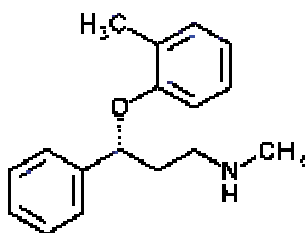


## Atomoxetina (DOE)

### 1. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

#### Principio activo (DCI)

#### ATOMOXETINA



#### Presentaciones

Composición	Presentación (cápsulas duras)	Precio (€)
10 mg	7	30,36
	28	121,45
18 mg	7	30,36
	28	121,45
25 mg	7	30,36
	28	121,45
40 mg	7	30,36
	28	121,45
60 mg	28	121,45
	28	121,45

#### Nombre comercial (laboratorio)

Strattera® (Lab. Lilly, S.A.) €

#### Grupo terapéutico (ATC)

Simpaticomiméticos de acción central, código ATC: N06BA.

#### Condiciones de dispensación

Receta médica. Medicamento financiado. Visado de inspección.

#### Situación en el Servicio Murciano de Salud

No incluido en ninguna de las Guías Farmacoterapéuticas de Área de la Región de Murcia.

#### Fecha de autorización por la EMEA

Abril de 2007

#### Fecha de comercialización

Julio 2007

Es de gran importancia que se notifique al Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Las **Evaluaciones Farmacoterapéuticas**, editadas por el Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España, nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados y/o grupos de medicamentos, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud.

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, M<sup>a</sup> José Peñalver Jara, M<sup>a</sup> de los Ángeles Brage Tuñón, Elvira Navarro Pino, Manuel Méndez Romera, Francisco José Martínez Cánovas.

◆	SIN INNOVACIÓN
	Atomoxetina se considera alternativa al tratamiento con Metilfenidato, sólo en caso de falta de eficacia o contraindicación.

◆ SIN INNOVACIÓN  
◆ INNOVACIÓN MODERADA  
◆ INNOVACIÓN IMPORTANTE

### 1. INTRODUCCIÓN

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se describe por la Asociación Americana de Psiquiatría como el conjunto de síntomas que dibuja la tríada de hiperactividad, impulsividad y distracción, siempre y cuando los síntomas produzcan una clara interferencia negativa en la vida familiar, escolar y social y que se manifiesten antes de los 7 años, punto este último que genera bastante controversia. El tratamiento del TDAH lo debe iniciar un especialista a través de un programa completo que incluya medidas educativas, psicológicas, sociales y farmacológicas.

El TDAH es un trastorno cuya prevalencia en la población infantil se estima entre el 2% y el 5%. El tratamiento no está indicado en todos los niños con TDAH, siendo la gravedad y la persistencia de los síntomas, factores a tener en cuenta para tomar la decisión.

Dentro de las opciones farmacológicas disponibles, los medicamentos de elección durante años han sido los psicoestimulantes como el metilfenidato (MF) y algunos derivados anfetamínicos.

## 2. ACCIÓN FARMACOLÓGICA

### 2.1. Indicaciones clínicas autorizadas en España<sup>(1)</sup>

Indicado para el tratamiento del TDAH en niños a partir de los 6 años y adolescentes, en ambos casos como parte de un programa completo de tratamiento. Tiene como objetivo incrementar el nivel de atención prestado por el paciente a las actividades que desarrolla y disminuir la excitación y la hiperactividad que estos pacientes presentan. El diagnóstico se debe realizar de acuerdo con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV edición), que contiene una clasificación de los trastornos mentales y proporciona descripciones claras de las categorías diagnósticas, o según las directrices de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y otros Problemas de Salud, CIE-10, recomendada por la OMS.

### 2.2. Mecanismo de acción<sup>(1)</sup>

Atomoxetina (ATM) es un fármaco que inhibe de forma selectiva a la proteína transportadora presináptica de noradrenalina, pero a diferencia del metilfenidato, no incrementa la dopamina en las áreas relacionadas con alteraciones motoras o con el potencial de abuso.

Debido a que no es un fármaco psicoestimulante, ni un derivado anfetamínico, no empeora los tics en los pacientes con TDAH, tics motores crónicos y trastorno de Gilles de la Tourette.

### 2.3. Posología y forma de administración<sup>(1)</sup>

Niños y adolescentes en función del peso	Dosis diaria total inicial durante 7 días	Dosis diaria total de mantenimiento
≤ 70 kg	0,5 mg/kg/día*	1,2 mg/kg/día
> 70 kg	40 mg/día*	80-100mg/día**

\*La dosis diaria total inicial se debe mantener al menos durante 7 días, incrementándose de forma escalonada de acuerdo con la respuesta clínica, siendo necesaria una valoración periódica para tratamientos de larga duración.

\*\*La dosis diaria total máxima recomendada es de 100mg.

### 2.4. Farmacocinética<sup>(1)</sup>

ATM es un fármaco que tras su administración oral (con o sin alimentos), se absorbe rápida y casi completamente, alcanzando la  $C_{max}$  entre 1 y 2 horas.

La biodisponibilidad absoluta de atomoxetina tras la administración oral, osciló entre un 63% y un 94% dependiendo de las diferencias interindividuales en el metabolismo de primer paso. Se distribuye ampliamente y se une en gran proporción a las proteínas plasmáticas (98%).

Sufre biotransformación hepática a través del citocromo CYP4502D6 generando 2 metabolitos activos.

Se elimina por orina en un 80% y el 17% restante en heces y dependiendo del tipo de metabolizador del que se trate, la semivida de eliminación será de 21 horas en los metabolizadores lentos (ML) o 3.6 horas en los metabolizadores rápidos (MR).

## 3. EFICACIA

La **eficacia clínica** de la atomoxetina, ha sido evaluada en numerosos estudios y en todos ellos la *variable principal* consistió en los cambios en la escala **ADHD-RS** (attention deficit/hyperactivity disorder rating scale); que evalúa la severidad de los síntomas del TDAH según los refieren los padres o los cuidadores del paciente al investigador.

### A) ATM vs placebo

Se incluyeron pacientes comprendidos entre los 6-18 años de edad <sup>(2,3,4,5,6)</sup>, con un valor de ADHD-RS de al menos 1.5 desviaciones estándar por encima de los valores normales, según edad y sexo. En los 6 estudios realizados, se excluyeron aquellos pacientes que presentaban enfermedad grave, trastorno bipolar, psicosis, convulsiones o abuso de sustancias.

La duración de todos ellos fue de 6-9 semanas y los resultados mostraron una eficacia significativamente superior, excepto para la dosis fija de 0.5 mg/kg/día<sup>(3)</sup>.

Se comprobó que en dos de los estudios, al suspender el tratamiento, aumentaron los síntomas al cabo de una semana, aunque su nivel de gravedad fue menor que al inicio de la enfermedad.

En un estudio de 9 meses de duración se evaluó la **eficacia en la prevención de recaídas**. El resultado fue que sería necesario tratar 6 pacientes para prevenir una recaída, en una segunda fase de 6 meses más, el porcentaje de recaídas también fue significativamente menor con ATM, en este caso se necesita tratar 10 pacientes para prevenir una recaída<sup>(7,8)</sup>.

Finalmente un estudio reciente realizado en 99 niños, randomizado, doble ciego, que medía la **eficacia y seguridad** de la ATM + psicoeducación parental frente placebo + terapia de psicoeducación, de 10 semanas de duración, se concluyó, que la combinación ATM + psicoeducación era superior a la asociación de esta con placebo, en la mejoría de los síntomas de la escala ADHD-RS<sup>(9)</sup>.

### B) ATM vs Metilfenidato

Se realizaron 5 ensayos aleatorizados, abiertos y de no inferioridad, 2 frente a MF de liberación prolongada (LP) y los 3 restantes frente a MF de liberación rápida (LR). La duración varió de 3-10 semanas, utilizando dosis variables. En dos de ellos el criterio de exclusión fue no haber respondido a estimulantes con anterioridad, excluyéndose aquellos pacientes con síndrome de Tourette o antecedentes de este y pacientes con tic motores, ambas contraindicaciones del MF.

En los 3 estudios realizados con MF-LR, frente a ATM, no se encontraron diferencias significativas<sup>(10,11)</sup>, solo uno de ellos, en el que se investigaba el patrón del sueño, los resultados obtenidos fueron favorables para ATM (en lo que se refiere a la conciliación del sueño)<sup>(12)</sup>.

Cuando se comparó ATM con MF-LP en un primer estudio que medía la respuesta como reducción  $\geq 25\%$  en la escala ADHD-RS, se obtuvieron datos significativos para el MF (80.2% vs. 68.7%)<sup>(13)</sup>.

En un estudio, doble ciego, con 2 fases de 6 meses de du-

ración cada una, que comparó ATM con MF-LP, el porcentaje de respuestas (reducción  $\geq 40\%$  según la escala ADHD-RS), fue significativamente mayor para MF-LP (56%) frente a ATM (45%) ( $p=0.016$ )<sup>(14)</sup>. En una segunda fase, los pacientes que habían recibido MF-LP y no respondieron (44%), sin periodo de lavado, se les administró ATM o de nuevo MF-LP obteniéndose así un 51% para ATM vs. 49% MF-LP<sup>(14)</sup>.

### C) ATMX vs. sales de Anfetaminas (no comercializadas en España)

En este ensayo, aleatorizado, doble ciego y de 3 semanas de duración, realizado en 215 pacientes, arrojó en la comparativa unas diferencias significativas a favor de las sales de amfetamina<sup>(15)</sup>.

### D) ATMX vs. terapia habitual

En este estudio, de 10 semanas de duración y de carácter naturalístico, se evaluó ATMX frente al tratamiento que el médico considerara más adecuado. Como *variable principal* se consideró la *calidad de vida*. Las conclusiones alcanzadas fueron, que la eficacia global y la mejor calidad de vida, era para aquellos pacientes tratados con ATM, teniendo en cuenta que un 11% del grupo de terapia habitual no recibió farmacoterapia alguna a lo largo del estudio<sup>(16)</sup>.

Finalmente en la tabla siguiente se muestra un resumen de los diferentes estudios de eficacia realizados con ATM, en niños a partir de los 6 años y adolescentes.

La eficacia de la ATM, no ha sido en ningún ensayo superior a la del MF. Algunos de los estudios son de baja calidad por tener un diseño abierto y en otros se excluyó a pacientes que no habían respondido a estimulantes con anterioridad, lo que podía dar lugar a sesgos en los resultados inclinando la balanza a favor del MF. En el único estudio realizado sin este problema, no se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos.

## 4. SEGURIDAD

### 4.1. Contraindicaciones

- Contraindicada en pacientes que tienen hipersensibilidad a ATMX o a sus componentes.
- En combinación con IMAO.
- En pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, ya que ATMX se asocia con un aumento en la incidencia de midriasis.

### 4.2. Precauciones

- Utilizar con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, hipertensión, taquicardia y en aquellos que presentan una prolongación del intervalo QT.
- En insuficiencia hepática moderada/grave, la exposición a ATMX aumenta doble ó cuádruple respectivamente, por lo que se recomienda ajustar la dosis en estos casos.
- Suspender el tratamiento en pacientes con ictericia o evidencia de daño hepático.
- Controlar el crecimiento y desarrollo durante el tratamiento con ATMX.
- Se iniciará el tratamiento con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones y se suspenderá ante nuevos episodios o aumento de su frecuencia.
- Aconsejar a los pacientes que tengan especial cuidado en la conducción y manejo de máquinas.
- Vigilar la aparición o empeoramiento de actitudes suicidas, hostilidad y labilidad emocional.
- Evitar la administración en ancianos, embarazo, lactancia y en niños <6 años, ya que su seguridad y eficacia no se han establecido.
- En insuficiencia vascular periférica (síndrome de Raynaud), puede exacerbar la enfermedad.
- En caso de sobredosis utilizar carbón activado.
- En niños y adolescentes con anomalías estructurales cardíacas, dado que se ha descrito muerte súbita en algunos casos.

Tabla. Resumen de estudios realizados con atomoxetina en niños de 7-18 años<sup>(18)</sup>.

	Comorbilidad mixta	Comorbilidad específica (tics)	Comorbilidad mixta	Comorbilidad mixta
	ATM vs placebo	ATM vs placebo	ATM (dosis baja) ATM (dosis alta)	MF vs ATM
Número de estudios (nº de pacientes)	10 (1850)	2 (189)	1 (229)	2 (772)
Diagnóstico	ADHD* con alteraciones del comportamiento y/o de la conducta	ADHD con tics	ADHD	ADHD
Índice de severidad según escalas (rango medio)	ADHD-RS (total) rango: ATM:37.8(7.9)-42.1(9.2) Placebo:37.6 (8.0)-42.3(7.1)	ADHD-RS(total): ATM: 38.9(9.1) Placebo: 35.0(9.5)	ADHD-RS(total) Dosis baja:15.1(7.7) Dosis alta: 14.0(7.2)	CGI-ADHD-S* MF: 5.3(0.9) ATM:5.3(0.8)
Dosis	Baja:≤0.8mg/kg/día Media:>0.8>1.6mg/kg/día Alta: ≥1.6mg/kg/día	Media: 1.33mg/kg/día	Baja: 0.5mg/kg/día Alta:1.8mg/kg/día(max)	MF: 0.2-0.6mg/kg/día MF liberación rápida 18-54mg/kg/día ATM:0.8-1.8mg/kg/día

\* ADHD: Escala de rango a 0-54 de puntuación respecto a la situación basal

\*\*Clinical Global Impresión of ADHD-Severity (Escala de impresión clínica global de severidad en el TDHA) de un único ítem, utilizada para determinar la severidad de los síntomas del TDAH en función de su experiencia previa con pacientes con este trastorno. La puntuación a otorgar oscila de 1("Normal, no enfermo en absoluto) a 7("Gravemente enfermo).

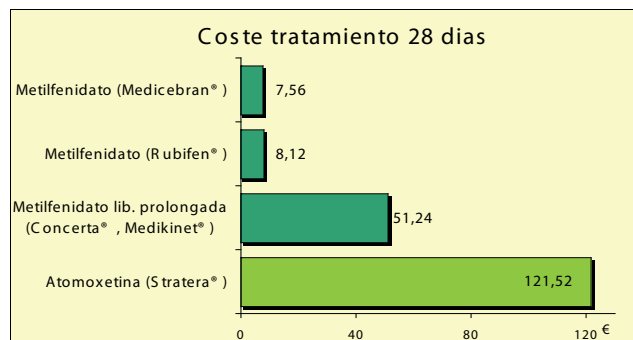
### 4.3. Interacciones farmacológicas

- Puede ser necesario un ajuste posológico de ATM con inhibidores de la isoenzima CYP2D6 (fluoxetina), debido a que pueden aumentar su biodisponibilidad.
- Fármacos que prolongan el intervalo QT como eritromicina.
- Fármacos que disminuyen el umbral de convulsiones (bupropion).
- Fármacos que actúan sobre la tensión arterial.
- Algunos antidepresivos actúan sobre el sistema noradrenérgico por lo que se prevé un efecto aditivo en su actividad farmacológica.
- Se debe evitar usar ATM con beta 2-agonistas (salbutamol), ya que pueden potenciar la acción de estos sobre el sistema cardiovascular.

### 4.4. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son las gastrointestinales, 18% dolor abdominal, 16% disminución del apetito, 11% vómitos especialmente en el primer mes y 9% náuseas. Aunque son transitorias conllevan una disminución del peso corporal inicial, que se recupera tras dos años de tratamiento generalmente. Otras reacciones frecuentes son la irritabilidad, cambios de humor, síntomas gripales, mareos, somnolencia, midriasis, estreñimiento, dispepsia, erupciones cutáneas y prurito. Se han descrito con menor frecuencia, hipotensión ortostática, síncope, hipertensión, aumento de la frecuencia cardíaca y ocasionalmente reacciones alérgicas tales como edema angioneurótico, urticaria y rash cutáneo. De todos ellos los efectos adversos potencialmente más graves causantes de alertas tras su comercialización son, la ideación suicida y hostilidad, el daño hepático, la prolongación del intervalo QT y las convulsiones.

## 5. COSTE COMPARATIVO TRATAMIENTOS



El cálculo de costes se ha realizado en base a dosis diaria definida (DDD) por principio activo según la OMS (Metilfenidato 30mg, Atomoxetina 80mg). La comparativa tiene en cuenta las presentaciones existentes en el mercado tomando el valor más coste-efectivo en relación con la DDD.

El coste del tratamiento mensual, es significativamente superior con ATM (Strattera®).

## 6. CONCLUSIONES

- La ATM es el primer fármaco no psicoestimulante, indicado para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), dentro de un programa completo de tratamiento en niños mayores de 6 años y adolescentes.
- Presenta menor eficacia clínica que el metilfenidato, por lo que este último sigue siendo de primera elección en la TDAH.
- ATM se considera alternativa al MF cuando la eficacia de éste no es satisfactoria, en aquellos casos en los que no se tolere bien o existe riesgo de abuso de sustancias tóxicas o uso recreativo del MF.
- Puede presentar problemas de seguridad a corto plazo, con efectos adversos graves que causaron alertas tras su comercialización como prolongación del intervalo QT, convulsiones, daño hepático, ideación suicida y hostilidad, sin embargo el tratamiento a largo plazo de ATM se está estudiando, pero la duración de los estudios es insuficiente (3-4 años) para establecer su eficacia y seguridad (17).

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Strattera . Agencia española del medicamento <http://www.agemed.es/>
2. Spencer T, Heiligenstein JH, Biederman J, Faries DE, Kratochvil CJ, Conners CK, 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.
3. Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, et al. Atomoxetine in the treatment of children adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo controlled, dose-response study. *Pediatrics*.2001;108(5):1-9.
4. Michelson D, Allen AJ, Busner J, Casat C, Dunn D, Kratochvil C, Et AL. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*.2002 Nov;159(11):1896-901.
5. Kelsey Dk, Sumner Cr, Casat Cd, Coury DL, Quintana H, Saylor De, Et AL. once-daily atomoxetine treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder, including an assessment of evening and morning behaviour: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2004; 114(1):e1-e8.
6. Weis M, Trannock R, Kratochvil C, Dunn D, Velez Borrás J, Thomason C Et AL. A randomized, placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*.2005;44(7):647-55.
7. Michelson D, Buitelaar JK, Danckaerts M, Gillberg C, Spencer TJ, Zuddas A, et al. Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with atomoxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004 Jul; 43 (7):896-904.
8. Buitelaar Jk, Michelson D, Danckaerts M, Gillberg C, Spencer Tj, Zuddas A, Et AL. A randomized, double-blind study of continuation treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder after 1 year. *Biol Psychiatry*. 2007; 61:694-699.
9. Svanborg P, Thernlund G, Gustafsson P.A, Et AL. efficacy and safety of atomoxetine as add-on to psychoeducation in the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double blind, placebo-controlled study in stimulant naive swedish children an adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* (2008) Vol Xx, Nº Xx.
10. Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, Spencer TJ, Biederman J, Wernicke J, et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002 Jul;41 (7):776-84.
11. Wang Y, Zheng Y, Du Y, Song DH, Shin YJ, Cho SC, et al. Atomoxetine versus methylphenidate in paediatric outpatients with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double-blind comparison trial. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007 Mar;41 (3):222-30.
12. Sangal Rb, Owens J, Allen Al; Sutton V, Schuh K, Kelsey D. Effects atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. *Sleep* 2006;29 (12):1573-85.
13. Kemner JE, Starr HL, Ciccone PE, Hooper-Wood CG, Crockett RS. Outcomes of OROS methylphenidate compared with atomoxetine in children with ADHD: a multicenter, randomized prospective study. *Adv Ther*. 2005 Sep-Oct;22 (5):498-512.
14. Newcorn JH,kratochvil CJ, Allen AJ, Casat CD, Ruff DD, Moore RJ et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry*.2008.
15. Wigal SB, McGough JJ, McCracken JT, Biederman J, Spencer TJ, Posner KL, A laboratory school comparison of mixed amphetamine salts extended release (Adderall XR) and atomoxetine (Strattera) in school-aged children with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Atten Disord*. 2005 Aug;9 (1):275-89.
16. Prasad S, Harpin V, Poole L, Zeittin H, Jandar S, Puvanendran K. A multi-centre, randomized, open-label study of atomoxetine compared with standard current therapy in UK children and adolescents with attentiondeficit/ hyperactivity disorder (ADHD). *Curr Med Res Opin*. 2007 Feb;23(2):379-94.
17. Donnelly C,Bangs M, Trapezcz P, Jin L, Zhang S, Witte MM, Ball SG, Spencer TJ. Safety and tolerability of atomoxetine over 3 to 4 years in children and adolescents with ADHD.*J am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Feb; 48(2): 176-85.
- 18.Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. National Clinical Guideline n°72, National Collaborating Centre for Mental Health.The British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists.

ISSN: 1886-533X IMPRENTA REGIONAL- D.L.: MU-564-2006



Región de Murcia  
Consejería de Sanidad y Consumo

Dirección General de Planificación,  
Ordenación Sanitaria y Farmacéutica  
e Investigación



Centro de Información  
y Evaluación de Medicamentos  
y Productos Sanitarios  
de la Región de Murcia



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios