



HOJA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA
Dirección Territorial de Melilla
Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Centro de Información del Medicamento

ATOMOXETINA

INTRODUCCIÓN

Atomoxetina es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, autorizado para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad y que carece de actividad psicoestimulante. **No está financiado por el SNS.**

INDICACIONES¹

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 que habitualmente incluye medidas psicológicas, educativas y sociales.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Se administra en una dosis única por la mañana, aunque si no se alcanza una respuesta clínica satisfactoria se puede administrar en dosis divididas dos veces al día.

Niños o adolescentes hasta 70 kg de peso: dosis diaria total de inicio de 0,5 mg/kg/día, un mínimo de 7 días, antes de comenzar, de acuerdo con la respuesta clínica y tolerancia al tratamiento, el ajuste a una dosis de mantenimiento de 1,2 mg/kg/día.

Niños o adolescentes con más de 70 kg de peso: dosis diaria total de inicio de 40 mg, un mínimo de 7 días, antes del escalado hasta una dosis de mantenimiento de 80 mg. La dosis diaria total máxima recomendada es de 100 mg.

Dosis superiores no han demostrado beneficio adicional.

Puede ser apropiado continuar un tratamiento hasta la edad adulta, pero no se cree adecuado iniciarlo en adultos.

La interrupción del tratamiento puede hacerse bruscamente o de forma paulatina, según convenga, pues no se ha descrito síndrome de retirada².

En caso de insuficiencia hepática (IH) se recomienda reducir la dosis inicial y la de mantenimiento hasta el 50% o hasta el 25% de la dosis habitual, según se trate de IH moderada o grave, respectivamente. En insuficiencia renal no es necesario ajustar la dosis. En metabolizadores lentos (CYP2D6) debe ajustarse la dosis de inicio y el escalado de dosis. No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños con menos de 6 años de edad.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA¹

Atomoxetina es un inhibidor selectivo del transportador presináptico de noradrenalina. Inhibe su recaptación y aumenta la disponibilidad del neurotransmisor. No afecta a los transportadores de serotonina o dopamina y tiene una mínima afinidad sobre los receptores pre y postsinápticos de otros neurotransmisores.

Se absorbe rápidamente por vía oral y alcanza la C_{max} media de 1 a 2 horas después. Su biodisponibilidad absoluta oscila entre 63% y 94%. Se une a las proteínas plasmáticas en un 98%. Se metaboliza principalmente a través del sistema enzimático citocromo P450 (CYP2D6). La semivida media de eliminación es de 3,6 horas y se excreta principalmente en la orina.

EFICACIA CLÍNICA¹⁻⁵

La eficacia de atomoxetina a corto plazo se ha establecido en seis ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en niños y adolescentes (pacientes) que cumplieran los criterios diagnósticos de TDAH del Diagnostic and Statistical

Manual 4th edition (DSM-IV). El criterio de valoración principal fue la puntuación en la escala Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale (ADHD-RS), compuesta por 18 ítems, que se corresponden con los criterios de síntomas de la DSM-IV (es administrada por el investigador y se elabora a partir de una entrevista con uno de los padres o profesores). El criterio principal de eficacia fue el cambio medio, antes y después de la intervención, de la puntuación en el ADHDRS, en un análisis de intención de tratar. Como variables secundarias se emplearon, entre otras, las subescalas de inatención y de hiperactividad-impulsividad de la escala ADHD-RS.

En todos los ensayos la reducción de la puntuación media total ADHD-RS, antes y después del tratamiento, fue significativamente superior ($p \leq 0,05$) con atomoxetina que con placebo, demostrando la eficacia en la reducción de los signos y síntomas de TDAH.

En el primero de ellos ($n=297$ de 8 a 18 años)⁶, se administró placebo o atomoxetina 0,5; 1,2; ó 1,8 mg/kg/día, divididos en dos tomas. Tras 8 semanas 1,2 y 1,8 mg/kg/día fueron superiores a placebo en la variable principal de eficacia, aunque la segunda no aportó beneficio adicional alguno. La dosis 0,5 mg/kg/día no pudo demostrarlo (reducción media: -13,6; -13,5; -9,9 frente a -5,8).

En el segundo estudio ($n=171$ de 6 a 16 años)⁷, se empleó placebo y una dosis única diaria de atomoxetina. La dosis se ajustó hasta un máximo de 1,5 mg/kg/día. Tras 6 semanas la reducción media en ADHD-RS fue significativamente superior con atomoxetina (-12,8 frente a -5).

En el tercer estudio ($n=197$ de 6 a 12 años)⁸, se administró una vez al día placebo y una dosis media de atomoxetina de 1,3 mg/kg/día, durante 8 semanas. Atomoxetina volvió a demostrar un descenso superior a placebo (-12,8 frente a -5).

En dos ensayos idénticos de 9 semanas de duración ($n=147$ y $n=144$ de 7 a 13 años)⁹ se empleó una dosis máxima de 2 mg/kg/día, dividida en dos tomas frente a placebo. Atomoxetina redujo la puntuación media total de la ADHDRS de forma significativa frente placebo (-15,6 y -14,4 frente a -5,5 y -5,9).

En el sexto se obtuvieron resultados parecidos, pero en este caso la encuesta se completó por los profesores¹⁰. Los pacientes ($n=153$ de 8 a 12 años) fueron tratados durante 7 semanas con una dosis única máxima de 1,8 mg/kg/día o placebo.

Los datos de eficacia de atomoxetina frente a la terapia estándar son limitados, cuando no contradictorios. Aunque no se han comparado directamente se han realizado dos ensayos abiertos y no controlados con los mismos criterios de valoración y eficacia que los anteriores, en los que se incluía metilfenidato. En uno de ellos ($n=228$ de 7 a 15 años)¹¹ recibieron metilfenidato de liberación inmediata (>30 mg) y atomoxetina ($\geq 1,5$ mg/kg/día). A las 10 semanas no se observaron diferencias significativas en la reducción de la puntuación total de la ADHDRS. En el segundo ($n=1326$ de 6 a 12 años)¹², recibieron durante 3 semanas metilfenidato de liberación sostenida (20-40 mg) y atomoxetina ($\leq 1,5$ mg/kg/día). En este caso la mejora con metilfenidato fue superior (-20,24 frente a -16).

Adicionalmente en un ensayo doble ciego y controlado con placebo de 9 meses se valoró la eficacia de atomoxetina a largo plazo (n=416 de 6 a 15 años)¹³. Se administró en dos tomas una dosis media de 1,5 mg/kg/día dos veces al día o placebo a pacientes que habían respondido positivamente al tratamiento con atomoxetina en un ensayo previo abierto de 12 semanas. La variable principal fue la prevención de recaídas y atomoxetina demostró ser superior a placebo (22,3% de recaídas frente al 37,9% del grupo placebo).

EFFECTOS ADVERSOS¹

Las reacciones adversas más frecuentes en niños fueron dolor abdominal y disminución del apetito seguidas de náuseas, vómitos, fatiga, mareos y cambios de humor. En adultos fueron fundamentalmente de tipo gastrointestinal o genitourinario –dificultad para iniciar la micción o retención urinaria–.

Otros efectos adversos menos frecuentes fueron incrementos de la tensión arterial y de la frecuencia cardiaca.

Durante su comercialización se han comunicado otros efectos adversos como convulsiones, prolongación del intervalo QT y alteración de la función hepática.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES¹

Atomoxetina está contraindicada en caso de hipersensibilidad conocida al producto o a alguno de sus componentes. Así mismo, no debe emplearse con IMAO, ambos tratamientos deben separarse como mínimo 2 semanas. Tampoco debe usarse en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, por el riesgo comunicado de midriasis.

Se debe vigilar y controlar la posible aparición o empeoramiento de actitudes suicidas, hostilidad o de labilidad emocional. Así como el crecimiento -peso y altura-.

El tratamiento debe interrumpirse si aparece ictericia o daño hepático.

Se deben adoptar precauciones y vigilar a los pacientes que presenten prolongación del intervalo QT, hipertensión, enfermedad cardio o cerebrovascular o historia previa de convulsiones.

INTERACCIONES²

Atomoxetina interacciona con los IMAO, con los que está contraindicada, y con los inhibidores del CYP2D6 (fluoxetina, paroxetina, terbinafina) que provocan el incremento de las concentraciones plasmáticas de atomoxetina.

Debe emplearse con precaución con agentes presores (dobutamina y dopamina) y con salbutamol u otros agonistas β2 con los que puede potenciar sus efectos sobre el sistema cardiovascular.

Los fármacos que afectan a la noradrenalina (imipramina, venlafaxina, mirtazapina o descongestivos como fenilefrina y o pseudoefedrina) pueden provocar un efecto sinérgico.

CONCLUSIONES

- Atomoxetina es el primer simpaticomimético no estimulante (inhibidor de la recaptación de noradrenalina) que se autoriza para el tratamiento de TDAH.

- Su eficacia y seguridad se han establecido en diversos ensayos a corto plazo frente a placebo, pero no contamos con datos más allá de 9 meses y en niños menores de 6 años.

- La información disponible es insuficiente para poder confirmar que la eficacia y seguridad de atomoxetina es comparable con metilfenidato. Los resultados son contradictorios y se deben interpretar con precaución, teniendo en cuenta el diseño de los estudios que los avalan.

- No obstante, atomoxetina puede ser una alternativa en pacientes que no pueden tomar psicoestimulantes por presentar una historia previa de abuso de drogas (salvo alcohol) o por estar contraindicados o provocar reacciones adversas. No se ha estudiado con los que no responden al tratamiento con psicoestimulantes.

- En estas circunstancias, el tratamiento con metilfenidato puede considerarse todavía de elección en la medida que tanto el perfil de eficacia y seguridad están más establecidos. Atomoxetina no supone una mejora en términos de eficacia clínica y seguridad sobre la terapia actual. La falta de información a largo plazo condiciona su posicionamiento.

| Principio Activo | Especialidades | Presentaciones | | PVP (€) |
|------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| Atomoxetina | Strattera® | 10 mg | 28 cáp | 30,36 121,45 |
| | | 18 mg | 7 cáp 28 cáp | 30,36 121,45 |
| | | 25 mg | 7 cáp 28 cáp | 30,36 121,45 |
| | | 40 mg | 7 cáp 28 cáp | 30,36 121,45 |
| | | 60 mg | 28 cáp | 124,57 |

NOTAS Y BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica o Resumen de las características STRATTERA®. Medicamentos autorizados en España (uso humano). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en URL: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=67661&formato=pdf&formulario=FICHAS>.
2. 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;24:30-5.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Methylphenidate, atomoxetine and dexamfetamine for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. Review of Technology Appraisal 13. Technology Appraisal 98. London. 2006. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA098guidance.pdf>
4. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Assessment report: Attention deficit hyperactivity disorder - methylphenidate, atomoxetine and dexamfetamine (review). London 2005. Disponible en URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/ADHD_assessment_report.pdf
5. King S, Griffin S, Hodges Z, Weatherly H, Asseburg C, Richardson G, et al. A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. Health Technol Assess 2006;10(23). Disponible en URL: <http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/fullmono/mon1023.pdf>
6. Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, Spencer T. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. Pediatrics. 2001;108:E83.

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;159:1896-901.
8. Kelsey D, Sumner C, 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 behaviour: a double-blind, placebo controlled trial. Pediatrics 2004;114:e1-8.
9. Spencer T, Heiligenstein JH, Biederman J, Faries DE, Kratochvil C, Conners CK, Potter WZ. 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.
10. 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;44:647-55
11. 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;41:776-84.
12. Kemner JE, Starr HL, Ciccone PE, Hooper-Wood CG, Crockett S. Outcomes of OROS methylphenidate compared with atomoxetine in children with ADHD: a multicenter, randomized, prospective study. Adv ther.2005;22:498-512.
13. 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, doubleblind, placebo-controlled study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004;43:896-904.

Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Comisión de Uso Racional del Medicamento

Bueno Horcajadas, A., Carrión Horcajadas, J.L., Fernández García, S., Iniesta López, Mª G., López Cuevas, I., Martín Hurtado, A., Mora Morera, S., Muñoz Martínez, M.V., Rodríguez Clavero, A., Sarriá González, F.E., Serna Juan, S., Val Carrascón, Mª I. y Vergara Martín, J.
C/ General Polavieja, 47 – 52005 Melilla Tels. 952674975 – 76.



EDITA: © INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA
Subdirección General de Gestión Económica y Recursos Humanos
Servicio de Recursos Documentales y Apoyo Institucional
Alcalá, 56 – 28071 Madrid
Catálogo General de Publicaciones Oficiales: <http://www.060.es>
DEPÓSITO LEGAL: M-2387-2008 • ISSN: 1888-4598 • NIPO: 356-07-004-6