupción do IMAO e o IMAO tampouco ata dúas semanas despois do cesamento de ATX.
 - ATX non se debe utilizar en paciente con glaucoma de ángulo estreito.
- Advertencias e precaucións especiais de emprego:**
- Débase utilizar con precaución nos pacientes con hipertensión, taquicardia ou enfermidade cardiovascular ou cerebrovascular. Durante o tratamento medírase de maneira periódica a presión e a frecuencia cardíaca. Debido á aparición de hipotensión ortostática, débese utilizar con precaución nos pacientes con predisposición a ela.
 - Prolongación congénita ou adquirida do intervalo QT. A notificación de incrementos no intervalo QT indica que debe usarse con precaución nestes pacientes.
 - Ictericia ou evidencia de dano hepático mediante probas de laboratorio: interromperase o tratamento. Foron comunicados algúns casos excepcionais de dano hepático por ATX.
 - Vixiarse coidadosamente a aparición ou empeoramento de actitudes suicidas, hostilidade ou labilidade emocional xa que todos estes efectos foron constatados con máis frecuencia nos pacientes con ATX fronte a aqueles con placebo nos ensaios clínicos.
 - Precaución nos pacientes con antecedentes de convulsións. No caso de aparición de novos episodios convulsivos ou incremento na frecuencia, deberase considerar a suspensión da ATX.

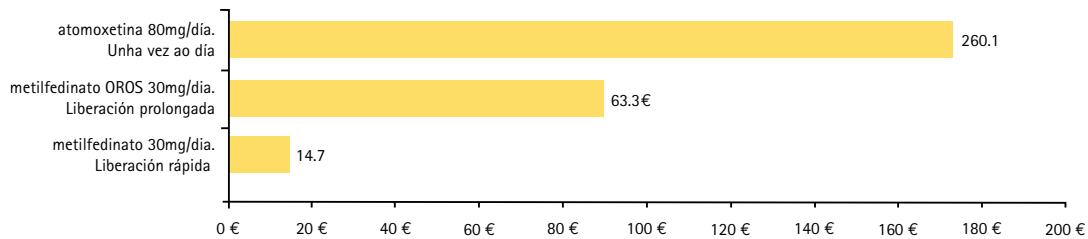
- Deberase vixiar o peso e o crecemento nos tratamentos a longo prazo, diminuíndo ou retirando a ATX no caso de que o crecemento ou ganancia de peso non sexa satisfactorio. Tamén se vixiará a maduración cognitiva e sexual por seren os datos a longo prazo limitados.
- A ATX non está indicada nos episodios depresivos maiores e/ou ansiedade, xa que nos ensaios clínicos non amosou ningún efecto fronte ao placebo.
- Embarazo e lactación:** nos estudos en animais observouse que a ATX non amosa toxicidade na reprodución, non se dispón de datos en mulleres embarazadas polo que non se recomenda a súa utilización. No caso da lactación debe evitarse a ATX xa que se excreta no leite materno.
- Insuficiencia hepática e renal:** no caso da IH moderada a dose inicial recomendada é a metade, na IH grave ata o 25%. Na IR pode administrarse tanto en pacientes con IR terminal como nunha IR de menor grao, aínda que a ATX pode exacerbar a hipertensión nos pacientes en fase terminal.
- Metabolizadores lentos:** reducir a dose de inicio e facer un escalado máis lento.
- Nenos de < 6 anos:** uso non recomendado.
- Anciáns** non procede.

Interaccións farmacolóxicas:

- Inhibidores CYP2D6** [ISRS (por ex.: fluoxetina, paroxetina), quinidina, terbinafina] : poden incrementar a biodisponibilidade da ATX ata 6-8 veces o seu valor normal, podendo ser necesario facer un axuste posolóxico e un escalado de dose máis lento en pacientes a tratamento con inhibidores do CYP2D6. Unha vez axustada a dose de ATX se introducimos ou retiramos un inhibidor da CYP2D6 deberase reavaliar a resposta clínica para estes pacientes e determinar se necesitan axuste de dose.

- Aconséllase prudencia cando se administra ATX en **metabolizadores lentos** ou **potentes inhibidores de enzimas diferentes a CYP2D6**, xa que se descoñece a relevancia clínica do incremento.
- Existe risco potencial de **prolongación do intervalo QT** cando se asocia a medicamentos que prolongan no intervalo QT (neurolépticos, antiarrítmicos de tipo IA e III, moxifloxacino, eritromicina, metadona, mefloquina, antidepressivos tricíclicos, litio ou cisaprida), medicamentos que provocan desequilibrio electrolítico (diuréticos tiazídicos) e medicamentos que inhiben no CYP2D6.
- Deberase administrar con precaución naqueles pacientes que se sabe diminúen o limiar de convulsións como antidepressivos, neurolépticos, mefloquina, bupropión, tramadol.
- Haberá que ter precaución cando se administra xunto con medicamentos que actúan sobre a tensión arterial.
- Actuarase con precaución cando se administra xunto con medicamentos que actúan sobre a noradrenalina, xa que pode ter un efecto sinérxico ou aditivo na actividade farmacolóxica. Exemplo de tales fármacos que inclúen antidepressivos como imipramina, venlafaxina, mirtazapina ou desconxestivos como pseudoefedrina ou fenilefrina.
- A súa unión a proteínas plasmáticas non se viu afectada pola coadministración doutros fármacos que tamén teñen alta unión como warfarina, ácido acetilsalicílico, fenitoína ou diazepam, igualmente ATX non afectou estes compostos na unión á albumina humana
- Os fármacos que actúan sobre o pH gástrico elevándoo, como o omeprazol, hidróxido de aluminio/magnesio, non tiveron ningún efecto na biodisponibilidade da ATX.

6 Custo tratamento mes



7 Avaliación Terapéutica

MODESTA MELLORA TERAPÉUTICA

Os datos sobre a eficacia da ATX fronte ao metilfedinato **non son concluíntes, son necesarios máis estudos "dobre cego" para confirmar a equipotencia con metilfedinato.**

En canto á **seguridade e tolerabilidade**, non pa-

rece que haxa diferenzas con metilfedinato, sempre dende a prudencia de saber que a ATX é unha molécula da que se ten pouca experiencia na práctica clínica real.

Cos datos actuais o **metilfedinato é máis efi-**

ciente que a ATX, polo que a ATX debe ser unha alternativa ao metilfedinato cando este fracasa, cando está contraindicado ou é retirado polos seus efectos adversos, xa que a ATX ao ter mecanismo de acción diferente a metilfedinato é unha alternativa a este.

Clasificación.

NOVIDADE TERAPÉUTICA EXCEPCIONAL

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

IMPORTANTE MELLORA TERAPÉUTICA

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

no 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 cal está 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. Atomoxetina (Strattera®). Ficha técnica
- Spencer T et al. Results from 2 proof-of-concept, placebo-controlled studies of atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(12):1140-7
- Kelsey DK et al. Once-daily atomoxetine treatment for children with ADHD... *Pediatrics* Jul;114(1):e1-8
- Wang Ye t al. Atomoxetine Vs. Methylphenidate en paediatric ADHD... *Aust N Z J Psychiatry*.2007 Mar;41(3):222-30.
- Michelson De et al. A double-blind, placebo-controlled comparison of atomoxetine, OROS®...Presented at American Academy of Child and Adolescent Psychiatry meeting, October 19-23, 2004; Washington;DC.
- Sangal RB et al. Affects of atomoxetine and methylphenidate on sleep...ADHD. *Curr Psychiatry Rep*.2007 Oct;9(5):399-400
- <http://www.ukmi.nhs.uk/>.
- <http://www.nice.org.uk/>
- <http://www.nhstaysideadtc.scot.nhs.uk/approved/shared/recommend/ADHD.pdf>

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

Santaló Ríos J., Represa Veiga S., Reboredo García S., Rey Barbosa C.
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)
Tf: 881 540 257 / 881 540 286 Fax: 881 541 804 e-mail: infomega@sergas.es