

ATOMOXETINA

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS: Strattera® (Lilly)

10 mg/28 cáp. (121,45 €); 10 mg/7 cáp. (30,36 €)

18 mg/28 cáp. (121,45 €); 18 mg/7 cáp. (30,36 €)

25 mg/28 cáp. (121,45 €); 25 mg/7 cáp. (30,36 €)

40 mg/28 cáp. (121,45 €); 40 mg/7 cáp. (30,36 €)

60 mg/28 cáp. (121,45 €)

GRUPO TERAPÉUTICO: Código ATC: N06BA

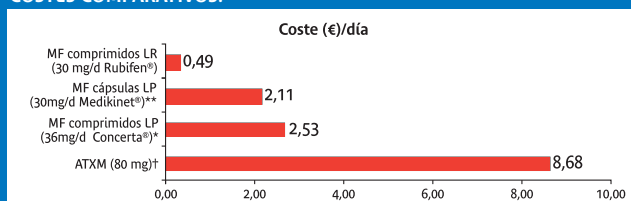
Simpaticomiméticos de acción central

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y CONSERVACIÓN:

Receta médica. Visado de inspección (CPD). Caducidad inferior a 5 años.

FECHA DE LA REVISIÓN: Abril 2008

COSTES COMPARATIVOS:



*LP: Liberación prolongada; **LR: Liberación rápida; † Las dosis comparadas no implican equivalencia terapéutica.

Fuente: BOT. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: <http://www.portalfarma.com> (acceso 4-4-2008).

Cómo citar este boletín: Comité Editorial de las Áreas 1, 2, 3 y 7 de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. Atomoxetina. Notas Farmacoter. 2008; 15 (6):19-20.

El tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) lo debe iniciar un especialista a través de un programa completo que incluya medidas psicológicas, educacionales, sociales y farmacológicas. La prevalencia en la población infantil, se estima entre el 2% y el 5%⁽¹⁾. El tratamiento farmacológico no está indicado en todos los niños con TDAH. La decisión de utilizar un fármaco debe estar basada en la evaluación de la gravedad de los síntomas y la persistencia de los mismos, en relación con su edad. Dentro de las opciones farmacológicas disponibles para este trastorno, los medicamentos de elección durante años han sido los psicoestimulantes como el metilfenidato (MF) y algunos derivados anfetamínicos. Recientemente se ha comercializado un nuevo principio activo, atomoxetina (ATMX), que está siendo promocionado como una opción de primera línea de tratamiento en niños y adolescentes con TDAH. En este boletín se va a evaluar su lugar en terapéutica para este grupo de edad.

INDICACIONES⁽²⁾

En España está indicado en el tratamiento del TDAH en niños a partir de los seis años y adolescentes como parte de un programa completo de tratamiento.

En EEUU, la FDA también lo ha aprobado para el tratamiento de TDAH en adultos.

POSOLOGÍA⁽²⁾

Se administra por vía oral en dosis única por la mañana, con o sin alimentos, o en dosis divididas por la mañana y tarde o noche si no hay respuesta clínica satisfactoria.

Niños/adolescentes hasta 70 kg de peso:

Iniciar tratamiento con una dosis diaria total de 0,5 mg/kg/día. La dosis de mantenimiento recomendada es de aproximadamente 1,2 mg/kg/día.

Niños/adolescentes con más de 70 kg de peso:

La dosis inicial diaria recomendada es de 40 mg. La dosis diarias de mantenimiento y máxima son de 80 mg y 100 mg respectivamente.

En ambos casos, las dosis iniciales se deben mantener durante un mínimo de 7 días, antes del escalado de dosis según respuesta clínica y tolerancia al tratamiento. En tratamientos prolongados se debe hacer una valoración periódica de la necesidad de continuar con el mismo.

MECANISMO DE ACCIÓN⁽²⁾

Es un inhibidor potente y selectivo del transportador presináptico de la noradrenalina (relacionada con la atención e hiperactividad) lo cual aumenta su concentración. Su efecto terapéutico se debe, presumiblemente, a este mecanismo de acción. No afecta a los transportadores de serotonina o

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA:

Fármaco de utilidad en situaciones concretas ★

- Atomoxetina es el primer fármaco no psicoestimulante, autorizado para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) dentro de un programa completo de tratamiento en niños mayores de seis años y adolescentes.
- No ha demostrado ser superior a metilfenidato en términos de eficacia, por lo que cuando el tratamiento farmacológico está indicado, este fármaco sigue siendo de primera elección.
- La mayoría de los estudios comparativos presentan limitaciones metodológicas como diseño abierto, exclusión de pacientes no respondedores a estimulantes, pocos pacientes incluidos y corta duración.
- ATMX comparte algunos efectos adversos de los psicoestimulantes, como la pérdida de apetito o el incremento de la tensión arterial, aunque parece causar menos insomnio.
- La seguridad a corto plazo indica algunos efectos adversos potencialmente graves que provocaron alertas tras su comercialización como prolongación del intervalo QT, daño hepático, ideación suicida, hostilidad y convulsiones. Su seguridad a largo plazo todavía no ha sido establecida.
- La ATMX debe considerarse una alternativa sólo cuando no pueda utilizarse el MF por intolerancia o contraindicación (tics motores, síndrome de Tourette o potencial de abuso).



Mejora relevante



Utilidad en situaciones concretas



No aporta ventajas



Información insuficiente

dopamina. Por contra, el MF bloquea la recaptación presináptica de noradrenalina y de dopamina (conducta impulsiva, autocontrol e hiperactividad).

FARMACOCINÉTICA⁽²⁾

Se absorbe de forma rápida y casi completa por vía oral, con una biodisponibilidad variable (63%-94%). Se metaboliza a través del CYP2D6, generando dos metabolitos activos. Se han descrito dos tipos de metabolizadores: lentos y rápidos. Los lentos constituyen el 7% de la población caucásica y presentan concentraciones plasmáticas más elevadas que los rápidos, que tienen una actividad metabólica normal. Se elimina principalmente por vía urinaria.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia clínica de ATMX ha sido evaluada frente a placebo, MF sales de anfetamina y terapia habitual estándar a criterio clínico.

La variable principal de medida fueron los cambios observados en la puntuación de la escala Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale (ADHD RS; rango de 0 a 54 puntos) respecto a la situación basal. Como variables secundarias se han evaluado entre otras, el porcentaje de respondedores, subescalas de hiperactividad/impulsividad de la ADHD RS, la Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R) y la Clinical Global Impressions of Severity Scale (CGI-S).

Frente a placebo:

Eficacia a corto plazo

Ha sido evaluada en seis ensayos clínicos (EC) con 1.109 pacientes, aleatorizados, doble ciego, de 6 a 9 semanas de duración, con niños de edades comprendidas entre 6 y 18 años^(3,4,5,6,7). En estos estudios la pauta utilizada ha sido de una o dos veces al día. En todos los estudios se encontraron diferencias significativas a favor de ATMX, excepto cuando se utilizaron dosis de 0,5 mg/Kg/día⁽³⁾.

Suspensión del tratamiento

Los resultados de dos estudios, analizados conjuntamente⁽⁸⁾, mostraron un aumento de los síntomas (ADHD RS) al cabo de una semana de suspender el tratamiento con ATMX. El nivel de gravedad de los síntomas fue menor que el de la situación basal.

Prevención de recaídas

La eficacia a largo plazo en la prevención de recaídas ha sido evaluada en un estudio que incluyó a 416 pacientes⁽⁹⁾ que habían respondido previamente al fármaco. Fueron aleatorizados a placebo o ATMX y al cabo de nueve meses el porcentaje de recaídas fue significativamente menor en el grupo de ATMX (NNT=6). En una segunda fase del estudio⁽¹⁰⁾, los pacientes de la rama de ATMX que habían completado un año de tratamiento (n=163), fueron de nuevo aleatorizados a placebo o ATMX durante otros seis meses. El porcentaje de recaídas también fue significativamente menor con ATMX (NNT=10).

Falta de respuesta

En un análisis conjunto de datos de varios estudios^(11,12) realizados con pacientes que habían completado al menos dos años de tratamiento con ATMX, alrededor del 25% de los niños entre 6-7 años y del 15 % de entre 12-18 años suspendieron el tratamiento por falta de efectividad. Los abandonos por efectos adversos fueron similares en ambos grupos de edad (5%).

Frente a metilfenidato:

Se han realizado cinco ensayos aleatorizados: tres frente a metilfenidato de liberación rápida (MF-LR) y dos frente a un preparado de liberación prolongada (MF-LP). Su duración varió entre 3 y 10 semanas, algunos son abiertos, de no inferioridad y con dosis variables. Entre sus criterios de exclusión figuran pacientes con el síndrome o antecedentes familiares del síndrome de Tourette o pacientes con tics motores, que son contraindicaciones del tratamiento con MF.

MF-LR

* En un estudio abierto de no inferioridad con 220 pacientes de 10 semanas de duración no se encontró diferencias en la variable principal, aunque el número de pérdidas fue elevado (43,2% MF y 35,9% ATMX) lo que invalida en parte los resultados⁽¹³⁾.

* En un estudio doble ciego de no inferioridad con una duración de 8 semanas, realizado en 320 niños y adolescentes, tampoco se hallaron diferencias entre ambos grupos.⁽¹⁴⁾

* En un estudio (n=85) que investigaba el patrón de sueño y la eficacia de ATMX, a la vez que valoraba distintas escalas de eficacia, sólo se encontraron diferencias a favor de ATMX en una de las cuatro escalas de eficacia diferentes utilizadas. Respecto al patrón del sueño los resultados fueron favorables para la ATMX en lo que se refiere a la conciliación del sueño⁽¹⁵⁾.

MF-LP

* En un estudio (n= 1323) que comparó ATMX frente a la presentación de MF de liberación sostenida OROS[®] se obtuvieron mejores resultados en el grupo de MF-LP, aunque fue un estudio abierto y duró tres semanas⁽¹⁶⁾.

* El segundo estudio (n =516) doble ciego con una rama de placebo y una duración superior, tiene un diseño en dos fases: la primera de seis semanas comparó la utilización de ATMX (dos veces al día), MF-LP (una vez al día) y placebo. Ambos fármacos fueron superiores al placebo y cuando se compararon entre sí se obtuvieron mejores resultados con MF-LP: a MF-LP respondieron el 56% de los pacientes, a ATMX el 45% y a placebo el 24%. En la segunda fase del estudio, se administró ATMX, durante otras seis semanas, a los pacientes que habían recibido MF-LP en la primera fase (n=178), aunque sin realizar un periodo de lavado. Del 44 % (n=70)

que no había respondido al MF-LP en la primera fase, el 51 % de ellos (n=36) sí respondieron a la ATMX en la segunda fase⁽¹⁷⁾.

Ensayos frente a sales de anfetamina:

Un estudio, aleatorizado y doble ciego, con una duración de tres semanas comparó la utilización de ATMX frente a sales de anfetaminas encontrándose resultados significativos más favorables para las sales⁽¹⁸⁾. Los preparados de anfetamina no están comercializados en España.

Ensayos frente a terapia habitual:

En un estudio naturalístico de calidad de vida se comparó ATMX frente a la utilización del tratamiento que el médico considerase más adecuado durante diez semanas. Este podía incluir consejo conductual simple y/o medicación distinta de ATMX. Se concluyó que la eficacia global fue superior en el grupo tratado con ATMX. Un 11% del grupo de terapia habitual no recibió farmacoterapia alguna a lo largo del estudio⁽¹⁹⁾.

SEGURIDAD

• Efectos adversos

Las reacciones adversas más frecuentes y de carácter transitorio afectan al tracto gastrointestinal: dolor abdominal (18%), disminución del apetito (16%), náuseas (9%), vómitos (11%) especialmente en el primer mes de tratamiento⁽²⁰⁾. Todo ello origina una pérdida de peso inicial aunque tras 2 años de tratamiento las tasas de crecimiento (peso, talla) son casi normales. Otros efectos frecuentes (1%-10%) son: síntomas gripales, irritabilidad, cambios de humor, mareos, somnolencia, midriasis, estreñimiento, dispepsia, erupciones cutáneas y prurito. Menos frecuentes son: incrementos medios de frecuencia cardíaca, presión arterial, hipotensión ortostática (0,2%) por su efecto sobre el tono adrenérgico y síncope (0,8%)^(2,21).

Los efectos adversos potencialmente más graves y que condujeron a emitir alertas después de su comercialización son: ideación suicida y hostilidad⁽²²⁾, daño hepático, prolongación del intervalo QT y convulsiones⁽²³⁾.

• Interacciones

Con inhibidores de la isoenzima CYP2D6 (fluoxetina, paroxetina, quinidina, etc) puede ser necesario un ajuste posológico de ATMX. Se debe utilizar con precaución cuando se asocia con: salbutamol o fármacos que prolongan el intervalo QT (ej. eritromicina), que disminuyen el umbral de convulsiones, que actúan sobre la tensión arterial o sobre el sistema noradrenérgico⁽²⁾.

• Contraindicaciones y Precauciones

ATMX está contraindicado en combinación con IMAO y en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho⁽²⁾.

La ATMX debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades cardíacas o cerebrovasculares (hipertensión, taquicardia, etc...) y en pacientes con prolongación del intervalo QT. Se debe suspender el tratamiento en pacientes con ictericia o evidencia de daño hepático y monitorizar el crecimiento y desarrollo. Por el riesgo potencial de convulsiones con ATMX, se iniciará el tratamiento con precaución en pacientes con antecedentes y se suspenderá ante nuevos episodios o aumento de su frecuencia. Vigilar cuidadosamente la aparición o empeoramiento de actitudes suicidas, hostilidad y labilidad emocional.

BIBLIOGRAFÍA

- Compains B, Álvarez MJ y Royo J. El niño con trastorno por déficit de atención-hiperactividad (TDA-H). Abordaje terapéutico multidisciplinar. Anales. Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol25/sup2/sup10a.html>.
- Strattera[®]. Ficha técnica. Agencia Española del Medicamento. (Fecha de acceso: 14 de Marzo de 2008). Disponible en URL: <http://www.agemed.es>.
- Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, 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(5): 1-9.
- 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.
- 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.
- Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD, Coury DL, Quintana H, Saylor KE, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder, including an assessment of evening and morning behavior: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2004; 114(1): e1-8.
- Weiss M, Tannock R, Kratochvil C, Dunn D, Velez-Borras 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.
- Wernicke JF, Adler L, Spencer T, West SA, Allen AJ, Heiligenstein J, et al. Changes in symptoms and adverse events after discontinuation of atomoxetine in children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a prospective, placebo-controlled assessment. *J Clin Psychopharmacol*. 2004; 24(1): 30-5.
- 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.
- 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.
- Kratochvil CJ, Wilens TE, Greenhill LL, Gao H, Baker KD, Feldman PD, et al. Effects of long-term atomoxetine treatment for young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 45(8): 919-927.
- Wilens TE, Newcorn JH, Kratochvil CJ, Gao H, Thomason CK, Rogers AK, et al. Long-term atomoxetine treatment in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr*. 2006; 149: 112-9.
- Kratochvil C, Heiligenstein J, Dittmann R, Spencer T, 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; 41(7): 776-84.
- Wang Y, Zheng Y, Du Y, Song DH, Shin YJ, Cho S, 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; 41(7): 222-30.
- Sangal RB, Owens J, Allen AL, Sutton V, Schuh K, Kelsey D. Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. *Sleep*. 2006; 29(12): 1573-85.
- Kremner 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; 22(5): 498-512.
- 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.
- Wigal SB, McCough JJ, McCracken JT, Biederman J, Spencer TJ, Posner KL, et al. A laboratory school comparison of mixed amphetamines salts extended release (Adderall XR) and atomoxetine (Strattera) in school-aged children with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Atten Disord*. 2005; 9(1): 275-89.
- Prasad S, Harpin V, Poole L, Zeitlin H, Jamdar S, Puvanendran K et al. SUNBEAM group. A multi-centre, randomized, open-label study of atomoxetine compared with standard current therapy in UK children and adolescents with deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Curr Med Res Opin*. 2007; 23(2): 379-94.
- Spencer T, Kratochvil C, Sangal RB, Saylor KE, Bailey CE, Dunn DW, et al. Effects of Atomoxetine on Growth in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Following up to Five Years of Treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007; 17: 689-700.
- Wernicke JF, Faries D, Girod D, Brown JW, Gao H, Kelsey D, et al. Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents and adults. *Drug Safety*. 2003; 26: 729-40.
- Bangs ME, Tauscher-Wisniewski S, Polzer J, Zhang S, Acharya N, Deshid D, et al. Meta-Analysis of suicide-related behaviour events in patients treated with atomoxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008; 47: 209-17.
- Wernicke JF and Kratochvil C. Safety of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHA. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63: 50-5.

COMITÉ EDITORIAL: Abad A, Almodóvar M^ªJ, Alonso MA, Álvarez J, Arroyo J, Aylón R, Izquierdo JM, Martínez H, Mateo C, Meseguer CM, Morera T, Saiz LC, Sevillano M^ªL, Siguín R.

EDITA: Servicio Madrileño de Salud. Gerencias de Atención Primaria, Áreas 1, 2, 3 y 7.
ISSN: 1575-5487 - Depósito Legal: M.16.281-1999

CORRESPONDENCIA: Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria, Área 1. C/ Hacienda de Pavones 271, 2^ª planta, 28030 Madrid. Tfno.: 91 301 64 11. farmac.gapm01@salud.madrid.org

DISPONIBLE EN: Internet (<http://www.madrid.org>; <http://www.infodocor.org/notas>), en la Intranet del Servicio Madrileño de Salud (<http://intranet.salud.madrid.org>) y de la Consejería de Sanidad y Consumo (<http://salud.salud.madrid.org>)

Miembro de la Sociedad Internacional de Boletines de Fármacos:



<http://www.isdbweb.org>