

ATOMOXETINA

Primer simpaticomimético de acción central no estimulante, autorizado para el tratamiento del trastorno del déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

MECANISMO DE ACCIÓN (1)

Es un inhibidor potente y selectivo del transportador pre-sináptico de la noradrenalina que actúa inhibiendo su recaptación. No afecta a los transportadores de serotonina ni de dopamina.

INDICACIONES (1)

Está indicado en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños a partir de los 6 años y adolescentes como parte de un programa completo de tratamiento.

Un programa completo de tratamiento habitualmente incluye medidas psicológicas, educacionales y sociales, y está destinado a niños estabilizados con un síndrome de comportamiento caracterizado por síntomas que pueden incluir un cuadro crónico de déficit de atención, distractibilidad, labilidad emocional, impulsividad, hiperactividad moderada a severa, signos neurológicos menores y electroencefalograma anormal.



POSOLOGÍA (1)

Puede administrarse como **una dosis única** por la mañana, **con o sin alimentos**. Aquellos pacientes que no alcancen una respuesta satisfactoria (tolerancia o eficacia) con la dosis única, podrán beneficiarse de una pauta posológica dos veces al día.

Posología en niños/adolescentes hasta 70 kg de peso:

El tratamiento con atomoxetina se debe iniciar con una dosis diaria total de aproximadamente 0,5 mg/kg. La dosis inicial se debe mantener durante un mínimo de 7 días antes del escalado de la dosis de acuerdo con la respuesta clínica y tolerancia al tratamiento. La dosis de mantenimiento recomendada es de aproximadamente 1,2 mg/kg/día. No se ha demostrado un beneficio adicional con dosis superiores.

Posología en niños/adolescentes con más de 70 kg de peso:

El tratamiento con atomoxetina se debe iniciar con una dosis diaria total de 40 mg. La dosis inicial se debe mantener durante un mínimo de 7 días antes del escalado de la dosis de acuerdo con la respuesta clínica y tolerancia al tratamiento. La dosis de mantenimiento recomendada es de 80 mg. La dosis diaria total máxima es de 100 mg.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática: Se recomienda reducir la dosis, tanto la inicial como la de mantenimiento, hasta el **50 %** si es leve (Child-Pugh Clase B) y hasta un **25%** si es grave (Child-Pugh Clase C).

Insuficiencia renal: No es necesario modificar la pauta posológica habitual

FARMACOCINÉTICA (1)

Los parámetros farmacocinéticos de atomoxetina en niños y adolescentes son similares a los que presentan los adultos. Atomoxetina se absorbe casi completamente tras la administración oral, alcanzando el valor de concentración máxima 1-2 horas tras la administración de la dosis. Presenta una elevada unión a proteínas

plasmáticas (98%). Metabolismo hepático por el sistema enzimático citocromo P450 y eliminación renal. La semivida de eliminación tras la administración de una dosis oral es de 3,6 horas en metabolizadores rápidos y 21 horas en metabolizadores lentos.

REACCIONES ADVERSAS (1)

Las reacciones adversas más frecuentes (entre un 16-18%) asociadas al tratamiento con atomoxetina son **dolor abdominal, disminución de apetito, pérdida de peso, náuseas y vómitos**. No obstante estos efectos adversos suelen ser transitorios y leves (más frecuentes durante el primer mes de tratamiento).

Otros efectos adversos menos frecuentes (entre 0,1-1%) son **alteraciones en la frecuencia cardíaca y aumento de la tensión arterial**. En la mayoría de los casos estas alteraciones no fueron clínicamente relevantes.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES (1)

Contraindicado en caso de hipersensibilidad conocida a la atomoxetina o a alguno de los excipientes que contiene la formulación.

No se recomienda su utilización en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, puesto que en los ensayos clínicos el uso de atomoxetina estuvo asociado con un aumento en la incidencia de midriasis.

Se recomienda utilizar con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT.

Se debe suspender el tratamiento con atomoxetina en pacientes con ictericia o evidencia, mediante pruebas de laboratorio, de daño hepático.

Se recomienda vigilar cuidadosamente la aparición o empeoramiento de actitudes suicidas y labilidad emocional.

Precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones, se debe considerar la suspensión del tratamiento en caso de aparición de nuevos episodios convulsivos o en caso de aumento de la frecuencia de aparición de éstos.

INTERACCIONES (1)

- **IMAOs:** Atomoxetina no debe administrarse con IMAOs. Deben transcurrir como mínimo dos semanas entre los dos tratamientos.

- **Medicamentos que se metabolizan por el CYP2D6:** ISRS (fluoxetina, paroxetina...) y otros.

- **Salbutamol:** Atomoxetina se debe administrar con precaución en pacientes que estén siendo tratados con salbutamol ya que puede potenciar la acción de éste sobre el sistema cardiovascular.

- **Fármacos que actúan sobre la tensión arterial:** Debido a su posible efecto sobre la tensión arterial, atomoxetina debe utilizarse con precaución junto con medicamentos que actúan sobre la tensión arterial.

- **Los fármacos que actúen sobre la noradrenalina:** Deben utilizarse con precaución ya que puede aparecer efecto sinérgico.

EFICACIA

Para evaluar la eficacia de atomoxetina se han realizado ensayos clínicos en niños y en adultos. La variable principal de medida fueron los cambios observados en la TDAH Rating Scale-IV (ADHD-RS) basada en una serie de criterios diagnósticos. Como variables de medida secundarias se han utilizado la Clinical Global Impressions of Severity scale (CGI-S) y la Conners' Parent Rating Scale (CPRS)

- a) Ensayos clínicos en niños y adolescentes. Se han publicado cuatro ensayos clínicos aleatorizados (3, 4, 5, 6) y controlados con placebo en niños con TDAH. La duración de estos ensayos fue entre 6 y 12 semanas y se incluyeron un total de 759 niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 6 y 18 años. Las dosis utilizadas fueron desde 0,5 mg/kg/día hasta 2 mg/kg/día. En el primer ensayo (3) se utilizaron dosis de 0,5 mg/kg/día, 1,2 mg/kg/día y 1,8 mg/kg y día. Se observó que no presentaba ningún beneficio adicional la dosis de 1,8 mg/kg frente a la de 1,2 mg/kg. Además con las tres dosis utilizadas se observó superioridad frente a placebo. Considerando la respuesta como una reducción de más del 25% en la puntuación de la ADHD-RS, atomoxetina fue superior a placebo (64% vs 25% y 59% vs 40% en dos ensayos (4) y 60% vs 31% en un tercero (6)). En otro de los ensayos se observó que la mejoría de los síntomas no estaba influenciada por la edad ni por el sexo (5). Los datos que comparan la eficacia de **atomoxetina frente a la terapia estándar** son limitados. Se ha publicado un ensayo clínico que compara la terapia con **metilfenidato** frente al tratamiento con atomoxetina (7). Este ensayo fue abierto, de una duración de 10 semanas sin grupo control. Se incluyeron 228 niños con edades comprendidas entre 7 y 15 años que habían respondido previamente al tratamiento con metilfenidato y fueron aleatorizados a recibir atomoxetina o metilfenidato. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en las puntuaciones de las distintas escalas utilizadas (ADHD-RS, CGI y CPRS)
- En cuanto a **eficacia a largo plazo** se ha publicado un ensayo clínico, multicéntrico, abierto, controlado con placebo en el que se incluyeron niños y adolescentes que habían respondido previamente al tratamiento con atomoxetina durante un periodo de 12 semanas (8). Estos fueron aleatorizados a continuar el tratamiento con atomoxetina o a recibir **placebo** durante un periodo de 9 meses. La variable principal fue la prevención de recaídas. Atomoxetina demostró superioridad frente a placebo (porcentaje de recaídas: 22,3 en el grupo de atomoxetina vs 37,9 en el grupo placebo).
- b) Ensayos clínicos en adultos: Se han publicado tres ensayos clínicos aleatorizados doble ciego y controlados con placebo. En uno de ellos (9) (n=22) se observó un descenso estadísticamente significativo en la ADHD-RS en el grupo de atomoxetina comparado con placebo. En los otros dos (10) (n=280 y n=256) también se observó un descenso estadísticamente significativo en la CPRS en el grupo de atomoxetina comparado con placebo.

CONCLUSIONES

1. La atomoxetina es el primer simpaticomimético de acción central no estimulante, autorizado para el tratamiento del trastorno del déficit de atención e hiperactividad (TDAH).
2. Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos realizados, demuestran que es un fármaco eficaz frente a placebo a corto plazo.
3. En cuanto a datos de eficacia comparado con el tratamiento estándar con metilfenidato, el único ensayo publicado muestra que no existen diferencias significativas entre ambos fármacos. no hay suficiente información por lo que son necesarios más ensayos clínicos comparativos
4. El tratamiento farmacológico no está indicado en todos los niños con este síndrome y la decisión de utilizar el fármaco deberá estar basada en una evaluación en profundidad de la gravedad de los síntomas del niño, en relación con su edad y persistencia de los mismos

5. El tratamiento con atomoxetina ofrece una alternativa en pacientes que no responden a metilfenidato o cuando su uso está contraindicado (comorbilidades asociadas que desaconsejan su utilización), sin embargo es necesario un mayor número de ensayos clínicos a largo plazo que evalúen su eficacia y seguridad.

MEDICAMENTO (con receta médica)	PVP*
STRATTERA® 10 mg, 18mg, 25 mg, 40 mg 7 cápsulas duras	31,14 €
STRATTERA® 10 mg, 18mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg 28 cápsulas duras	119,78 €

*Precio de venta al público.

NO FINANCIADO POR EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha técnica del medicamento (AEMPS) <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas>
- 2- Methylphenidate, atomoxetine and dexamfetamine for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). March 2006
- 3-Michelson D et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose response study. Pediatrics 2001; 108:E83
- 4-Spencer et al. Results from 2 proof-of-concept placebo-controlled studies of atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychiatry 2002; 63:1140-7
5. Biederman et al. Efficacy of atomoxetine vs placebo in school-age-girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2002;110
6. Michelson D et.al. Once daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo controlled study. Am J Psychiatry 2002; 159:1896-901
- 7- Kratochvil CJ; Heiligenstein JH; Dittmann R; Spencer TJ; Biederman J; Wernicke J; Newcorn JH; Casat C; Milton D; Michelson D. 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.
- 8- 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;43 (7):896-904
- 9- Spencer TJ, Biederman J, Wilens TE, Prince J, Hatch M, Jones J, et al. Effectiveness and tolerability of atomoxetine in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 1998; 155:693-5
10. Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, et al. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo controlled studies. Biol Psychiatry 2003;53(2):112-20

POTENCIAL TERAPÉUTICO

NULO O PEQUEÑO



♦ La información que se presenta es la disponible actualmente, siendo susceptible de futuras modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan.

Comité Editorial: SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD

ISSN: 1576-8287 Dep. Legal: SA 166-2000

<http://www.se.salud.es/publicaciones/> ó Vindionet (Farmacia/Hojas de evaluación)

Autores: Matilla García E*, Casado Casuso S*, Sangrador Rasero A*, Gutiérrez Revilla JI**, Mayorga Pérez, J**.

Farmacéuticos especialistas de Área de Atención Primaria. *Gerencia Santander-Laredo **Gerencia Torrelavega-Reinosa.

Revisores: Prego Dorca R*, Casado Casuso R**. *FEA Psiquiatría. Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. **Pediatria de Área. C.S. Bajo Pas-Maruca.